

Frederic Klaus-Christian Becker

Dr. med.

## **Schaden-Nutzen-Analyse der Nachsorge kolorektaler Adenome nach Koloskopie**

Geboren am 15.05.1978 in Gifhorn

Reifeprüfung am 24.06.1997

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1998 bis SS 2004

Physikum am 30.08.2000 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, 3. Tertial in Luzern (Schweiz)

Staatsexamen am 08.12.04 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. U. Mansmann

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Todesursache aller Menschen in Deutschland, die an einem Karzinom versterben. Einige, die ein kolorektales Karzinom entwickeln, gehören zu klinisch identifizierbaren Hochrisikogruppen mit hereditären polypösen und nicht polypösen Syndromen. Die Mehrheit aller Patienten gehört jedoch nicht diesen Gruppen an. Für diese Patienten gibt es Empfehlungen für Screeninguntersuchungen, um die frühzeitige Diagnose eines kolorektalen Karzinoms zu stellen, und um seine Vorläufer, die Adenome, zu entdecken und zu entfernen. Patienten, in denen ein Adenom gefunden wurde, wird eine Nachsorge mit dem Koloskop empfohlen, um weitere metachrone Adenome gegebenenfalls zu entdecken und zu entfernen. In einigen Studien wurde versucht, innerhalb dieser Populationen, Risikogruppen zu identifizieren, die nach unterschiedlichen Intervallen nachgesorgt werden. In einer Schaden-Nutzen-Analyse wurde mit einem Markov-Modell die Empfehlung der amerikanischen nationalen Polypenstudie (NPS) mit Empfehlungen, die sich aus der Population des Erlanger Registers kolorektale Polypen ergeben haben, verglichen.

Hierzu wurde ein 165 Stadien Markov-Modell entwickelt und die Reduktion der kumulativen Inzidenz des Karzinoms, der Toten durch das Karzinom und die gewonnene Lebenszeit durch die Nachsorge, den Komplikationen Blutung, Perforation und Tod gegenübergestellt nach einem Nachsorgezeitraum von 30 Jahren gegenübergestellt.

Informationen wurden aus Metaanalysen einer Medline-Recherche, dem Erlanger Register kolorektaler Polypen, der Studiengruppe kolorektales Karzinom und dem statistischen Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland gewonnen.

In einer ersten Analyse wurden zeitliche homogene Übergangswahrscheinlichkeiten angenommen. Hierbei zeigte sich für die natürliche Pathogenese (ohne Nachsorge) ein großer Unterschied nach der Simulation der amerikanischen und der deutschen Empfehlung.

Um diesem Problem zu begegnen, wurde erstmals eine zeitlich inhomogene Übergangswahrscheinlichkeit geschätzt. Für diese Simulation stimmten die Ergebnisse in großem Maße für die natürliche Pathogenese überein.

Die Reduktion für den Tod durch das kolorektale Karzinom für die Simulation nach Empfehlung der Erlanger Definition war ebenso wie die gewonnene Lebenszeit größer. Jedoch waren mehr Koloskopien nötig um einen Toten durch das kolorektalen Karzinom zu verhindern.

In Sensitivitätsanalysen wurde die Stabilität der Ergebnisse geprüft.

Weil die Kinetik für kolorektale Adenome immer noch sehr ungewiß ist, wurde ein großes Intervall für die Sensitivitätsanalyse gewählt. Die Reduktion und die gewonnene Lebenszeit waren weiterhin für die Empfehlung, die aus Daten des Erlanger Registers kolorektaler Polypen gewonnen wurde, sowohl bei maximaler als auch bei minimaler Übergangswahrscheinlichkeit größer. Bei einer minimalen Annahme für diese Übergangswahrscheinlichkeit wurden immer noch mehr Patienten gerettet als durch die Koloskopie starben.

Dieses Verhältnis wurde auch nicht in einer zweiten Sensitivitätsanalyse verändert, in der maximale Wahrscheinlichkeiten, eine Komplikation zu erleiden, angenommen wurden.

Auch die Häufigkeit der Subpopulation erwies sich als unsensitiver Parameter.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde eine pessimistische Analyse der Patientencompliance nach Annahme einer exponentiellen Abnahme nach initialer Adenomektomie durchgeführt, um nicht nur die Effektivität, sondern auch die Effizienz beider Simulationen zu untersuchen. Auch in dieser Analyse waren die Reduktion und die gewonnene Lebenszeit für die Empfehlung des Erlanger Registers kolorektaler Polypen größer. In dieser Simulation war sogar die Anzahl der benötigten Koloskopien, um einen Toten durch das Karzinom zu verhindern geringer als für die amerikanische Empfehlung.

Es zeigte sich, dass die Empfehlungen des Erlanger Registers kolorektaler Polypen zu einer größeren Reduktion des Risikos, am kolorektalen Karzinom zu versterben, führen als die Empfehlungen nach der amerikanischen Polypenstudie. Dies liegt vor allem daran dass wesentlich mehr Patienten nach der Erlanger Empfehlung in der Hochrisikogruppe sind als nach der amerikanischen Empfehlung.

Gründe für die verschiedenen Definitionen der Risikogruppen und Nachsorgeintervalle beider Empfehlungen sind unterschiedliche Epidemiologie, Design der Datenerhebung und Auswertung.

Es ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um die Ergebnisse einer Simulation mit etlichen Annahmen handelt.

Evidentere Ergebnisse sind nach Durchführung weitere Studien, systematischer Reviews und Metaanalysen zu erwarten.