

Aus der zentralen interdisziplinären Endoskopie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
(Leiter: Prof. Dr. med. Georg Kähler)

Randomisierter Vergleich der STEP- Technik zur Standardtechnik bei
der Abtragung kolorektaler Adenome bezüglich der Rezidivhäufigkeit

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Susanne Mack

Karlsruhe
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Georg Kähler

Meinen Eltern Werner und Katja Drescher sowie
meinem Ehemann Christoph Mack gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Das Kolonkarzinom	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Allgemeine Primärprävention in Deutschland	6
1.1.3 Einflussfaktoren für das Auftreten von Kolonkarzinomen	7
1.1.4 Adenom- Karzinomsequenz	11
1.1.5 Gesundheitsökonomischer Gesichtspunkt zum Beginn der Prävention durch Koloskopie.....	14
1.1.6 Präventionsmaßnahme Koloskopie	15
1.1.7 Nachsorgeempfehlungen.....	19
1.2 STEP I- Studie.....	21
1.3 STEP II- Studie.....	21
2 FRAGESTELLUNG.....	24
3 MATERIAL UND METHODEN	25
3.1 Studiendesign.....	25
3.2 Charakteristika des Patientenkollektivs	26
3.3 Untersuchung.....	27
3.4 Datendokumentation	27
3.5 Statistische Analyse	32
4 ERGEBNISSE.....	33
4.1 Vergleichbarkeit der Kollektive	33
4.1.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der Kollektive.....	33

4.1.2	Demographische Vergleichbarkeit der Kollektive 2006, 2009 und der STEP II- Studie.....	36
4.1.3	Vergleichbarkeit der Kollektive bezüglich medizinischer Sachverhalte	37
4.2	Bias-Theorie durch Lernkurve der Untersucher im Rahmen der STEP II- Studie	49
4.2.1	Abtragungsstatus und -teile	50
4.2.2	Interventionelle und postinterventionelle Komplikationen	51
4.2.3	Rate der postinterventionellen Komplikationen.....	51
4.2.4	Anzahl aller entfernter und nicht entfernter Läsionen	51
4.2.5	Häufigkeit von Residuen und Lokalrezidiventstehung	52
4.2.6	Adenombergung	52
4.3	Rezidivaufreten.....	53
4.3.1	Demographische Faktoren	53
4.3.2	Läsionscharakteristika als potentielle Einflussfaktoren	54
5	DISKUSSION	63
5.1	Diskussion zur Vergleichbarkeit der Patientenkollektive.....	63
5.2	Diskussion der Ergebnisse der Bias- Theorie durch Lernkurve der Untersucher	66
5.3	Diskussion der Ergebnisse der Lokalrezidivraten nach Anwendung von HydroJet bzw. „inject and snare“ Technik	69
5.4	Ein Wort zur Patientencompliance und abschließender Appell	73
6	ANHANG	76
6.1	Anschreiben an die Patienten und Hausärzte.....	76
6.1.1	Erstes Anschreiben an Hausärzte	76
6.1.1.1	Beigefügte Patientenübersicht zu jeweiligen Arztanschreiben	77
6.1.2	Zweites Anschreiben an die Hausärzte	78
6.1.3	Erstes Anschreiben an die Patienten.....	79
6.1.3.1	Anhang zu jeweiligen Patientenanschreiben.....	80
6.1.4	Zweites Anschreiben an Patienten ohne intervallgerecht stattgefundenener Nachsorge	81
6.2	Studienantrag zur STEP II Studie.....	82
6.3	Ethikvotum der STEP II Studie	87
6.4	Patienteninformation STEP II Studie	90

6.5 Patienteneinverständniserklärung zur STEP II Studie	92
6.6 Einverständniserklärung der Patienten zur Datenübermittlung.....	93
6.7 Prüfplan STEPII Studie.....	95
6.8 Studienregistrierung	96
7 TABELLARISCHER ANHANG	97
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	101
9 LEBENSLAUF	116
10 DANKSAGUNG	117

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

STEP	selective tissue elevation by pressure
APC	Argon plasma coagulation
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
HIEN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
NIEN	Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie
TEM	Transanale endoskopische Mikrochirurgie
TAMIS	Transanal Minimally Invasive Surgery
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer = Lynch-Syndrom
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
APC	adenomatous polyposis coli- Gen
Wnt	Sogenannter Wnt- Signalweg, 19 verschiedene Wnt Gene bisher bekannt. Diese Wnt Gene setzen sich dem Wingless-Gentyp und dem Int-1-Gentyp zusammen.
DAILY	Disability-adjusted life years, Konzept zur Erfassung von Mortalität und Beeinträchtigung des Lebens durch Beschwerden (z.B. durch Krankheit)

1 EINLEITUNG

1.1 Das Kolonkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Kolonkarzinom war nach Angaben des Robert Koch Instituts bis zum Jahr 2011 bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland [1]. Auch in den Folgejahren blieb dies so unverändert.

Eine Studie der WHO (world health organization) zeigte in Mitteleuropa bei Migranten geringere Kolonkarzinomraten als bei gebürtigen Mitteleuropäern [2].

Im Jahr 2011 erkrankten allein in Deutschland etwa 28.700 Frauen und 34.300 Männer an Darmkrebs. Dabei trat die Erkrankung bei über der Hälfte der Betroffenen jenseits des 70. Lebensjahrs auf [1]. Weltweit wurden 2008 1,2 Millionen Kolonkarzinome diagnostiziert sowie 600.000 kolonkarzinombedingte Todesfälle verzeichnet [3]. So rangiert diese Neoplasie global betrachtet auf Platz drei der häufigsten Tumore bei Männern und Platz zwei bei Frauen [3].

Sowohl in der altersstandardisierten Erkrankungshäufigkeit wie auch in der altersstandardisierten Sterberate zeigte sich ein leicht regredienter Trend sowohl bei den Frauen mit einem „Minus von 16,8% bei den Darmkrebstodesfällen zwischen 2001 und 2011“ [1] als auch bei den Männern [1, 5].

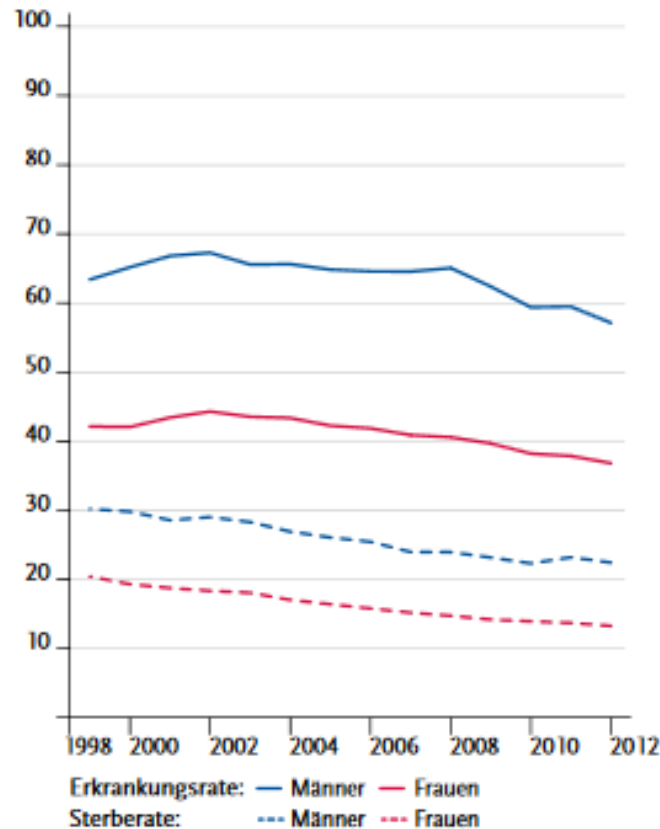


Abbildung 1: „Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C18 – C21, Deutschland 1999 – 2012 je 100.000 (Europastandard)“ [5]

Betrachtet man die absoluten Erkrankungs- und Sterbezahlen, zeigt sich jedoch kein Rückgang der Sterblichkeit, sondern ein Anstieg um 3,3% [1]. Dies ist durch den demographischen Wandel erklärbar. Denn in diesen Jahren konnte eine steigende Anzahl an Personen in der älteren männlichen Altersgruppe beobachtet werden als zuvor.

So gab es beispielsweise im Jahr 2012 eine Inzidenz von 28.490 Frauen und 33.740 Männern. Jedoch starben trotz hoher Inzidenz nur 13.772 Männer und 12.200 Frauen am Kolonkarzinom.

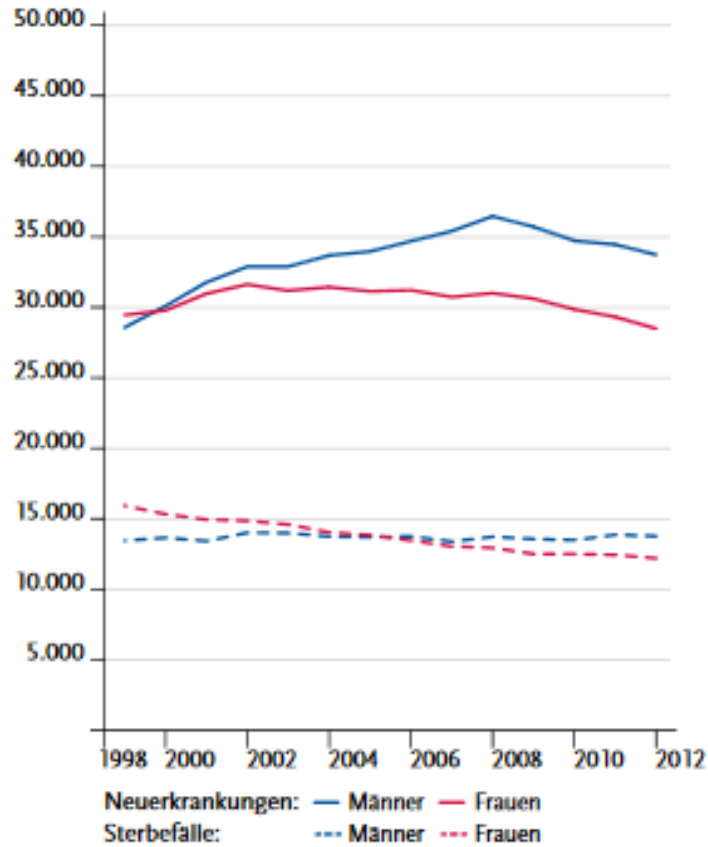


Abbildung 2: „Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C18 – C21, Deutschland 1999 – 2012“ [5]

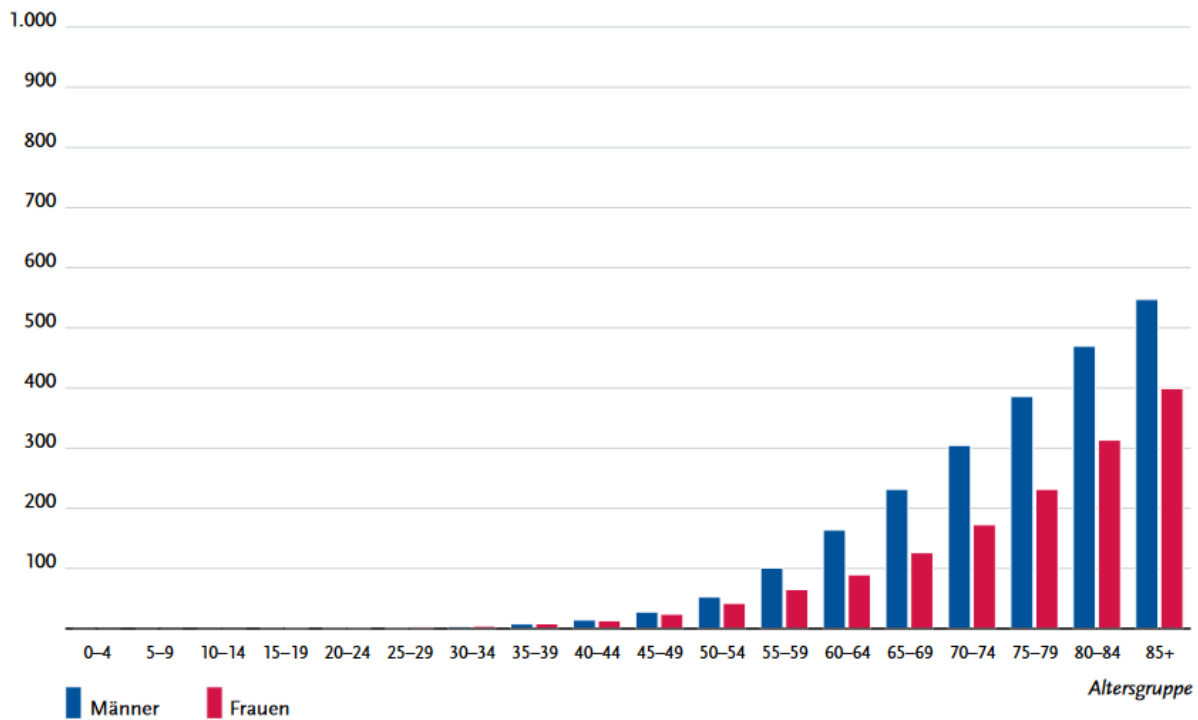


Abbildung 3: „Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C18 – C21, Deutschland 2011 – 2012 je 100.000“ [5]

Die 5-Jahres-Prävalenz betrug im Jahr 2012 116.200 bei den Männern und 97.200 bei den Frauen [6]. Im Jahr 2015 lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate über alle Stadien und Geschlechter bei 64% [1].

Erwartungsgemäß steigt mit höherem Alter die Rate der Inzidenzen des Kolonkarzinoms stetig [6]. So sind Erkrankungen vor dem 55. Lebensjahr, also dem Zeitpunkt, ab dem in Deutschland Anspruch auf die erste Vorsorgekoloskopie besteht [6-8], eher selten [6]. Zwischen dem 55. und dem 60. Lebensjahr zeigte sich in Studien jedoch fast eine Verdoppelung des relativen Risikos in Bezug auf das Vorhandensein einer kolorektalen Neoplasie oder von Adenomen [9].

Eine Übersicht über die epidemiologischen Maßzahlen in Deutschland aus dem Bericht zu „Krebs in Deutschland 2011/2012“ zeigt Abbildung 4.

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	34.460	29.330	33.740	28.490	33.400	27.600
rohe Erkrankungsrate ¹	88,0	71,4	85,8	69,3	83,5	66,6
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	59,5	37,9	57,1	36,8	52,7	33,9
mittleres Erkrankungsalter ³	71	75	72	75		
Sterbefälle	13.863	12.439	13.772	12.200		
rohe Sterberate ¹	35,4	30,3	35,0	29,7		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	23,2	13,7	22,4	13,3		
5-Jahres-Prävalenz	117.700	98.800	116.200	97.200		
	<i>nach 5 Jahren</i>		<i>nach 10 Jahren</i>			
absolute Überlebensrate (2011–2012) ⁴	52 (50–55)	52 (49–56)	38 (35–42)	40 (37–44)		
relative Überlebensrate (2011–2012) ⁴	63 (60–66)	63 (58–68)	58 (55–61)	61 (54–70)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 4: „Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C18–C21“ [9]

Nicht nur das Alter und die individuellen biologischen Gegebenheiten zeigen Einfluss auf das Vorkommen des Kolonkarzinoms, auch bundeslandspezifisch zeigt sich hier ein Unterschied. Hierbei ist bei Männern das Erkrankungsrisiko in Norddeutschland höher als im Süden, bei Frauen ist die Inzidenz im Westen höher als im Osten [10]. Dies könnte mit dem regional unterschiedlichen Lebensstil in Zusammenhang gebracht werden [4].

1.1.2 Allgemeine Primärprävention in Deutschland

Laut S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ ist eine erste Vorsorgekoloskopie bereits ab dem 50. Lebensjahr indiziert [11]. Ab diesem Alter wird in Deutschland ein Test auf okkultes Blut im Stuhl als Früherkennungsmarker angewandt [8]. Hierbei gibt es verschiedene Arten von Tests: chemische Okkultbluttests mit Guajak und immunologische Okkultbluttests. Es wurde jedoch gezeigt, dass die Detektionsrate bezüglich Sensitivität und vor allem Spezifität der immunologischen Tests weit zuverlässiger sind [12].

Diese nicht invasiven Tests sind bezüglich ihrer Sensitivitäts- und Spezifitätsrate geringer als eine Koloskopie [13]. Jedoch gibt es hierbei auch keine Komplikationen wie beispielsweise Nachblutungen oder Perforationen, die es bei einer Koloskopie geben kann [13]. Die Komplikationsrate der Koloskopien, die gemäß der Vorsorgeempfehlungen erfolgen, liegen jedoch im einstelligen Promillebereich [14, 15].

Sinnvoller Weise erübrigt sich die Testung auf okkultes Blut im Stuhl bei Personen, welche an einer Vorsorgekoloskopie teilnehmen. Sollte aber eine Vorsorgekoloskopie abgelehnt werden, wird leitliniengemäß jedoch eine jährliche Stuhltestung auf okkultes Blut empfohlen [11].

Der Stellenwert der Vorsorgekoloskopie ist jedoch eindeutig zu betonen. Studien konnten eine signifikant reduzierte Mortalität des kolorektalen Karzinoms beweisen, wenn sich die Patienten im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung und nicht erst bei Beschwerden koloskopieren ließen [17]. Ursache hierfür ist unter anderem, dass im Rahmen dieser Primär- und Sekundärprävention Adenome und Karzinome in früheren Stadien erkannt werden, wodurch sich auch die Notwendigkeit und Art der Therapie an ein früheres Stadium anpassen kann [18,19]. Da in einigen Studien circa die Hälfte der Patienten mit proximalen Neoplasien keine distalen Adenome aufwiesen, wären bei diesen Patienten mit einer alleinigen Sigmoidoskopie die Neoplasien nicht detektiert worden [20]. Deshalb ist für eine sichere Vorsorgeuntersuchung eine vollständige Koloskopie anzustreben [21].

Gemäß der aktuell gültigen S3- Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ sollte bei einer unauffälligen Koloskopie alle 10 Jahre eine erneute Nachsorgeuntersuchung

durchgeführt werden, soweit die voraussichtliche Lebenserwartung eine potentielle Karzinomentwicklung gemäß der Adenom- Karzinomsequenz erwarten lässt [11].

Zur Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Aussage der Koloskopie sind entsprechende Qualitätsstandards erforderlich. Hierzu gibt es entsprechende Auflagen in Deutschland [22].

Ein wichtiger Faktor ist vor allem der Untersucher selbst. Daher gilt hier die Auflage, dass diese Person Facharzt für Innere Medizin sein muss und die Schwerpunktbezeichnung „Gastroenterologe“ führt, oder über die Fachkunde „Sigmoido-Koloskopie in der Inneren Medizin“ verfügen muss [22]. Ebenso können auch Fachärzte für Chirurgie Koloskopien durchführen, soweit sie gemäß ihres Weiterbildungsstandes hierzu ermächtigt sind [22]. Somit wird auch eine hohe Fallzahl pro Untersucher und Jahr garantiert.

1.1.3 Einflussfaktoren für das Auftreten von Kolonkarzinomen

Zahlreiche Faktoren wurden unter den Verdacht gestellt, das Auftreten des Kolonkarzinoms zu begünstigen oder zu verhindern. Einigen hiervon konnte ihr protektiver Einfluss oder das Potential als Risikofaktor nachgewiesen werden [6, 23].

1.1.3.1 Risikofaktoren

Das größte Risiko zur Entstehung eines kolorektalen Karzinoms geht laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2015 von Adipositas und Tabakkonsum aus [6]. Doch auch Bewegungsmangel, Alkohol- und hier besonders Bierkonsum sowie ein erhöhter Hüftumfang im Sinne einer Adipositas konnten als Risikofaktoren nachgewiesen werden [24-28].

Aktuell wird angenommen, dass über einen erhöhten Insulinbedarf bei Bewegungsmangel und daraus resultierender Adipositas mehr Insulin gebildet wird und durch dieses und den Insulin-like-growth-factor die Karzinogenese begünstigt wird. Des Weiteren wird über den Insulinmetabolismus auch eine Inflammation begünstigt, welche wiederum durch Zelldegeneration und insbesondere im Bereich der DNA zur erhöhten Neoplasierate führen kann [29]. Regelmäßige Bewegung, auch

moderate Bewegung wie spazieren an mindestens fünf Tagen in der Woche, hat dabei besonders bezüglich großer und fortgeschrittener Adenome einen geschlechtsunabhängigen, protektiven Effekt [25,26,30,31].

Auch die Ernährungsgewohnheiten spielen eine große Rolle: Es konnte mit einer odds ratio von 0,3 ein synergistischer Effekt von hoher Ballaststoff- und Wasserzufuhr gegenüber einer geringen Zufuhr nachgewiesen werden [23].

Die Aufnahme von mindestens 30g Ballaststoff pro Tag zeigte einen protektiven Effekt [11, 32, 33]. Es zeigte sich dabei vor allem für Männer ein erhöhter Benefit bei der täglichen Supplementierung mit Ballaststoffen in der Nahrung [34]. Auch die Substitution von *Lactobacillus casei* [35] in Lebensmitteln oder die direkte Aufnahme von entsprechenden Milchprodukten zeigte eine Risikoreduktion bei der Entstehung und dem Schweregrad eines Kolonkarzinoms. Zahlreichen weiteren Substanzen wie diversen Medikamenten, Mikronährstoffen oder anderen Lebensmitteln wie Kaffee oder Tee konnte bisher kein signifikanter präventiver Effekt bezüglich des kolorektalen Karzinoms nachgewiesen werden [11].

Daher werden gezielte Förderung der Bewegung und entsprechender Ernährung als sinnvolle Präventionsmaßnahme der Bevölkerung im Hinblick auf das kolorektale Karzinom erachtet [36].

Auch können die Risikofaktoren miteinander interferieren, weshalb es dadurch oftmals zu synergistischen Effekten im Patienten kommt.

Des Weiteren hat auch die Hautfarbe Einfluss auf das Auftreten von kolorektalen Karzinomen: Besonders die weiße Bevölkerung weist hierbei gehäuft Adenome auf [27].

Doch auch weitere genetische Einflüsse können in der Pathogenese eine Rolle spielen. Beispielsweise seien hier zwei genetische Erkrankungen dargestellt:

Das HNPCC (hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom) beispielsweise, welches sich unter anderem durch eine hohe Penetranz von 80-90% auszeichnet und meist zu Neoplasien des Gastrointestinaltrakts führt, ist für 3-5% aller Kolonkarzinome verantwortlich [37]. Es besteht ein Lebenszeitrisiko der Patienten von

80% am kolorektalen Karzinom zu erkranken [38]. Hierbei spielen Mutationen, die zu funktionellen Störungen des mismatch- repairs der DNA führen, eine entscheidende Rolle. Die bekanntesten und bedeutendsten hiervon sind das MMR- Gen (mismatch repair gene), das MSH 2 Gen (mutS homolog 2 Gen), das MLH1 (mutLh homolog 1) Gen, das MSH6 (mutS homolog6), das PMS2 (postmeiotic segregation increased 2) und das PMS1 (postmeiotic segregation increased1) Gen. Doch wurden auch weitere Gene gefunden, die diesen Reparaturmechanismus der DNA stören [37]. Zur Vorevaluation, ob eine Testung auf ein HNPCC einen positiven Befund erbringen könnte, dienen die Amsterdam II-Kriterien sowie die überarbeiteten Bethesda-Kriterien [39–41].

Wie auch das HNPCC wird das familiäre adenomatöse Polyposis- Syndrom (=FAP-Syndrom) genetisch determiniert, doch erkranken die Patienten in der Regel früher und mit >100 kolorektalen Adenomen [39]. Hier wurde die molekulare Genese in der Keimbahnmutation des APC- Gens auf Chromosom 5q21 detektiert [39, 42]. Hierzulande geht man von einer Prävalenz von 1:10.000 Einwohnern aus [39], doch trotz dominantem Erbgang sind ein Viertel aller Neuerkrankungen auf Spontanmutationen rückführbar. Ohne Therapie entwickeln die betroffenen Patienten bis zum 40. Lebensjahr ein kolorektales Karzinom [42]. 1% aller kolorektalen Karzinome sind auf eine familiäre adenomatöse Polyposis zurückzuführen [39]. Da eine sehr hohe Entartungstendenz der vorliegenden Adenome ab dem 15. Lebensjahr besteht, wird bereits ab dem 12. Lebensjahr die erste Vorsorgekoloskopie indiziert. Seltener kommt jedoch auch die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis vor, die sich erst in der 5. Dekade mit weniger als 100 Adenomen manifestiert [39]. Bei der FAP sollte eine prophylaktische Proktokolektomie vor dem 20. Lebensjahr, doch möglichst erst nach der Pubertät durchgeführt werden [39].

Auch einige weitere Grunderkrankungen wie beispielsweise das Peutz-Jeghers-Syndrom [43] oder die Colitis ulcerosa erhöhen das Risiko für einen kolorektales Karzinom.

1.1.3.2 Protektive Faktoren

Zur nachweislichen Senkung des Risikos an einem Kolonkarzinom zu erkranken, sollten die unter 1.1.3.1 aufgezählten Risikofaktoren gemieden werden.

So sollte beispielsweise bei Adipositas eine Gewichtsreduktion angestrebt werden [6] sowie auf ausreichende Bewegung geachtet werden [24-26, 44].

Bei körperlich aktiveren Patienten konnte bereits bei moderater Ausdauerbewegung wie Spaziergehen an fünf Tagen in der Woche ein um bis zu 15% geringeres relatives Risiko bezüglich des Auftretens von Kolonpolypen nachgewiesen werden [25]. Es konnte eine Dosiswirkungskurve zwischen erhöhtem Aktivitätslevel und Reduktion des relativen Risikos bezüglich des kolorektalen Karzinoms in einigen Studien gefunden werden [45].

Des Weiteren ist die wohl wichtigste protektive Maßnahme eine Vorsorgekoloskopie ab dem 50. Lebensjahr mit folgenden Nachsorgekoloskopien im entsprechenden Zeitabstand, welcher sich nach Vorliegen von Adenomen und deren Histologie richtet [39].

Auch eine höhere Bildungsstufe erschien als protektiv [27].

Eindeutige Diättempfehlungen konnten bisher noch nicht gegeben werden. Doch zeigten sich eine Reduktion in der Aufnahme von rotem oder prozessiertem Fleisch und der Konsum von Gemüse und Obst als förderlich für die Protektion vor Adenomen [46]. Wie oben bereits beschrieben, erwies sich auch die Kombination aus hoher Wasseraufnahme und vielen Ballaststoffen als protektiv [23]. Da es laut der Leitlinie widersprüchliche Daten bezüglich der Wirksamkeit einer diätischen Maßnahme gibt, empfiehlt diese „dass zur Risikoreduktion eines Karzinoms die aktuellen Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung berücksichtigt werden sollten“ [11].

1.1.4 Adenom- Karzinomsequenz

Aus der weltweiten Verteilung des Kolonkarzinoms und den Tendenzen in gewissen Ländern zu größeren Adenomen entstand die Hypothese, dass es hierfür einen Grund geben müsse.

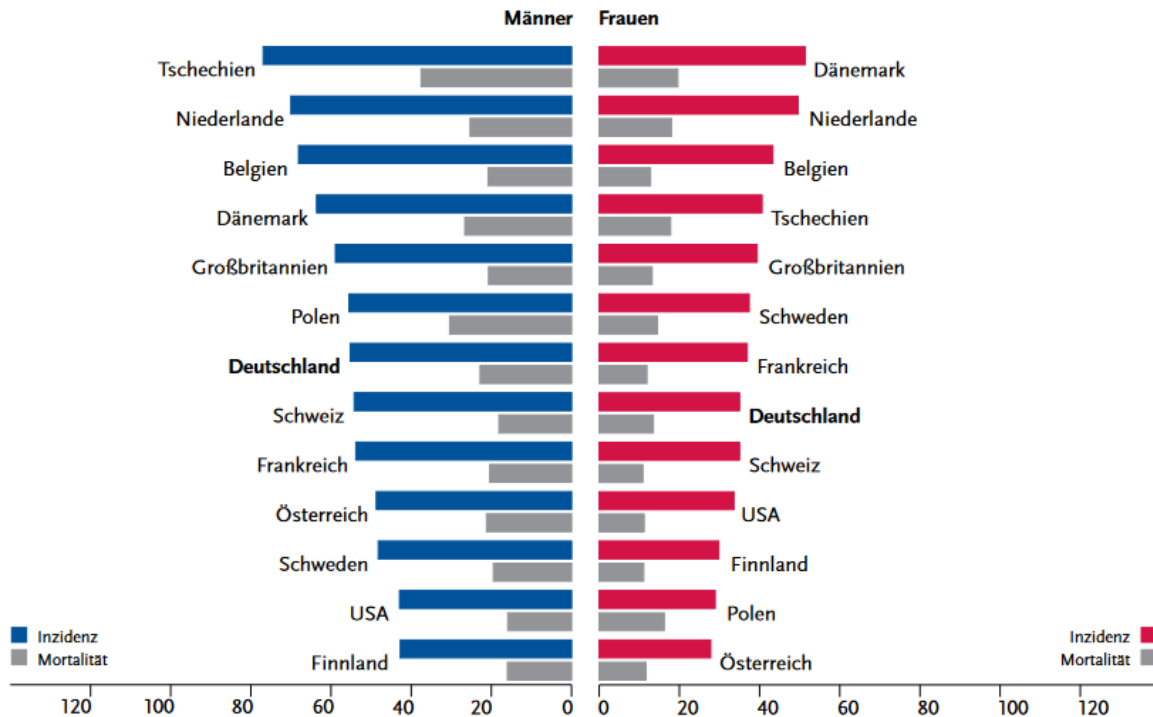


Abbildung 5: „Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten im internationalen Vergleich, nach Geschlecht, ICD-10 C18 – C21, Deutschland 2011 – 2012 oder letztes verfügbares Jahr (Einzelheiten und Datenquellen s- Anhang) je 100.000 (Europastandard)“ [43]

Der landesspezifische Inzidenzunterschied des Kolonkarzinoms wurde ursächlich auf ein Zusammenspiel histologischer und genetischer Faktoren begrenzt [50]. Im Jahr 1980 wurde die genetische Progression auf dem Weg zum Kolonkarzinom beschrieben: Initial sei eine Transformation des Epithels zum Adenom zu verzeichnen. Dieser Prozess schreite kontinuierlich zum Karzinom fort und finalisiere sich im metastasierenden invasiven Kolonkarzinom. 90-100% aller kolorektalen Karzinome entstehen so auf dem Boden eines Adenoms [39]. Es besteht eine Entartungsrate je nach Geschlecht und Alter zwischen 2,6% und 5,6% pro Jahr, wobei bei Frauen ein erhöhtes Risiko gegenüber Männern zu verzeichnen ist, wie in Abbildung 6 zu sehen ist [51].

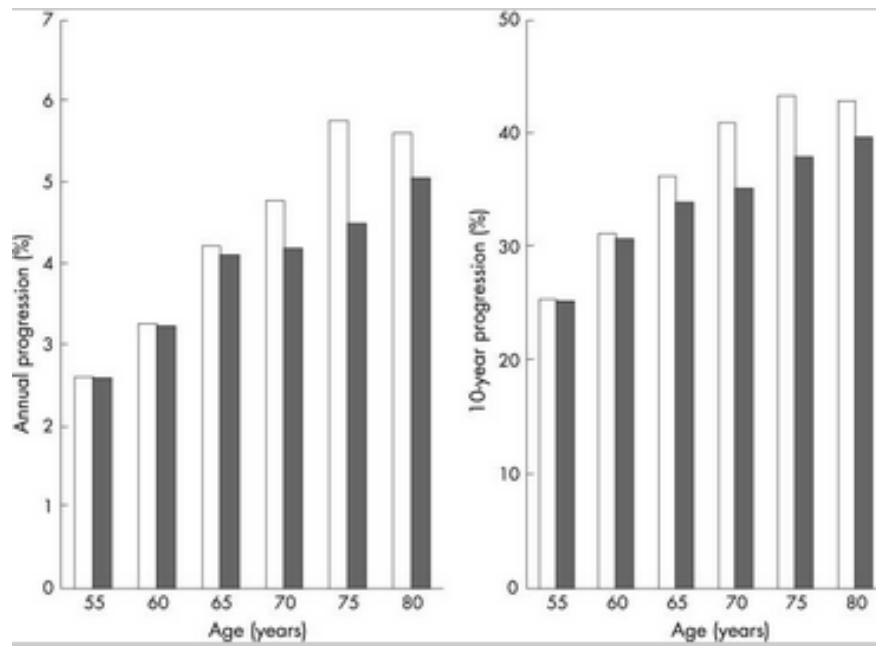


Abbildung 6: "Projected annual progression (left graph) and 10 year progression (right graph) of advanced adenomas to colorectal cancer according to sex and age in Germany. Women = left columns, men = right columns." [44]

Zum Verständnis der bisher analysierten epigenetischen und genetischen Pathways half vor allem die Analyse der erblich bedingten Kolonkarzinome, welche bereits im Kapitel 1.1.3.1 als Risikofaktoren aufgeführt wurde und die innerhalb kürzerer Zeitspannen die karzinombedingenden Faktoren präsentieren, welche bei den nicht hereditären Tumorformen mehrere Jahre in Anspruch nehmen.

Da es inzwischen eine Vielzahl von entdeckten Pathways gibt, werden nun im Folgenden nur einige wesentliche erläutert, um einen Einblick in diese Thematik zu geben.

Drei wesentliche Pfeiler in der genetischen Genese des Kolonkarzinoms sind folgende: die Mikrosatteliteninstabilität, der CIMP (CpG island methylator phenotype) Pathway und die chromosomale Instabilität, welche als die klassische Adenom- Karzinom Sequenz bekannt wurde (siehe Abbildung 7).

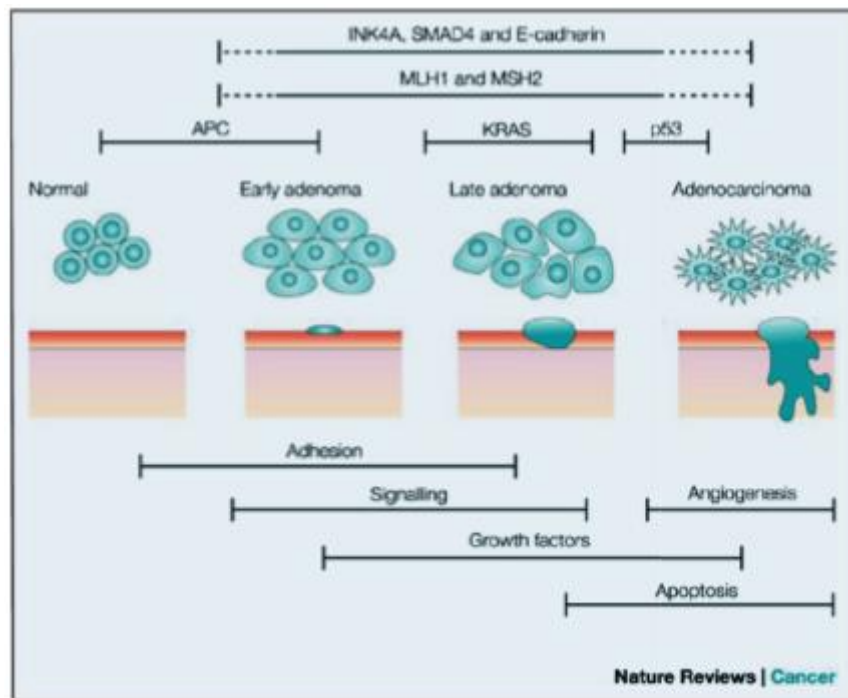


Abbildung 7: "Adenoma-carcinoma sequence." [3]

Innerhalb dieser Sequenz kommt es zur histologischen und genetischen neoplastischen Progression, welche über Aktivierung des Proto-Onkogens k-ras, den Verlust der Heterozygotensequenz des langen Chromosomenarmes von Chromosom 18 sowie Inaktivierung des p53 Pathways auf Chromosom 17q3 und APC (adenomatous polyposis coli) des Chromosoms 5q21 in ihrer Funktion als Tumorsuppressorgene genetisch detektierbar sind. Letztere Mutation scheint hierbei eine Schlüsselfunktion inne zu haben [52] und durch die Aktivierung des Wnt-Pathways unterbrochen zu werden. Hierdurch werden die mannigfaltigen Aufgaben des APC- Gens gestört und die filigranen Prozesse zwischen Apoptose, Migration, Adhäsion, Wachstum und Entwicklung der Zellen inklusive Mitoseprozessen gestört. So kann das inaktivierte APC- Gen keine Bindung zum β -catenin eingehen, wodurch dessen Konzentration im Zytoplasma steigt und es zum ungesteuerten Eintritt in den Nucleus kommen kann. Dort wird mit Hilfe des β -catenin nun unkontrolliert und ohne Feinregulation die Transkription des Erbguts aktiviert, wodurch das Fortschreiten zur Tumorzelle entsteht und auch das Immunsystem durch geschickte Interaktion in seiner Mutagenschutzfunktion umgangen wird. [53] Die einzelnen genetischen Angriffspunkte und wie in Kapitel 1.1.3.2 beschriebenen protektiven Faktoren sind in Abbildung 8 veranschaulicht.

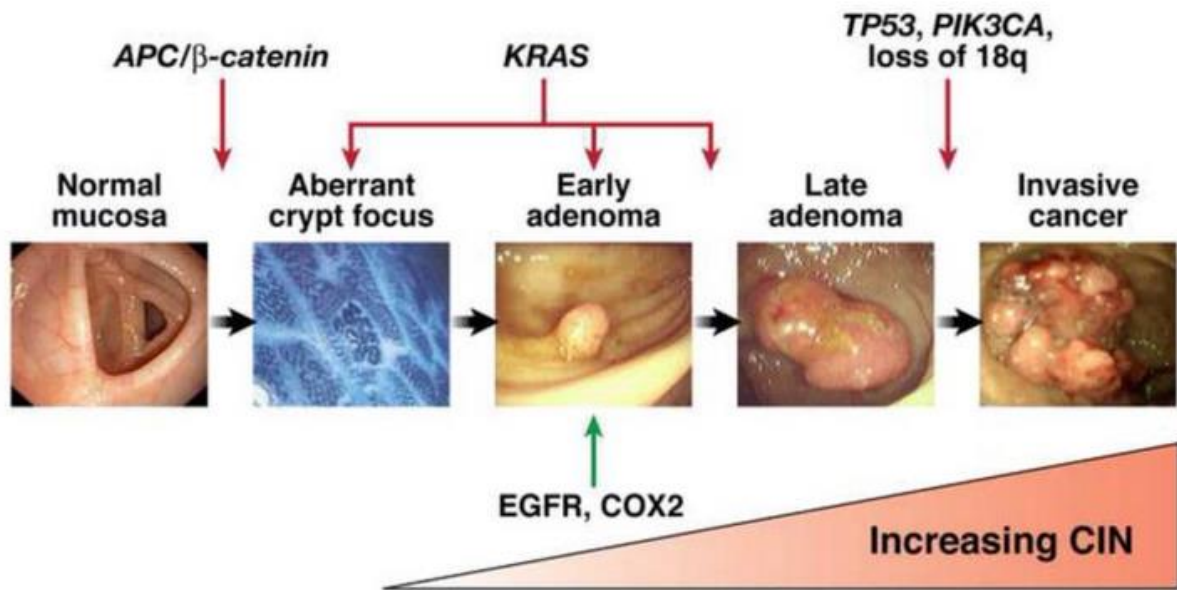


Abbildung 8: "Multistep genetic model of colorectal carcinogenesis" [46]

Aber auch zahlreiche weitere Gene wurden bereits identifiziert, die sich in der Genese der komplexen Transformation zum Karzinom niederschlagen [52]. Hier sind beispielsweise das TGFBR und PIK3CA aufzuführen.

Bisher ungeklärt ist jedoch noch das genaue Ursachen- Wirkungsprinzip: Verursacht die genetische Instabilität, die als Chromosomale Instabilität und Mikrosatelliteninstabilitäten in Adenomen auffindbar ist, die Adenom-Karzinomsequenz oder sind die epigenetischen Änderungen eine definierte Abfolge auf dem Weg zum Karzinom [3]?

1.1.5 Gesundheitsökonomischer Gesichtspunkt zum Beginn der Prävention durch Koloskopie

Auch zu erwähnen ist sicherlich die Diskrepanz der in der aktuell gültigen Leitlinie empfohlenen koloskopischen Vorsorgeuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr [11] im Vergleich zu dem von den Krankenkassen bezahlten Startpunkt ab dem 55. Lebensjahr [57]. Zwar werden in den vorherigen fünf Jahren Stuhltests bezahlt und bei Verdacht auf Pathologien auch folgende Koloskopien, doch ist hier sicherlich auch ein ökonomischer Gesichtspunkt zu verzeichnen, da wie im Kapitel 1.1.1 Epidemiologie bereits beschrieben, in diesen Jahren noch geringere Fallzahlen an Kolonkarzinomen existieren [6].

1.1.6 Präventionsmaßnahme Koloskopie

Im Jahr 2002 wurde in Deutschland die Vorsorgekoloskopie in das Krebsfrüherkennungsprogramm aufgenommen. Dabei werden bei 20% aller hierzulande durchgeführten Koloskopien Adenome entdeckt und, soweit in gleicher Sitzung möglich, abgetragen. Hierbei konnte in einer Studie, die von 2003 bis 2005 die daraufhin durchgeführten Koloskopien untersuchte, eine hohe Rate an Frühkarzinomen detektiert werden, so dass dies als indirekter Hinweis auf die Senkung der Darmkrebsmortalität diene [70].

Zur Behandlung der aufgefundenen Adenome wird eine Polypektomie durchgeführt. Jedoch bleibt auch bei dieser Methode zuweilen ein Restrisiko im Sinne der Lokalrezidivbildung erhalten [71].

Die Empfehlungen zu den entsprechenden Nachsorgeintervallen und zur Indikation der Koloskopie werden dabei in Deutschland entsprechend der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ in Anpassung an den individuell vorliegenden Befund gegeben.

Einer Veröffentlichung des New England Journal of medicine zufolge konnte gezeigt werden, dass eine 53%-ige Mortalitätsreduktion durch Vorsorgekoloskopien möglich ist [72]. Auch weitere Studien zeigten eine Reduktion des Auftretens von kolorektalen Karzinomen von 60% innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zehn Jahren. Daher wird ausdrücklich zur Vorsorgekoloskopie geraten, auch wenn diese Präventionsmaßnahme im Vergleich zu weiteren bekannten Vorsorgeuntersuchungen durchaus invasiver und damit auch risikoreicher ist [73].

Trotzdem schützt die Koloskopie nicht mit absoluter Sicherheit vor dem Auftreten eines kolorektalen Karzinoms. In sieben bis neun von 1000 Fällen treten sogenannte Intervallkarzinome auf [11], die trotz sorgsam getroffener Nachsorgeempfehlung zwischen den einzelnen Vorsorgeuntersuchungen zum Auftreten eines kolorektalen Karzinoms führen. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass dabei auch Koloskopien gewertet werden, die aus unterschiedlichen Gründen beispielsweise nicht

vollständig, also bis zur Coecumeinsicht, durchgeführt werden konnten oder Adenome initial übersehen worden waren [74].

1.1.6.1 Interventionelle Maßnahmen

Während einer diagnostischen Koloskopie bietet sich die Chance, eine notwendige Therapie eines Adenoms sogleich vorzunehmen. Die dabei resezierten Adenome wurden bis vor einigen Jahren nach Yamada klassifiziert. Inzwischen hat sich aber die verfeinerte Paris-Klassifikation, die 2002 in einem interdisziplinären Konsensus gebildet wurde, mehrheitlich durchgesetzt [75].

Zur Polypenabtragung stehen verschiedene Techniken zur Verfügung:

- Mithilfe von Zangen und Schlingen können Polypektomien durchgeführt werden. Dies ist bei kleinen Befunden unter 1 cm Durchmesser möglich und bedarf zuweilen keiner submukösen Flüssigkeitsunterspritzung. Dabei sollte bis zu 5 mm eine Zangenabtragung und von 5-10 mm eine Schlingenresektion durchgeführt werden [76].
- Am häufigsten werden elektrochirurgische Resektionsverfahren wie bei der endoskopischen Mukosektomie oder der endoskopischen Submukosadisektion verwendet [77].

Bei gestielten oder sessilen Läsionen kann aufgrund der Form die Abtragung, unabhängig von der Größe des Polypen, mit einer Schlinge erfolgen. Sehr flache Läsionen hingegen sind deutlich schwieriger und riskanter abzutragen, weshalb hier vorzugsweise die submuköse Unterspritzung eingesetzt wird. Dies ist ein Verfahren, bei dem zuerst ein Flüssigkeitsgemisch in die Lamina submucosa injiziert wird, so dass eine Anhebung der Lamina mucosa zur Lamina muscularis erreicht wird. Damit wird der Resektionsabstand des gewonnenen Gewebes zur Muskulatur vergrößert, so dass hierdurch ein erhöhter Schutz vor Organperforation besteht. In der Regel besteht das eingebrachte Flüssigkeitskissen aus 1:100.000 verdünntem Adrenalin, jedoch kann auch eine reine Kochsalzlösung oder andere Flüssigkeiten verwendet werden. Die unterschiedlichen Flüssigkeitszusammensetzungen wurden bereits intensiv beforscht und verschiedene Flüssigkeitszusammensetzungen entwickelt, um unter anderem einen möglichst langanhaltenden Effekt bezüglich

der Ortsständigkeit der Flüssigkeiten und eine Erhöhung der Sicherheit zu erzielen [78-81]. Mittels 1%-iger Methylenblaulösung wird die eingebrachte Flüssigkeit gefärbt, so dass das infiltrierte Flüssigkeitskissen dem Untersucher makroskopisch in vivo gut abgrenzbar ist. Um die eigene Sicht während der Untersuchung nicht zu behindern, empfiehlt es sich, die Unterspritzung von proximal nach distal durchzuführen.

Bereits dieser „Lifting“- Prozess bietet wichtige Hinweise in Bezug auf die Invasivität der Läsion und für die bevorstehende Resektion. So ist bei Muscularis-propria-Invasion ein sogenanntes „negatives lift-off- sign“ zu sehen: die Läsion haftet bereits tiefer als das eingebrachte Wasserkissen reicht, so dass von einer Tumordinfiltration in die Lamina muscularis propria ausgegangen werden muss und es sich hiermit definitionsgemäß mindestens um ein T-2-Karzinom handelt. Dieser Zustand des negativen lift-off-sign kann allerdings auch bei Nachresektionen oder Rezidivabtragungen narbenbedingt sein. Da beim kolorektalen Karzinom die Therapie und Prognose essentiell von der Eindringtiefe abhängig ist [82], hat das lift-off-sign große Auswirkung auf das weitere Procedere.

Je nach Lage und Größe des Adenoms wird eine vollständige En-bloc-Resektion angestrebt. Dies ist laut Literatur in der Regel bei bis zu 20 mm Adenomdurchmesser und guter Lage möglich. Andernfalls greift man zur Piece-meal- EMR, bei der von distal nach proximal einzelne Stücke des Adenomkomplexes reseziert werden. Bei beiden Verfahren wird hierbei eine Schlinge um das angehobene Material gelegt, welche mittels Strom unter Zusammenzug der Schlinge das erkrankte Areal ausschneidet [76].

- Die Endoskopische Submukosadisektion (ESD) ermöglicht die Abtragung großer flacher Adenome, die mit Hilfe der EMR nur in Piece-meal- Technik reseziert werden könnten. Denn bei der Piece-meal- Abtragung zeigten sich erhöhte Lokalrezidivraten im Vergleich zur En-bloc- Resektion [83-85].

Eine weitere Möglichkeit die Rezidivrate bei unklarem Resektionsstatus zu minimieren, bietet die postinterventionelle Koagulation mittels APC (Argon plasma coagulation) [86].

Jedoch ergibt sich bei der ESD auch ein etwas erhöhtes Perforationsrisiko sowie eine zunächst insgesamt etwas höhere Komplikationsrate [11, 87].

Im Rektum gilt die ESD bei großflächigen, flachen Adenomen in ihrem Outcome der transanal endoskopischen Mikrochirurgie (TEM) ebenbürtig, ist hierbei aber geringer in der Invasivität [88, 89]. Jedoch ist die TEM lediglich im Rektum anwendbar. Die ESD ist zeitaufwändiger als die TEM und technisch anspruchsvoll [90-92], weshalb diese Technik nur an Zentren empfohlen wird.

Bei dieser Technik wird zunächst eine Koagulationsmarke um das zu resezierende Gebiet erzeugt. Anschließend erfolgt die Injektion des Flüssigkeitskissens wie oben beschrieben, so dass die Zirkumzision mit dem Nadelmesser entlang der zuvor erzeugten Randmarkierung erfolgt. Es folgt die vollständige Tumorsektion mit Hilfe der Diathermieschlinge [93].

Nach Bergung des Präparates wird dieses zur histologischen und gegebenenfalls molekulargenetischen Untersuchung in Formalin fixiert [76].

1.1.6.2 Unterschied STEP- Technik zur Nadelunterspritzung

Im Jahr 2007 wurde erstmals eine neue Technik durch ein neues Instrument zur Einbringung des oben genannten Flüssigkeitskissens vorgestellt: der HydroJet.

Konventionell wird eine Nadelunterspritzung durchgeführt, indem eine Injektion in das Gewebe vorgenommen wird. Hierbei ist eine Zellverschleppung maligner Zellen möglich.

Der HydroJet hingegen ist ein Wasserstrahldissektor, welcher mit Hilfe von Wasserdruck die Flüssigkeit einbringt. Diese diffundiert an den Ort des geringsten Widerstandes und sammelt sich zielgenau in der Submukosa [94]. Eine Zellverschleppung wird, so in der Theorie bisher, minimiert.

Nach einer erfolgreichen tierexperimentellen Studie wurde hierzu eine prospektive einarmige klinische Studie durchgeführt, welche eine Erleichterung der EMR mit Hilfe der STEP- Technik zeigte [94, 95]. Weiteres hierzu in den noch folgend aufgeführten Abschnitten 1.2 STEP I- Technik und 1.3 STEP II- Technik.

1.1.7 Nachsorgeempfehlungen

In der aktuellen S3- Leitlinie werden klare Empfehlungen bezüglich des Adenommanagements in Form der Nachsorge getroffen.

Nach unauffälliger Koloskopie, negativer Familienanamnese bezüglich des kolorektalen Karzinoms oder hyperplastischen Polypen <1 cm besteht kein erhöhtes Risiko, so dass die nächste Nachsorge nach zehn Jahren erfolgen kann.

Falls Adenome gefunden werden, sollte der Zeitpunkt der nächsten Nachsorgeuntersuchung in Abhängigkeit von Größe und Histologie festgelegt werden. Dabei sollten Patienten, in deren Untersuchung ein oder zwei neoplastische Adenome abgetragen wurden, nach circa fünf Jahren erneut koloskopiert werden. Bei Adenomen ab 1 cm Durchmesser sollten im Falle einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie die Kontrolle nach drei Jahren, bei einer hochgradig intraepithelialen Neoplasie nach einem Jahr erfolgen. Falls jedoch mehr als zehn Adenome entdeckt wurden, sollte auch im Falle des low-grade Befundes die Kontrollspiegelung nicht erst nach drei Jahren erfolgen, sondern je nach individuellem Befund und Familienanamnese zu einem vorherigen Zeitpunkt.

Auch der Abtragungsstatus spielt eine entscheidende Rolle: oben genannte Angaben gelten stets für eine histologisch gesicherte vollständige Abtragung. Falls dies histologisch nicht möglich ist, so wird eine erneute Kontrollkoloskopie nach 2-6 Monaten empfohlen [11]. Hierbei ist anzumerken, dass bei makroskopisch vollständiger Abtragung mit ausreichend dargestelltem Sicherheitsabstand das natürliche Wachstum nicht vernachlässigt werden kann. So könnte eine zu frühe Kontrollkoloskopie aufgrund des langsamen Adenomwachstums eventuell Patient und Untersucher in falscher Sicherheit wiegen und ein auftretendes Residuum erst in einer zweiten Kontrollkoloskopie, dann jedoch bereits in weiter fortgeschrittenem Stadium, entdeckt werden.

Auch bei Abtragung sessiler Adenome oder Resektion flacher, großer Adenome jeweils in Piece-meal-Technik wird eine Kontrolle nach zwei bis sechs Monaten empfohlen.

Nach einer unauffälligen Kontrollendoskopie gilt jedoch nach wie vor erhöhte Aufmerksamkeit, so dass die nächste Kontrollendoskopie bereits nach fünf Jahren erfolgen sollte.

Da besonders bei gemischten Schleimhautpolypen sowie traditionell oder sessilen serratierten Adenomen an sich ein erhöhtes Karzinomrisiko besteht, sollte nach einer Abtragung eines solchen bereits nach drei Jahren die nächste Kontrolluntersuchung erfolgen.

So kann man die Risikogruppen in hoch oder niedrig unterteilen. Dies ist in Tabelle 1 veranschaulicht.

Tabelle 1: Risikostratifizierung nach Polypektomie gemäß S-Leitlinie. Eigene Darstellung.

Low- risk Adenom- Situation (alle Kriterien müssen zutreffen)	High- risk Adenom- Situation (mindestens ein Kriterium muss zutreffen)
<ul style="list-style-type: none"> - Ein bis zwei Adenome - Größe stets < 1 cm - Nur niedriggradige intraepitheliale Neoplasien 	<ul style="list-style-type: none"> - Ab drei tubulären Adenomen - Mindestens ein Adenom ab 1 cm Größe oder größer - Adenom mit tubulo-villöser oder villöser Struktur - Mindestens ein Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie - Ab 10 Adenomen, unabhängig weiterer Faktoren - Abtragung mittels Piece-meal-Technik

Hieraus lässt sich ein Kontrollintervall für die low- risk Adenom- Situation von fünf Jahren und für die high- risk Adenom- Situation von drei Jahren ableiten, eine vollständige Polypektomie vorausgesetzt.

Im Falle einer familiären Belastung bezüglich kolorektaler Karzinome sollte jedoch das Nachsorgeintervall an die zugrunde liegende Erkrankung und diesbezüglicher Leitlinienempfehlungen angepasst werden.

1.2 STEP I- Studie

Der STEP II- Studie war zunächst eine Machbarkeitsstudie (STEP I) mit einem Kollektiv von 59 Patienten und 70 kolorektalen Adenomen der Parisklassifikation 0-IIa und 0-IIb sowie einer Adenommindestgröße von 12 Millimetern voraus gegangen.

Die STEP I- Studie zeigte dabei, dass eine Schlingenabtragung nach Unterspritzung der Läsion durch eine 0,1% Methylenblau- 0,9%Natriumchloridlösung unter 25 Bar Druck mittels HydroJet ohne weitere durch die STEP- Technik verursachte Risiken durchführbar war und in allen Fällen eine Elevation der Läsion erfolgreich durchgeführt werden konnte.

91% aller Adenome konnten in der Primäruntersuchung abgetragen werden, die durchschnittliche Adenomgröße lag bei 27 mm, das Adenommaximum lag bei 80 mm. Die Schlingenabtragung erfolgte mit den HF-Geräte-Einstellungen EndoCut, Effekt 3, 120W (Erbe ICC 200). Die Ergebnisse der Studie bezüglich interventioneller und postinterventioneller Komplikationen waren dabei vergleichbar mit konservativen Vorgehensweisen.

Aus der STEP I- Studie wurde geschlussfolgert, dass die STEP- Technik eine im Alltag anwendbare und sichere alternative Methode zur Nadelunterspritzung darstellen kann. Um die Vergleichbarkeit dieser beiden Methoden zu untersuchen, wurde die STEP II- Studie durchgeführt [99].

1.3 STEP II- Studie

Die STEP II- Studie wurde als monozentrische, prospektive, stratifizierte, randomisierte klinische Studie im Zeitraum vom 16. November 2007 bis zum 30. März 2012 durchgeführt.

Es wurden drei Kollektive zu je 60 geplanten Patienten innerhalb dieser Studie erfasst, welche zunächst in die Größengruppen 12-25 mm, 26-50 mm und größer als 50 mm unterteilt wurden. Innerhalb jeder dieser drei Gruppen wurde prospektiv eine Randomisation zur konventionellen Methode der Nadelunterspritzung oder zur Elevation via HydroJet durchgeführt.

Die Einschlusskriterien der STEP II- Studie waren wie folgt:

- flache Läsionen der Yamada I und/oder II Klassifikation (entsprechend der heute gebräuchlicheren Paris 0-IIa und 0-IIb)

- Mindestgröße der Läsionen von 12 mm
- Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten.

Die Ausschlusskriterien waren:

- bekannte Gerinnungsstörungen der Patienten (mit Cut-Off bei einer PTT von über 45 Sekunden, einem Quick von unter 65% und weniger als 50.000 Thrombozyten pro Mikroliter)
- eine nichtexistente Einwilligungsfähigkeit der Patienten.

Da in der dritten Läsions- Größengruppe aufgrund der geringen Patientenzahlen bis 2012 keine 60 Patienten eingeschlossen werden konnten und die Studie zur Auswertung der Ergebnisse abgeschlossen wurde, liegt die Gesamtzahl aller Patienten bei 158. Es wurden bei diesen 158 Patienten 160 Läsionen betrachtet.

Jedoch mussten zwei Patienten retrospektiv ausgeschlossen werden, da versehentlich ein Yamada III Polyp erfasst worden war sowie bei einem anderen Patienten aufgrund einer fehlenden Eintragung in die Randomisationsliste keine Aufnahme in die Studie erfolgte.

Primärer Endpunkt der Studie war zunächst die Dauer zwischen Beginn der Unterspritzung bis zum Abtragungsende inklusive der bedarfsweisen interventionellen Komplikationstherapie. Als sekundäre Endpunkte wurden die Rate der En-bloc-Resektionsraten, die Komplikationsrate, die Histopathologie der Adenome sowie ein im Rahmen eines telefonischen Follow-Up Gesprächs erhobener Fragenkatalog 14 Tage postinterventionell ausgewertet.

Nach Erhalt des positiven Ethikvotums am 30.10.2007 der Ethikkommission II wurde die Studie begonnen.

Es erfolgte die Registrierung der STEP II- Studie beim Deutschen Register Klinischer Studien mit der Studien DRKS-ID 00000397 und der Universal Trial Number (UTN) U1111-1114-7016 [99, 100].

Dieser Dissertation vorausgegangen ist eine 2015 erstellte Dissertation von Dr. med. Manuel von Boscamp, welche die genannten primären und sekundären Endpunkte der STEP II- Studie betrachtete sowie hiervon nochmals separiert den sogenannten

„Velocity-Index“ erfasste. Dieser Index beschreibt die Adenom- Resektionsfläche in Quadratmillimeter pro Interventionszeit [99].

Es konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass entsprechend der Randomisation die Gruppen bezüglich des Patientenalters, der Adenomgrößen, der Komplikationsraten und der Lokalisation der Läsionen im Kolon miteinander vergleichbar waren.

In der Auswertung der Studienergebnisse konnte im beschriebenen Velocity- Index ein signifikanter Unterschied zugunsten der HydroJet- Interventionsgruppe mit $p=0,01117$ festgestellt werden. Auch war eine signifikant erhöhte En-bloc- Rate in der Interventionsgruppe mit HydroJeteinsatz zu verzeichnen gewesen [99].

Auf diese Sachverhalte wird, da bereits erfasst und ausgewertet, im Weiteren dieser Arbeit nicht mehr explizit eingegangen.

2 FRAGESTELLUNG

In der prospektiv-randomisierten STEP II- Studie wurde festgestellt, dass im Studien-Arm (HydroJet-Anwendung) signifikant mehr En-bloc-Resektionen resp. weniger Piece-meal-Resektionen möglich waren als im Kontrollarm mit der traditionellen Unterspritzungstechnik.

Um zu prüfen, ob sich dieser Vorteil auch auf die Häufigkeit von Lokalrezidiven nach endoskopischer Adenomresektion auswirkt, sollen die Langzeitergebnisse der Patienten verglichen werden.

Um zunächst unabhängig von diesem Studienkollektiv einen Einblick in die durchschnittlichen Langzeitergebnisse eines unselektierten Kollektivs zu erhalten, wird die Patientenkohorte, die im Jahr vor Studienbeginn in der zentralen interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Mannheim wegen des gleichen Krankheitsbildes behandelt wurde, betrachtet.

Da oftmals bereits durch das alleinige Durchführen von Studien für die Untersucher ein Erfahrungs- und Wissensgewinn resultiert, wodurch sich ein Bias in Studien zeigen könnte, bzw. Studienkollektive nicht immer repräsentativ für die Gesamtheit der Erkrankten sind, werden zwei weitere vollständige Jahrgangskollektive analysiert. Dazu werden die Kohorten der Jahrgänge 2006 (Jahr vor Beginn der STEP II-Studie) und 2009 (Jahrgang nach dem Hauptteil der Studienpatienten) ausgewählt.

Die genannten Kohorten werden nach den gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie die STEP II-Studie ausgewertet.

Um auch für die Kohorte 2009 einen ausreichenden Nachsorgezeitraum zu erfassen, wurde als Stichtag für die Gesamtbetrachtung der 27.11.2014 gewählt.

Um die Häufigkeit der Lokalrezidive bewerten zu können, werden von allen eingeschlossenen Patienten die demographischen Daten, die Charakteristika der entfernten Läsionen, der angewandten Technik und die Nachsorgeergebnisse erfasst und vergleichend bewertet.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Für diese Arbeit wurden prospektiv erhobene Daten von drei Patientenkollektiven ausgewählt.

Bei allen untersuchten Kollektiven wurden die Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens eine flache Läsion ≥ 1 cm mittels EMR oder ESD abgetragen worden war. Dies war zunächst das Erstbeobachtungskollektiv „2006“ mit allen, die Einschlusskriterien erfüllenden Koloskopien vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2006.

Anschließend wurde das STEP II- Studienkollektiv ausgewertet, welches in den Beobachtungszeitraum vom 16.11.2007 bis zum 08.03.2012 fiel.

In der Mitte dieses Zeitraumes wurde das Patientenkollektiv „2009“ zum parallelen Vergleich gewählt, um einen Bias durch eine etwaige, durch die Studie selbst bedingte Lernkurve der Untersucher, kontrollieren zu können. In dieses Kollektiv fielen alle vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2009 durchgeführten Koloskopien, bei denen oben genannte Einschlusskriterien erfüllt wurden.

Alle in dieser Arbeit gewählten Primärbehandlungen wurden in der zentralen interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Mannheim durchgeführt.

Die bei den durchgeführten Koloskopien generierten Untersuchungsbefunde wurden mit Hilfe des Programms Clinic WinData (E&L medical systems GmbH, Erlangen, Deutschland) dokumentiert. Es konnten dort folgende Angaben zur Untersuchung gegeben werden:

- Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Patientenummer, Fallnummer)
- Untersuchungsdatum
- Indikation mit Fragestellung
- Prämedikation
- Maximal erreichte Einsicht
- Befundbericht
- Therapie
- Diagnosen

- Empfehlung
- Bilddokumentation

Die erhobenen Nachsorgebefunde stammen aus unterschiedlichen Quellen. Einige wurden in der zentralen interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Mannheim durchgeführt, andere wurden bei niedergelassenen Ärzten oder in anderen Kliniken durchgeführt.

Um diese Daten auswerten zu können, wurden zunächst die Hausärzte oder weiterbehandelnde Fachärzte, welche von den Patienten angegeben worden waren, in mehreren mit Abstand aufeinander folgenden Serienbriefen angeschrieben. Blieb die Resonanz aus oder konnte keine Angabe zu weiteren Untersuchungen gemacht werden, wurden die Patienten selbst angeschrieben. Konnte auch hierdurch kein Kontakt generiert werden, wurde versucht, die neue Adresse der verzogenen Patienten zu ermitteln. Auch auf telefonischem Wege konnte ein Kontakt zu Patienten und teilweise deren Hinterbliebenen hergestellt werden, um Informationen bezüglich des weiteren Fortgangs zu gewinnen.

So konnten bis zu 15 Nachsorgeuntersuchungen pro Patient erfasst und ausgewertet werden. Diese reichen bis zum 27.11.2014. Dieser Endpunkt war unter anderem auch gewählt worden, um auch bei den später erfassten Primäruntersuchungen einen möglichst adäquaten Nachsorgezeitraum zur Verfügung zu haben, auch wenn hierbei einige wenige Nachsorgeempfehlungen noch in der Zukunft lagen und daher nicht durchgeführt worden waren.

3.2 Charakteristika des Patientenkollektivs

Es wurden alle Untersuchungen der oben aufgeführten Kohorten als Startpunkt eingeschlossen, in denen mindestens ein breitbasiger Polyp der Stadien 0-I_s, 0-II_a bis 0-II_c bzw. Yamada I und II ab 1 cm Länge oder Breite mittels EMR oder ESD abgetragen wurde.

3.3 Untersuchung

Die Untersuchungen, aus denen die hier zugrundeliegenden Daten generiert wurden, wurden in der zentralen interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Mannheim von erfahrenen Ärzten durchgeführt. Hierfür wurden überwiegend pädiatrische Koloskope der Firma Olympus (PCF 160, PCF 180 und PCF 190) verwendet. Das gewonnene Material wurde in Formalin fixiert und im pathologischen Institut des Universitätsklinikum Mannheim (Direktor: Prof. Dr. med. A. Marx) untersucht und ausgewertet.

Die präinterventionelle Vorbereitung der Patienten wurde nach den aktuellen Standards durchgeführt. Vor Beginn der Untersuchung erhielten die Patienten einen peripheren venösen Zugang und auf Wunsch eine Sedierung mittels Propofol/Dormicum. Die Vitalparameter und Sauerstoffsättigungen der Patienten wurden während der Koloskopie und der anschließenden Regenerationsphase monitorüberwacht.

Die Ergebnisse der Koloskopie wurden mit den Patienten und deren weiterbetreuenden Haus- und Fachärzten kommuniziert und Empfehlung bezüglich des weiteren Vorgehens auch insbesondere nach Erhalt der jeweiligen Histologiebefundes gegeben.

3.4 Datendokumentation

Die erhobenen Daten, die zur Auswertung in dieser Arbeit verwendet werden sollten, wurden jeweils in einer Exceltabelle (Microsoft® Excel® 2013, (15.0.5172.1000) MSO (15.0.5172.1000) 64-Bit, Bestandteil von Microsoft Office 365 Pro Plus, Produkt-ID 00202-50200-95074-AA969) gesammelt. Die Patientenidentität wurde dabei zur Datenschutzwahrung numerisch verschlüsselt. Hierbei wurden folgende Informationen dokumentiert, um später statistisch deren Auftreten mit dem Rezidivvorkommen zu korrelieren:

- Angabe zur Person:
 - Geburtsdatum, Untersuchungsdatum und resultierendes Alter der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt
 - Geschlecht der Patienten

- Erhebung sowohl zum Startpunkt und aller folgenden Untersuchungen:
 - Abtragungsart (EMR, ESD, etc.)
 - Abtragungsstatus (En-bloc- Resektion bzw. Piece-meal-Resektion mit Angabe des jeweiligen Vorgehens bei Piece-meal-Resektion (zum Beispiel mit APC- Einsatz zur Vervollständigung der Abtragung und Angabe, ob eine vollständige Adenomentfernung möglich und durchgeführt worden war)
 - Länge und Breite des betrachteten Adenoms. (Falls keine Angaben hierzu im Untersuchungsbefund vorlagen, wurde über den Vergleich mit dem instrumentierenden Material und dem durchschnittlichen Darmdurchmesser die Größe rekonstruiert sowie jeweils der Ursprung der Größenangabe notiert.)
 - Differenziert dargestellte interventionelle Maßnahmen bei Komplikationen, wobei diese sich auf die gesamte Koloskopie und nicht nur auf das abgetragene Adenom beziehen.
 - Auftreten postinterventioneller Komplikationen mit Angabe der etwaigen Problematik wie beispielsweise Blutung.
 - Histologie des abgetragenen Adenoms. (Im Falle verschiedener histologischer Anteile innerhalb eines Adenoms wurde stets die fortgeschrittenere Zelldysplasie in die Auswertung aufgenommen.)
 - Tumorformel gemäß TNM-Klassifikation [101, 102], falls ein Karzinom vorlag.
 - Klassifikation mittels Paris- [75] und Yamada-Klassifikation [103, 104] anhand Untersucherangaben oder andernfalls vorhandener Bilddokumentation, soweit diese verfügbar waren.
 - Lokalisationsangabe in Zentimeter ab ano und Angabe der anatomischen Lage (hierbei entscheidend jeweils das distale Adenomende), wobei bei Nichtangabe des Adenoms Rückschlüsse aus benachbart angegebenen Adenomen, der Bilddokumentation bezüglich des jeweiligen Dickdarmaufbaus bzw. durchschnittlicher Längenwerte der Allgemeinbevölkerung gezogen wurden, soweit dies im Einzelfall sinnvoll und möglich war. Nicht möglich war letzteres beispielsweise bei

Patienten, die bereits Darmresektionen hatten oder deren gesamte Colonlänge sich deutlich von der Allgemeinbevölkerung unterschied.

- Anzahl aller während dieser Untersuchung abgetragener und in vivo belassener Adenome bzw. Läsionen, wobei auch die abgetragenen Adenome einer innerhalb von vier Wochen folgenden komplementierenden Untersuchung zur Primäruntersuchung gezählt wurden.
 - Angabe, ob eine vollständige Bergung des Resektionsmaterials erfolgte und entsprechend eine Histologie des Befundes erhoben werden konnte.
 - Summierte Anzahl aller EMR-, ESD-, Schlingen- und Zangenabtragungen während der gesamten Untersuchung.
 - Anzahl der in dieser Untersuchung abgetragenen gestielten Polypen
 - Anzahl der HIEN und NIEN sowie der hyperplastischen Polypen
 - jeweilige Anzahl abgetragener Adenome nach anatomischen Kolonabschnitten gegliedert
 - Nachsorgeempfehlung des Untersuchers an den Patienten mit Angabe der Monate bis zur nächsten empfohlenen Kontrollkoloskopie
 - Angabe zur Einhaltung dieser Empfehlung
- Erhebung bei den Nachsorgeuntersuchungen:
 - Rezidiv- oder Residualadenome in den jeweiligen Nachsorgeuntersuchungen.

Zur statistischen Auswertbarkeit wurden die jeweiligen Auswahlmöglichkeiten numerisch verschlüsselt. Bei den genannten Punkten gab es folgende Optionen:

- Geschlecht der Patienten: männlich, weiblich
- Abtragungsart: EMR, ESD, Zangenabtragung, Schlingenabtragung (ohne vorhergehende Unterspritzung), nur mittels APC in vivo koaguliert, nur biopsiert und nicht abgetragen, keine Abtragung:
 - bei antikoaguliertem Patienten
 - Polyp wurde belassen ohne Angabe von Grund
 - da Untersuchung zur OP- Vorbereitung dient und Areal chirurgisch reseziert wird

- da Polyp nicht adäquat einstellbar war
- Abtragungsstatus: vollständig En-bloc reseziert, vollständig in Piece-meal-Technik abgetragen, fraglich vollständig abgetragen, inkomplette Abtragung, vollständig komplettierte Abtragung durch APC-Koagulation nach Resektion, vollständige Adenomentfernung durch alleinige APC- Koagulation, fraglich vollständige Adenomentfernung unter zu Hilfenahme, inkomplette Abtragung trotz APC- Koagulation, keine Abtragung erfolgt
 - da kein Polyp vorhanden
 - da Untersuchung zur OP- Vorbereitung dient und Areal chirurgisch reseziert wird
 - da technisch nicht möglich
 - da nur eine Probe entnommen wurde
- interventionelle Maßnahmen bei Komplikationen: Clipsetzung bei Blutung, Clipapplikation bei Hohlorganperforation, APC-Verwendung zur Blutstillung, Adrenalininjektion bei Blutungen
- Auftreten postinterventioneller Komplikationen: Blutung, Perforation mit OP-Notwendigkeit, Narkosebedingte Komplikation, Stenosierung
- Histologie des abgetragenen Adenoms: Hyperplast, NIEN (inkludiert tubuläre, tubulo- villöse, villöse), HIEN (inkludiert tubuläre, tubulo- villöse, villöse), Adenokarzinom, Lipom, Serrated Adenom, Leiomyom, Ganglioneurom, nicht beurteilbar (durch Koagulation, da nicht geborgen), Narbenfibrose/ Granulationsgewebe, normale Schleimhaut, entzündliche Schleimhaut, polypöse Schleimhaut (Pseudopolyp), keine Angabe zur Histologie, Fremdmaterial, keine Schleimhaut
- Klassifikation mittels Paris- und Yamadaklassifikation: 0-Is, 0-IIa, 0-IIb, 0-IIc, 0-III, 0-Is-IIc, 0-IIb-IIc, 0-IIa-IIc, 0-Is-IIa, 0-IIc-IIa, 0-IIa-IIb, 0-IIb-IIa bzw. Yamada I oder Yamada II

- Lokalisationsangabe bezüglich der anatomischen Lage: Rektum, Sigma, Colon descendens, linke Flexur, Colon transversum, rechte Flexur, Colon ascendens, Coecum, keine Angabe bezüglich der Lokalisation möglich bei fehlenden Angaben.
- Angabe, ob eine vollständige Bergung des Resektionsmaterials erfolgte: vollständige Präparatbergung, keine Bergung, da nicht möglich, nur ein Teil konnte geborgen werden, der Rest
 - wurde in situ belassen
 - war nicht auffindbar
 - wurde in situ koaguliert
- Nachsorgeverlauf:
 - Kontrollkoloskopie
 - Keine Kontrolle erfolgt, da:
 - Patient verstorben
 - Darmareal chirurgisch reseziert wurde bei
 - Synchronem Karzinom
 - Perforation an anderer Stelle
 - der Patient keine weitere Nachsorge wahrgenommen hat
 - Keine Kontrolle bekannt, da:
 - Patient unbekannt verzogen ist
 - Zeitpunkt der nächsten notwendigen Kontrollkoloskopie in der Zukunft liegt
 - weder Patient noch Hausarzt geantwortet haben
 - die Datenermittlung aus unterschiedlichen Gründen vom Hausarzt verweigert wurde
- Rezidiv- oder Residuumsvorkommen in den jeweiligen Nachsorgen: Rezidiv, Residuum, kein Rezidiv oder Residuum.

Der Begriff des Rezidivs wurde dabei auf Adenome angewandt, die nach zuvor vollständiger Resektion eines Adenoms in einer Nachsorgekoloskopie an der gleichen Stelle auftraten.

Von einem Residuum wurde gesprochen, wenn in einer vorherigen Koloskopie keine vollständige Abtragung erfolgte und ein Adenomanteil in situ verblieb.

Da den Patienten häufig Zeitintervalle genannt wurden, in denen sie sich einer Nachsorgekoloskopie unterziehen sollten, wurde zur Auswertung der Compliance der größere Zeitraum betrachtet.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der Medizinischen Dokumentarin Frau Sylvia Büttner der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der medizinischen Fakultät Mannheim und dem Programm SAS, Version 9.4 durchgeführt. Hierbei wurden zunächst die statistischen Maßzahlen erhoben und unter anderem der t-test, der chi-Quadratstest, der Fisher- Exakttest, der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon und der Cochran-Armitage Trend Test angewandt sowie Varianzanalysen durchgeführt. Ebenso kam eine logistische Regression zum Einsatz.

Das Signifikanzintervall wurde mit $p=0,05$ festgelegt.

4 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden die drei zentralen Fragestellungen dieser Arbeit betrachtet: Zuerst erfolgt die Überprüfung der Vergleichbarkeit der verschiedenen Kollektive hinsichtlich ihrer Ein- und Ausschlusskriterien, ihrer demographischen Daten und der Läsionscharakteristika.

Folgend wird die Theorie zum Erfahrungs- und Wissensgewinn der Untersucher durch die Durchführung der STEP II- Studie untersucht.

Abschließend werden die Faktoren dargestellt, welche auf die Rezidiventstehung Einfluss nehmen.

4.1 Vergleichbarkeit der Kollektive

Die STEP II- Studie ist eine in sich schlüssige Studienarbeit, da sie als monozentrische, prospektive, stratifizierte und randomisierte klinische Studie durchgeführt wurde.

In dieser Arbeit wurde teilweise zur Klärung der hier behandelten Fragestellungen ein zusätzlicher Vergleich dieser Daten mit zwei weiteren Kollektiven durchgeführt. Diese Kollektive der Jahrgänge von 2006 und 2009 sind jeweils retrospektiv erhobene Daten und damit auch nicht stratifiziert oder randomisiert. Dies bringt an manchen Stellen leichte Diskrepanzen mit sich, die hier aber erklärt und betrachtet werden.

4.1.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der Kollektive

Um zunächst eine allgemeine und adäquate Vergleichbarkeit der fünf Kollektive herstellen zu können, wurde im Folgenden das Kollektiv der STEP II- Studiengruppe unabhängig von der Stratifizierung in die jeweiligen Untergruppen „HydroJet“ und „inject and snare“ als einheitliches Kollektiv betrachtet.

Im Weiteren folgt aber auch der intrinsische Vergleich des Studienkollektivs hinsichtlich des Rezidivauftritts innerhalb dieser beiden Unterklassifizierungen. Dies ist letztlich auch die zentrale Fragestellung dieser Arbeit.

Da aufgrund des retrospektiven Charakters der Betrachtung der Kollektive von 2006 und 2009 einige Faktoren nicht mehr in der Form eruiert wurden, wie es bei der

prospektiv randomisierten STEP II- Studie der Fall war, gibt es hinsichtlich der Einschluss- und Ausschlusskriterien dieser Kollektive leichte Differenzen.

So wurden beispielsweise das Alter der Patienten und der Gerinnungsstatus in den Jahrgängen von 2006 und 2009 nicht niedergeschrieben. Im Studienkollektiv war dies jedoch in die Einschlusskriterien eingeflossen, um prospektiv eine möglichst exakte Aussage bezüglich der Fragestellungen zu erzielen.

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien der Kohorten gegenübergestellt:

Tabelle 2: Vergleich der Ein- und Ausschlusskriterien der STEP II- Studie und der Kohorten von 2006 und 2009. Eigene Darstellung.

	STEP II- Studie	Kohorten von 2006 und 2009
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • flache Läsionen der Yamada I und/oder II Klassifikation (entsprechend der heute gebräuchlicheren Paris 0-IIa und 0-IIb) • Mindestgröße der Läsionen von 12 mm • Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten. 	<ul style="list-style-type: none"> • flache Läsionen der Yamada I und/oder II Klassifikation (entsprechend der heute gebräuchlicheren Paris 0-IIa und 0-IIb) • Mindestgröße der Läsionen von 10 mm
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • bekannte Gerinnungsstörungen der Patienten (mit Cut-Off bei einer PTT von über 45 Sekunden, einem Quick von unter 65% und weniger als 50.000 Thrombozyten pro Mikroliter) • eine nichtexistente Einwilligungsfähigkeit der Patienten • Läsion ist ein Rezidiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Läsionen <1cm • Läsionsentfernung ohne submuköse Flüssigkeitsunterspritzung • Läsion ist ein Rezidiv

4.1.2 Demographische Vergleichbarkeit der Kollektive 2006, 2009 und der STEP II-Studie

4.1.2.1 Quantitative Merkmale

Im Jahrgangskollektiv von 2006 erfüllten von den initial 182 ausgewählten Patienten 119 Patienten die Einschlusskriterien. Die eingeschlossenen Patienten wurden mit Hilfe eines Suchfilters von „EMR, ESD“ aus dem beschriebenen Arbeitsprogramm der Klinik ausgewählt und anschließend manuell nach größer oder gleich zehn Millimetern stratifiziert. In diesem Kollektiv wurden 146 Adenome mittels EMR oder ESD reseziert, wobei mit 78,77% die Mehrheit der Patienten lediglich ein, den Einschlusskriterien entsprechendes Adenom aufwiesen.

2009 wurden aus den initial 249 ausgewählten Patienten 216 eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden die Patienten, bei denen die Läsion <1cm war, die Adenomresektion ohne submuköse Flüssigkeitsunterspritzung erfolgte, die untersuchte Läsion bereits ein Rezidiv eines zuvor abgetragenen Adenoms war und die oben aufgeführten Einschlusskriterien nicht erfüllt waren. Bei diesen 216 Patienten wurden 224 Adenome in gleicher Weise wie in der Kohorte von 2006 abgetragen. Auch hier war bei der Mehrzahl der Patienten mit 96,3% lediglich ein Adenom den Einschlusskriterien entsprechend.

In der STEP II-Studie wurden insgesamt 156 Patienten eingeschlossen, bei denen 71 Adenome bei Patienten des ersten Studienarms (12-25 mm), 65 Adenome im zweiten Studienarm (26-50 mm) und 36 Adenome im dritten Studienarm (>50 mm) abgetragen wurden.

Ebenso wie in den Jahrgängen 2006 und 2009 waren jeweils bei der Mehrzahl der Patienten nur ein einziges Adenom entsprechend der aufgestellten Kriterien betrachtet und nachfolgend von diesem einen Adenom die Lokalrezidivrate erhoben worden (Aufteilung der Patienten im Studienarm, bei welchen lediglich ein einziges Adenom betrachtet worden war: Studienarm 12-25 mm: 81,7%, Studienarm 26-50 mm: 91,7%, Studienarm >50 mm: 97,3%).

4.1.2.2 Geschlechtsverteilung

In allen fünf jeweils miteinander verglichenen Kollektivgruppen zeigte sich wie zu erwarten keinerlei signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung der jeweiligen Patientengruppen (mit p zwischen $p=0,12$ bis $p=0,79$). Somit besteht dadurch kein Einfluss auf die Gruppenvergleichbarkeit.

4.1.2.3 Altersverteilung

Die genaue Altersverteilung der Kohorten kann folgender Tabelle entnommen werden:

Tabelle 3: Altersverteilung innerhalb der Kohorten

Kohorte	Anzahl beobachteter Patienten	Minimum Alter (in Jahren)	Maximum Alter (in Jahren)	Mittelwert Alter (in Jahren)	Median Alter (in Jahren)	Standardabweichung (in Jahren)
<i>Jahrgang 2006</i>	146	39,08	86,60	67,35	66,98	8,39
<i>Jahrgang 2009</i>	224	9,99	92,53	65,52	66,21	11,83
<i>STEP II, Adenome 12-25 mm</i>	72	46,77	83,90	67,64	67,97	7,85
<i>STEP II, Adenome 26-50 mm</i>	64	44,05	88,33	65,64	66,28	10,18
<i>STEP II, Adenome > 50 mm</i>	36	49,82	89,98	67,21	65,29	10,61

4.1.3 Vergleichbarkeit der Kollektive bezüglich medizinischer Sachverhalte

4.1.3.1 Histologie der Adenome

Zwischen den Jahrgängen von 2006 und 2009 zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Adenome mit Anteilen von NIEN und HIEN ($p=0,0172$). (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Histologie der Adenome, aufgegliedert nach Kohorten. (Unter „keine“ wurden Adenocarcinome, Leiomyome, Sägeblattadenome, submuköse Lipome und adenomfreie Rektumschleimhaut mit herdförmiger Schleimhautfibrose und Kapillarhyperämie sowie fehlende Histologien durch nicht mögliche Läsionbergung nach Abtragung subsummiert.)

Kohorte		HIEN	NIEN	Hyperplasten	Keine der zuvor genannten	Gesamt
<i>Jahrgang 2006</i>	Anzahl der Adenome (absolut)	17	89	26	14	146
	Prozentualer Anteil am Jahrgangskollektiv	11,64%	60,96%	17,81%	9,59%	100%
<i>Jahrgang 2009</i>	Anzahl der Adenome (absolut)	38	133	19	34	224
	Prozentualer Anteil am Jahrgangskollektiv	16,96%	59,38%	8,48%	15,18%	100%

Entsprechend der Adenom-Karzinomsequenz zeigt sich mit steigender Adenomgröße eine jeweils signifikant höhere Rate an Entdifferenzierung der Adenome.

Jedoch fällt auf, dass im Kollektiv der STEP II- Gruppe von 12-25 mm eine hohe Rate mit acht Adenokarzinomen von 72 Adenomen ins Gewicht fallen (Dies entspricht 13,5%). Im Vergleich waren hierzu im Kollektiv der >50 mm großen Adenome nur 5 von 37 Adenomen, also 11,1% Adenokarzinome vorzufinden.

Hier ist der Unterschied um lediglich zwei Prozentpunkte angesichts der unterschiedlichen Größenkollektive recht gering. Denn zu erwarten wäre, dass ein größeres Adenom, welches also mehr Zeit des Wachstums hatte und damit auch mehr Zeit zur Karzinogenese hatte, einen größeren Karzinomanteil haben müsste.

4.1.3.2 Läsionsgrößen

Im Folgenden sind die verschiedenen abgetragenen Läsionsgrößen gegenübergestellt.

Tabelle 5: Vergleich der abgetragenen Adenomflächen in mm², aufgeführt nach Kollektiven.

Kohorte		Durchschnittliche Läsionsgröße in mm ²	Mediane Läsionsgröße in mm ²	Standardabweichung in mm ²
Jahrgang 2006		575,7	225,0	1164,07
Jahrgang 2009		393,99	225,0	477,10
STEP II; Adenomgrößen 12-25 mm	HydroJetgruppe mit Rezidiv	508,0	298,0	596,72
	HydroJetgruppe ohne Rezidiv	365,79	294,5	203,07
	Konventionelle Gruppe mit Rezidiv	212,5	212,5	123,74
	Konventionelle Gruppe ohne Rezidiv	275,5	216,0	209,21
STEP II; Adenomgrößen 26-50 mm	HydroJetgruppe mit Rezidiv	901,6	900,0	560,19
	HydroJetgruppe ohne Rezidiv	1213,53	1200,0	641,21
	Konventionelle Gruppe mit Rezidiv	919,09	750,0	491,21
	Konventionelle Gruppe ohne Rezidiv	554,67	439,5	424,82
STEP II; Adenomgrößen >50 mm	HydroJetgruppe mit Rezidiv	2687,5	2450,0	1366,37
	HydroJetgruppe ohne Rezidiv	2212,5	2100,0	616,95
	Konventionelle Gruppe mit Rezidiv	2607,0	2200,0	1578,73
	Konventionelle Gruppe ohne Rezidiv	1857,14	1750,0	634,05

4.1.3.3 Differente Abtragungsmethodik

Es wurden die Abtragungsarten der EMR, ESD und reinen Schlingenabtragung ohne zeitgleiche Elektrokoagulation betrachtet sowie das Absehen von einer Abtragung bei geplanter operativer Resektion. Hier zeigte sich in allen gegeneinander verglichenen Kohorten die EMR als die am häufigsten eingesetzte Methodik (siehe Tabelle 6). Es konnte kein signifikanter Unterschied im quantitativen Einsatz der Abtragungsmethodiken eruiert werden ($p=0,5305$ bis $p=1,000$).

Tabelle 6: Abtragungsarten der untersuchten Adenome

	EMR	ESD	Keine Abtragung
Kohorte 2006 (absolut)	139	7	0
Kohorte 2006 (prozentuale Anteile an der Kohorte 2006)	95,21%	4,79%	0%
Kohorte 2009 (absolut)	212	8	1
Kohorte 2009 (prozentuale Anteile an der Kohorte 2009)	95,92%	3,62%	0,45%
STEP II 12-25 mm (absolut)	70	2	0
STEP II 12-25 mm (prozentuale Anteile an der Kohorte STEP II 12-25 mm)	97,22%	2,78%	0%
STEP II 26-50 mm (absolut)	62	3	0
STEP II 26-50 mm (prozentuale Anteile an der Kohorte STEP II 26-50 mm)	95,38%	4,62%	0%
STEP II >50 mm (absolut)	37	1	0
STEP II >50 mm (prozentuale Anteile an der Kohorte STEP II >50 mm)	97,37%	2,63%	0%

4.1.3.4 Abtragungsstatus

Durch eine möglichst vollständige Resektion im Sinne einer En-bloc- Resektion kommt es seltener zu Rezidiv-Adenomen. Daher wurden die En-bloc- Resektionsraten der fünf Gruppen gegen die sogenannte Piece-meal-Abtragung verglichen. Eine Subtypisierung der Piece-meal-Abtragungen bezüglich weiterer zum Einsatz gekommener Therapieoptionen wie APC- Einsatz wurde zugunsten der Fallzahl und Auswertbarkeit nicht statistisch ausgewertet.

Im Vergleich der Kohorten 2006, 2009 und der STEP II- Gruppe von 12-25 mm Adenomgröße zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied bezüglich des Abtragungsstatus im Vergleich zu den anderen vier Gruppen.

Jedoch fielen beim Vergleich der beiden größten STEP II Gruppen jeweils hochsignifikante Unterschiede gegen die unstratifizierten Jahrgangskohorten und die kleinste STEP II Größengruppe auf.

Naturgemäß ist, wie bereits in der Einleitung beschrieben, bei kleineren Adenomen die Wahrscheinlichkeit einer En-bloc Resektion höher als bei größeren Adenomen. Dies spiegelte sich an dieser Stelle wieder.

Eine jeweilige tabellarische Darstellung dieser Ergebnisse ist im tabellarischen Anhang (Tabellen 23-29) zu finden.

4.1.3.5 Interventionelle Komplikationsraten

Die während der Adenomresektion aufgetretenen Komplikationen wurden ebenfalls innerhalb der Gruppen miteinander verglichen. Im Vergleich der Gruppen von 2006 und 2009 konnten kleine, jedoch signifikante Unterschiede festgestellt werden.

So waren 2009 3,57% der gesamten Kohorte mit Perforationen aufgefallen, 2006 waren dies noch 6,85%.

Ebenso verhielt es sich mit dem Einsatz von Adrenalin oder elektrischer Koagulation zur Hämostase. Jedoch war 2009 APC zur Blutstillung mit 3 Prozentpunkten häufiger verwendet worden, als dies noch 2006 der Fall war.

Auch wurden 2009 häufiger Clips eingesetzt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bezüglich der Gesamtkomplikationsrate von 2006 und 2009 ein leichter Trend zugunsten einer geringeren Komplikationsrate im Jahr 2009 zu verzeichnen ist. 2006 lag die hier beschriebene interventionelle Komplikationsrate bei 56,85%, im Jahr 2009 bei 51,34%.

Ein hochsignifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$ zeigte sich im Vergleich der STEP II-Gruppe zwischen 25-50 mm und dem Jahrgang 2006. Hier waren im STEP II- Kollektiv deutlich häufiger Clips und APC zur Hämostase zum Einsatz gekommen. Jedoch ist auch hier wiederum ein Bias durch eine Klassifizierung im STEP II- Kollektiv bezüglich der Adenomgröße vorliegend, weshalb sich dieser Vergleich mit den Jahrgängen 2006 und 2009 natürlicherweise zuungunsten der vorselektionierten STEP II- Gruppe auswirkt. Denn eine größere Abtragungs- und somit Wundfläche bedarf natürlicherweise auch häufiger einer weiteren Versorgung.

Dieser Sachverhalt zeigte sich auch innerhalb der STEP II- Gruppe. Lediglich bei den Adenomen zwischen 12-25 mm zeigte die STEP II- Gruppe geringere interventionelle Komplikationsraten.

So war auch im Vergleich der STEP II- Gruppen jeweils ein signifikanter Vorteil zugunsten der geringeren Adenomgrößengruppe zu verzeichnen. Diese Ergebnisse waren durch die Adenomgrößen bedingt zu erwarten gewesen.

Daher bleibt hier zu schlussfolgern, dass lediglich der Vergleich der Jahrgänge 2006 und 2009 aussagekräftig bleibt. Ein äquivalenter Vergleich dieser Jahrgänge mit den Untergruppen der STEP II- Gruppe bleibt jedoch, durch die fehlende Größenunterteilung der Adenome in den Jahrgängen, ineffizient bezüglich einer validen Aussage.

Lediglich bei der Betrachtung der schwerwiegenden Komplikationen wie einer offenen Kolonperforation konnte, trotz dieser für die STEP II-Studienergebnisse im Vergleich zu den Jahrgängen sich hier nachteilig auswirkenden Selektionierung, ein leichter Trend zugunsten der STEP II- Gruppen festgestellt werden. Aufgrund der aber sehr geringen Fallzahlen wäre hier keine Signifikanzprüfung repräsentativ gewesen. Im Einzelnen ist dies in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 7: Aufschlüsselung der einzelnen interventionellen Komplikationen bzw. zur Therapie notwendiger Interventionen, aufgliedert nach Kohorte

		Kohorte 2006	Kohorte 2009	Kohorte STEP II		
				12-25 mm	26-50 mm	>50 mm
Interventionelle Komplikationen	Clip notwendig	28,77%	33,04%	29,69%	47,37%	65,17%
	APC-Einsatz erfolgt	6,16%	9,38%	4,69%	29,82%	42,86%
	Adrenalin-einsatz zur Blutstillung	7,53%	2,68%	1,56%	3,51%	20,00%
	Perforationsverschluss durch Clip	6,85%	3,57%	7,81%	10,53%	8,57%
	Blutstillung durch Elektrokoagulation	6,85%	2,23%	1,56%	5,26%	5,71%
	offene Perforation	0,68%	0,45%	1,56%	0,00%	5,71%

4.1.3.6 Postinterventionelle Komplikationen

Hier zeigte sich in keiner der fünf miteinander verglichenen Kohorten ein signifikanter Unterschied.

4.1.3.7 Anzahl der abgetragenen Adenome

Absolut zeigte sich ein deutlicher Anstieg von abgetragenen Adenomen zwischen 2006 und 2009. Innerhalb dieser Gruppen wurde jedoch pro Patient eine jeweils annähernd gleiche Anzahl an Adenomen abgetragen, so dass von gleich schwer erkrankten Kolons der Patientenkollektiven auszugehen ist.

Bezieht man auch die Gruppen der STEP II- Studie mit ein, zeigen sich hier im Vergleich zu den Kollektiven von 2006 und 2009 deutlich geringere Adenomabtragungen pro Patient. Dies ist im Kruwalski-Wallis-Test mit einer Signifikanz von $p < 0,0001$ nachweisbar.

Da das STEP II-Kollektiv randomisiert wurde, um möglichst präzise Aussagen und Ergebnisse zu erzielen und eine adäquate intrinsische Vergleichbarkeit der Studiengruppen zu schaffen, wurden hier auch multimorbide Patienten bzw. ältere Patienten, welche nicht einwilligungsfähig waren, nicht eingeschlossen. Somit waren auch die in der Studie betrachteten Kolons weniger mit Adenomen erkrankt als die Kolons der unselektierten Jahrgänge. Eine Aussage bezüglich der Genauigkeit der Untersuchung als Trugschluss dieser Ergebnisse darf daher an dieser Stelle nicht getroffen werden.

Tabelle 8: Anzahl der abgetragenen Läsionen in den jeweiligen Kohorten mit Minimum und Maximum der pro Patient abgetragenen Läsionen. Bei „0“ abgetragenen Adenomen wurde primär ein Interventionsabbruch bei beispielsweise OP-Indikationsstellung durchgeführt.

Kohorte	Anzahl Läsionen absolut	Anzahl mindestens abgetragene Läsionen pro Patient	Anzahl maximal abgetragene Läsionen pro Patient	Durchschnitt	Median	Standardabweichung
<i>Jahrgang 2006</i>	146	0	13	3,27	3,0	2,57
<i>Jahrgang 2009</i>	224	0	18	3,67	3,0	2,93
<i>STEP II; Adenomgrößen 12-25 mm</i>	72	1	6	2,22	2,0	1,41
<i>STEP II; Adenomgrößen 26-50 mm</i>	64	1	10	2,16	1,0	2,28
<i>STEP II; Adenomgrößen >50 mm</i>	36	0	5	1,44	1,0	0,88

4.1.3.8 Patientencompliance

Eine Empfehlung zur Nachsorgeuntersuchung nach Adenomresektion wurde beim Jahrgangskollektiv von 2006 in 93,84% der Fälle gegeben. Ein operativer Eingriff nach Adenomresektion bei beispielsweise Nachweis von Malignität, war in 6,16% der Fälle angeraten worden.

73,05% aller Patienten des Jahrgangs 2006 hielten sich, teilweise mit Zeitabweichungen, an die Nachsorgeempfehlung. Lediglich 5,67% aller Patienten hielten sich an die vorgegebenen Zeitabstände. 21,28% der Patienten nahmen die Nachsorgeempfehlung nicht an, beziehungsweise konnte bei einigen dieser Patienten

trotz intensiver Nachforschungen und mehrfachen Nachfragen bei den betreuenden Hausärzten und Patienten selbst keine Nachsorge eruiert werden.

2009 hielten sich 50,91% mit Zeitabweichung, 1,82% der Patienten exakt an die Nachsorgeempfehlung. 47,27% hielten ihren Nachsorgetermin nicht ein, beziehungsweise waren wie bei 2006 nicht eruierbar.

Eine Signifikanz, dass ein verspätetes Einhalten des Nachsorgetermins zu einer erhöhten Lokalrezidivrate führen könnte, was man aufgrund der Adenom-Karzinomsequenz und der zum Adenomwachstum notwendigen Zeit annehmen könnte, konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,06$). Es zeigte sich aber, dass bei Patienten, welche ein Rezidiv in ihrer Patientenhistorie aufwiesen, signifikant häufiger die empfohlenen Nachsorgen wahrnahmen (Cochrane-Armitage Trend Test, $p<0,0001$).

Auch die Teilnahme innerhalb der STEP II- Studie zeigte eine signifikant höhere Rate an Nachsorgeuntersuchungen ($p=<0,0001$), wobei wider Erwarten nicht die Gruppe der größten Adenome, sondern die der kleinsten Adenome die häufigste Nachsorgequote zeigte.

Tabelle 9: Anzahl der Nachsorgeuntersuchungen pro Patient.

Kohorte	Anzahl Nachsorgeuntersuchungen absolut	Anzahl mindestens stattgehabte Nachsorgeuntersuchung pro Patient	Anzahl maximal stattgehabte Nachsorgeuntersuchung pro Patient	Durchschnitt	Median	Standardabweichung
Jahrgang 2006	146	1	17	2,74	1	4,08
Jahrgang 2009	224	1	17	5,12	1	5,52
STEP II; Adenomgrößen 12-25 mm	72	1	13	6,5	7	4,54
STEP II; Adenomgrößen 26-50 mm	64	1	17	4,96	2,5	4,62
STEP II; Adenomgrößen >50 mm	36	1	14	4,25	2	4,34

Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Einhaltung der Nachsorgeempfehlung bezüglich des Patientengeschlechtes ($p=0,2178$).

Auch bezüglich der Anzahl der gesamt abgetragenen Adenome oder auch der nicht-abgetragenen Adenome konnte jeweils keine signifikante Auswirkung auf die Patientencompliance mit der Wahrnehmung der empfohlenen Termine eruiert werden ($p=0,75$ bzw. $p=1,0$).

4.1.3.9 Potentielle Einflussfaktoren auf Patientencompliance: Jahreszeit

Während der Datenauswertung fielen Schwankungen bezüglich der Einhaltung der Nachsorgeempfehlung auf. Ein möglicher Punkt hierfür wurde in der Jahreszeit und gegebener Ereignisse wie Feiertage in diesen Zeiten gesehen. So war die Theorie, dass sich insbesondere um die Weihnachtszeit viele Patienten nicht mit einer solchen, teilweise im hospitalisierten Rahmen stattfindenden Intervention konfrontieren wollten. Daher wurde ein Cochran-Armitage Trend Test innerhalb der Stichprobe von 2006 durchgeführt, um dies zu überprüfen. Es zeigte sich eine signifikante Wahrscheinlichkeit sowohl im einseitigen ($p=0,0071$), als auch im zweiseitigen Trend Test ($p=0,0142$), jedoch zu anderen Zeitpunkten.

Zunächst zeigten sich im März 2006 (30,77% der empfohlenen Nachsorgen wurden wahrgenommen) als auch in den Sommermonaten Mai (57,14% der empfohlenen

Nachsorgen wurden wahrgenommen) und Juni (64,29% eingehaltene Nachsorgeempfehlungen) deutlich geringere eingehaltene Nachsorgetermine als in den folgenden Monaten. Am ehesten kompensatorisch war eine erhöhte Wahrnehmung der Nachsorge in den Folgemonaten zu verzeichnen gewesen (im April beispielsweise 92,31% Terminwahrnehmungen, sonst jeweils zwischen 70- und 80%ige Einhaltung der Empfehlung).

4.1.3.10 Weitere Patientencharakteristika

Die weiteren Patientencharakteristika verteilen sich wie in folgender Tabelle aufgezählt:

Tabelle 10: Übersicht allgemeine Patientencharakteristika, aufgegliedert nach Kollektiven.

		Kohorte 2006	Kohorte 2009	Kohorte STEP II		
				12-25 mm	26-50 mm	>50 mm
Anzahl eingeschlossene Adenome		146	224	72	65	38
Anzahl Patienten		115	216	64	58	37
Geschlecht	Männer	53,04%	59,74%	57,81%	55,17	67,57
	Frauen	46,96%	40,26%	42,19%	44,83	32,43
Alter		68,05	65,51	67,49	66,11	67,31
Abtragungsart	EMR	95,21%	94,64%	97,22%	94,74%	97,14%
	ESD	4,79%	3,57%	2,78%	5,26%	2,86%
	Schlinge	0,00%	1,34%	0,00%	0,00%	0,00%
	keine Abtragung, da OP- Vorbereitung	0,00%	0,45%	0,00%	0,00%	0,00%
Histologie	HIEN	11,64%	16,96%	10,94%	25,00%	37,14%
	NIEN	60,96%	59,36%	60,94%	64,29%	48,57%
	Hyperplast	17,81%	8,48%	10,94%	1,79%	0,00%
	Adenokarzinom			10,94%	3,57%	14,29%
anatomische Lokalisation	Rektum	19,18%	15,18%	7,81%	21,05%	31,43%
	Sigma	16,44%	13,84%	7,81%	3,51%	11,43%
	Colon descendens	7,53%	11,16%	3,13%	5,26%	0,00%
	linke Flexur	2,05%	1,34%	3,13%	0,00%	2,86%
	Colon transversum	7,53%	12,05%	9,38%	7,02%	2,86%
	rechte Flexur	8,22%	7,59%	10,94%	12,28%	5,71%
	Colon ascendens	17,81%	18,75%	23,44%	14,04%	20,00%
	Coecum	21,23%	17,86%	34,38%	36,84%	25,71%
	kein Angabe	0,00%	2,23%	0,00%	0,00%	0,00%
Parisklassifikation	0-Is	54,79%	33,63%	42,19%	57,89%	48,57%
	0-Iia	38,36%	58,74%	35,94%	33,33%	45,71%
	0-Iib	2,74%	1,35%	12,50%	5,26%	0,00%
	0-Iic	0,68%	1,35%	0,00%	0,00%	0,00%
	0-III	0,00%	0,45%	0,00%	0,00%	0,00%
vollständige Polypenbergung	Ja	82,19%	86,61%	75,00%	56,14%	45,71%
	nur Teile des Polypen geborgen	14,39%	12,05%	23,44%	0,00%	54,29%
	keine Bergung möglich	3,42%	1,34%	1,56%	43,86%	0,00%
durchschnittliche Anzahl aller entfernten Polypen/Patient		2,93	2,96	2,14	1,66	1,35
durchschnittliche Nachsorgeanzahl pro Patient		1,96	1,36	1,00	1,79	1,27

Hierbei ist zu erwähnen, dass in dieser Tabelle aus Gründen der Übersichtlichkeit postinterventionelle Komplikationen undifferenziert betrachtet und nur die häufigsten Histologien angegeben wurden.

Eine vollständige Adenombergung war insbesondere in den Fällen nicht möglich, in denen die Adenome durch APC, Elektrokoagulation oder ähnliches nachbehandelt wurden.

Nur in seltenen Fällen ging Material im Colon verloren, beispielsweise aufgrund von erschwerten Untersuchungsbedingungen wie vorrangig zu behandelnden Nachblutungen oder schlechter Übersicht nach komplexer Intervention oder unzureichendem Ergebnis der vorangehenden abführenden Maßnahmen. Hierbei fällt auf, dass ein solcher Materialverlust im Rahmen der STEP II- Studie nie vorkam.

Insbesondere bei den interventionellen und postinterventionellen Komplikationen ist zu bemerken, dass hierbei eine Vorselektionierung der Patientenkollektive durch rein im klinischen Setting behandelte Patienten bereits erfolgt ist. Ausführlich wird dieser Punkt in der Diskussion ausgeführt.

Bei der Parisklassifikation sind die Adenomprozentanteile aufgeführt, welche einheitlich in eine der Klassifikationsgruppen eingegliedert werden konnten. Insbesondere große Adenome zeigen teilweise unterschiedliche Strukturen und werden daher mit zwei Parisklassifikationen bezeichnet. Da sich diese Anteile sehr vereinzeln, wurden hier nur die Hauptgruppen aufgeführt.

So kann zusammenfassend für diesen ersten Abschnitt des Ergebnisteils, der sich mit der demographischen Vergleichbarkeit der Kollektive auseinandersetzt, gesagt werden, dass zwischen den Kollektiven der Jahrgänge 2006, 2009 und der STEP II- Studie (ohne Untergruppierung in HydroJetgruppe bzw. snare and inject-Gruppe) keine relevanten demographischen Unterschiede bestehen.

Lediglich bei der Erkrankungsschwere, welche über die Anzahl der abgetragenen Adenome erhoben wurde, zeigte sich eine geringfügige Differenz (siehe Kapitel 4.1.3.7). Dies wird in der Diskussion weiter thematisiert.

4.2 Bias-Theorie durch Lernkurve der Untersucher im Rahmen der STEP II- Studie

Wie bereits in der Fragestellung beschrieben wurde im Rahmen dieser Arbeit auch ein möglicher, auf die Ergebnisse einflussnehmender Bias durch den Erfahrungs- und Wissensgewinn der Untersucher im Rahmen der Studiendurchführung überprüft.

Hierzu wurden folgende Faktoren betrachtet, um mögliche stattfindende Veränderungen messbar zu machen:

Im Rahmen der STEP II-Studie war unter anderem auch die Interventionszeit zwischen Beginn des Liftings bis zum Ende der Läsionsabtragung gemessen worden.

Dies wurde bezüglich dieser Fragestellung nicht erfasst, da bei kürzerer Zeit zwar ein Benefit für den Patienten durch kürzere Sedierungs- und Untersuchungszeit besteht, für das Outcome im Bereich des Rezidivauftritts jedoch kein positiver Effekt zu erwarten ist (entsprechend der Hypothese von Rezidiventstehung durch entdifferenzierte, verbleibende Zellreste).

4.2.1 Abtragungsstatus und -teile

Im Median konnte kein Unterschied zwischen der Anzahl der Abtragungsteile zwischen den Kohorten von 2006 und 2009 festgestellt werden (Median jeweils 1,0 Abtragungsteile, Standardabweichung 2009 0,77 und Standardabweichung 2006 3,42), auch wenn die absoluten Zahlen betrachtet, in der Kohorte von 2006 mit bis zu 40 Abtragungsteilen pro Adenom ein deutlich höherer Piece-meal-Anteil suggeriert wird. Dies kann jedoch aufgrund der Betrachtung der Mediane relativiert und als Einzelfall deklariert werden. Diesbezüglich konnte, ausgehend von der bereits hohen Rate an En-bloc-Resektionen von 2006, natürlicherweise keine Verbesserung der Quote erfolgen.

Tabelle 11: Abtragungsteile pro abgetragenen Adenom in den Kohorten von 2006 und 2009

Kohorte	Anzahl der abgetragenen Läsionen (absolut)	Mindestens abgetragene Teile pro Adenom	Maximal abgetragene Teile pro Adenom	Durchschnittlich abgetragene Teile pro Adenom	Median	Standardabweichung
<i>Jahrgang 2006</i>	146	0	40	1,58	1,0	3,42
<i>Jahrgang 2009</i>	224	1	7	1,33	1,0	0,77

4.2.2 Interventionelle und postinterventionelle Komplikationen

Betrachtet man die diversen, oben genannten interventionellen Komplikationen, so ist mit einem Durchschnitt von 0,57 Interventionen im Jahr 2006 und 0,51 Interventionen zur Komplikationsbeherrschung im Jahr 2009 mit jeweils einem Median von 0,00 kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

Tabelle 12: Anzahl der zur Therapie von interventionellen Komplikationen notwendigen Interventionen, aufgetragen nach Kohorten.

Kohorte	Anzahl betrachteter Untersuchungen absolut	Anzahl mindestens stattgehabte Interventionen pro Untersuchung	Anzahl maximal stattgehabte Interventionen pro Untersuchung	Durchschnitt	Median	Standardabweichung
<i>Jahrgang 2006</i>	146	0	3	0,57	0	0,82
<i>Jahrgang 2009</i>	224	0	4	0,51	0	0,7
<i>STEP II; Adenomgrößen 12-25 mm</i>	72	0	3	0,49	0	0,77
<i>STEP II; Adenomgrößen 26-50 mm</i>	64	0	9	1,0	1,0	1,27
<i>STEP II; Adenomgrößen >50 mm</i>	36	0	4	1,47	1,0	0,94

4.2.3 Rate der postinterventionellen Komplikationen

Im Jahr 2006 bestanden relativ betrachtet weniger postinterventionelle Komplikationen, wie beispielsweise Nachblutung mit 3,42%, als im Jahr 2009 mit 4,46% ($p=0,1928$). Es zeigte sich also keine Verbesserung der postinterventionellen Komplikationsrate als Bias der STEP II-Studiendurchführung.

4.2.4 Anzahl aller entfernter und nicht entfernter Läsionen

Im Jahrgang 2006 konnten im Durchschnitt 0,34 Adenome pro Untersuchung nicht reseziert werden, 2009 lag diese Quote mit 0,77 Adenome pro Untersuchung fast doppelt so hoch. Jedoch zeigen beide Kollektive einen Median von 0,00, so dass diese diversen Durchschnitte am ehesten durch die hohe Fallzahl und Einzelfälle, wie

beispielsweise bei Abbruch der Untersuchung vor geplanter Kolon(teil-)resektion aufgrund einer malignen Raumforderung, erzielt wurden.

Hiervon kann also ebenso kein positiver Einfluss auf die Untersucherskills durch die Studiendurchführung abgeleitet werden.

4.2.5 Häufigkeit von Residuen und Lokalrezidiventstehung

Im Jahrgangskollektiv von 2006 war bei den 146 betrachteten Adenomen in 71,17% der Fälle kein Lokalrezidiv während der gesamten betrachteten Nachsorgeuntersuchungen aufgetreten. Bei drei Fällen war zunächst ein Residuum nach stattgefundener Adenomresektion verblieben und im Verlauf nach Abtragung des Residuums dort auch noch ein Rezidiv aufgetreten. (Dies scheint zunächst widersprüchlich, da ja eine klare Differenzierung zwischen Rezidiv und Residuum besteht. Allerdings ist hier zu beachten, dass mehrere Nachuntersuchungen beobachtet wurden und so an mehreren aufeinanderfolgenden Zeitpunkte eine Betrachtung der Adenomstelle statt fand.)

4,5% der Patienten hatten zwar ein Residuum, jedoch kein Lokalrezidiv. In 21,62% der Fälle trat ein Rezidiv auf.

2009 waren bei 82,79% der betrachteten Adenome kein Rezidiv aufgetreten, in 20 Fällen gab es ein Rezidiv (entspricht 16,39% der Fälle), in nur einem Fall trat zunächst ein Residuum, gefolgt von einem Lokalrezidiv auf.

Insgesamt liegt hier eine Verbesserung des Nachsorgeergebnisses bezüglich des Rezidivauftritts von 2006 auf 2009 vor. Dies könnte durch eine genauere Abtragung und somit einen Bias durch die STEP II- Studie bedingt sein.

4.2.6 Adenombergung

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Rate der Adenombergung bzw. dem Verlust von resezierten Gewebebestandteilen zwischen den Kollektiven von 2006 und 2009 festgestellt werden ($p=0,3087$).

Zusammenfassend ist die Fragestellung, ob durch die Durchführung der STEP II- Studie ein Bias aufgrund des Zugewinns von Untersucherskills eine signifikante

Verbesserung der Ergebnisse erzielt wurde, bis auf die Entstehungsrate von Rezidiven mit eventuell einhergehender verbesserter primärer Adenomabtragung zu verneinen.

4.3 Rezidivauftreten

Die Kardinalfrage dieser Arbeit lag in der Eruiierung von Einflussfaktoren, welche das Lokalrezidivauftreten nach Adenomresektion fördern oder begünstigen. Dies wird im Folgenden differenziert betrachtet.

4.3.1 Demographische Faktoren

4.3.1.1 Einflussfaktor Geschlecht

Es konnte in allen Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen Geschlecht und Rezidivauftreten festgestellt werden (beispielsweise 2006 mit $p=0,7471$).

Tabelle 13: Verteilung des Merkmals Geschlecht der fünf Kohorten.

	Frauen	Männer	Summer
Kohorte 2006 absolut	54	61	115
Kohorte 2006 prozentual	46,96%	53,04%	
Kohorte 2009 absolut	87	129	216
Kohorte 2009 prozentual	40,28%	59,72%	
STEP II 12-25 mm absolut	27	37	64
STEP II 12-25 mm prozentual	42,19%	57,81%	
STEP II 26-50 mm absolut	26	32	58
STEP II 26-50 mm prozentual	44,83%	55,17%	
STEP II >50 mm absolut	12	25	37
STEP II >50 mm prozentual	32,34%	67,57%	

4.3.1.2 Einflussfaktor Alter

In allen untersuchten Kohorten konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten bei erster Abtragung des Adenoms und dem folgenden Auftreten eines Rezidivs gezeigt werden.

Tabelle 14: Alter der Patienten stratifiziert nach Auftreten eines Lokalrezidivs. Altersbestimmung bei Abtragung des beobachteten Adenoms.

Kohorte		Medianes Alter bei Patienten ohne Rezidivaufreten (in Jahren)	Standardabweichung in Jahren (ohne Rezidiv)	Medianes Alter bei Patienten mit Rezidivaufreten (in Jahren)	Standardabweichung in Jahren (mit Rezidiv)	p-Wert
Jahrgang 2006		67,00	8,27	66,00	6,13	0,5288
Jahrgang 2009		65,00	10,92	66,00	15,46	0,8126
STEP II; Adenom- größen 12-25 mm	HydroJetgruppe	68,23	8,73	63,51	6,43	0,5180
	Konventionelle Gruppe	67,97	5,16	72,79	3,05	0,8749
STEP II; Adenom- größen 26-50 mm	HydroJetgruppe	68,28	12,07	58,22	7,39	0,3537
	Konventionelle Gruppe	63,55	10,21	66,94	9,01	0,7026
STEP II; Adenom- größen >50 mm	HydroJetgruppe	72,47	11,52	66,11	11,83	1,0007
	Konventionelle Gruppe	63,80	7,64	69,01	13,74	0,1857

4.3.2 Läsionscharakteristika als potentielle Einflussfaktoren

4.3.2.1 Histologie der Läsion

Untersucht wurden in dieser Fragestellung die quantitativ häufigsten Adenomhistologien. Diese waren HIEN, NIEN und hyperplastische Polypen. In keinem der Kollektive konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Histologie und dem Auftreten eines Rezidivs nachgewiesen werden.

Tabelle 15: Anzahlen der am häufigsten vorkommenden Adenomhistologien. Aufgegliedert nach Kohorten.

Kohorte		Rezidiv- auftreten	Anzahl HIEN- Adenome	Anzahl hyperplastische Polypen	Anzahl NIEN- Adenome	p-Wert
Jahrgang 2006		Ja	5	29	44	0,9993
		Nein	16	92	141	
Jahrgang 2009		Ja	8	7	37	0,3785
		Nein	36	68	242	
STEP II; Adenomgrößen 12-25 mm	HydroJetgruppe	Ja	3	1	6	0,2309
		Nein	6	13	14	
	Konventionelle Gruppe	Ja	0	0	2	1,0000
		Nein	1	7	32	
STEP II; Adenomgrößen 26-50 mm	HydroJetgruppe	Ja	4	0	4	0,5534
		Nein	5	1	14	
	Konventionelle Gruppe	Ja	3	1	15	0,1960
		Nein	3	6	63	
STEP II; Adenomgrößen >50 mm	HydroJetgruppe	Ja	5	0	7	1,000
		Nein	2	0	4	
	Konventionelle Gruppe	Ja	3	0	9	0,8010
		Nein	3	1	6	

4.3.2.2 Komplikationen während und nach Adenomresektion

In folgender Tabelle sind die Raten der interventionellen Komplikationen und der postinterventionellen Komplikationen stratifiziert nach Rezidivauftreten aufgeführt.

Dabei wurden in der Tabelle unter „Skills/ Utensilien“ zur Blutstillung der Einsatz von Clips, die gezielte Koagulation mit Koagulationszange (Coag Grasper), der Einsatz von APC oder Injektionstherapie subsummiert sowie die Rate offener Perforationen.

Tabelle 16: Anzahlen der Adenome, bei deren Abtragung interventionelle Komplikationen wie Blutung oder Perforation der Lamina muscularis mucosae versorgt werden mussten (Subsummiert wurden hier unter „Skills/Utensilien zur Beherrschung der Komplikation der Einsatz von APC, die gezielte Elektrokoagulation durch die Koagulationszange (Coag Grasper), der Einsatz von Clips oder die Injektionstherapie zur jeweiligen Blutstillung sowie das Vorkommen von zu versorgenden offenen Perforationen). Zu beachten: aufgezählt sind nur die Adenome, bei denen Nachsorgeuntersuchungen zur Aussage bezüglich des Rezidivaufretens verfügbar waren.

Kohorte	Rezidi v-auf- treten	Einsatz von					p- Wert
		0 Skills/ Utensilien zur Beherrschung der Komplikation	1 Skills/ Utensilien zur Beherrschung der Komplikation	2 Skills/ Utensilien zur Beherrschung der Komplikation	3 Skills/ Utensilien zur Beherrschung der Komplikation	4 Skills/ Utensilien zur Beherrschung der Komplikation	
Jahrgang 2006	Ja	12	10	4	1	0	0,2524
	Nein	52	19	7	1	0	
Jahrgang 2009	Ja	8	9	4	0	0	0,049
	Nein	63	32	4	1	1	
STEP II; Adenom- größen 12-25 mm	HydroJet gruppe	Ja	5	1	0	0	0,7233
		Nein	8	5	0	1	
	Konventi onelle Gruppe	Ja	0	1	0	1	0,0316
		Nein	16	2	0	0	
STEP II; Adenom- größen 26-50 mm	HydroJet gruppe	Ja	1	4	0	0	1,000
		Nein	5	9	1	0	
	Konventi onelle Gruppe	Ja	5	2	3	0	0,2208
		Nein	8	8	2	0	
STEP II; Adenom- größen >50 mm	HydroJet gruppe	Ja	1	5	2	0	0,7172
		Nein	0	2	2	0	
	Konventi onelle Gruppe	Ja	1	1	4	0	0,1550
		Nein	0	5	2	0	

In der Kohorte des Jahrgangs 2009 und der konventionellen Gruppe der STEP II-Studie der kleinsten Adenomgrößengruppe (12-25 mm) konnte ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden, dass bei geringerer Komplikation und damit einhergehendem geringerem Einsatz von Instrumentarien zur Beherrschung der Komplikation, auch eine geringere Rezidivrate zu verzeichnen ist.

In den anderen untersuchten Kohorten zeigte sich hierbei kein signifikanter Zusammenhang.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Rate postinterventioneller Komplikationen wie Blutungen und einem späteren Rezidivaufreten festgestellt werden:

Tabelle 17: Anzahl der Adenome, bei denen postinterventionelle Komplikationen wie Blutungen oder extremer abdomineller Schmerz mit erneutem Endoskopiebedarf vorlagen.

Kohorte		Rezidiv- auftreten	Vorkommen postinterventioneller Komplikationen		p-Wert
			Ja	Nein	
Jahrgang 2006		Ja	1	26	1,000
		Nein	4	75	
Jahrgang 2009		Ja	1	20	0,3158
		Nein	1	100	
STEP II; Adenomgrößen 12-25 mm	HydroJetgruppe	Ja	1	5	0,3000
		Nein	0	14	
	Konventionelle Gruppe	Ja	0	2	1,000
		Nein	17	1	
STEP II; Adenomgrößen 26-50 mm	HydroJetgruppe	Ja	0	5	statistisch nicht auswertbar
		Nein	0	15	
	Konventionelle Gruppe	Ja	1	10	0,3793
		Nein	0	18	
STEP II; Adenomgrößen >50 mm	HydroJetgruppe	Ja	1	7	1,000
		Nein	1	3	
	Konventionelle Gruppe	Ja	0	6	statistisch nicht auswertbar
		Nein	0	7	

4.3.2.3 Piece-meal- Resektion und En-bloc- Resektion

Im Rahmen der STEP II- Studie konnte in der Studien-Interventionsgruppe eine signifikant höhere Rate an En-bloc- Resektionen erzielt werden als in der konventionellen Gruppe. Wie in der Literatur (siehe Einleitung) bereits beschrieben gilt eine höhere En-bloc- Resektionsrate mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert. Daher kam der Gedanke zur Fragestellung dieser Arbeit auf, ob hiermit auch geringere Rezidivraten durch den HydroJet- Einsatz erzielt werden können.

Tabelle 18: Vergleich der En-bloc- Resektionen mit den Piece-meal- Resektionen bezüglich des Rezidivauftritts in allen durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen, welche in dieser Arbeit ausgewertet wurden.

Kohorte		Rezidiv- auftreten	Anzahl En-bloc- Resektionen	Anzahl Piece- meal- Resektion	p-Wert
Jahrgang 2006		Ja	28	10	0,0113
		Nein	65	6	
Jahrgang 2009		Ja	18	3	0,2642
		Nein	86	15	
STEP II; Adenomgrößen 12-25mm	HydroJetgruppe	Ja	3	4	0,0587
		Nein	12	2	
	Konventionelle Gruppe	Ja	1	2	0,1203
		Nein	15	3	
STEP II; Adenomgrößen 26-50mm	HydroJetgruppe	Ja	4	2	0,3347
		Nein	10	8	
	Konventionelle Gruppe	Ja	6	6	0,10428
		Nein	17	5	
STEP II; Adenomgrößen >50 mm	HydroJetgruppe	Ja	3	5	0,4242
		Nein	2	2	
	Konventionelle Gruppe	Ja	3	3	0,3263
		Nein	2	5	

Hier wurde zunächst überprüft, ob in diesen fünf beobachteten Kohorten, der in der Literatur beschriebene Effekt geringerer Rezidivraten durch höhere En-bloc-Resektionsraten gezeigt werden kann.

Einen signifikanten Unterschied konnte man hier im Jahrgangskollektiv von 2006 feststellen. Im Kollektiv der STEP II- Studie mit Adenomen von 26-50 mm konnte das Signifikanzniveau mit $p=0,0587$ nur knapp nicht erreicht werden.

4.3.2.4 Lokalrezidivraten nach Anwendung von HydroJet bzw. „inject and snare“ Technik

Bei der HydroJetanwendung wurden im Rahmen der STEP II- Studie drei Gruppen entsprechend der initialen Adenomgröße differenziert.

Es zeigte sich in der ersten Gruppe mit Adenomen von 12-25 mm Größe, dass von den initial betrachteten 72 Adenomen in einer Nachsorgeuntersuchung 42 Adenomabtragungsstellen, also 58,33% der zu untersuchenden Adenome betrachtet werden konnten. Hiervon zeigten 7 Adenome aus der HydroJetgruppe ein Rezidivaufreten, 3 Adenome aus der konventionellen Gruppe. So war in dieser

Größenkohorte keine signifikante Reduktion der Rezidivrate durch HydroJetanwendung erueierbar ($p=0,1473$).

Tabelle 19: Rezidivaufreten in der STEP II-Studie, Adenomgröße 12-25 mm

		kein Rezidiv	Rezidiv-aufreten	Gesamtzahl	Chi-Quadratetest
Konventionelle Gruppe	Adenome absolut	18	3	21	p=0,1473
	(prozentualer Anteil gemessen an allen Adenomen dieser Größengruppe)	42,86%	7,14%	50%	
Interventionsgruppe	Adenome absolut	14	7	21	
	(prozentualer Anteil gemessen an allen Adenomen dieser Größengruppe)	33,33%	16,67%	50%	
Gesamtanzahl aller Adenome in dieser Größengruppe	(absolut)	32	10	42	

In der zweiten Gruppe mit Adenomen von 26-50 mm konnten 51 der initialen 65 Adenomabtragungsstellen (= 78,46%) nachbeobachtet werden. Es konnte auch hier keine signifikante Rezidivreduktion eruiert werden, auch wenn in der HydroJetkohorte mit 6 Rezidiven deutlich geringere Rezidive auftraten als in der Kontrollgruppe mit 12 Adenomen ($p=0,1470$).

Tabelle 20: Rezidivaufreten STEP II-Studie, Adenomgröße 26-50 mm

		kein Rezidiv	Rezidiv- auftreten	Gesamtzahl	Chi- Quadrattest
Konventionelle Gruppe	Adenome absolut	15	12	27	p=0,1470
	(prozentualer Anteil gemessen an allen Adenomen dieser Größengruppe)	29,41%	23,53%	52,94%	
Interventions- gruppe	Adenome absolut	18	6	24	
	(prozentualer Anteil gemessen an allen Adenomen dieser Größengruppe)	35,29%	11,76%	47,06%	
Gesamtanzahl aller Adenome in dieser Größengruppe	(absolut)	33	18	51	

Abschließend wurde in der dritten Kohorte mit Adenomen von über 50 mm Größe bei 26 Adenomen von primär 36 Adenomen eine Nachsorgebetrachtung bei 72,22% aller Adenome durchgeführt. Es konnte keine signifikante Rezidivreduktion durch Anwendung des HydroJets eruiert werden ($p=0,3912$).

Tabelle 21: Rezidivauftreten STEP II-Studie, Adenomgröße >50 mm

		kein Rezidiv	Rezidiv- auftreten	Gesamtzahl	Chi- Quadrat- test
Konventionelle Gruppe	Adenome absolut	7	7	14	p=0,3912
	(prozentualer Anteil gemessen an allen Adenomen dieser Größengruppe)	26,92%	26,92%	53,85%	
Interventions- gruppe	Adenome absolut	4	8	12	
	(prozentualer Anteil gemessen an allen Adenomen dieser Größengruppe)	15,38%	30,77%	46,15%	
Gesamtanzahl aller Adenome in dieser Größengruppe	(absolut)	11	15	26	

Auch wenn lediglich eine Betrachtung von HydroJet zu konventioneller Nadelunterspritzung bezüglich des Rezidivauftretens vorgenommen wird, kann hier keine Signifikanz bezüglich eines geringeren Rezidivrisikos nachgewiesen werden. Dies ist in Tabelle 22 dargestellt:

Tabelle 22: Vierfeldertafel zur Überprüfung der zentralen Fragestellung dieser Arbeit: Besteht ein reduziertes Rezidivauftreten durch den HydroJeteinsatz?

	HydroJeteinsatz	Konventionelle Nadelunterspritzung	Summe
Rezidivauftreten	21	22	43
Kein Rezidivauftreten	36	40	76
Summe	57	62	119
<i>Chi-Quadrat- Test: p=0,87755</i>			

Zusammenfassend kann zur zentralen Fragestellung dieser Arbeit, ob durch den Einsatz von HydroJettechnik zum präinterventionellen Adenom-Lifting gesagt werden, dass in den betrachteten Fällen keine signifikant nachweisbare Rezidivreduktion durch den Einsatz der HydroJettechnologie erzielt werden konnte. Dieser Umstand war

aufgrund der signifikant höheren En-bloc- Resektionsraten in den Studienarmen mit HydroJeteinsatz nicht erwartet worden und widerspricht den bereits in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen nachgewiesenen reduzierten Rezidivraten bei erhöhten En-bloc- Resektionsraten.

Lediglich in der Größengruppe zwischen 26-50 mm Adenomgröße konnte eine Tendenz zur Rezidivreduktion gesehen werden (Rezidivaufreten in 25% der Fälle (absolut 6 Adenome) in der HydroJetgruppe versus 44,44% (absolut 12 Adenome) der Fälle in der konventionellen Gruppe, $p=0,1470$).

Eine Diskussion über mögliche Einflussfaktoren auf dieses Ergebnis ist im Folgenden aufgeführt.

5 DISKUSSION

5.1 Diskussion zur Vergleichbarkeit der Patientenkollektive

Zur Vergleichbarkeit der Kollektive wurde zunächst die STEP II- Studiengruppe als homogenes Kollektiv ohne Subtypisierung in die Interventions- und Kontrollgruppe untersucht. Dies war notwendig, um die Fallzahl der drei Größengruppen möglichst vergleichbar zu halten und Schwankungen der Ergebnisse durch einzelne Individuen nicht zu sehr ins Gewicht fallen zu lassen.

Im Rahmen eines erweiterten Vergleichs der prospektiv durchgeführten STEP II- Studie wurden zwei weitere Kollektive (Jahrgang 2006 und 2009) herangezogen. Diese zwei Jahrgangskollektive wurden jedoch nur retrospektiv betrachtet, daher waren diese nicht wie das Studienkollektiv prospektiv randomisiert worden. Hierdurch gibt es geringfügige Differenzen in der Homogenität der verschiedenen Kohorten (in Kapitel 4.1.3.2 tabellarisch gegenübergestellt). Der dabei entscheidendste Unterschied ist hier eine zu erwartende höhere Komplikationsrate in den Jahrgangskollektiven. Dies ist bedingt durch den im Vergleich zur STEP II- Gruppe fehlenden Ausschluss von Patienten mit hämostasiologischen Unregelmäßigkeiten sowie der geringeren, aber vorhandenen Größendifferenz der betrachteten Läsionen (in der STEP II- Studie ab 12 mm, in den Jahrgangskollektiven ab 10 mm).

Jedoch wird je nach Studiendesign lediglich bei Adenomen ≥ 20 mm ein prognostisch zu erwartendes höheres Risiko für das Auftreten von Rezidiven mit seriellem Karzinom beschrieben [110, 111]. Daher ist der Unterschied der Läsionsgröße von 10 zu 12 mm an dieser Stelle vernachlässigbar.

In der STEP II- Studie zeigte sich erwartungsgemäß, dass die Komplikationsraten mit zunehmender Läsionsgröße anstiegen. Allerdings zeigte sich im Vergleich der Jahrgangskollektive 2006 und 2009 in diesen eine höhere Komplikationsrate, welche auch nicht über die Größe der abgetragenen Läsionen erklärbar ist (siehe Kapitel 4.1.3.2 und 4.1.3.5). Dies ist am ehesten auf das unrandomisierte Kollektiv zurück zu führen, weshalb hier ein Vergleich jeweils nur intrinsisch innerhalb der STEP II- Studie und der Jahrgangskollektive aussagekräftig ist.

Trotz Randomisation des STEP II- Kollektivs fanden sich in der Kohorte der Adenome von 12-25 mm mit 11,1% der Fälle eine sehr hohe Fallzahl an Adenokarzinomen. Vergleicht man hierzu Werte aus der Literatur, so fällt beispielsweise in einer Studie, welche im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, eine Adenokarzinomrate von unter einem Prozent bei auftretenden Intervallkarzinomen auf [119]. Eine im Jahr 2016 veröffentlichte Arbeit mit 426.885 betrachteten Koloskopien zeigte bei den untersuchten Patienten bei Erstkoloskopie eine Karzinomrate von 1% bei Männern und 0,5% bei Frauen [120].

Klar darstellbar ist somit eine ungewöhnliche und sehr hohe Karzinomrate des STEP II- Kollektivs der Größengruppe 12-25 mm. Dies könnte unter anderem an der im Vergleich zu diesen Studien kleinen Kohortengröße der STEP II- Gruppe 12-25 mm liegen.

Vermutlich spielt aber auch der Erhebungsort der Kohorte eine Rolle. Auf diesen Aspekt, der im hospitalen Rahmen durchgeführten Primärpräventionsmaßnahme Koloskopie, wird im Weiteren noch differenzierter eingegangen.

Schlussendlich hat die hohe Karzinomrate jedoch Auswirkungen auf das Ergebnis der Studie in dieser Arbeit: Zum einen können diese Fälle nicht wie bei den anderen Adenomen nachbeobachtet werden, da die betreffende Region reseziert wurden. Dadurch sinkt die Zahl der potentiellen Nachbeobachtungen innerhalb dieser Kollektivgruppe.

Zum anderen fallen Rezidive in dem verbleibenden Nachbeobachtungskollektiv aufgrund der kleiner werdenden Fallzahl daher umso mehr ins Gewicht.

Wichtig hierbei ist zu beachten, dass die in dieser Arbeit untersuchten Punkte, insbesondere der Rezidivraten, nicht in der initialen Studienplanung mit eingegangen waren. Hierzu wird im Folgenden noch genauer Stellung genommen.

Wünschenswert wäre daher die Untersuchung bezüglich einer differenten Rezidivrate beim HydroJeteinsatz in einer weiteren Studie. Diese sollte ein größeres Kollektiv und einen multizentrischen Patientenkreis umfassen, um solche akzidentiellen vermehrt auftretenden Ausgangshistologien, welche trotz prospektiver Randomisation auftreten können, kein solches Gewicht einzuräumen.

Durch die Anzahl der pro Patient aufgefundenen und abgetragenen Adenome wurde ein Rückschluss im Kapitel 4.1.3.7 auf die Schwere der Erkrankung der Kolons gezogen. Hier zeigte sich jeweils eine intrinsische Vergleichbarkeit der Jahrgangskollektive und der STEP II- Studienkollektive.

Durch die Randomisation und einhergehende Selektionierung zeigten sich geringere Erkrankungsschweren im Studienkollektiv. Jedoch sind auch hier die durchschnittliche Adenomabtragungszahl und der Median der Adenomabtragung dieses Kollektivs durchaus vergleichbar mit in der Literatur angegebenen Werten [121].

Die durchschnittlich und im Median in den Jahrgangskollektiven gefundenen Adenome liegen geringfügig (ca. 1 Adenom pro Patient) über diesen Werten. Dies könnte durch die Selektionierung der Patienten innerhalb des Klinikaufenthaltes stattgefunden haben, wie nachfolgend noch ausgeführt wird.

Eine Erhebung der Adenom- Auffindungsquote bzw. Sensitivität und Spezifität der Adenomauffindung pro Untersucher, welche sich bei einem solchen Ergebnis, das über dem Durchschnitt vergleichbarer Studien liegt, als hoch zu erwarten ist, war in diesem Rahmen nicht erhoben worden. Dies könnte aber für die Untersucher selbst bei künftigen Arbeiten eine interessante Information sein.

In Deutschland ist eine Vorsorgekoloskopie zunächst eine ambulante Maßnahme, welche zumeist in den Arztpraxen der niedergelassenen Gastroenterologen durchgeführt wird. Lediglich bei zu erwartenden Komplikationen oder bestehenden limitierenden Erkrankungen eines Patienten wird nach Einweisung zur Koloskopie diese im hospitalen Rahmen durchgeführt. Daher ist an diesem Erhebungsort auch mit einer höheren Morbidität und damit auch mit einer stärkeren Kolonerkrankungsrate zu rechnen.

Dies spiegelt sich nicht nur in den oben beschriebenen Punkten sondern auch insbesondere bei den interventionellen und postinterventionellen Komplikationen wieder: Es zeigt sich, dass hier eine Vorselektionierung der Patientenkollektive durch rein im klinischen Setting behandelte Patienten bereits erfolgt ist. Dadurch fallen jene Patientengruppen weg, welche einfache und unkomplizierte Adenomabtragungen erhalten und somit auch geringere Komplikationsraten und Erkrankungsschwere des Kolons haben.

Daher treten in dieser Arbeit nicht nur höhere Adenomzahlen sondern auch deutlich höhere Komplikationsraten auf als bei vergleichbaren Untersuchungen in der Literatur [121-123].

In den weiter untersuchten Vergleichspunkten wie Alter, Geschlecht, Abtragungsmethodik (EMR, ESD, etc.) waren die Kohorten wie erwartet homogen verteilt. Auf die höhere Anzahl der wahrgenommenen Nachsorgen im STEP II-Studienkollektiv wird im abschließenden Abschnitt dieser Diskussion näher eingegangen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse der Bias- Theorie durch Lernkurve der Untersucher

Bei zahlreichen Studien in der Medizin verschiedenster Fachbereiche konnte gezeigt werden, dass es allein durch die Durchführung der Studie zu einer Lernkurve der Durchführenden kam [112-114].

Insbesondere bei kleineren Studienkollektiven fiel dies stärker ins Gewicht und muss daher bei der Interpretation von Studien umso mehr geprüft werden, je kleiner die Kollektive sind.

In einer Studie aus dem Jahr 2010 konnte gezeigt werden, dass allein um die Grundfertigkeiten der Koloskopie zu erlernen pro Untersucher durchschnittlich 200 Patienten zu koloskopieren sind [115].

Daher wurde dieser Lerneffekt der Untersucher auch im Rahmen dieser Arbeit für die STEP II- Studie geprüft. Um eine Objektivierbarkeit dieses Sachverhaltes zu erreichen, wurden diverse Kriterien wie der Vergleich der vollständigen Läsionsabtragung, der Komplikationsraten während und nach der Intervention, die Anzahl nicht entfernbare Läsionen und das Auftreten von Rezidiven bzw. Residuen heran gezogen (siehe Kapitel 4.2).

Als häufigste Komplikationsrate, insbesondere bei der Abtragung großer Adenome, gelten Blutungen [116].

So zeigte sich auch in den hier untersuchten Kollektiven die Rate an Blutungen als größter Anteil der interventionellen und postinterventionellen Komplikationen (siehe Kapitel 4.1.3.5).

In einer multizentrischen randomisierten Studie mit 919 Patienten wurde im Jahr 2019 der Unterschied einer prophylaktischen Clipsetzung nach Resektion von Adenomen >20 mm untersucht. Hier war in der Kontrollgruppe ohne prophylaktische Abtragung eine postinterventionelle Blutungsrate von 7,1% und in der Interventionsgruppe mit prophylaktischer Clipsetzung eine Rate von 3,5% erzielt worden [116].

Vergleicht man hiermit nun beispielsweise die Rate postinterventioneller Blutungen der unselektionierten Jahrgangskollektive von 2006 (3,42% Nachblutungen) und 2009 (4,46% Nachblutungen), zeigt sich, dass diese Kollektive durchaus mit anderen in der Literatur beschriebenen Kollektiven vergleichbar sind.

Um auf die Fragestellung der Lernkurven- Theorie zurück zu kommen zeigt sich aber, dass an dieser Stelle kein Lerneffekt zu verzeichnen war. Es scheint sogar gegenteilig zu sein, doch ist dies durch die erhöhte Morbidität des Kollektivs von 2009 erklärbar.

Wie in Kapitel 4.3.1 aufgezeigt war im Kollektiv von 2009 im Vergleich zum Jahrgangskollektiv von 2006 die Rate an HIEN und NIEN signifikant erhöht. Es hatte sich also nicht nur die Fallzahl der Patienten und die Adenomanzahl gesteigert, sondern auch die relative Erkrankungsschwere pro untersuchtem Kolon war gestiegen. Daher zeigte sich in einigen Punkten des in Kapitel 4.3 untersuchten Bias eine Umkehr zugunsten des Kollektivs von 2006.

So waren die Untersuchungsqualität und die Skills der Untersucher nicht wie vermeintlich gefallen. Die vermeintlich schlechteren Ergebnisse im Jahrgang 2009 lagen am ehesten an der erhöhten Vulnerabilität des Patientenguts aufgrund der erhöhten Morbidität der Patienten.

Da gezeigt werden konnte, dass nach Piece-meal-Resektionen eine mit 20% deutlich erhöhte Rezidivquote im Vergleich zu En-bloc- Resektionen mit 3% Rezidivaufreten von Adenomen bestehen [117], wurde auch an dieser Stelle die En-bloc- Quote der Untersuchungen als Qualitätsmerkmal der Koloskopie aufgenommen.

In den im Kapitel 4.2.1 gezeigten Daten konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rate an En-bloc- oder Piece-meal-Resektionen zwischen den Jahren 2006 und 2009 verzeichnet werden. Eine Lernkurve zeigte sich hierbei also nicht durch

die STEP II- Studie. Jedoch konnte der in der Literatur beschriebene Effekt, dass En-bloc- Resektionen nachweislich zu geringeren Adenomrezidiven führen auch im Kollektiv von 2006 gezeigt werden (siehe Tabelle 19).

Ebenso zeigte sich, dass die Rate der En-bloc- Resektionen und Piece-meal-Resektionen der hier untersuchten Kollektive vergleichbar waren mit Werten vergleichbarer Studien. So wurde in der 2010 durchgeführten Studie von Ferrara et al eine En-bloc- Resektionsrate von 44,6% und eine Piece-meal-Rate von 55,4% beschrieben [118]. Lediglich in der größten Adenomgruppe der STEP II- Studie mit >50 mm Adenomen konnten diese Werte in den hier betrachteten Kollektiven nicht unterboten werden (siehe Tabelle 19). Dies ist letztlich auch durch die physikalische Gegebenheit des maximalen Schlingendurchmessers und einer dadurch bedingten maximalen Resektionsfläche (im Durchmesser) bedingt.

Als weiteres Kriterium zur Überprüfung der Untersuchungsqualität wurde die Zahl der nicht abgetragenen Adenome pro Untersuchung betrachtet. Bei einem Median von 0,00 Adenomen pro Patient konnte hierbei in beiden Jahrgangskollektiven jedoch keinerlei Lernkurve ausgemacht werden, da bereits die Startbedingungen des Jahres 2006 nicht verbesserbar waren. Daher kann hieraus kein Rückschluss auf eine Lernkurve gezogen werden.

Allerdings zeigt diese Zahl eine sehr hohe Ausgangsqualität auf: So sind im Gegensatz hierzu beispielsweise in einer Studie aus dem Jahr 2014 mit 165 Patienten und 167 Adenomen 15 Adenome nicht und 31 Adenome nur inkomplett reseziert worden [128]. Dieser Ausgangswert ist also in der Erhebung und Auswertung der Fragestellung durchaus wichtig, um eine Wertung des Ergebnisses adäquat einordnen zu können. Dies zeigt sich auch im folgenden Abschnitt.

Ein signifikanter und bemerkenswerter Unterschied in den Ergebnissen dieser Arbeit lag in der Verbesserung des Nachsorgeergebnisses bezüglich des Rezidivauftritts von 2006 auf 2009 vor. Dies könnte durch eine genauere Abtragung und somit einen Bias durch die STEP II- Studie bedingt sein.

In der Literatur wird eine Rezidivquote nach Koloskopien mit einer Rate zwischen 28,3% bis 41,0% angegeben [125-127]. Es sticht heraus, dass mit 21,62% Rezidiven im Jahrgangskollektiv von 2006 und 16,39% Rezidiven im Jahrgang 2009 diese

Quoten deutlich unterboten werden. Innerhalb der STEP II- Gruppe lag die Rezidivquote mit mindestens 7,14% der Interventionsgruppe in der Größengruppe 12-25 mm bis maximal 30,77% in der Adenomgrößengruppe >50 mm auch deutlich unterhalb beziehungsweise am unteren Rand dieser Werte.

Eine bereits initial so geringe Rezidivquote, trotz eines wie beschrieben eher schwerer erkrankten Kollektivs, birgt das Risiko, dass eine Verbesserung der Ergebnisse schwieriger zu erzielen ist. Dies darf bei der Interpretation der Ergebnisse daher nicht außer Acht gelassen werden.

Für eine weitere Studie ist daher auch stets interessant, wie die Rezidivquoten vor Beginn der Studie waren, um die Ergebnisse wie hier mit diesem Hintergrund interpretieren zu können.

Zusammenfassend lässt sich für diese Fragestellung des Erfahrungsgewinns der Untersucher durch die STEP- II Studie sagen, dass dieser bei der niedriger werdenden Rezidivquote wohl zu noch genaueren Abtragungen führte und hier also tatsächlich ein Lernerfolg zu verzeichnen war, und dies nicht zuletzt trotz sehr guter Ausgangswerte, so dass diese Verbesserungsquote umso höher gewertet werden sollte.

5.3 Diskussion der Ergebnisse der Lokalrezidivraten nach Anwendung von HydroJet bzw. „inject and snare“ Technik

Zwar konnte wider Erwarten trotz signifikant erhöhter En-bloc- Resektionsrate keine statistisch signifikante Reduktion der Rezidivraten durch den Einsatz des HydroJets nachgewiesen werden, allerdings muss dies mit gewissen Einschränkungen betrachtet werden.

Zum einen waren die Rate an Adenokarzinomen im untersuchten Kollektiv und die allgemeine Schwere der Darmerkrankung im Sinne von erhöhten Entdifferenzierungsraten der Adenome trotz prospektiver Randomisation ungewöhnlich hoch, so dass die Aussagekraft für ein Normalkollektiv, wie es auch im ambulanten Setting vorkommt, eingeschränkt zu beurteilen ist. Dieser Umstand trat

trotz entsprechender initial adäquater Randomisierung der Gruppen auf und war in dieser Form nicht vorhersehbar.

Da innerhalb des klinischen Settings meist schwerwiegendere Fälle zur endoskopischen Abtragung von den niedergelassenen Kollegen eingewiesen werden, könnte dieser Faktor der erhöhten Adenokarzinomrate hiermit zusammen hängen, wie oben ausführlicher geschildert wurde.

Daher wäre es sinnvoll, für eine weitere Untersuchung der Theorie der Rezidivreduktion durch den HydroJeteinsatz vorzüglich ein Patientenkollektiv aus niedergelassenen Praxen zu betrachten.

Zum anderen war die Nachsorgerate innerhalb des STEP II- Kollektivs zwar höher als in den untersuchten, unselektionierten Kollektiven von 2006 und 2009 und wie oben gezeigt auch deutlich höher als in anderen Studien der Literatur. Doch auch hier waren einige Verluste bezüglich der Nachsorge aus diversen Gründen zu verzeichnen:

Gründe waren beispielsweise das höhere Lebensalter oder die Komorbidität der Patienten. Diese ließen teilweise eine Koloskopie als zu komplikationsträchtig oder ohne ausreichenden Mehrgewinn für den Einzelnen erscheinen. Auch das Versterben der Patienten vor einer Nachsorgeuntersuchung oder die persönliche Entscheidung eines Patienten, keine Koloskopie mehr durchführen zu lassen führten zu fehlenden Nachsorgeergebnissen.

Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl und der nochmaligen Reduktion durch Nichtwahrnehmen der Nachsorgeuntersuchung sowie einem Patientengut mit höherer zu erwartender Pathologie des Kolons als der mitteleuropäische Durchschnitt ist insgesamt an dieser Stelle eine nur sehr eingeschränkte Aussage möglich.

Da das initiale Studiendesign die weitere Untersuchung bezüglich der Rezidivrate nicht als Endpunkt der Studie mit betrachtete, ist die Power der Studie in diesem Punkt als nicht ausreichend anzunehmen, was sich jedoch erst im Rahmen dieser Arbeit heraus gestellt hatte.

In der mittleren Größengruppe konnte dennoch eine Tendenz zu geringerer Rezidivrate gezeigt werden, welche jedoch nicht signifikant war. Doch lässt dieser Zustand die Vermutung zu, dass in einer größeren, prospektiven und multizentrischen

Studie mit Einschluss innerhalb von Kliniken und ambulant geführten Facharztpraxen ein deutlicher Benefit für die Patienten durch eine geringere Rezidivrate zu erwarten wäre.

Des Weiteren sollte mit den Patienten die Teilnahme an der Nachsorgeuntersuchung explizit besprochen werden. Hierdurch könnte die Patientencompliance gestärkt werden und den Patienten die Wichtigkeit einer, der Leitlinie entsprechenden intervallgerechten Koloskopie, nahe gelegt werden.

Tabelle 19 des Kapitels 4.3.2.3 zeigt, dass aufgrund der Subtypisierung der einzelnen STEP II- Studiengruppen insgesamt sehr kleine Kohortengrößen entstehen. Dies führte dazu, dass bekannte nachgewiesene Fakten, wie eine geringere Rezidivrate durch höhere En-bloc- Resektionen [117] am ehesten durch diese kleinen Kollektivgrößen nicht nachgewiesen werden konnten.

Im Kapitel „4.3.2.2 Komplikationen während und nach Adenomresektion“ konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Rate an Komplikationen und dem Auftreten von Rezidiven bei zwei der Kohorten festgestellt werden. Dies lässt sich am ehesten damit erklären, dass Komplikationsraten bei fortgeschrittenen Läsionen natürlicherweise erhöht sind und auch bei größerer Resektionsfläche die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation zunimmt. So ist in diesen Fällen auch die Möglichkeit der En-bloc- Resektion reduziert und die Untersuchungsbedingungen erschwert, sei es durch eine schlechtere Sicht bei Blutung oder sogar dem Bedarf der Beherrschung der Komplikation noch während der Adenomabtragung. Beispielsweise ist durch das Einbringen eines Clips während der Resektion einer Läsion, die weitere Resektion an dieser Stelle deutlich erschwert [129].

In den weiteren drei betrachteten Kohorten wurden keine Signifikanzen diesbezüglich festgestellt. Wahrscheinlich ist, dass dies mit der Subklassifizierung der STEP II- Gruppe in insgesamt sechs Untergruppen und damit jeweils sehr kleiner Fallzahlen einhergeht.

Bei dem Vergleich der postinterventionellen Komplikationen mit dem Rezidivaufreten zeigte sich kein Zusammenhang.

Dies liegt wahrscheinlich eher daran, dass die Rezidivrate eher mit erschwerter Abtragung durch Komplikationen während der Untersuchung zusammenhängt, wodurch nicht alle Zellen im Sinne einer toto- Resektion entfernt werden können als mit dem verspäteten Auftreten von Komplikationen. Diese sind letztlich meist bedingt durch initial nicht sichtbare Blutungen, Lockerung von eingebrachten Clips oder erneutem Aufreissen von verödeten Gefäßleckagen.

Wie in der Einleitung beschrieben hat auch die Größe eines Adenoms Auswirkung auf die potentielle En-bloc- Resezierbarkeit. Daher wäre für eine folgende Studie eventuell auch eine Verkleinerung der Adenomgrößenintervalle anzuraten, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch inhomogene Adenomgrößen und damit einhergehender physikalisch reduzierter En-bloc- Resektionsraten möglichst gering zu halten. So wurde auch in der Studie „En bloc resection for 10-20 mm polyps to reduce post colonoscopy cancer and surveillance“ die Größengruppe der betrachteten Läsionen zwischen 10-20 mm ausgewählt, da hier zum einen geringere Piece-meal- Abtragungsraten zu erwarten sind und in dieser Größengruppe auch letztlich als „Hochrisikogruppe“ bezüglich eines Übersehens während der Untersuchung, Entdifferenzierung und Karzinomentstehung identifiziert wurde. Besonders in diesen Fällen sei eine anzustrebende En-bloc- Resektionsrate mit hohem Benefit bezüglich des Outcomes zu erwarten [108].

Hier könnte also die bereits nachgewiesene signifikant höhere En-bloc- Resektionsrate durch den Einsatz des HydroJets relevante Unterschiede im Rezidivaufreten und Langzeitoutcome der Patienten bewirken.

Eine explizite Aufklärung der Patienten zur Teilnahme an einer Nachsorgeuntersuchung wäre ebenso förderlich, um möglichst geringe Ausfallquoten in den Nachsorgeanzahlen zu erzielen. In einer Studie aus dem Jahr 2019 konnte nachgewiesen werden, dass bei besserem Verständnis der Sachverhalte unabhängig von Faktoren wie dem Alter eine erhöhte Bereitschaft zur Teilnahme an einer Nachsorgeuntersuchung besteht [109].

Zusammenfassend kann aus diesen Daten und Ergebnissen rückschließend gesagt werden, dass eine prospektiv angelegte, randomisierte, multizentrische Studie mit Einschluss ambulant durchgeführter Koloskopien und entsprechend großem

Patientenkollektiv, vielversprechend wäre für eine erneute Überprüfung, ob durch den Einsatz der HydroJet- Technologie die Rate der Adenomrezidive signifikant gesenkt werden könnte. Dies war in dieser Arbeit nicht nachweisbar gewesen, aber Tendenzen hierfür hatten sich doch gezeigt.

5.4 Ein Wort zur Patientencompliance und abschließender Appell

Insgesamt konnte im Rahmen dieser Arbeit eine im Vergleich zur Literatur deutlich höhere Nachsorgequote mit 52,73% im Jahr 2009 bis 79,7% in der STEP II- Gruppe 26-50 mm erzielt und beobachtet werden. Beispielsweise wurde in einer Studie im Saarland von 2005-2007 mit 6407 eingeschlossenen Patienten eine Nachsorgequote von 35% der Patienten angegeben [124]. Letztlich könnte dies unter anderem neben einem geschärften Patientenbewusstsein für die Wichtigkeit einer Nachsorgekoloskopie durch das hospitale Setting und anschließender Aufklärung auch durch die wiederholten Anfragen bei den niedergelassenen Behandelnden sowie bei Patienten direkt im Rahmen dieser Arbeit zurückzuführen sein, wie im Folgenden noch weiter ausgeführt wird.

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich einen Appell setzen, der sich in der Zusammenschau der Ergebnisse und meiner Erfahrungen während dieser Arbeit deutlich abzeichnete und meiner Meinung nach sowohl lebensrettend als auch mit einer Erhöhung der DAILYs einhergehen könnte:

Zahlreiche Patienten waren initial weder beim niedergelassenen Facharzt noch in einer Klinik zu den mit ihnen besprochenen Nachsorgekoloskopie Terminen erschienen. Die Gründe hierfür lassen sich an dieser Stelle nur mutmaßen, da sie nicht systematisch erfragt oder erfasst wurden. In der Datensammlung wurden beispielsweise folgende Aussagen für das Auslassen der Vorsorge genannt: nach einem ärztlichem Gespräch sei von einigen Patienten die Nachsorge als nicht wichtig erachtet worden, das Vergessen des Termins durch einen mehrere Jahre überbrückenden Zeitspanne, persönliche Beweggründe wie Angst vor einer invasiven Untersuchung mit potentiellen Risiken, persönliche Schicksalsschläge oder weitere gesundheitliche Probleme, bei denen eine Koloskopie nur mit erhöhtem Risiko und ohne entsprechenden Benefit verlaufen würde sowie das Vermeiden der Unannehmlichkeit des vorherigen Abführens.

Eine genaue systematische Analyse diesbezüglich wäre zunächst ein sehr interessanter Ansatz für eine weitere wissenschaftliche Arbeit, um Ansatzpunkte für eine erhöhte Compliance mit Wahrnehmung der Nachsorgekoloskopien zu erarbeiten.

Deutlich fiel mir auf, dass zahlreiche Patienten zur Nachsorgekoloskopie erschienen, nachdem die Briefe an die behandelnden Haus- und Fachärzte verschickt worden waren und nachdem auch teilweise die Patienten persönlich angeschrieben worden waren. Hier wäre ein sehr interessanter Ansatz, ob diese subjektive Beobachtung, die ich leider aufgrund der initial als nebensächlich erscheinenden Tatsache nicht analysiert und schriftlich festgehalten habe, eine Art Erinnerungssystem rechtfertigen würde.

In der Gynäkologie wurde ein solches System mit der Mammografie- Erinnerung bereits erfolgreich etabliert, so dass das Bewusstsein in der Bevölkerung für die Risiken und den Nutzen dieser Untersuchung geschärft und das Thema salonfähiger wurde. Hierbei bleibt es einer jeden Patientin selbst überlassen, ob sie eine solche Untersuchung für sich selbst wahrnehmen möchte. Doch sind die Aufklärungsrate und die Chance adäquat hierüber informiert zu sein höher.

Ob ein solches serielles Anschreiben an alle Patienten ab 55 Jahren, oder meiner Meinung nach sogar ab dem 50. Lebensjahr, durch Reduktion der Tumorthherapie vor allem in Anbetracht des demographischen Wandels ökonomisch wäre, bleibt fraglich. Prognosen zufolge werden im Jahr 2060 ungefähr 30% der deutschen Bevölkerung über 65 Jahre alt sein [106]. Auch in Anbetracht des damit einhergehenden erhöhten Koloskopiebedarfs und quantitativ steigender Komplikationen ist dies eher unwahrscheinlich. Hierzu wäre eine Kosten- Nutzenkalkulation nach medizinökonomischen Gesichtspunkten interessant [107].

Doch sollte dies auf keinen Fall die Maxime des ärztlichen Handelns sein. Daher ist meiner Meinung nach eindeutig, den Patienten diese wichtige Untersuchung nahe zu legen.

Ein erster sinnvoller und kurzfristig umsetzbarer Schritt wäre die Einführung eines freiwilligen Erinnerungssystems beispielsweise mittels Email: Die Patienten könnten die freiwillige Einwilligung zu einem solchen „Email- Reminder“ geben und über ein automatisiertes System zum gegebenen Zeitpunkt durch eine Email informiert werden, dass ihre nächste Kontrollendoskopie anstehe und sie einen Termin hierzu

vereinbaren könnten oder bei Fragen zur aktuellen Sinnhaftigkeit mit ihren Hausärzten in Kontakt treten sollten.

Laut einer Studie aus dem Jahr 2015 ist in einem von vier Fällen die tatsächliche Nachsorgeempfehlung abweichend von der Leitlinienempfehlung [105]. Würde man den Patienten, ähnlich wie es bereits bei den Impfpässen der Fall ist, eine Übersicht geben, wann und warum sie wieder zur Nachsorgekoloskopie kommen sollten, könnte dies für viele wahrscheinlich transparenter und verständlicher werden und die Rate der eingehaltenen Nachsorgekoloskopien erhöhen. Dies könnte beispielsweise im Rahmen eines solchen „Reminderprogramms“ per Email oder Post mit eingeführt werden, da es auch hier insgesamt eine überschaubare Zahl an möglichen Fällen und damit einhergehenden Nachsorgeintervallempfehlungen gibt.

Von diesen einfachen und kostengünstigen Methoden verspreche ich mir aufgrund der Erfahrungen während dieser Arbeit einen großen Benefit für die Patienten sowie eine Enttabuisierung dieser Thematik.

6 ANHANG

6.1 Anschreiben an die Patienten und Hausärzte

6.1.1 Erstes Anschreiben an Hausärzte



Klinikum, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim



Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie

Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. G. Kähler

Viszeralmedizinisches Zentrum
II. Medizinische Klinik
Direktor: Prof. Dr. med. M. Ebert
Chirurgische Klinik
Direktor: Prof. Dr. med. S. Post

Telefon: +49 176 451 85 606 Fr. Mack
Telefax: +49 621 383-3825 Sekretariat
Email: Susanne.Mack@umm.de

Mannheim, den 24. Juni 2014

Sehr geehrte/r Kollegen,

auch auf diesem Wege möchten wir uns für die langjährige Zusammenarbeit bedanken.

Bereits zum dritten Mal arbeitet im Rahmen der Evaluierung unserer Arbeit eine unserer Promovendinnen, Frau cand. med. S.Mack, die Nachsorgen von Endoskopische Mukosaresektion (EMR) im Colon auf. Es geht um den Zeitraum 2006, 2009 und Patienten im Rahmen der STEP II Studie von 2007 bis 2012. Uns interessiert die Rate an Residuen, Rezidiven und metachronen Tumoren nach erfolgter EMR.

Anbei ist eine Liste der Patienten, die laut unseren Unterlagen bei Ihnen in der Nachsorge sind. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie uns Kopien aller Koloskopiebefunde mit Histologien bzw. relevante Behandlungsunterlagen seit dem Untersuchungsdatum zufaxen könnten. Gesondert gekennzeichnete Patienten hatten eine Operationsempfehlung erhalten. Uns wäre es wichtig, bei diesen Patienten zu erfahren, ob eine Operation stattgefunden hat und falls ja, mit welchem Ergebnis.

Gerne lassen wir Ihnen auf Wunsch die Ergebnisse der Erhebung zukommen und hoffen mit Ihrer Hilfe genauere Empfehlungen für künftige Patienten formulieren zu können.

Wir danken für Ihre Bemühungen und verbleiben,
mit freundlichen kollegialen Grüßen
Ihre

Prof. Dr. med. Georg Kähler
Leiter der ZI Endoskopie

Dr. med. S. Belle
Assistenzarzt

Anlage: Patiententabelle



Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Sitz und Gerichtsstand: Mannheim HRB-Nr. 7331

Geschäftsführer: Alfred Dänzer (Sprecher), Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Dr. h. c. Uwe Bicker
Lieferadresse: Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

6.1.1.1 Beigefügte Patientenübersicht zu jeweiligen Arztanschreiben

Patiententabelle:

Name:	Vorname:	Geburtsdatum:	Bezüglich endoskopischer Untersuchung im UMM vom:

6.1.2 Zweites Anschreiben an die Hausärzte



Klinikum, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim



Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie

Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. G. Kähler

Viszeralmedizinisches Zentrum

II. Medizinische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. M. Ebert

Chirurgische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. S. Post

Telefon: +49 176 451 85 606 Fr. Mack

Telefax: +49 621 383-3825 Sekretariat

Email: Susanne.Mack@umm.de

Mannheim, den 28. November 2014

Sehr geehrte/r Kollegen,

wir möchten Sie auf diesem Wege nochmals sehr herzlich um Ihre Unterstützung bitten.

Wie bereits im Sommer diesen Jahres berichtet, evaluieren wir derzeitig unsere Arbeit aus den Jahren 2006 und 2009, sowie die im Rahmen der STEP II Studie von 2007 bis 2012 statt gefundenen Endoskopische Mukosaresektionen. Hierzu arbeitet unsere Promovendin, Frau cand. med. S. Mack die Nachsorgen von Endoskopische Mukosaresektion (EMR) im Colon auf. Uns interessiert die Rate an Residuen, Rezidiven und metachronen Tumoren nach erfolgter EMR.

Anbei ist eine Liste der Patienten, die laut unseren Unterlagen bei Ihnen in der Nachsorge sind. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie uns Kopien aller Koloskopiebefunde mit Histologien bzw. relevante Behandlungsunterlagen seit dem Untersuchungsdatum zufaxen könnten. Gesondert gekennzeichnete Patienten hatten eine Operationsempfehlung erhalten. Uns wäre es besonders wichtig, bei diesen Patienten zu erfahren, ob eine Operation stattgefunden hat und falls ja, mit welchem Ergebnis.

Gerne lassen wir Ihnen auf Wunsch die Ergebnisse der Erhebung zukommen und hoffen mit Ihrer Hilfe genauere Empfehlungen für künftige Patienten formulieren zu können.

Wir danken für Ihre Bemühungen und verbleiben,
mit freundlichen kollegialen Grüßen
Ihre

Prof. Dr. med. Georg Kähler
Leiter der ZI Endoskopie

Dr. med. S. Belle
OA der II. medizinischen Klinik

Anlage: Patiententabelle



Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Sitz und Gerichtsstand: Mannheim HRB-Nr. 7331

Geschäftsführer: Alfred Dänzer (Sprecher), Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Dr. h. c. Uwe Bicker
Lieferadresse: Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

6.1.3 Erstes Anschreiben an die Patienten



Klinikum, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Fr./Hr.

Mannheim, den 02. Oktober 2014

Sehr geehrte/r Fr./Hr. ,

wir schreiben Ihnen im Zusammenhang mit der Entfernung eines gutartigen Tumors aus dem Dickdarm, die bei Ihnen zwischen 2006 und 2012 in unserer Klinik erfolge.

Wir hatten Ihnen aus diesem Grunde für (*Datum der empfohlenen Intervention*) eine nochmalige Darmspiegelung empfohlen, die nach unseren Informationen jedoch bisher nicht durchgeführt wurde.

Für Sie könnte es wichtig sein, festzustellen, ob an der früheren Abtragungsstelle oder an einem anderen Ort im Dickdarm neue Polypen aufgetreten sind. Wir sind aus wissenschaftlichen Gründen ebenfalls sehr daran interessiert, zu erfahren, wie es Ihnen diesbezüglich heute geht.

Wir wären Ihnen deshalb sehr dankbar, wenn Sie uns mitteilen könnten, ob bzw. wann eine Darmspiegelung als Nachsorge bei Ihnen durchgeführt wurde oder Sie sich entschließen könnten, die empfohlene Nachsorge durchführen zu lassen. Ggf. ist Ihnen Ihr Hausarzt sicherlich bei der Organisation behilflich.

Für Ihr Interesse und Ihre Mithilfe danken wir Ihnen bereits im Voraus sehr herzlich und verbleiben mit den besten Wünschen.

Prof. Dr. med. Georg Kähler
Leiter der ZI Endoskopie

Dr. med. S. Belle
Oberarzt der II. medizinischen Klinik

Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim



Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie

Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. G. Kähler

Viszeralmedizinisches Zentrum

II. Medizinische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. M. Ebert

Chirurgische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. S. Post

Telefon: +49 176 451 85 606 Fr. Mack

Telefax: +49 621 383-3825 Sekretariat

Email: Susanne.Mack@umm.de

Anlage: Vordruck zur Rückantwort mit frankiertem Rückumschlag.

6.1.3.1 Anhang zu jeweiligen Patientenanschriften

Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie
z. Hd. Fr. Völker/ Fr. Mack
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor- Kutzer- Ufer 1-3
68167 Mannheim

Rückantwort zu Anfrage bezüglich erfolgter Nachsorgeuntersuchung bei Darmspiegelung:

- Es wurde keine weitere Darmspiegelung seit der Untersuchung im Universitätsklinikum durchgeführt.
Falls keine weitere Nachsorgeuntersuchung bei Ihnen stattgefunden hat, würden wir uns dafür interessieren, ob es hierfür einen bestimmten Grund gab: _____

- Es erfolgte eine weitere Darmspiegelung bei mir:
Hiermit willige ich ein, dass alle mich betreffenden Untersuchungsbefunde (Koloskopien und Histologien) an die Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Mannheim übermittelt werden dürfen.

Mein mich nachsorgender Arzt ist (bitte Arztadresse ausfüllen):

Name (des Arztes) : _____

Straße: _____

PLZ: _____

Datum: _____

Ort: _____

Vor- und Zuname (bitte in Druckbuchstaben): _____

Unterschrift: _____

6.1.4 Zweites Anschreiben an Patienten ohne intervallgerecht stattgefundenener Nachsorge



Klinikum, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Fr./Hr.

Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim



Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie

Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. G. Kähler

Viszeralmedizinisches Zentrum

II. Medizinische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. M. Ebert

Chirurgische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. S. Post

Telefon: +49 176 451 85 606 Fr. Mack

Telefax: +49 621 383-3825 Sekretariat

Email: Susanne.Mack@umm.de

Mannheim, den 02. Dezember 2014

Sehr geehrte/r Fr./Hr.,

Im Zeitraum zwischen den Jahren 2006 und 2012 wurde bei Ihnen eine Darmspiegelung in unserer Klinik vorgenommen. Dabei wurden bei Ihnen Darmpolypen durch eine sogenannte endoskopische Mukosaresektion abgetragen.

Um beurteilen zu können, ob diese Behandlung langfristig erfolgreich war, interessieren wir uns nun für die Ergebnisse der inzwischen statt gefundenen Nachsorgeuntersuchungen.

Hierzu bitten wir Sie herzlich, uns mitzuteilen, wo Ihre Nachsorge stattgefunden hat, sowie um Ihr Einverständnis, dass die Ärzte, die Sie nachfolgend behandelt haben, uns diese Informationen übermitteln dürfen.

Dadurch helfen Sie uns, stetig unsere Behandlungsstrategien zu verbessern.

Für Ihre Unterstützung danken wir Ihnen sehr herzlich!

Mit freundlichen Grüßen

Ihre

Prof. Dr. med. Georg Kähler
Leiter der ZI Endoskopie

Dr. med. S. Belle
OA der II. medizinischen Klinik

Anlage: Antwortschreiben mit frankiertem Rückumschlag



Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Sitz und Gerichtsstand: Mannheim HRB-Nr. 7331

Geschäftsführer: Alfred Dänzer (Sprecher), Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Dr. h. c. Uwe Bicker
Lieferadresse: Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

6.2 Studienantrag zur STEP II Studie

ANTRAG ZUR BEURTEILUNG EINES FORSCHUNGSVORHABENS AN DIE MEDIZINISCHE ETHIK-KOMMISSION II

der
RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG
FAKULTÄT FÜR KLINISCHE MEDIZIN MANNHEIM
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MANNHEIM

Ich beantrage gemäß §15 der Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg die Beratung meines nachfolgend geschilderten Studienvorhabens durch die Med. Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg.

I. ALLGEMEINE ANGABEN

hier Eingangsstempel

1. **Datum der Antragstellung:** 03.08.07
2. **Bezeichnung des Vorhabens:** Selective Tissue elevation by pressure injection (STEP 2)
3. **Handelt es sich um eine multizentrische Studie?** Nein
4. **Typ der Studie angeben:** Zweiarmlige randomisierte prospektive Studie
- 5.0 **Name und Anschrift des verantwortlichen Studienleiter im Bereich der Med. EK II:**
Dr. Georg F.B.A. Kähler
Leiter der Sektion Endoskopie, Chirurgische Universitätsklinik Mannheim
- 5.1 **Name und Anschrift des verantwortlichen Projektleiters (LKP) in der BRD**
- 5.2 **Verantwortlicher Prüfarzt:**
Dr. Georg F.B.A. Kähler
Leiter der Sektion Endoskopie, Chirurgische Universitätsklinik Mannheim
- 5.3 **Sonstige Untersuchende:**
Dr. Peter Collet
Dr. Andreas Franke
Sebastian Belle
Dr. Kai Nowak
- 6.0 **Medizinische Klinik/Kliniken oder Abteilungen oder Institute, in der/denen das Vorhaben durchgeführt werden soll:**
Sektion Endoskopie, Chirurgische Universitätsklinik Mannheim
7. **Klinik- bzw. Institutsleiter:**
Dr. Georg F.B.A. Kähler, Sektionsleiter
Prof. Dr. S. Post, Kliniksdirektor
8. **Kostenträger der Studie (auch Teilunterstützungen angeben)?**
Träger der klinischen Studie ist die Sektion Endoskopie.

Die Aufwandsentschädigung der Med. Ethik-Kommission II für die Beurteilung des Vorhabens wird übernommen von: Drittmittelkonto der Sektion Endoskopie

9. **Wurde schon ein Antrag gleichen Inhalts bei einer anderen Ethik-Kommission gestellt?** **Nein.**
10. **Nur bei multizentrischen Studien-Anträgen:
Liegt das positive Votum des für Deutschland verantwortlichen Projektleiters /
Studienleiters (LKP) vor?**

II. BESCHREIBUNG DES VORHABENS

11. **Ziel der Studie** (kurzer Abriß mit den wesentlichen Vorhaben):
Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit einer endoskopisch applizierten Druckinjektion mit der Endokapillare eines Wasserstrahl-dissektors zur Vorbereitung einer endoskopischen Mukosaresektion oder endoskopischen Submukosadisektion mit dem Standardverfahren mit einer Injektionsnadel zu vergleichen.
12. **Geplanter Beginn und voraussichtliche Dauer der Studie:**
Beginn: Ab sofort, nach Erhalt des Ethikvotums.
Dauer: ca. 1 Jahr
13. **a) Untersuchung an Patienten**
Anzahl/stationär: Ca. 71
Anzahl/ambulant: Ca. 35
Einwilligungsfähige Pat.: 106
Nichteinwilligungsfähige Pat.: keine
- b) Untersuchung an Probanden:**
Anzahl: keine
14. **Voraussichtliche Dauer der Behandlungs- bzw. Untersuchungsphase für den einzelnen Patienten/Probanden:**
Behandlungszeit ca. 30 min innerhalb der ohnehin geplanten Untersuchung
Telefoninterview nach 14 d über eventuelle Spätkomplikationen
15. **Alter der Patienten/Probanden:**
Untere Grenze: 18 Jahre
Obere Grenze: keine (sofern Einwilligungsfähigkeit gegeben)
16. **Was wird konkret mit dem Patienten/Probanden gemacht?**
In die Studie werden Patienten einbezogen, bei denen sich eine endoskopische Mukosaresektion oder endoskopische Submukosadisektion an der gastrointestinalen Schleimhaut erforderlich macht. Entweder wird die Injektion von Methylenblaulösung mit einer endoskopischen Injektionsnadel in die Submukosa durchgeführt oder es wird eine Endokapillare eines Wasserstrahl-dissektors eingesetzt, um ein Flüssigkeitskissen in der Lamina submukosa zu erzeugen. Die Protokollierung der Untersuchung folgt den üblichen Regeln, zusätzlich wird ein Telefoninterview 14 Tage nach der Behandlung durchgeführt, um eventuelle, auswärts behandelte Komplikationen zu erfassen.
- 16.1 **Rein studienbedingte Maßnahmen an Patienten/Probanden, die sonst nicht erforderlich wären z.B.:**
Telefoninterview nach 14 Tagen

17. a) Einschlußkriterien für Patienten/Probanden:

- I. Werden Frauen im gebärfähigen Alter eingeschlossen: **Ja.**
- II. Wie wird gegebenenfalls der Konzeptionsschutz sichergestellt: **Nein.**
- III. Werden einwilligungsunfähige Studienteilnehmer eingeschlossen: **Nein**
- IV. Werden minderjährige Studienteilnehmer eingeschlossen: **Nein**

b) Ausschlußkriterien für Patienten/Probanden:

- I. Werden Frauen im gebärfähigen Alter ausgeschlossen: **Nein**
- II. Wird Drogenmißbrauch überprüft ? **Nein**
- III. Werden einwilligungsunfähige Studienteilnehmer ausgeschlossen **ja**

18. Handelt es sich um einen

- Versuch, auf den das Arzneimittelgesetz Anwendung findet (AMG): **Nein**
- Versuch nach dem Medizinproduktegesetz (MPG): **Nein.**
- Versuch, auf den Röntgenverordnung Anwendung findet: **Nein**
- Versuch, auf den die Strahlenschutzordnung Anwendung findet: **Nein**

19. Bei Arzneimittelstudien nach dem Arzneimittelgesetz (AMG):

20. Handelt es sich um Forschung an menschlichen Geweben? Nein.

Liegt das Einverständnis bezüglich der Gewebeerhebung vor ?
Ist die Rückverfolgbarkeit bis zum Spender des Gewebes möglich ?

21. Handelt es sich um Forschung mit menschlichem Erbgut? Nein.

22. Bei Prüfungen nach dem Medizinproduktegesetz (MPG):

Ist das Produkt:

- in der BRD zugelassen und mit CE-Kennzeichen versehen: Ja.
- neu entwickelt: Nein.
- bei der zuständigen Behörde angezeigt: Ja.
- in anderen Ländern zugelassen: Ja.
- zugelassen, hier angezeigt für geänderte Indikation: Nein
- besteht Versicherungspflicht nach MPG: Nein.

22.1 Werden die allgemeinen Voraussetzungen zur klinischen Prüfung nach § 20 MPG vom 13.12. 2001 erfüllt?

Ja.

23. Dient die Studie

- unmittelbar dem Interesse der Patienten: durch wahrscheinlich verbesserte Resektabilität mukosaständiger Tumoren.

24. Welche typischen Nebenwirkungen oder Komplikationen sind zu erwarten?

Die im Rahmen ausführlicher Tierversuche, Messungen an Op-Präparaten und erste klinische Anwendungen im Rahmen einer Pilotstudie lassen keine methodenspezifischen Komplikationen erwarten. Beobachtet wurden asymptomatische intramucosale Hämatome ohne klinische Relevanz.

25. Bestehen Risiken für die Probanden/Patienten? Möglicherweise

Wenn ja, welche: **Theoretisch ist aufgrund des hohen Druckes, der über den Wasserstrahldissektor erzeugt wird, eine Wandschädigung des Magendarmtraktes bis hin zu erforderlichen operativen Korrekturen denkbar.**

26. **Inwieweit bedeutet die Studie eine zusätzliche Belastung für Probanden/Patienten?**
Sofern keine Komplikationen eintreten, keine.
27. **Beherrschen die Beteiligten die vorgesehenen Techniken?**
Ja.
28. **Wie können Komplikationen erkannt und behandelt werden?**
Die meisten Komplikationen werden während der Untersuchung vom Endoskopiker erkannt und eine entsprechende Therapie eingeleitet: entweder Clipverschluß der Läsion und konservativ begleitende Therapie mit Antibiose, Nahrungskarenz und strenger klinischer Überwachung oder operative Therapie. Im Ausnahmefall ist auch eine operative Behandlung durch Darmresektion oder –übernähung denkbar.
- 28.1 **Art und Häufigkeit der vorgesehenen Überwachungsmaßnahmen vor, während und nach der Untersuchungsperiode?**
Zusätzliche Überwachungsmaßnahmen sind nicht erforderlich. 14 Tage nach der Untersuchung erfolgt ein Telefoninterview mit dem Patienten.
29. **Besteht ein Versicherungsschutz ? m.E. durch Haftpflichtversicherung des Klinikums gedeckt, weil Anwendung im Rahmen der CE-Zulassung ohne Randomisierung erfolgt.**
Art der Versicherung: Allgemeine Haftpflichtversicherung der Klinikum Mannheim gGmbH
- 29.1 **Bei der die Studienteilnehmer versichert sind**
- 29.2 **Bei der die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Universitätsklinikums gGmbH und der Fakultät gegen Haftpflichtansprüche der Studienteilnehmer versichert sind.**
Krankenhaus-Betriebshaftpflicht-Versicherung - Bereich Forschung und Lehre -
- 29.3 **Andere Versicherungsart, welche? Keine**
- 29.4.1 **Wurden die Studienteilnehmer in der Patienten-/ Probandeninformation auf die Versicherungsobliegenheiten hingewiesen bzw. eine Kopie der Obliegenheiten ausgehändigt?**
Diesbezügliche Passage in der Studienaufklärung enthalten, die den Patienten ausgehändigt wird.
30. **Ist der Leiter der klinischen Prüfung durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über die Ergebnisse dieser Prüfung und über die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ?**
entfällt
31. **Ist der Leiter der klinischen Prüfung über die Ergebnisse der biologischen Sicherheitsprüfung und der Prüfung der technischen Unbedenklichkeit sowie die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ?**
Ja.
31. **Wurden bereits oder werden zur Zeit gleichartige oder ähnliche Vorhaben durchgeführt ?**

Ja. STEP-1-Studie mit 60 Patienten zur Machbarkeit der Methode mit 4 Minorkomplikationen (2 x Nachblutung, 2 x gedeckte Perforation, kein op-pflichtigen Komplikationen).

33. **Bei sonstigen Untersuchungen:**
Bestehen Zweifel an der Übereinstimmung des Vorhabens mit der Deklaration von Helsinki 1964 in der revidierten Fassung von 1996? Nein.

III. Aufklärung, Einverständnis, Datenschutz

34. Entspricht die hier vorgelegte schriftliche Probanden-/ Patienteninformation der letzten Version (bei multizentrischen Studien der letzten und genehmigten Version der dafür zuständigen Ethik-Kommission des LKP)? Ja.
35. Ist die Patienteninformation und Einverständniserklärung in der Fußnote mit Versionsnummer und Datum gekennzeichnet? Ja.
36. Ist für die Beteiligung von Minderjährigen ein der Altersgruppe entsprechender Aufklärungsbogen erstellt? Nein, weil Minderjährige ausgeschlossen sind.
37. Wurde in der Patienten-/ Probandeninformation auf andere, alternative Behandlungsmethoden eingegangen und deutlich hingewiesen? Ja.
38. Ist die Datenschutzerklärung an die individuellen Studienbedingungen angepasst worden? Nein.
40. Ist der Abschnitt Datenschutz in die Patienten- / Probandeninformation integriert und durch einen Rahmen oder durch Fettdruck hervorgehoben? Ja.
41. Ist die Art und Weise der Anonymisierung verständlich beschrieben worden und stellt sie den Datenschutz gemäß der gesetzlichen Vorgaben sicher? Ja.
42. Welche Personen klären auf ? Die 4 genannten Studienärzte.
43. Wenn die Urteilsfähigkeit des Patienten in Zweifel gezogen werden könnte, wer beurteilt die Urteilsfähigkeit des Patienten dann objektiv? Konsiliar.
44. Ist der Abschnitt Datenschutz ausführlich genug und laienverständlich? Ja.

Mit der Durchführung des Forschungsvorhabens an meiner Klinik/Institut bin ich einverstanden, die Befähigung des verantwortlichen Studienleiters nach AMG / MPG liegt vor:

Der Studienleiter hat die Checkliste „**Versicherungen bei Studien nach dem AMG**“, die als Datei (Checkliste-Versicherungen.Doc) verfügbar ist gelesen und berücksichtigt.

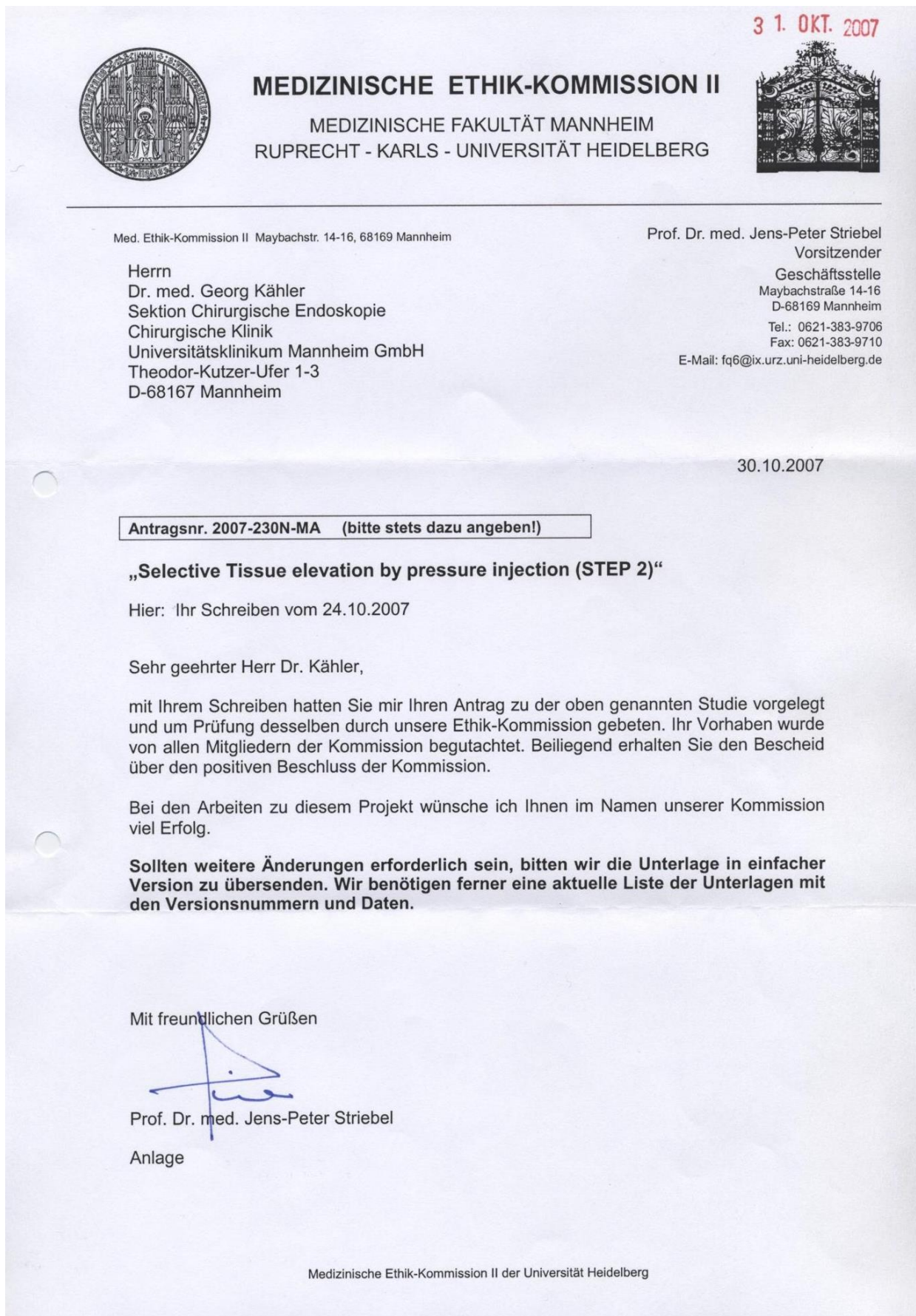
OA Dr. Georg Kähler

OA Dr. Georg Kähler

Unterschrift des Studienleiters
und Name in Druckschrift

Unterschrift Leiter der Klinik/ des Instituts
und Name in Druckschrift

6.3 Ethikvotum der STEP II Studie





MEDIZINISCHE ETHIK-KOMMISSION II

MEDIZINISCHE FAKULTÄT MANNHEIM
RUPRECHT - KARLS - UNIVERSITÄT HEIDELBERG



Die Ethik-Kommission II an der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg hat das unten genannte Forschungsvorhaben

Antragsnr. 2007-230N-MA (bitte stets dazu angeben!)

„Selective Tissue elevation by pressure injection (STEP 2)“

von Dr. med. Georg Kähler, Sektion Chirurgische Endoskopie, Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim gGmbH, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Eingang 06.08. 2007 und Ergänzung vom 24.10.2007

unter Berücksichtigung nachfolgender Unterlagen:

Stellungnahme vom 24.10.2007
Prüfplan Kurzfassung Version 1.0 vom 02.08.2007
Prüfplan Version 1.0 vom 02.08.2007
Patienteninformation Version 1.0 vom 02.08.2007
Patienteneinverständniserklärung Version 1.0 vom 02.08.2007
Einverständniserklärung zum Datenschutz Version 1.0 vom 02.08.2007

mit den Professoren

Dr. med. Jens-Peter Striebel, apl. Professor für Anaesthesiologie (Vorsitzender)
Dr. med. Dr. h.c. Björn Lemmer, Ordinarius für Pharmakologie und Toxikologie
Dr. jur. Reinhard Mußgnug, Ordinarius an der Juristischen Fakultät Heidelberg
Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Eibe-Rudolf Rey, emerit. Leiter Klinische Psychologie
Dr. med. Peter Schmiedek, Ordinarius für Neurochirurgie und
Gernot Ziegler, Dekan i. R. der Evangelischen Landeskirche Baden

am 14.08.2007 mündlich beraten und folgenden Beschluss gefasst:

Votum

Gegen das Vorhaben sind aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht keine Bedenken zu erheben.

Für dieses Votum gelten die nachfolgend formulierten Auflagen und Empfehlungen:

1. Der Ethik-Kommission sind Mitteilungen über schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer, oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten in Verbindung mit einer begründeten Stellungnahme des Leiters der klinischen Prüfung zu übersenden und mit dem Hinweis zu versehen, ob aus seiner Sicht die Nutzen/Risiko-Relation des Vorhabens verändert worden ist.

2. Ethisch relevante Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; geänderten Passagen sollten deutlich kenntlich gemacht werden.
3. Der Kommission ist die Beendigung des Vorhabens anzuzeigen.
4. Der Antragsteller hat sicherzustellen, dass die Akten und Unterlagen nach dem Abschluss des Vorhabens in seinem derzeitigen Arbeitsbereich verwahrt und ordnungsgemäß verwaltet werden.

Dieser Beschluss wurde einstimmig gefasst (ohne Votum von Prof. Rey).

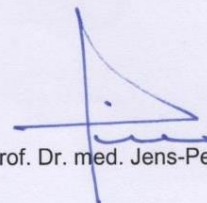
Unabhängig vom Beratungsergebnis der Ethik-Kommission mache ich darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss der Prüfung ohne Aufforderung ein kurzer, einseitiger Bericht übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, ärztliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird.

Die Medizinische Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg am Universitätsklinikum Mannheim arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien. Den Beratungen der Medizinischen Ethik-Kommission II liegt gemäß der gültigen Berufsordnung die maßgebende Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der revidierten Fassung von 1996 zu Grunde.

Die Ethikkommission prüft gemäß § 20 Abs. 8 MPG die Voraussetzungen für eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten hinsichtlich Vertretbarkeit der Risiken, erfolgter Durchführung biologischer und bei Bedarf anderer Sicherheitsprüfungen, ggf. Nachweis der sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit, Qualifikation des LKP und seines Informationsstandes über die o.g. Punkte, Prüfplan Probandenversicherung und deren Angemessenheit zum Risiko.

Mannheim, den 30.10.2007



Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel

6.4 Patienteninformation STEP II Studie



CHIRURGISCHE KLINIK
 DIREKTOR: PROF. DR. MED. S. POST
SEKTION ENDOSKOPIE
 LEITER: OA DR. MED. GEORG KÄHLER

Selective Tissue Elevation by Pressure-Injection
STEP 2

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein Tumor im Dickdarm festgestellt, der endoskopisch entfernt werden soll. Um diese Entfernung möglichst erfolgreich zu gestalten, d.h. den Tumor vollständig und in einem Stück zu entfernen und solche Komplikationen wie Blutungen und Darmwandverletzungen zu vermeiden, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Flüssigkeit zwischen die verschiedenen Schichten einzuspritzen. Dies wird weltweit seit vielen Jahren so praktiziert und hat sich bewährt.

Um jedoch die Sicherheit weiter zu verbessern, möchten wir eine wissenschaftliche Studie durchführen, in deren Rahmen anstelle der bisher üblichen einfachen Nadel und Spritze ein Hochdruckinjektor (JET) verwendet wird. Nach umfangreichen Voruntersuchungen, die wir über 2 Jahre bei mehreren Patienten durchgeführt haben, haben wir festgestellt, dass damit eine sichere Anhebung der zu entfernenden Schleimhautschicht möglich wird. Um jedoch herauszufinden ob das neue Verfahren besser als das bisher übliche Verfahren ist müssen beide Verfahren direkt in einer randomisierten Studie verglichen werden.

Wenn sie an dieser Studie teilnehmen möchten wird bei Ihnen eines der beiden Verfahren angewendet. Welches der beiden Verfahren angewendet wird entscheidet ein Zufallsgenerator. Auf diese Entscheidung hat Ihr behandelnder Arzt keinen Einfluss.

Theoretisch kann es bei dieser Behandlung, wie bei anderen endoskopischen Behandlungsverfahren im Darm auch, zu Darmwandverletzungen kommen, die entweder durch eine verlängerte Krankenhausbehandlung oder im Einzelfall durch eine Operation mit Übernähung oder Entfernung eines Teil des Dickdarmes behandelt werden muss.

In der Vorläufer Studie sind mit dem JET nicht mehr Komplikationen als mit der herkömmlichen Behandlungsmethode aufgetreten. Als einzige Besonderheit im Rahmen der Anwendung des JET-Verfahrens sind nur winzige Blutergüsse in der Schleimhaut in ca. 25 % aufgetreten, ohne dass dazu eine Behandlung erforderlich gewesen wäre. Für Sie ist der Unterschied in der Behandlung nicht spürbar, weil auf der Darmschleimhaut keine Berührungsempfindlichkeit besteht. Abgesehen von der Tatsache, dass wir uns nach 14 Tagen telefonisch bei Ihnen nach

Aufsichtsratsvorsitzender
 Oberbürgermeister Gerhard Widder
Geschäftsführer
 Alfred Dänzer

Bankverbindungen
 Sparkasse Rhein Neckar Nord
 Kto. 30 251 113 BLZ 670 605 05
 Postbank Karlsruhe
 Kto. 17 820 755 BLZ 660 100 75

Registergericht
 Mannheim HRB-Nr. 7331
 Sitz und Gerichtsstand Mannheim
 Institutskennzeichen 2608 20569

Hausadresse
 Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
 68167 Mannheim
Internetadresse
www.klinikum-mannheim.de



Ihrem Befinden erkundigen wollen, unterscheidet sich Ihre Behandlung nicht von der ohne die Studie geplanten Behandlung.

Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie sich dazu entschließen könnten, an dieser Studie als PatientIn teilzunehmen. Wenn Sie dies nicht tun möchten, respektieren wir dies selbstverständlich und werden uns bemühen, die herkömmliche Behandlungstechnik optimal bei Ihnen anzuwenden.

Ihre Behandlungsdaten unterliegen wie in jedem Falle der ärztlichen Schweigepflicht. Im Rahmen der wissenschaftlichen Auswertung der Studie kann es erforderlich sein, die Behandlungsdaten in anonymisierter Form (d.h. ohne das mögliche Rückschlüsse auf Ihre Person gezogen werden können) an wissenschaftliche Gremien weiterzugeben. Sie werden dazu um eine gesonderte Zustimmung auf einem gesonderten Blatt gebeten.

Da Ihre Behandlung im Rahmen des ohnehin abgeschlossenen Behandlungsvertrages zwischen Ihnen und der Klinikum Mannheim gGmbH erfolgt, wurde kein über die allgemeine Haftpflichtversicherung des Klinikum hinausgehender Versicherungsschutz vereinbart.

Falls bei Ihnen noch weitere Fragen zur Studie und zu Ihrer Studienteilnahme ergeben, können Sie sich jederzeit an den Studienleiter oder seinen Stellvertreter wenden:

Mit freundlichen Grüßen

Leiter der Studie
OA Dr. Georg Kähler
Leiter der Sektion Endoskopie
Klinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
Tel 0621-383-2647
e-mail:
georg.kaehler@chir.ma.uni-heidelberg.de

stellv. Studienleiter
OA Dr. Peter Collet

peter.collet@chir.ma.uni-heidelberg.de

Aufsichtsratsvorsitzender
Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Geschäftsführer
Alfred Dänzer

Bankverbindungen
Sparkasse Rhein Neckar Nord
Kto. 30 251 113 BLZ 670 605 05
Postbank Karlsruhe
Kto. 17 820 755 BLZ 660 100 75

Registergericht
Mannheim HRB-Nr. 7331
Sitz und Gerichtsstand Mannheim
Institutskennzeichen 2608 20569

Hausadresse
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Internetadresse
www.klinikum-mannheim.de



6.5 Patienteneinverständniserklärung zur STEP II Studie



CHIRURGISCHE KLINIK
DIREKTOR: PROF. DR. MED. S. POST
SEKTION ENDOSKOPIE
LEITER: OA DR. MED. GEORG KÄHLER

Tel. 0621/383-2647
Fax 0621/383-73-3825

Selective Tissue Elevation by Pressure-Injection STEP 2

Einverständniserklärung

Name der Patientin/des Patienten:

Prüfärztin/Prüfarzt: Frau/Herr Dr. med.
(Name des aufklärenden Arztes)

hat mit mir heute ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Art, Umfang und Bedeutung dieser klinischen Studie geführt. Dabei wurden u.a. Studienziel, studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nebenwirkungen der Studienbehandlung besprochen. Die Patienteninformation sowie ein Exemplar der Einverständniserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. *Über die vorliegende Patientenversicherung wurde ich informiert, ein Auszug aus den Allgemeinen Versicherungsbedingungen wurde mir ausgehändigt.*

Ich bin einverstanden, als Patient/in an dieser klinischen Studie teilzunehmen.

Mir ist bekannt, dass diese Studie in erster Linie der medizinischen Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann.

Ich bin darüber unterrichtet worden, dass meine Teilnahme vollkommen freiwillig erfolgen muss und ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönlichen Nachteil widerrufen kann. Auch der Arzt kann aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung die Prüfung jederzeit beenden.

Ich bin über die Behandlung der erhobenen Daten und über die Möglichkeit, autorisierte Personen von Seiten der Firma Erbe Elektromedizin Tübingen GmbH, in- und ausländischen Behörden und der zuständigen Ethik-Kommission unter Wahrung der Vertraulichkeit In Originalbefunde Einsicht zu nehmen, informiert worden und erkläre mich damit einverstanden. Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen kann eine Weitergabe der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten zur Überprüfung an die zuständigen Behörden bzw. den Auftraggeber erfolgen. Ich bin damit einverstanden, daß der Prüfarzt meinen Hausarzt über meine Studienteilnahme sowie über das allgemeine Studienkonzept informieren kann.

Aufsichtsratsvorsitzender
Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Geschäftsführer
Alfred Dänzer

Bankverbindungen
Sparkasse Rhein Neckar Nord
Kto. 30 251 113 BLZ 670 505 05
Postbank Karlsruhe
Kto. 17 820 755 BLZ 660 100 75

Registergericht
Mannheim HRB-Nr. 7331
Sitz und Gerichtsstand Mannheim
Institutskennzeichen 2608 20569

Hausadresse
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Internetadresse
www.klinikum-mannheim.de



6.6 Einverständniserklärung der Patienten zur Datenübermittlung

Sektion Endoskopie
Chirurgische Universitätsklinik Mannheim

STEP-2-Studie

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Im Rahmen der klinischen Prüfung werden meine Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße anonymisiert aufgezeichnet (ohne Namensnennung) und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung der Studie registriert. Die studienrelevanten Informationen werden lediglich als Computer-Dateien anonym aufbewahrt. Zum Schutze Ihrer Privatsphäre werden sie nur mit einer Kennziffer gekennzeichnet. Auch wenn die Ergebnisse der Studie veröffentlicht werden, bleibt Ihre Identität vertraulich

Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung bin ich damit einverstanden, daß der für meinen Prüfarzt autorisierte Vertreter (Dr. Kähler, Dr. Collet, Dr. Franke, Herr Belle, Dr. Nowak) oder in- und ausländische Überwachungsbehörden Einblick in meine beim Prüfarzt vorhandenen, personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten nehmen darf, soweit sie für die geplante Studie relevant sind. Die in- und ausländischen Überwachungsbehörden (d.h. das US Food and Drug Administration) können nach den gesetzlichen Bestimmungen in Ausnahmefällen auch eine Weitergabe meiner personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten fordern.

Der Prüfärzte sind für diese Aufgabe speziell ausgebildet. Sie überwachen die ordnungsgemäße Durchführung der Studie, insbesondere die ordnungsgemäße Erhebung der Daten sowie deren Zuordnung zu bestimmten Patienten/Patientinnen. Der autorisierte Vertreter der Überwachungsbehörden hat sich in einer schriftlichen Erklärung zum Stillschweigen - auch gegenüber dem Auftraggeber der Studie - verpflichtet, er unterliegt auch der Verschwiegenheitsverpflichtung nach § 40 Bundesdatenschutzgesetz. Er darf meine Daten/Krankheitsdaten nur in anonymisierter Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von meinen Krankenunterlagen herstellen.

Alternativ hierzu bin ich damit einverstanden, daß meine personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten im Wege der Interviewtechnik überprüft werden, d.h. der autorisierte Vertreter befragt den Prüfarzt und nimmt somit nicht Einblick in meine Daten/Krankheitsdaten.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfange sichergestellt.

Den Inhalt der vorliegenden Einwilligungserklärung habe ich verstanden; mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden.

Name des Patienten (in Druckbuchstaben)

Unterschrift des Patienten

Datum

Die Einverständniserklärung zum Datenschutz habe ich gelesen und stimme dem beschriebenen Vorgehen zu.

Name der Patientin/des Patienten Ort Datum Unterschrift der Patientin/des Patienten

Name der/des aufklärenden Ärztin/Arztes Ort Datum Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes

Aufsichtsratsvorsitzender
Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Geschäftsführer
Alfred Dänzer

Bankverbindungen
Sparkasse Rhein Neckar Nord
Kto. 30 251 113 BLZ 670 505 05
Postbank Karlsruhe
Kto. 17 820 755 BLZ 660 100 75

Registergericht
Mannheim HRB-Nr. 7331
Sitz und Gerichtsstand Mannheim
Institutskennzeichen 2608 20569

Hausadresse
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Internetadresse
www.klinikum-mannheim.de



6.7 Prüfplan STEP II Studie



CHIRURGISCHE KLINIK
DIREKTOR: PROF. DR. MED. S. POST
SEKTION ENDOSKOPIE
LEITER: OA DR. MED. GEORG KÄHLER

Selective Tissue Elevation by Pressure-Injection STEP 2

Prüfplan

Prospektive randomisierte zweiarmige Studie

Screening

Einschlusskriterien

- Yamada I oder II Läsion über 12mm im Colon
- Patienten über 18 Jahre

Ausschlusskriterien

- Manifeste Gerinnungsstörung (Quick < 65%, pTT > 40 sec, Thrombos < 50000)
- Patient nicht einwilligungsfähig

Aufklärung

Bei Studieneinschluss

Randomisation

Behandlung

Arm A: Mucosaahebung für die Endoskopische Mucosa Resektion (EMR) mit HydroJet.

Arm B: Mucosaahebung für die EMR mit Injektionsnadel.

Telefoninterview nach 14 Tagen

Dokumentation

Aufsichtsratsvorsitzender
Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Geschäftsführer
Alfred Dänzer

Bankverbindungen
Sparkasse Rhein Neckar Nord
Kto. 30 251 113 BLZ 670 505 05
Postbank Karlsruhe
Kto. 17 820 755 BLZ 660 100 75

Registergericht
Mannheim HRB-Nr. 7331
Sitz und Gerichtsstand Mannheim
Institutskennzeichen 2608 20569

Hausadresse
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Internetadresse
www.klinikum-mannheim.de



6.8 Studienregistrierung

Die STEP-II Studie wurde beim Deutschen Register Klinischer Studien mit der Studien-DRKS-ID 00000397 und der Universal Trial Number (UTN) U1111-1114-7016 registriert. Sie ist dort unter dem Titel „Selektive Gewebe Elevation durch Druckinjektion“ und dem Studienakronym „STEP 2“ zu finden. (DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien 2012)

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 23: Vergleich des Abtragungsstatus der Kohorte von 2006 mit der STEP II Gruppe der Adenome 26-50 mm

		En-bloc-Resektion	Piece-meal-Resektion
Kohorte 2006	Absolute Anzahl der Adenome	95	51
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der Kohorte 2006	65,07%	34,93%
STEP II, 26-50 mm Adenome	Absolute Anzahl der Adenome	15	50
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe 26-50 mm	23,08%	76,92%

Tabelle 24: Vergleich des Abtragungsstatus der Kohorte von 2006 mit der STEP II Gruppe der Adenome >50 mm

		En-bloc-Resektion	Piece-meal-Resektion
Kohorte 2006	Absolute Anzahl der Adenome	95	51
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der Kohorte 2006	65,07%	34,93%
STEP II, >50 mm Adenome	Absolute Anzahl der Adenome	2	36
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe >50 mm	5,26%	94,74%

Tabelle 25: Vergleich des Abtragungsstatus der Kohorte von 2009 mit der STEP II Gruppe der Adenome 12-25 mm

		En-bloc-Resektion	Piece-meal-Resektion
Kohorte 2009	Absolute Anzahl der Adenome	146	78
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der Kohorte 2006	65,18%	34,82%
STEP II, 12-25 mm Adenome	Absolute Anzahl der Adenome	42	30
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe 12-25 mm	58,33%	41,67%

Tabelle 26: Vergleich des Abtragungsstatus der Kohorte von 2009 mit der STEP II Gruppe der Adenome 26-50 mm

		En-bloc-Resektion	Piece-meal-Resektion
Kohorte 2009	Absolute Anzahl der Adenome	146	78
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der Kohorte 2006	65,18%	34,82%
STEP II, 26-50 mm Adenome	Absolute Anzahl der Adenome	15	50
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe 26-50 mm	23,08%	76,92%

Tabelle 27: Vergleich des Abtragungsstatus der Kohorte von 2009 mit der STEP II Gruppe der Adenome >50 mm

		En-bloc-Resektion	Piece-meal-Resektion
Kohorte 2009	Absolute Anzahl der Adenome	146	78
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der Kohorte 2006	65,18%	34,82%
STEP II, >50 mm Adenome	Absolute Anzahl der Adenome	2	36
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe >50 mm	5,26%	94,74%

Tabelle 28: Vergleich des Abtragungsstatus der STEP II Adenome von 12-25 mm mit der STEP II Gruppe der Adenome 26-50 mm

		En-bloc-Resektion	Piece-meal-Resektion
STEP II, 12-25 mm	Absolute Anzahl der Adenome	42	30
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe 12-25 mm	58,33%	41,67%
STEP II, 26-50 mm Adenome	Absolute Anzahl der Adenome	15	50
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe 26-50 mm	23,08%	76,92%

Tabelle 29: Vergleich des Abtragungsstatus der STEP II Adenome von 26-50 mm mit der STEP II Gruppe der Adenome >50 mm

		En-bloc-Resektion	Piece-meal-Resektion
STEP II, 12-25 mm	Absolute Anzahl der Adenome	42	30
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe 12-25 mm	58,33%	41,67%
STEP II, >50 mm Adenome	Absolute Anzahl der Adenome	2	36
	Prozentuale Anzahl der Adenome bzgl. der STEP II-Gruppe >50 mm	5,26%	94,74%

Tabelle 30: Adenomgrößenverteilung im Jahrgangskollektiv von 2009

Absolute Anzahl Adenome	Minimale Größe in mm ²	Maximale Größe in mm ²	Durchschnittliche Größe in mm ²	Median der Größe in mm ²	Standardabweichung in mm ²
116	60	3600	393,99	225	477,1

Tabelle 31: Größenverteilung der Adenome im Jahrgangskollektiv von 2009 bei aufgetretenem Lokalrezidiv oder bei ausgebliebenem Lokalrezidiv.

	Minimale Größe in mm ²	Maximale Größe in mm ²	Durchschnittliche Größe in mm ²	Median der Größe in mm ²	Standardabweichung in mm ²
Rezidiv aufgetreten	60	3600	369,47	225	485,55
Kein Rezidiv aufgetreten	100	1600	504,9	396	430,09

8 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Robert Koch-Institut R., Saß A-C (eds): Gesundheit in Deutschland. p. 58-59, 1. Aufl. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. Berlin, Robert Koch-Institut, 2015.
- 2 World Health Organization, Regional Office for Europe: Migration and health in EU:103-105.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/161560/e96458.pdf.
- 3 Armaghany T., Wilson JD., Chu Q., Mills G.: Genetic Alterations in Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Research : GCR* 5.1 2012:19-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3348713/?report=classic>.
- 4 Ute Mons; Sarah Kahnert (2019): Neuberechnung der tabakattributablen Mortalität - Nationale und regionale Daten für Deutschland. In: *Gesundheitswesen* 81 (01), S. 24-33. DOI: 10.1055/s-0042-123852.
- 5 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID- Atlas): Verfügbar über www.gekid.de Lübeck 2015; Datenlieferung Dezember 2014.
http://gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2015.pdf.
- 6 Kaatsch P., Spix C., Katalinic A., Hentschel S, Luttmann S., Stegmaier C., Caspritz S., Christ M., Ernst A., Folkerts J., Hansmann J., Klein S., Kranzhöfer K., Kunz B., Manegold K., Penzkofer A., Treml K., Weg-Remers S., Wittenberg K., Baras N., Barnes B., Bertz J., Buttman-Schweiger N., Dahm S., Fiebig J., Franke M., Haberland J., Kraywinkel K., Wienecke A., Wolf U.: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. Berlin, Robert Koch-Institut, 2015.
- 7 BMG: Ziel 2b - Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung, BMG.
<http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-2b-weiterentwicklung-der-darmkrebsfrueherkennung.html> (accessed June 22, 2016).
- 8 Gemeinsamer Bundesausschuss: Darmspiegelung zur Früherkennung von Darmkrebs wird GKV-Leistung - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/29/> (accessed June 23, 2016).

- 9 Sieg A., Fur DB.: Screening colonoscopy among persons 50 to 60 years of age with and without familial risk of colorectal cancer - a prospective multicenter trial. *Z Gastroenterol* 2003;41:1077-1082.
- 10 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: GKID Atlas: Der interaktive Krebsatlas, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019.
<http://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html> (accessed March 19, 2019).
- 11 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2017, Aktualisierung 09.01.2019, abgerufen am 02.03.2019: AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
- 12 Moss S., Mathews C., Day T.J., Smith S., Seaman H.E., Snowball J., Halloran S.P.: Increased uptake and improved outcomes of bowel cancer screening with a faecal immunochemical test: results from a pilot study within the national screening programme in England. *Gut* DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310691.
- 13 Lin J.S., Piper M.A., Perdue L.A., Rutter C.M., Webber E.M., O'Connor E., Smith N., Whitlock E.P.: Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;315:2576-2594.
- 14 Pox C.P., Altenhofen L., Brenner H., Theilmeier A., Stillfried D. von, Schmiegel W.: Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;142:1460-7.e2.
- 15 Sieg A., Hachmoeller-Eisenbach U., Eisenbach T.: Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: A survey among German gastroenterologists. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53:620-627.
- 16 van Erp, Sanne J.H., Leicher L.W., Hennink S.D., Ghorbanoghli Z., Breg S.A.C., Morreau H., Nielsen M., Hardwick J.C.H., Roukema J.A., Langers A.M.J., Cappel, Wouter H. de Vos Tot Nederveen, Vasen H.F.A.: Identification of familial colorectal cancer and hereditary colorectal cancer syndromes through the Dutch population-screening program: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2016:1-6.
- 17 Kahi C.J., Imperiale T.F., Juliar B.E., Rex D.K.: Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:770-5; quiz 711.

- 18 Schwartz F.W.: Public health: Gesundheit und Gesundheitswesen, 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. München, Urban & Fischer, 2012.
- 19 Huppe D., Hartmann H., Felten G., Kemen M., Tannapfel A., Gillessen A., Katalinic A.: Effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study. *Z Gastroenterol* 2008;46:193-200.
- 20 Imperiale T.F., Wagner D.R., Lin C.Y., Larkin G.N., Rogge J.D., Ransohoff D.F.: Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-174.
- 21 Lieberman David A., Weiss David G., Bond John H., Ahnen Dennis J., Garewal Harinder, Harford William V., Provenzale Dawn, Sontag Steve, Schnell Tom, Durbin Theodore E., Nelson Doug B., Ewing Steve L., Triadafilopoulos George, Ramirez Francisco C., Lee John G., Collins Judith F., Fennerty M. Brian, Johnston Tiina K., Corless Christopher L., McQuaid Kenneth R., Sampliner Richard E., Morales Thomas G., Fass Ronnie, Smith Robert, Maheshwari Yogesh, Chejfec Gregorio: Use of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2000, 343:162-168
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200007203430301>.
- 22 Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD: Bekanntmachungen: Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“)*.
<http://www.aerzteblatt.de/archiv/34420> (accessed June 23, 2016).
- 23 Lubin F., Rozen P., Arieli B., Farbstein M., Knaani Y., Bat L., Farbstein H.: Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* February 1 1997 (6) (2) 79-85 - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9037557> (accessed June 23, 2016).
- 24 Wolin K.Y., Yan Y., Colditz G.A., Lee I-M.: Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100:611-616.
- 25 Wolin K.Y., Yan Y., Colditz G.A.: Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;104:882-885.
- 26 Wolin, K. Y., Lee, I. M., Colditz, G. A., Glynn, R. J., Fuchs, C., Giovannucci, E.: Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. *Int J Cancer* 2007:2776–2781. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17722094>.
- 27 Mary Beth Terry, Alfred I. Neugut, Roberd M. Bostick, Robert S. Sandler,

- Robert W. Haile, Judith S. Jacobson, Cecilia M. Fenoglio-Preiser and John D. Potter, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* July 1 2002 (11) (7) 622-629; PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12101109> (accessed June 23, 2016).
- 28 Kirkegaard H., Johnsen N.F., Christensen J., Frederiksen K., Overvad K., Tjønneland A.: Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ* 2010;341:c5504.
- 29 Halle M., Schoenberg M.H.: Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:722-727. <http://www.aerzteblatt.de/pdf/DI/106/44/m722.pdf?ts=12%2E11%2E2009+11%3A24%3A56#toolbar=1&statusbar=0&view=Fit>.
- 30 Friedenreich C.M. and Orenstein M.R.: Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of Nutrition*, Volume 132, Issue 11, November 2002, Pages 3456S-3464S, PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421870> (accessed June 23, 2016).
- 31 Friedenreich C., Norat T., Steindorf K., Boutron-Ruault M-C., Pischon T., Mazuir M., Clavel-Chapelon F., Linseisen J., Boeing H., Bergman M., Johnsen N.F., Tjønneland A., Overvad K., Mendez M., Quiros J.R., Martinez C., Dorransoro M., Navarro C., Gurrea A.B., Bingham S., Khaw K.-T., Allen N., Key T., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Orfanou N., Krogh V., Palli D., Tumino R., Panico S., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H.M., Monninkhof E., Berglund G., Manjer J., Ferrari P., Slimani N., Kaaks R., Riboli E.: Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2398-2407.
- 32 Dahm C.C., Keogh R.H., Spencer E.A., Greenwood D.C., Key T.J., Fentiman I.S., Shipley M.J., Brunner E.J., Cade J.E., Burley V.J., Mishra G., Stephen A.M., Kuh D., White I.R., Luben R., Lentjes M.A.H., Khaw K.T., Rodwell Bingham S.A.: Dietary fiber and colorectal cancer risk: A nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:614-626.
- 33 Tan K.-Y.: Fiber and colorectal diseases: Separating fact from fiction. *WJG* 2007;13:4161.

- 34 Jacobs E.T., Lanza E., Alberts D.S., Hsu C.-H., Jiang R., Schatzkin A., Thompson P.A., Martínez M.E.: Fiber, sex and colorectal adenoma: Results of a pooled analysis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:343-349.
- 35 Ishikawa H., Akedo I., Otani T., Suzuki T., Nakamura T., Takeyama I., Ishiguro S., Miyaoka E., Sobue T., Kakizoe T.: Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 2005;116:762-767.
- 36 Giovannucci E., Ascherio A., Rimm E.B., et al. Physical Activity, Obesity and Risk for Colon Cancer and Adenoma in Men. *Ann Intern Med.* 1995;122:327–334. doi: 10.7326/0003-4819-122-5-199503010-00002 - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10772419> (accessed June 23, 2016).
- 37 H. Yu, H. Li, Y. Cui, W. Xiao, G. Dai, J. Huang, C. Wang: The mRNA level of MLH1 in peripheral blood is a biomarker for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. - PubMed - NCBI. *Am J Cancer Res*;2016:1135–1140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27294005>.
- 38 Engel C., Rahner N., Schulmann K., Holinski-Feder E., Goecke T.O., Schackert H.K., Kloor M., Steinke V., Vogelsang H., Moslein G., Gorgens H., Dechant S., Knebel Doeberitz M. von, Ruschoff J., Friedrichs N., Buttner R., Loeffler M., Propping P., Schmiegel W.: Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:174-182.
- 39 Herold G.: *Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln, Selbstverl., 2016.
- 40 Lynch P.M., Morris J.S., Wen S., Advani S.M., Ross W., Chang G.J., Rodriguez-Bigas M., Raju G.S., Ricciardiello L., Iwama T., Rossi B.M., Pellise M., Stoffel E., Wise P.E., Bertario L., Saunders B., Burt R., Belluzzi A., Ahnen D., Matsubara N., Bulow S., Jespersen N., Clark S.K., Erdman S.H., Markowitz A.J., Bernstein I., Haas N. de, Syngal S., Moeslein G.: A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016;84:115-125.e4.
- 41 Kohlmann W., Gruber S.B.. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle

- (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. - PubMed - NCBI.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27296402> (accessed June 23, 2016).
- 42 Das familiäre adenomatöse Polyposis-Syndrom (FAP) - Springer.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00063-003-1325-2#page-1> (accessed June 23, 2016).
- 43 Greven S., Folster-Holst R.: Peutz-Jeghers-Syndrom - Springer // Peutz-Jeghers syndrome: Not only a polyposis! *Hautarzt* 2012;63:877-879.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00105-012-2411-2#page-2>.
- 44 Dosemeci M., et al.: Occupational physical activity, socioeconomic status and risks of 15 cancer sites in Turkey. - PubMed - NCBI.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8347780> (accessed June 24, 2016).
- 45 Garabrant D.H., Peters J. M., Mack T. M., Bernstein L.: Job activity and colon cancer risk - The University of Michigan. *American Journal of Epidemiology* 1984:1005-1014. <https://experts.umich.edu/en/publications/job-activity-and-colon-cancer-risk>.
- 46 Miller P.E., Lesko S.M., Muscat J.E., Lazarus P., Hartman T.J.: Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer* 2010;62:413-424.
- 47 Zhou, Huangyan, Yuan, Min, Yu, Qiongfang, Zhou, Xiaoyan, Min, Weiping, Gao, Dian: Autophagy regulation and its role in gastric cancer and colorectal cancer. - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27314289> (accessed June 23, 2016).
- 48 Prabhu V.V., Hong B., Allen J.E., Zhang S., Lulla A.R., Dicker D.T., El-Deiry W.S.: Small-Molecule Prodigiosin Restores p53 Tumor Suppressor Activity in Chemoresistant Colorectal Cancer Stem Cells via c-Jun-Mediated DeltaNp73 Inhibition and p73 Activation. *Cancer Res* 2016;76:1989-1999.
- 49 Wang L., Hu T., Shen J., Zhang L., Chan R.L.-Y., Lu L., Li M., Cho C.H., Wu W.K.K.: Dihydrotanshinone I induced apoptosis and autophagy through caspase dependent pathway in colon cancer. *Phytomedicine* 2015;22:1079-1087.
- 50 Hill M.J., Morson B.C., Bussey H.J.R.: Aetiology of Adenoma-carcinoma sequence in large bowel. *The Lancet* 1978;311:245-247.
- 51 Brenner H., Hoffmeister M., Stegmaier C., Brenner G., Altenhofen L., Haug U.: Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007;56:1585-1589.

- 52 Evidence That Genetic Instability Occurs at an Early Stage of Colorectal Tumorigenesis 2001;818-822.
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/3/818.full-text.pdf>.
- 53 Pino M.S., Chung D.C.: The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2059-2072.
- 54 Scholefield J.H., Steele R.J.: Guidelines for follow up after resection of colorectal cancer. *Gut* 2002;51:v3-v5.
- 55 Patientenzentrierte Medizin in Orthopädie und Unfallchirurgie: Lösungen für Patientenorientierung, Qualität und Wirtschaftlichkeit. Berlin, Springer, 2016.
- 56 Qualitätsmonitor 2019. <https://www.wido.de/news-events/aktuelles/qualitaetsmonitor-2019/> (accessed March 19, 2019).
- 57 Deutsches Krebsforschungszentrum: Darmkrebs: Früherkennung mit Stuhltest und Darmspiegelung: Wie kann man Tumore im Dickdarm oder Enddarm früh erkennen oder sogar verhindern?, DKFZ, 2019.
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/frueherkennung.php> (accessed March 21, 2019).
- 58 Barillari P., Ramacciato G., Angelis R. de, Gozzo P., Indinnimeo M., Valabrega S., Aurello P., Fegiz G.: Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 1990;156:163-166.
- 59 Eliakim R., Yassin K., Niv Y., Metzger Y., Lachter J., Gal E., Sapoznikov B., Konikoff F., Leichtmann G., Fireman Z., Kopelman Y., Adler S.N.: Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009;41:1026-1031.
- 60 Spada C., Hassan C., Munoz-Navas M., Neuhaus H., Deviere J., Fockens P., Coron E., Gay G., Toth E., Riccioni M.E., Carretero C., Charton J.P., van Gossum A., Wientjes C.A., Sacher-Huvelin S., Delvaux M., Nemeth A., Petruzzello L., Frias C.P. de, Mayershofer R., Amininejad L., Aminejab L., Dekker E., Galmiche J.-P., Frederic M., Johansson G.W., Cesaro P., Costamagna G.: Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;74:581-589.e1.
- 61 Kolonkarzinom — Onkopedia.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html> (accessed March 21, 2019).

- 62 Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) and Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS): Background, Indications, Contraindications, 2018.
<https://emedicine.medscape.com/article/1893573-overview> (accessed March 21, 2019).
- 63 Spizzirri A., Cocchetta M., Ciocchi R., La Mura F., Napolitano V., Bravetti M., Giuliani D., Sol A. de, Pressi E., Trastulli S., Di Patrizi M.S., Avenia N., Sciannameo F.: Synchronous colorectal neoplasias: Our experience about laparoscopic-TEM combined treatment. *World J Surg Oncol* 2010;8:105.
- 64 Klinische Kriterien für HNPCC - Humangenetik Bonn.
<https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polypooses-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc> (accessed March 19, 2019).
- 65 Kalady M.F., McGannon E., Vogel J.D., Manlich E., Fazio V.W., Church J.M.: Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria. *Ann Surg* 2010;252:507-11; discussion 511-3.
- 66 Anne Elisa Lutz: Versorgungssituation und Lebensqualität von jüngeren Patienten (<65 Jahre) mit kolorektalem Karzinom. Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck. Frankfurt am Main, 2006.
- 67 Niklas Glatz: Funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität bei Patienten nach Kolonresektion bei Divertikulitis oder Kolonkarzinom. Dissertationskurzfassung. Ruprecht-Karls- Universität Heidelberg, 2017.
- 68 Wencke Losensky: Untersuchung der symptomorientierten Lebensqualität von Patienten mit Rektumkarzinom unter simultaner neoadjuvanter Radiochemotherapie. Dissertation. Erlangen- Nürnberg, 2015.
- 69 Douma K.F.L., Aaronson N.K., Vasen H.F.A., Bleiker E.M.A.: Psychosocial issues in genetic testing for familial adenomatous polyposis: A review of the literature. *Psycho-Oncology* 2008;17:737-745.
- 70 Sieg A., Theilmeier A.: Results of colonoscopy screening in 2005-an Internet-based documentation. *Deutsche Med. Wochenschrift* 2006;131:379-383.
- 71 Haase L.: Endoskopische Mukosaresektion großer kolorektaler Adenome: Risikofaktoren der Rezidiventstehung und Nachsorgestrategien zur Rezidivprophylaxe. Dissertation. medizinische Fakultät Mannheim, 2014.

- 72 Zauber A.G., Winawer S.J., O'Brien M.J., Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Hankey B.F., Shi W., Bond J.H., Schapiro M., Panish J.F., Stewart E.T., Wayne J.D.: Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *New England Journal of Med* 2012;366:687-696.
- 73 Brenner H., Arndt V., Stürmer T., Stegmaier C., Ziegler H., Dhom G.: Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer* 2001;85:972-976.
- 74 Pabby A., Schoen R.E., Weissfeld J.L., Burt R., Kikendall J.W., Lance P., Shike M., Lanza E., Schatzkin A.: Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005;61:385-391.
- 75 Participants in the Paris Workshop: The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach and colon. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;58:S3- S43.
- 76 Anthuber M., Messmann H.: *Lehratlas der Koloskopie: Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation; 2., aktualisierte Aufl.* Stuttgart [u.a.], Thieme, 2015.
- 77 Mönkemüller K., Wilcox C.M., Muñoz-Navas M.: *Interventional and therapeutic gastrointestinal endoscopy.* *Frontiers of gastrointestinal research.* Basel, New York, Karger, 2010, vol. 27.
- 78 Feitoza A.B., Gostout C.J., Burgart L.J., Burkert A., Herman L.J., Rajan E.: Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;57:41-47.
- 79 Ferreira A.O., Moleiro J., Torres J., Dinis-Ribeiro M.: Solutions for submucosal injection in endoscopic resection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2016;4:E1-E16.
- 80 Yamamoto H., Yube T., Isoda N., Sato Y., Sekine Y., Higashizawa T., Ido K., Kimura K., Kanai N.: A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;50:251-256.
- 81 Yamamoto H., Kawata H., Sunada K., Sasaki A., Nakazawa K., Miyata T., Sekine Y., Yano T., Satoh K., Ido K., Sugano K.: Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood. *Endoscopy* 2003;35:690-694.

- 82 Lüllmann-Rauch R.: Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen, 3., vollst. überarb. Aufl. Taschenlehrbuch. Stuttgart, New York, NY, Thieme, 2009.
- 83 Yamamoto H., Kawata H., Sunada K., Satoh K., Kaneko Y., Ido K., Sugano K.: Success rate of curative endoscopic mucosal resection with circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;56:507-512.
- 84 Zhan T., Hielscher T., Hahn F., Hauf C., Betge J., Ebert M.P., Belle S.: Risk Factors for Local Recurrence of Large, Flat Colorectal Polyps after Endoscopic Mucosal Resection. *Digestion* 2016;93:311-317.
- 85 Briedigkeit A., Sultanie O., Sido B., Dumoulin F.L.: Endoscopic mucosal resection of colorectal adenomas 20 mm: Risk factors for recurrence. *World J. Gastrointest. Endoscopy* 2016;8:276–281.
- 86 Brooker J.C., Saunders B.P., Shah S.G., Thapar C.J., Suzuki N., Williams C.B.: Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;55:371-375.
- 87 Fujishiro M.: Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *World J. Gastrointest. Endoscopy* 2009;1:32-38.
- 88 Andus T., Messmann H.: *Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung*. Stuttgart [u.a.], Thieme, 2012.
- 89 Beckh K.: *Gastroenterologie compact: Alles für Klinik und Praxis*, 3., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart, New York, NY, Thieme, 2013.
- 90 Toyonaga T., Man-i M., Fujita T., East J.E., Nishino E., Ono W., Morita Y., Sanuki T., Yoshida M., Kutsumi H., Inokuchi H., Azuma T.: Retrospective study of technical aspects and complications of endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors of the colorectum. *Endoscopy* 2010;42:714-722.
- 91 Norio Fukami: Endoscopic Submucosal Dissection, An Issue of *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*,
<https://books.google.de/books?id=DLBXAAQBAJ&pg=PA191&dq=esd+kolon&hl=de&sa=X&ved=0ahUKEwjgwf7Dk8jNAhUFIJoKHxjLAisQ6AEIXzAH#v=onepage&q=esd%20kolon&f=false> (accessed June 27, 2016).
- 92 Tajiri H., Nakajima M., Yasuda K., Niwa H.: *New challenges in gastrointestinal endoscopy*. Tokyo, London, Springer, 2008.

- 93 Prof. Dr. med. Michael Hünerbein: Endoskopische Submucosadisektion (ESD): Prof. Dr. Hünerbein: Spezielle Chirurgische Therapieverfahren, Prof. Dr. med. Michael Hünerbein, 2011. http://www.prof-huenerbein.de/expertise_therapie_6.html (accessed June 27, 2016).
- 94 Kaehler G. F. B. A., Sold M.G., Fischer K., Post S., Enderle M.: Selective fluid cushion in the submucosal layer by water jet: advantage for endoscopic mucosal resection. *Eur Surg Res* 2007;39:93-97.
- 95 Belle S., Collet P.H., Szyrach M., Strobel P., Post S., Enderle M.D., Kahler G.: Selective tissue elevation by pressure for endoscopic mucosal resection of colorectal adenoma: first clinical trial. *Surg Endosc* 2012;26:343-349.
- 96 Bertagnolli M.M., Eagle C.J., Zauber A.G., Redston M., Solomon S.D., Kim K., Tang J., Rosenstein R.B., Wittes J., Corle D., Hess T.M., Woloj G.M., Boisserie F., Anderson W.F., Viner J.L., Bagheri D., Burn J., Chung D.C., Dewar T., Foley T.R., Hoffman N., Macrae F., Pruitt R.E., Saltzman J.R., Salzberg B., Sylwestrowicz T., Gordon G.B., Hawk E.T.: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-884.
- 97 Arber N., Eagle C.J., Spicak J., Racz I., Dite P., Hajer J., Zavoral M., Lechuga M.J., Gerletti P., Tang J., Rosenstein R.B., Macdonald K., Bhadra P., Fowler R., Wittes J., Zauber A.G., Solomon S.D., Levin B.: Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *New England Journal of Medicine* 2006;355:885-895.
- 98 Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S., Quan H., Riddell R., Lanas A., Bolognese J.A., Oxenius B., Horgan K., Loftus S., Morton D.G.: A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674-1682.
- 99 Manuel von Boscamp: Prospektive randomisierte kontrollierte klinische Studie zum Vergleich der Endoskopischen Mukosaresektion bei kolorektalen Adenomen mit und ohne HydroJet Injektion (STEP 2). Inauguraldissertation. Mannheim, 2015.
- 100 DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien: Selektive Gewebe Elevation durch Druckinjektion. STEP 2, 2012. https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00000397 (accessed May 7, 2019).

- 101 Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C.: TNM classification of malignant tumours, 7th ed. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell, 2009.
- 102 Wittekind C., Asamura H., Sobin L.H.: TNM atlas: Ein illustrierter Leitfadens zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumore, Sechste Auflage. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015.
- 103 Yamada T., Ichikawa H.: X-ray diagnosis of elevated lesions of the stomach. *Radiology* 1974;110:79-83.
- 104 Morais D.J., Yamanaka A., Zeitune J.M.R., Andreollo N.A.: Gastric polyps: A retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arq. Gastroenterol.* 2007;44.
- 105 Kahn B., Freeland Z., Gopal P., Agrawal D., Mayorga C.A., Mithani R., Skinner C.S., Halm E.A., Singal A.G.: Predictors of guideline concordance for surveillance colonoscopy recommendations in patients at a safety-net health system. *Cancer Causes Control* 2015;26:1653-1660.
- 106 Schumpelick V.: Demografischer Wandel und Gesundheit: Lösungsansätze und Perspektiven. Freiburg [u.a.], Herder, 2014.
- 107 Thielscher C: Medizinökonomie 1: Das System der medizinischen Versorgung, 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Wiesbaden, Springer Gabler, 2015.
- 108 Hassan, Cesare; Rutter, Matt; Repici, Alessandro (2019): En Bloc Resection for 10-20 mm Polyps to Reduce Post Colonoscopy Cancer and Surveillance. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.04.022.
- 109 Azulay, Revital; Valinsky, Liora; Hershkowitz, Fabienne; Magnezi, Racheli (2019): CRC Screening Results. Patient Comprehension and Follow-up. In: *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 26 (1), 1073274819825828. DOI: 10.1177/1073274819825828.
- 110 Saito, Yutaka; Fukuzawa, Masakatsu; Matsuda, Takahisa; Fukunaga, Shusei; Sakamoto, Taku; Uraoka, Toshio et al. (2010): Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. In: *Surgical endoscopy* 24 (2), S. 343-352. DOI: 10.1007/s00464-009-0562-8.
- 111 Tanaka S.; Haruma K.; Oka S.; Takahashi R.; Kunihiro M.; Kitadai Y. et al. (2001): Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially

- spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm. In: *Gastrointestinal endoscopy* 54 (1), S. 62-66. DOI: 10.1067/mge.2001.115729.
- 112 Ninja Maria Weicken (2011): Der Einfluss der Lernkurve auf die Ergebnisse der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion mit MitraClip® in einer unizentrischen Kohorte von 75 chirurgischen Hochrisikopatienten. Inaugural- Dissertation. Georg-August-Universität zu Göttingen, Göttingen. Medizinischen Fakultät. Online verfügbar unter <https://d-nb.info/1044248319/34>, zuletzt geprüft am 19.08.2019.
- 113 Hürden bei Studien mit Medizinprodukten (2012). In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 106 (5), S. 315–319.
- 114 Piso, P. (2003): Pseudomyxoma peritonei. An Innovative Therapeutic Concept - New Hopes. In: *Viszeralchirurgie* 38 (2), S. 149-154. DOI: 10.1055/s-2003-38557.
- 115 Chung Jae Il; Kim Nayoung; Um Min Sik; Kang Kyung Phil; Lee Donghun; Na Jong Chun et al. (2010): Learning curves for colonoscopy. A prospective evaluation of gastroenterology fellows at a single center. In: *Gut and liver* 4 (1), S.31-35. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.31.
- 116 Pohl, Heiko; Grimm, Ian S.; Moyer, Matthew T.; Hasan, Muhammad K.; Pleskow, Douglas; Elmunzer, B. Joseph et al. (2019): Clip Closure Prevents Bleeding After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Randomized Trial. In: *Gastroenterology*. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.019.
- 117 Belderbos, Tim D. G.; Leenders, Max; Moons, Leon M. G.; Siersema, Peter D. (2014): Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions. Systematic review and meta-analysis. In: *Endoscopy* 46 (5), S.388-402. DOI: 10.1055/s-0034-1364970.
- 118 Ferrara, Francesco; Luigiano, Carmelo; Ghersi, Stefania; Fabbri, Carlo; Bassi, Marco; Landi, Patrizia et al. (2010): Efficacy, safety and outcomes of 'inject and cut' endoscopic mucosal resection for large sessile and flat colorectal polyps. In: *Digestion* 82 (4), S. 213-220. DOI: 10.1159/000284397.
- 119 Corley, Douglas A.; Jensen, Christopher D.; Marks, Amy R.; Zhao, Wei K.; Lee, Jeffrey K.; Doubeni, Chyke A. et al. (2014): Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. In: *The New England journal of medicine* 370 (14), S. 1298-1306. DOI: 10.1056/NEJMoa1309086.
- 120 Dr. Lutz Altenhofen (2016): Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland, Berichtszeitraum 2014.

12. Jahresbericht, Version 2. im Auftrag des GKV-Spitzenverbands und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, DMP Projektbüro. Berlin/Köln. Online verfügbar unter https://www.zi-dmp.de/Files/Koloskopie/Jahresbericht_2014_Darmkrebs_Frueherkennung.pdf, zuletzt geprüft am 31.10.2019.
- 121 Claudia Strubel (2006): Nachweis einer Inzidenzreduktion von kolorektalen Karzinomen durch eine komplette Koloskopie mit Polypektomie als Maß für die Qualität einer endoskopischen Abteilung anhand einer Patientenkohorte von 1999 und Überprüfung durch das saarländische Krebsregister. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes 2006. Dissertation. Universität des Saarlandes, Homburg/Saar. Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes. S. 20-25. Online verfügbar unter https://publikationen.sulb.uni-saarland.de/bitstream/20.500.11880/20928/1/Endfassung_DA_Gesamt_1.pdf, zuletzt geprüft am 01.11.2019.
- 122 Frühmorgen, P.; Demling, L. (1979): Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy in the Federal Republic of Germany. Results of an inquiry. In: *Endoscopy* 11 (2), S. 146–150. DOI: 10.1055/s-0028-1098341.
- 123 Heldwein, W.; Dollhopf, M.; Rösch, T.; Meining, A.; Schmidtsdorff, G.; Hasford, J. et al. (2005): The Munich Polypectomy Study (MUPS). Prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. In: *Endoscopy* 37 (11), S. 1116-1122. DOI: 10.1055/s-2005-870512.
- 124 Hoffmeister, Michael; Holleczeck, Bernd; Stock, Christian; Zwink, Nadine; Stolz, Thomas; Stegmaier, Christa; Brenner, Hermann (2019): Utilization and determinants of follow-up colonoscopies within 6 years after screening colonoscopy. Prospective cohort study. In: *International journal of cancer* 144 (2), S. 402-410. DOI: 10.1002/ijc.31862.
- 125 Oliveira, Ana; Freire, Paulo; Souto, Paulo; Ferreira, Manuela; Mendes, Sofia; Lérias, Clotilde; Amaro, Pedro; Portela, Francisco; Sofia, Carlos. (2016). Association between the location of colon polyps at baseline and surveillance colonoscopy: a retrospective study. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 108(9), 563-567. <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2016.4095/2016>

- 126 Subramaniam K., Ang P. W., Neeman T., Fadia M., & Taupin D. (2019). Post-colonoscopy colorectal cancers identified by probabilistic and deterministic linkage: results in an Australian prospective cohort. *BMJ open*, 9(6), e026138. doi:10.1136/bmjopen-2018-026138
- 127 Stjärngrim J., Ekblom A., Hammar U., et al. Rates and characteristics of postcolonoscopy colorectal cancer in the Swedish IBD population: what are the differences from a non-IBD population? *Gut* 2019;68:1588-1596.
- 128 Rütth S., Spatz J., & Anthuber M. (2014). Is There an Indication for Surgical Resection in Colorectal Adenoma?. *Viszeralmedizin*, 30(1), 46-51. doi:10.1159/000358540
- 129 Kähler, Georg (Hg.) (2016): *Therapeutische Endoskopie im Gastrointestinaltrakt*. Berlin, Heidelberg: Springer. S. 9-21

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Mack, Susanne
Geburtsdatum: 09.12.1989
Geburtsort: Karlsruhe
Familienstand: Verheiratet
Vater: Werner Drescher
Mutter: Katja Drescher

SCHULISCHER WERDEGANG

1996-2000 Hans-Thoma-Grundschule Ettlingen-Spessart
2000-2009 Albertus-Magnus-Gymnasium Ettlingen
22.06.2009 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2009/2010 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-
Universität Heidelberg
04.04.2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
16.04.2015 Zweiter Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung (M2)
2015-2016 Praktisches Jahr
10.05.2016 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
24.05.2016 Approbation

BERUFLICHER WERDEGANG

01.07.2016-
31.10.2017 Assistenzärztin der Pädiatrie, HELIOS-Klinikum Pforzheim
01.11.2018 - heute Assistenzärztin der Pädiatrie, Klinikum Mittelbaden, Baden-
Baden

10 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Georg Kähler danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Ebenso danke ich Prof. Dr. med. Georg Kähler und Dr. med. Sebastian Belle für die gute Betreuung und Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Herzlich bedanke ich mich auch bei Fr. Büttner und ihren Kollegen der Abteilung für medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der medizinischen Fakultät Mannheim für die Unterstützung bei der Datenauswertung mit SAS.

Des Weiteren danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Ehemann, für die gute Unterstützung und den Zuspruch während dieser Zeit.