

Aus der Abteilung Innere Medizin und Gastroenterologie

(Prof. Dr. med. Tobias Meister)

der HELIOS Albert-Schweitzer-Klinik in Northeim

**Endocuff-assistierte Koloskopie versus Standardkoloskopie  
zur Detektion von Adenomen  
– Eine prospektive randomisierte Multicenterstudie –**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Alexander Klaus Hermann Röming**

aus

Blankenburg (Harz)

Göttingen 2016

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Krömer  
**I. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Tobias Meister (Betreuer)  
**II. Berichterstatterin:** Prof. Dr. med. Annegret Müller-Dornieden  
**III. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Thomas Meyer  
**Tag der mündlichen Prüfung:** 06. April 2017

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
1. Einleitung .....	3
1.1 Darmkrebs (kolorektale Karzinome) .....	4
1.2 Darmkrebsvorsorge .....	11
1.2.1 Fäkaler okkultter Bluttest (FOBT).....	12
1.2.2 genetische Stuhltests.....	12
1.2.3 Calprotektin.....	13
1.2.4 Koloskopische Untersuchungsmethoden .....	14
1.2.5 Adenomdetektionsrate (ADR).....	24
1.3 Zielsetzung und Hypothese.....	25
2. Material und Methoden .....	26
2.1 Studiendesign.....	26
2.2 Patientenzahlen.....	27
2.3 Endoskopische Verfahrensweise .....	29
2.3.1 Technische Aspekte.....	29
2.3.2 Definitionen.....	31
2.3.3 Vorbereitung .....	32
2.3.4 Sedierung und Analgesie .....	32
2.3.5 Durchführung.....	32
2.4 Histopathologie.....	33
2.5 Studienziele .....	34
2.6 Statistik .....	35
3. Ergebnisse .....	37
3.1 Endoskopische Untersuchung .....	38
3.2 Verteilung der detektierten Polypen.....	39
3.2.1 Rektum .....	39
3.2.2 Sigma .....	40
3.2.3 Kolon descendens.....	41
3.2.4 linke Kolonflexur .....	41
3.2.5 Kolon transversum .....	42
3.2.6 rechte Kolonflexur .....	42
3.2.7 Zökum .....	44

3.3	Polypendetektionsrate .....	44
3.4	Adenomdetektionsrate .....	45
3.5	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen.....	46
3.6	multivariate Regressionsanalyse für die Adenomdetektion .....	47
4.	Diskussion.....	48
5.	Zusammenfassung.....	53
6.	Anhang .....	54
7.	Literaturverzeichnis .....	55

# 1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten ist ein stetiger Anstieg der Lebenserwartung verzeichnet worden. Dieser Trend wird sich aller Voraussicht nach auch fortsetzen (Statistisches Bundesamt 2014). Dazu tragen Fortschritte in der Medizin, wie verbesserte Behandlungsmethoden und neue Technologien entscheidend bei (Christensen und Vaupel 1996). Mit zunehmendem Alter und dem heutigen Wohlstand der Bevölkerung in einer Überflussgesellschaft kommt es jedoch auch zu einer Verschiebung der Häufigkeit von Krankheitsbildern. So führen die geänderten Ernährungsgewohnheiten zu einer zunehmenden Übernutrition. Die entsprechenden Erkrankungen wie das metabolische Syndrom, Adipositas und Herz-Kreislauf-Erkrankungen weisen hierdurch eine Häufung auf (Wolfram et al. 2006). Auch Verdauungsstörungen und Erkrankungen des Gastrointestinal-Traktes, wie zum Beispiel stressbedingte Magenschleimhautentzündungen oder Magengeschwüre und Darmkrebs gehören dazu (Herold 2013; Leitlinie KRK 2014). Diese sind mit Medikamenten wie Protonenpumpenhemmern und endoskopischen Verfahren in den meisten Fällen therapierbar. Zuvor waren operative Teil- bis Totalgastrektomien die Therapie der Wahl. Durch diese Verbesserung der Behandlung und die erhebliche Reduktion der Invasivität konnte die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich verbessert werden (Franzke und Jähne 2012).

Diese Arbeit befasst sich mit der Prävention von kolorektalen Karzinomen durch endoskopische Maßnahmen. Es handelt sich hierbei um eine Krebserkrankung, welche innerhalb Deutschlands zu den häufigsten ihrer Art gehört (Leitlinie KRK 2014; Krebs in Deutschland 2012).

Teile dieser Arbeit wurden unter dem Titel „Higher Adenoma detection rates with endocuff-assisted colonoscopy - a randomized controlled multicenter trial“ im PLOS ONE veröffentlicht.

## 1.1 Darmkrebs (kolorektale Karzinome)

Die kolorektalen Karzinome können im gesamten Kolonrahmen, einschließlich des Rektums, lokalisiert sein. Gemäß der Definition der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) wurde als Rektum der Bereich festgelegt, welcher - beginnend ab Anokutanlinie - 16 Zentimeter in den Körper hineinreicht. Der folgende Abschnitt bis einschließlich der Bauhinschen-Klappe (Ileozökalklappe) als funktioneller Übergang in das Intestinum Tenue wird, dieser Definition folgend, als Kolon bezeichnet (Wittekind und Meyer 2010).

Das Kolon besteht von distal nach proximal aus Sigma, Kolon descendens, linker Flexur, Kolon transversum, rechter Flexur, Kolon ascendens und dem Zökum (Blinddarm).

Jährlich erkranken in Deutschland zurzeit etwa 73.000 Personen an kolorektalen Karzinomen. Diese Inzidenz weist eine steigende Tendenz auf (Krebs in Deutschland 2012). Geschlechtsunabhängig stehen die kolorektalen Karzinome bei Männern und Frauen auf Platz zwei der malignen Tumorerkrankungen (Leitlinie KRK 2014). Auch in der Krebsmortalität nehmen die kolorektalen Karzinome mit 26.000 Personen pro Jahr den zweiten Platz der Statistik ein.

Durch kontinuierliche Verbesserungen der medizinischen Praxis konnte die Mortalität des kolorektalen Karzinoms in der Vergangenheit deutlich gesenkt werden (Hofheinz et al. 2012). Von 1992 bis 2009 betrug die Senkung etwa 31 % (Abbildung 1).

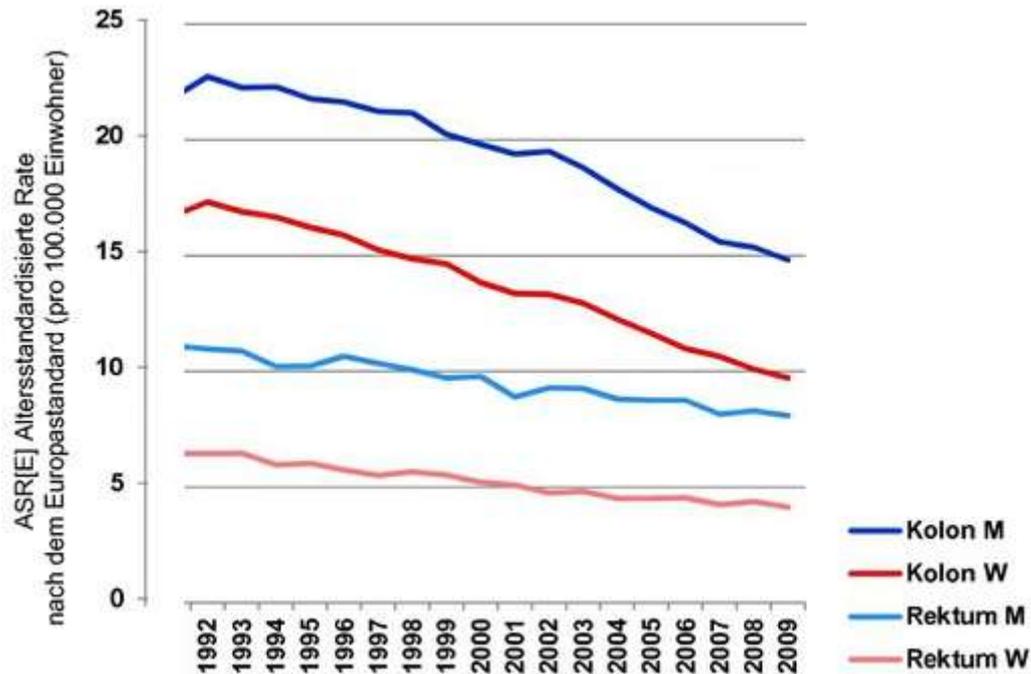


Abbildung 1: Modifiziert von Quelle: DGHO Leitlinie KRK 2012  
 Rückgang der Gesamtmortalität anhand der Grafik (M=Männlich+W=Weiblich, Kolon+Rektum,1992-2009 ~ 30,9 %)

Dennoch überleben auch heute nur etwa die Hälfte der Patienten die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung (Mac Dermitt et al. 2009).

Die Heilungsrate und damit verbunden die Überlebenszeit ist stark abhängig vom Fortschritt der Erkrankung bei der Entdeckung. Das Fortschreiten kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Der internationale Konsens führte zur heute üblichen TNM-Klassifikation durch die UICC. Diese definiert das Stadium über die Tumorausbreitung, eventuelle Lymphknotenbeteiligungen und Metastasen [S. 6, Tabelle 1].

### UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms

UICC 2012	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/ T2	N0	M0
Stadium II	T3/ T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/ N2	M0
IIIA	T1/ T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/ T4	N1	M0
	T2/ T3	N2a	M0
	T1/ T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/ T4a	N2b	M0
	T4b	N1/ N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

Tabelle 1: Modifiziert nach UICC: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms in der Fassung von 2012 (Wittekind et al. 2013)

Während in Stadium I heutzutage bis zu 95% der Erkrankten geheilt werden können, sind es in Stadium II nur noch 80% (Mac Dermitt et al. 2009). In weiter fortgeschrittenen Stadien mit größerem Primärtumor und Streuung der malignen Zellen im Sinne einer Metastasierung ist die Prognose entsprechend noch schlechter. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen im Stadium III zwischen 30% und 60%, im Stadium IV dann zwischen 0% und 57% (Wittekind und Meyer 2010).

Die jeweiligen Therapiekonzepte werden entsprechend dem Stadium erstellt. Sie bestehen aus chirurgischen, radiologischen und chemotherapeutischen Maßnahmen. Diese können entweder einzeln oder in Kombination zum Einsatz kommen (Leitlinie KRK 2014).

Im Falle des Nachweises eines kolorektalen Karzinoms ist also ein qualifiziertes Staging mitentscheidend für eine erfolgreiche Therapie. In der Regel werden kolorektale Karzinome der Tumorstadien I bis IIIc mit kurativem Anspruch therapiert. Es erfolgt in diesen Fällen die operative Entfernung des Primärtumors. Die Zielstellung beinhaltet eine vollständige Exstirpation. Entsprechend der Lage werden hierbei, orientierend an chirurgischen Qualitätskriterien, verschiedene Abschnitte des Kolons mit entfernt. Eine Übersicht gibt die nachfolgende Tabelle 2.

<b>Darmabschnitt</b>	<b>Operationsverfahren</b>
<b>Rektum</b>	Rektumresektion
<b>Sigma</b>	Hemikolektomie links, ggf. alleinige Sigmaresektion
<b>Kolon descendens</b>	Hemikolektomie links
<b>linke Flexur</b>	erweiterte Hemikolektomie links
<b>Kolon transversum</b>	erweiterte Hemikolektomie links, ggf. alleinige Transversumresektion und erweiterte Hemikolektomie rechts
<b>rechte Flexur</b>	erweiterte Hemikolektomie rechts
<b>Kolon ascendens</b>	Hemikolektomie rechts
<b>Zökum</b>	Hemikolektomie rechts

Tabelle 2: Modifiziert nach S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, DGHO Leitlinie 2012

Die Qualitätskriterien beziehen sich auf die Entfernung des zugehörigen Lymphabflussgebietes, unter Berücksichtigung der Blutgefäßversorgung. Dazu gehört, dass mindestens zwölf angrenzende Lymphknoten exziiert werden und es muss eine restlose Resektion des Tumors, die sogenannte R0 Resektion, mit Anteilen von gesundem Gewebe als Barriere erfolgen. Eine mikroskopische Aufarbeitung des Resektates gehört hier unerlässlich zur Qualitätskontrolle dazu. Nur durch sie kann die für eine Heilung unerlässliche R0-Resektion im Gesunden eindeutig nachgewiesen werden (Leitlinie KRK 2014).

Zusätzlich zum operativen Vorgehen hat sich ab dem Stadium II die postinterventionelle, also adjuvante, Chemotherapie als signifikant wirksames Mittel zur Vermeidung eines Rezidivs nach Operation des Primärtumors gezeigt. Im Folgenden sind beispielhaft die Therapiealgorithmen für einige Stadien des Kolonkarzinoms [Abbildung 2] und des Rektumkarzinoms [Abbildung 3] dargestellt.

Stadium	Therapie nach Größe	weitere Therapie		
I alle	Tumorexzision	keine		
II T3 N0 ohne RF	Chemotherapie	Fluoropyrimidin		
II T3 N0 mit RF T4 N0 III alle	Chemotherapie	Alter	≤ 70 Jahre	Fluoropyrimidin + Oxa.
			> 70 Jahre	Fluoropyrimidin (ggf. + Oxa.)
IV	multimodale Therapie			
RF = Risikofaktoren	T 4 Stadium	< 12 exziierte Lymphknoten		
Oxa = Oxaliplatin	intraoperativer Tumoreinriss	histologisch: lymphatische / angio Infiltration		
	Tumorperforation	Notfalloperation		

**Abbildung 2: Therapieschema Kolonkarzinom**  
(erstellt nach S3-Leitlinie KRK, DGHO Leitlinie 2016)

Stadium	Therapie nach Größe			
cT1 N0 M0 LR	Tumorexzision in R0			
cT1 N0 M0 HR cT2 N0 M0	partielle ME	histologisches Staging des Resektates	weitere Therapie	
	totale ME			
		pT1/2 N0 M0	keine	
		pT3/4 N0/+ M0	adj. Radiochemotherapie	
cT1/2 N+ M0	neo. RCTX	totale/partielle Mesorektumexzision	adj. Chemotherapie	
	neo. Radiotherapie		histologisches Staging des Resektates	weitere Therapie
			pT1/2 N0 M0	keine weitere Therapie
			pT3/4 N0/+ M0	adj. Chemotherapie
	keine neo. Therapie		histologisches Staging des Resektates	weitere Therapie
			pT1/2 N0 M0	keine weitere Therapie
			pT3/4 N0/+ M0	adj. Radiochemotherapie
cT 3/4 N0 M0 cT 3/4 N+ M0	Lokalisation	Therapie in Abhängigkeit von der Größe		weitere Therapie
	unter 12 cm ab ano	neo. Radiotherapie	totale/partielle Mesorektumexzision	Entscheidung ob adj. CTX
		neo. RCTX		adj. Chemotherapie
	über 12 cm ab ano	neo. RCTX	totale/partielle ME	adj. Chemotherapie
		totale/partielle ME		adj. Chemotherapie
		neo. Radiotherapie	totale/partielle ME	Entscheidung ob adj. CTX
Stadium IV	multimodale Therapie			
Abkürzungen:	neo. = neoadjuvant ME = Mesorektumexzision adj. = adjuvant	TNM nach UICC HR = high risk LR = low risk	CTX = Chemotherapie RCTX = Radiochemotherapie	

**Abbildung 3: Therapieschema Rektumkarzinom**  
(erstellt nach S3-Leitlinie KRK, DGHO Leitlinie 2016)

Ein weiteres wichtiges Ziel dieser unterstützenden Therapie ist die Vermeidung von Fernmetastasen, da diese eine schlechtere Prognose der Erkrankung bedeuten.

Bei einer nachgewiesenen Metastasierung (zum Beispiel M1 nach TNM) liegt beim kolorektalen Karzinom definitionsgemäß automatisch ein U I C C Stadium IV vor. Früher wurde in diesem Stadium die Therapie auf ein rein palliatives Konzept ausgerichtet. Durch evidenzbasierte Operationstechniken und verbesserte Therapiekonzepte kann mittlerweile selbst im U I C C Stadium IV bei bis zu einem Viertel der Betroffenen

die Heilung erzielt werden (Nordlinger et al. 2009). Für die operative Entfernung der Metastasen muss ebenfalls die R0 Resektion als Grundvoraussetzung erfolgen. Zur genaueren Abschätzung der Prognose in einem solch fortgeschrittenen Stadium des kolorektalen Karzinoms haben sich bestimmte Kriterien als aussagekräftig herausgestellt. Dazu gehören zum Beispiel die Metastasengröße, sowie deren Anzahl und die Lymphknotenmetastasierung, bei Diagnosestellung. Im Score nach Fong werden solche Risikokriterien dargestellt. Er kann zur Prognoseabschätzung herangezogen werden [Tabelle 3].

Risikofaktoren	Punkte
Lymphknotenbefall bei Erst-diagnose des Karzinoms	1
krankheitsfreies Intervall < 1 Jahr bis Detektion der Lebermetastastasierung	1
> 1 hepatische Metastase	1
CEA > 200 ng / ml	1
Metastasendurchmesser > 5 cm	1

Punkt-wert	Rezidivri-siko	5 Jahresüberle-bensrate in %
0	niedrig	60 - 75
1 - 2	mittel	40 - 45
3 - 5	hoch	15 - 30

Tabelle 3: erstellt nach Fong 1999

In neueren Verfahrensweisen kann bei nicht resektablen Metastasen mittels neoadjuvanter Chemotherapie eine operationsfähige Situation des primär inoperablen Geschehens erreicht werden. Weiterhin erreicht man bei diesem Vorgehen eine Senkung der Rate an neu auftretenden Metastasen, zum Beispiel im Vergleich mit alleiniger operativer Therapie (Huang et al. 2014). Verschiedene Forschungsergebnisse unterstützen diese These (Folprecht et al. 2005). Ein solches Therapiekonzept wird bereits unter starkem Konsens in der S3 Leitlinie 08/2014 zur Behandlung der kolorektalen Karzinome empfohlen (Leitlinie KRK 2014).

Vorteile der ständig weiterentwickelten Therapiemethoden sind die ebenso steigenden Überlebensraten (André et al. 2004). Nachteile, welche die Patienten in Kauf nehmen

müssen, stellen die therapiebedingten Nebenwirkungen dar. So leidet ein Teil der Patienten an erheblichem psychosozialem Stress (Zabora et al. 2001). Eine Depression kann die Folge sein. Ein direkter Zusammenhang der Entstehung konnte zwar nicht eindeutig bewiesen werden (Kessler et al. 2005), jedoch ist eine signifikante Einschränkung in der Wirksamkeit der therapeutischen Maßnahmen durch das Vorliegen einer depressiven Erkrankung definitiv nachgewiesen (Chida et al. 2008).

Somit sollte die Psyche des Patienten stets ein zu berücksichtigender Aspekt in der Therapieplanung sein. Hierfür liegen bereits Handlungsempfehlungen vor. Es gehören, unter anderen, Gesprächstherapien in Kombination mit Medikamenten zur Stimmungsaufhellung, wie zum Beispiel selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, englisch kurz SSRI genannt, dazu (Williams und Dale 2006). Unterstützend kann die operative Behandlung beispielsweise durch neuere, minimal-invasive Verfahren (MIC) mittels Laparoskop erfolgen, soweit dies aufgrund der Lage des Tumors möglich ist. Eine kürzere Hospitalisierungszeit und deutlich geringere Narbenbildung können mit diesen Methoden erreicht werden. Die Langzeitprognose dieser MIC Verfahren unterscheidet sich bei den kolorektalen Karzinomen nicht signifikant von derjenigen, welche bei maximalinvasiven Operationen erzielt wird. Zu beachten bleibt jedoch, dass der eigentliche Eingriff komplizierter ist und mehr Zeit in Anspruch nimmt (Ohtani et al. 2011).

## 1.2 Darmkrebsvorsorge

Seit der Einführung entsprechender Vorsorgeuntersuchungen in den Industrieländern konnte ein deutlicher Rückgang in der Inzidenz von kolorektalen Karzinomen verzeichnet werden (Struhl und Arber 2007).

Die nicht verschiedenen Screeningmethoden dienen dabei überwiegend dem Nachweis des Karzinoms sowie der Vorstufen (Leitlinie KRK 2014 2014 [S3-Leitlinie]). Einige der gängigen Methoden sind im Folgenden dargestellt. Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Spezifität und Sensitivität voneinander. Hierbei gibt die Spezifität den Anteil von Patienten an, welche bei unauffälligem Testergebnis auch wirklich nicht erkrankt waren. Während die Sensitivität den Anteil der Untersuchten widerspiegelt bei

welchen ein positives Testergebnis tatsächlich der entsprechenden Krankheit, in diesem Fall dem kolorektalen Karzinom, beziehungsweise seiner Vorstufen, zugrunde lag.

### 1.2.1 Fäkaler okkultter Bluttest (FOBT)

Der FOBT dient dem Nachweis von makroskopisch nicht sichtbarem Blut im Stuhl oder der Verifikation bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarer Situation. Auch geringe Mengen von Hämoglobin können hierbei detektiert werden.

Zum Nachweis werden verschiedene Verfahren eingesetzt. Am weitesten verbreitet ist der Guajak Test (gFOBT). Mittels Wasserstoffperoxid wird über die Pseudoperoxidasewirkung bei Anwesenheit von Hämoglobin ein blauer Farbstoff aus einem Trägermedium freigesetzt. Die Spezifität beträgt 89%, bei einer Sensitivität von 27% für kolorektale Karzinome (KRK) und 10% für Polypen. Andere Methoden basieren auf immunochemischen Nachweisreaktionen (iFOBT, siehe 1.2.2). Hier beträgt die Spezifität 94% mit 91% KRK Sensitivität und 19% Polypensensitivität (Vogel et al. 2005).

### 1.2.2 genetische Stuhltests

Die Entstehung von kolorektalen Karzinomen verläuft in mehreren Schritten. Über DNA-Veränderungen in Epithelzellen des Darmes kann ein solcher Prozess festgestellt werden. Die dafür benötigten Zellen können aus Stuhlproben gewonnen und, anschließend aufbereitet, einer Untersuchung zugeführt werden (Traverso et al. 2002).

Zur Amplifikation der entsprechenden DNA-Abschnitte wird eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eingesetzt. Zunächst wird dabei mittels Hitze die DNA von Doppelsträngen in Einzelstränge aufgespalten. Nun werden spezielle DNA-Primer zugesetzt, die an bestimmten Abschnitten des sogenannten Adenomatöse-Polyposis-coli-Gens (APC) andocken.

Diese APC-Genmutationen lösen, unter anderen Faktoren, kolorektale Tumore aus (Traverso et al. 2002).

Eine hitzebeständige Polymerase initiiert nun die Synthese eines komplementären DNA-Stranges zwischen den einzelnen Primerproteinen. In mehreren Stufen wird dieser Vorgang wiederholt und somit die entsprechenden DNA Sequenzen vervielfältigt. Nach dem Auftragen auf ein Agarosegel kann unter Anlegen einer elektrischen Spannung Anhand der Verteilung im elektrischen Feld der Nachweis der gesuchten Mutationen erfolgen.

Bei nur geringen Mengen an mutierter DNA können unter zusätzlichem Einsatz eines ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) auch diese nachgewiesen werden (Traverso et al. 2002).

### 1.2.3 Calprotektin

Bei entzündlichen Geschehen im Magendarmtrakt kommt es zu einer Migration von Leukozyten in das Darmlumen. Diese lassen sich dann im Stuhl nachweisen. Es handelt sich dabei jedoch um ein äußerst aufwändiges und kostspieliges Verfahren. Weniger aufwendig ist eine Bestimmung des sogenannten Calprotektins. Dieses Protein ist der Hauptbestandteil im Zytoplasma von neutrophilen Granulozyten, welche bei entzündlichen Vorgängen den Hauptanteil der Leukozyten ausmachen. Für fortgeschrittene kolorektale Karzinome beträgt die Sensitivität bei einem fäkalen Calprotektin Gehalt von über 75,8 µg/g 80 %, bei einer Spezifität um 84% (Khoschbatan 2014). Für das Screening der Verwandten ersten Grades von nachweislich an kolorektalem Karzinom Erkrankten hat sich für das Calprotektin eine noch höhere Sensitivität, welche sogar die von Hämoccult-Tests übersteigt herausgestellt. Die Spezifität war jedoch in diesen Fällen im Vergleich geringer (Kristinsson et al. 2001).

Der Nachweis erfolgt über ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), kann heutzutage jedoch auch mittels immunologischen Schnelltests, wie beispielsweise dem PreventID® CalDetect®, geführt werden (Kristinsson et al. 1998), (Shastri et al. 2006).

## 1.2.4 Koloskopische Untersuchungsmethoden

Ein guter Ansatz in jeder Therapie ist die Verhinderung der Entstehung der eigentlichen Erkrankung. Notwendig dafür sind Maßnahmen und Konzepte, welche eine evidenzbasierte Prophylaxe und Früherkennung ermöglichen. Solche sind nach aktuellen Erkenntnissen in einer S3-Leitlinie für das kolorektale Karzinom in der aktuellen Fassung vom August 2014 verankert worden (Leitlinie KRK 2014). Als optimal ist hier verständlicherweise die Detektion und Elimination der Krebsvorstufen vor der eigentlichen Ausbildung eines kolorektalen Karzinoms hervorzuheben. Die endoskopischen Verfahren welche zurzeit im Einsatz sind, können das mit zunehmender Genauigkeit leisten (Winawer et al. 1993).

Es gibt allgemeingültige Empfehlungen zur Prävention des kolorektalen Karzinoms in Bezug auf die Lebensführung und Ernährungsgewohnheiten sowie diagnostische Maßnahmen, welche sich ebenfalls in den aktuell gültigen Leitlinien wiederfinden (Leitlinie KRK 2014), (European Commission 2010). Durch all diese Maßnahmen ist eine Senkung der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms um bis zu 90% möglich (Winawer et al. 1993). Konsekutiv sinkt erwartungsgemäß auch die Mortalitätsrate des kolorektalen Karzinoms (Zauber et al. 2012).

Zur Darmkrebsvorsorge ist die endoskopische Exploration der Darmschleimhaut der internationale Goldstandard. Nishihara und Kollegen konnten eine Senkung sowohl der Inzidenz, als auch der Mortalität des kolorektalen Karzinoms durch Endoskopie nachweisen.

Hierbei erfolgt zunächst eine vorbereitende Reinigung des Darmes. Idealerweise sollte der Patient bereits am Vortag der Untersuchung eine Nahrungskarenz beginnen. Ebenfalls am Vortag wird eine Spüllösung verabreicht, welche zu einer forcierten Darmreinigung führen soll. Hierbei nimmt der Patient größere Mengen solcher Flüssigkeit zu sich und führt in der Folge mehrfach ab, bis zuletzt im Idealfall nur noch klares Sekret abgesetzt wird. Bei unzureichender Darmreinigung kann auch ein ergänzender Einlauf vor der Untersuchung erfolgen. Die europäische Gesellschaft für gastroenterologische Endoskopie empfiehlt zur optimalen Darmreinigung unter anderem die orale Aufnahme von mehreren Litern Polyethylenglykollösung am Vortag der Untersuchung (Hassan et al. 2013).

Nach erfolgter Darmreinigung kann die eigentliche Untersuchung erfolgen. Ein flexibles Endoskop wird dabei anal eingeführt [Bild 1].



**Bild 1:** Koloskop, hier beispielhaft ein Gerät der Firma Olympus

Heutzutage (2016) verfügen die gängigen Geräte über einen Videochip zur Bildübertragung auf einen Befundungsmonitor. Weiterhin sind im Endoskop ein Arbeitskanal für die Einbringung von Werkzeugen sowie ein Spül- und Absaugkanal für die Luft- und Wasserinsufflation und eine Absaugung eingearbeitet. Über den Arbeitskanal kann eine Intervention, wie beispielsweise die Entnahme von Gewebeproben und das Abtragen von detektierten Polypen, erfolgen [S. 16, Bild 2].



**Bild 2:** Befundungsmonitor mit Absaugvorrichtung für Koloskope

Unter Sichtkontrolle wird das Endoskop entsprechend der internationalen Leitlinien bis in den Blinddarm und nach Möglichkeit auch bis in das terminale Ileum vorgeschoben (European Commission 2010). Im Anschluss erfolgt der allmähliche Rückzug des Gerätes, wobei unter Luftinsufflation der Darm entfaltet wird, um eine ausführliche Inspektion der Darmschleimhaut vornehmen zu können. Sollten Polypen gesehen werden, so können diese über den Arbeitskanal mittels Elektroschlinge oder Zange abgetragen werden. In den meisten Fällen erfolgt vorher die Unterspritzung der Polypenbasis mit beispielsweise Natriumchlorid in 0,9% Lösung, mit oder ohne Suprarenin.

Hierdurch werden eine optimale Anhebung des Polypen vom Untergrund und somit eine bessere Abtragbarkeit sowie eine Verringerung der Nachblutungen, durch das Suprarenin, erreicht (Kanamori et al. 1996), (Wave 1997).

Auch wenn die Koloskopie heutzutage eine Untersuchung ist, welche als risikoarm gilt, ist sie dennoch ein invasives Verfahren und birgt gewisse Gefahren. Die Anwendung sollte überlegt und nur unter entsprechenden Indikationen durchgeführt werden. Es kann durch das Gerät selbst aber auch durch die Einbringung der Luft zu Perforationen der Darmschleimhaut kommen (Rabeneck et al. 2008). In einem solchen Fall droht eine schwerwiegende Infektion des Peritoneums welche gegebenenfalls eine operative Versorgung nach sich zieht. Hierbei besteht noch immer eine hohe Letalitätsrate, auch bedingt durch Blutungen, bis hin zur Transfusionspflicht (Rabeneck et al. 2008).

Da die Darmspiegelung bei der Durchführung mit erheblichen Schmerzen verbunden sein kann, sollte im Regelfall die kurzzeitige Analgosedierung erfolgen.

Einige der durch die europäischen Richtlinien empfohlenen Präparate sind im Folgenden in Tabelle 4 dargestellt.

Analgosedierung bei Koloskopien. Eine Auswahl an Medikamenten [*1, *2]	
Midazolam	Sedativum mit mittlerer Wirkdauer von 45 bis 90 Minuten, wirkt teilweise
	retrograd amnestisch, lange Überwachungspflicht
	stark sedativ, leicht analgetisch
Propofol	Anästhetikum mit kurzer Wirkdauer von 5-8 Minuten, kann zur Kreislaufdepression und Hypoxie führen, kontinuierliche Titration
	sedativ, nicht analgetisch
Fentanyl	stark wirksames Analgetikum, geringes Risiko für Ateminsuffizienz, keine Kreislaufdestabilisierung
	nicht sedativ, stark analgetisch

Tabelle 4:

erstellt unter Nutzung folgender Quellen:

\*1 Andreas R, Stefan E: Arzneimittel pocket plus 2014 Broschiert – 10. Oktober 2013

\*2 European Guidelines for Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First edition, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010

Nachteile der Analgosedierung sind neben allergischen Reaktionen ein möglicher Nar-koseüberhang mit daraus folgendem Sauerstoffmangel und eine eventuelle Kreislauf-depression. Eine künstliche Beatmung und die Intensivbehandlung können die Folge sein (Riphaus et al. 2008). Insbesondere ältere Menschen sind durch häufige Vorer-krankungen gefährdet und für solche Komplikationen prädisponiert. Zur Minimierung des periinterventionellen Risikos sollten die Untersuchungen daher von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden (Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses 2015). Des Weiteren sollten die Vitalparameter, wie Sauerstoffsättigung und Blutdruck, einer fortlaufenden Überwachung unterzogen werden (Riphaus et al. 2008).

Es stehen, ergänzend zum Standard, verschiedenste Untersuchungstechniken zur Verfügung. Einige Geräte, Zusatzgeräte und Anwendungstechniken, die während ei-ner Koloskopie zum Einsatz kommen können, haben, Untersuchungen zu folge, zu einer Erhöhung der Adenomdetektionsrate geführt (Rastogi et al. 2012), (Frieling et al. 2013), (Cadoni et al. 2014), (Hsieh et al. 2014).

Die führenden Methoden sind im Folgenden beschrieben.

#### 1.2.4.1 „back-to-back“ Koloskopie

Bei der sogenannten „back-to-back“, auf Deutsch „Rücken an Rücken“ Koloskopie er-folgt die zweizeitige Untersuchung eines Patienten, im besten Fall ausgeführt durch unterschiedliche Ärzte. Durch diese zweifache Begutachtung bleiben weniger Polypen unentdeckt.

So konnte durch Ahn und Kollegen nachgewiesen werden, dass jeweils etwa 17 % Polypen und Adenome sowie rund 5,5 % fortgeschrittene Adenome bei der ersten Ko-loskopie übersehen und erst im zweiten Durchlauf detektiert worden waren. Durch eine erneute Koloskopie mit längerer Untersuchungszeit wurden insgesamt also signifikant mehr Veränderungen entdeckt (Ahn et al. 2012).

In einer Studie von Rex et al. wurde bei diesem Verfahren eine signifikante Überse-hensrate, insbesondere für Adenome unter einem Millimeter im Durchmesser, aufge-zeigt. Gleichzeitig wurde die Notwendigkeit für Verbesserungen der Koloskopietechnik postuliert.

#### 1.2.4.2 Kappen-assistierte Koloskopien

Auf das Endoskop wird hierbei eine transparente Kunststoffkappe (Bild 3) aufgesetzt. Diese soll durch einen gleichbleibenden Abstand zwischen Mukosa und Endoskopoptik zu einer höheren Detektionsrate von Polypen durch bessere Übersicht führen. Die Datenlage hierzu ist allerdings uneinheitlich. Während Westwood et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2012 eine höhere Adenomdetektionsrate durch die Kappen-assistierte Endoskopie nachwies, gelang dies in den Studien von Harada et al. aus 2009 und de Wijkerslooth et al. ebenfalls aus 2012 nicht.



**Bild 3:** Beispiele für Kunststoffkappen oben im Bild. Montiert auf ein Endoskop unten im Bild.  
Modifiziert nach: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i13/WJG-19-2037-g001.jpg>, Zugriff am 27.09.2015

#### 1.2.4.3 Färbungs- und Bildfiltertechnologien

Es sind derzeit verschiedene Methoden im Umlauf, welche auf eine Erhöhung des Kontrastes zwischen normaler Darmschleimhaut und atypischen Anteilen abzielen. Hierzu gehört die etablierte Chromoendoskopie. In dieser werden verdächtige Areale mit Farbstoffen wie Indigokarmin und Methylenblau eingefärbt. Dadurch kann eine nachweisbare Kontraststeigerung von Veränderungen, insbesondere von solchen mit Einsenkungen, erreicht werden. Folgend wird deren Detektionswahrscheinlichkeit erhöht (Kiesslich et al. 2001).

Alternativ zu Einfärbungen steht das sogenannte „Narrow Band Imaging“, kurz NBI, zur Verfügung. Hierbei wird über die Lichtquelle des Endoskops ein schmalbandiges Lichtspektrum abgegeben. Es handelt sich hierbei um blaues Licht in einem Wellenlängenbereich von 440 bis 460 Nanometern und grünes Licht im Bereich von 540 bis 560 Nanometern. In diesen Lichtbereichen zeichnen sich Blutgefäße äußerst kontrastreich ab, da Hämoglobin Licht mit diesen Wellenlängen besonders gut absorbieren kann. Es entsteht eine optisch gut erkennbare Verdunkelung im Bereich von blutreichen Strukturen. Dies soll die Detektion von Veränderungen erhöhen (Rex und Helbig 2007). Standardmäßig findet aktuell weißes Vollspektrumlicht Verwendung in der Endoskopie. Zu Vergleichen beider Verfahren liegen bereits Studien durch Rex und Helbig vor.

#### 1.2.4.4 HD – Koloskopie / G-Eye Koloskopie

Durch die Verwendung von hochauflösenden Videokoloskopen und entsprechenden Bildschirmen lassen sich suspekte Areale detailreicher darstellen (East et al. 2008). Als Beispiel seien hier die Geräte der Firma Pentax Medical®, mit der Bezeichnung G-EYE™, genannt.

Durch einen Ballon vor dem Ende des Gerätes werden die Darmfalten geglättet und nebenbei die Optik in der Mitte des Lumens gehalten [Pentax Medical® Produktblatt G-EYE 032014].

Eine Studie von Halpern, Kiesslich et al. aus dem Jahr 2015 ergab für dieses Verfahren eine erhöhte Adenomdetektionsrate und eine verringerte Übersehensrate im Vergleich zur Standardendoskopie.

#### 1.2.4.5 FUSE® - Full Spektrum Endoskopie (Vollspektrum Endoskopie)

Die Vollspektrum-Koloskopie verwendet an der Spitze des Endoskops Kameras, um das Blickfeld des Untersuchers von den üblichen 170° auf 330° zu erweitern. Hierdurch ist eine deutlich erhöhte Adenomdetektionsrate zu erwarten, wie sie Gralnek und Kollegen im Versuch an einem Darmmodell bereits 2013 nachweisen konnten. Studien zum Einsatz am Menschen stehen noch aus.

#### 1.2.4.6 Endocuff-assistierte Koloskopie

Seit 2012 steht ein neuer endoskopischer Aufsatz zur Verfügung, der sogenannte Endocuff® [Bild 4].

Tsiamoulos und Saunders publizierten 2012 als erste ihre Erfahrungen mit diesem Endocuff-aufsatz in Endocuff-assistierten Koloskopien bei komplexen Polypenabtragungen im Sigmabereich des Kolons. Allerdings lag in diesen Studien nur eine, vergleichsweise geringe, Patientenfallzahl vor.

In einer kürzlich durchgeführten Studie zur Anwendung des Endocuff von Lenze et al. konnte gezeigt werden, dass sowohl Vorbereitung als auch Durchführung der Untersuchung im Vergleich zur Standardendoskopie keinen wesentlich höheren Zeitaufwand erforderte. Mit der Prämisse einer erneut nur geringen Fallzahl war die Adenomdetektionsrate vielversprechend erhöht (Lenze et al. 2014).

Zurzeit existiert lediglich eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der Polypendetektionsrate von Endocuff-assistierter Koloskopie (EC)

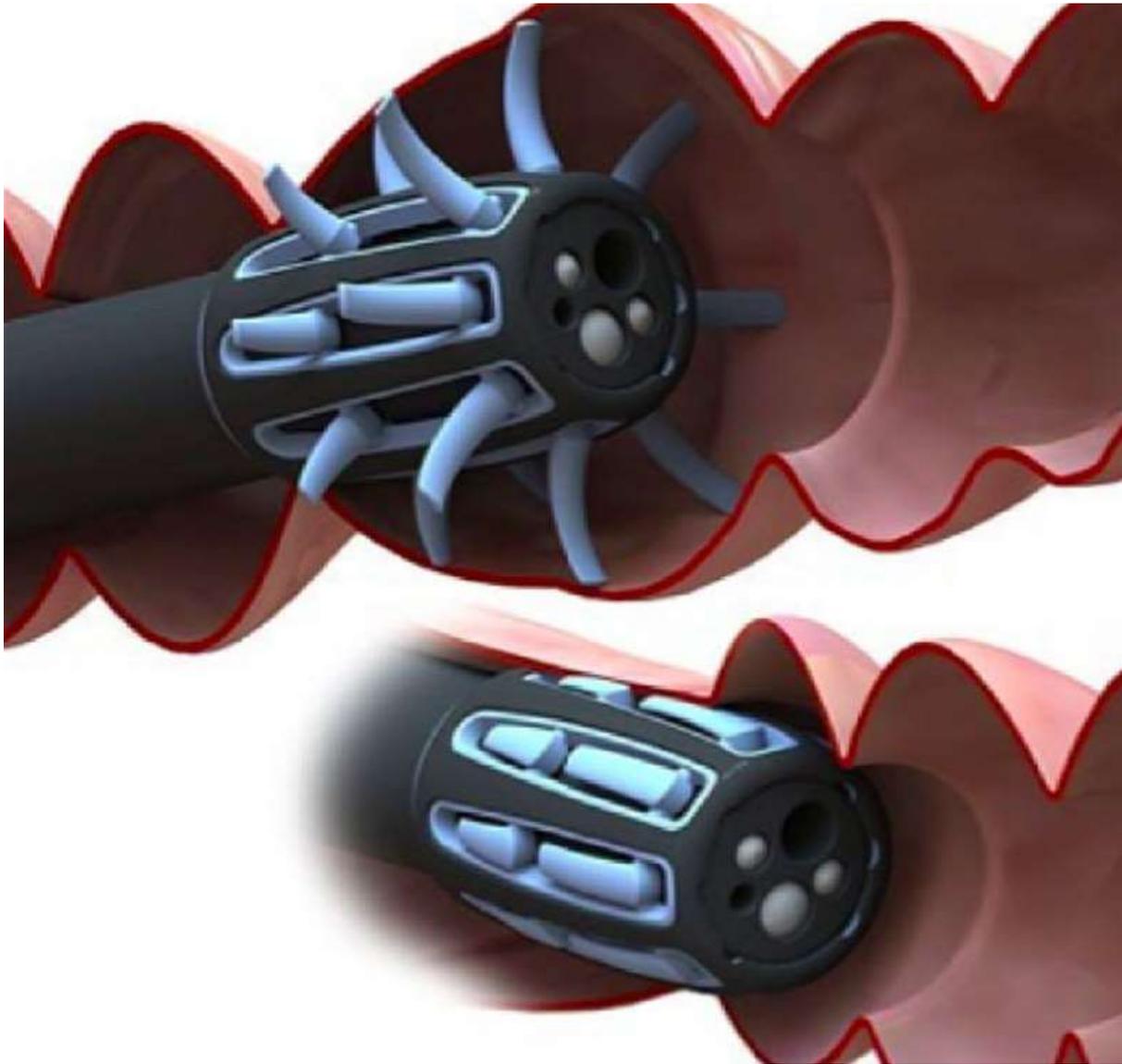
und Standardkoloskopie (SC). In dieser wurde eine erhöhte Polypendetektionsrate für die EC nachgewiesen. Die Studie weist aber methodologische Einschränkungen, wie beispielsweise eine begrenzte Anzahl an involvierten Zentren, auf (Biecker et al. 2014). Weiterhin wurden die Rückzugszeiten bei der Untersuchung nicht dokumentiert.



**Bild 4** Endocuffaufsatz in Einzelverpackung (links) und einsatzbereit (rechts), beide vergrößert

Hier setzt nun die im Folgenden beschriebene Studie an. Das Ziel war ein prospektiver Vergleich von Endocuff-assistierter Koloskopie und Standardkoloskopie in einer randomisierten Multicenterstudie.

Zirkulär angeordnet in zwei übereinanderliegenden Reihen befinden sich jeweils 8 Gummilamellen verankert in das Kunststoffgehäuse. Beim Einführen des Endoskops legen sich diese Lamellenärmchen an und gewähren so eine leichte Passage. Beim Rückzug stellen sich die Lamellen gegen die Zugrichtung auf. Durch die aufgespreizten Gummilamellen wird die Darmschleimhaut zusätzlich zu der Aufstellung durch Luftinsufflation gestrafft, was dann eine bessere Übersicht ermöglicht (Bild 5). Hierbei passt sich jeder einzelne Arm unabhängig von den anderen und individuell an die Schleimhautverhältnisse an. Die vorderen Lamellenarme sind etwa um ein Drittel länger als die zweite Reihe. Die so entstehende Konisierung erleichtert einen Widerstandsfreien Rückzug des Gerätes.



**Bild 5** Endocuffaufsatz (AEC 110, blau) auf dem Endoskop während des Rückzugs (oben) und während des Vorschubs (unten) durch den Dickdarm,

<http://www.endocuff.com/pictures/highlights/3/01.jpg>, Zugriff am 21.10.2016

Es existieren aktuell 4 verschiedene Endocuff-Aufsätze welche kompatibel mit den gängigsten Endoskopen sind.

Die Modellbezeichnungen lauten AEC 110(120, 130, 140). Sie sind farblich in blau, grün, lila und orange voneinander abgesetzt um Verwechslungen zu vermeiden.

### 1.2.5 Adenomdetektionsrate (ADR)

Die meisten kolorektalen Karzinome unterliegen einer Adenom-Karzinom Sequenz, welche in einem Zeitrahmen von 10-15 Jahren durchlaufen wird. In diesem Zusammenhang spricht man von Intervallkarzinomen (S3 - Leitlinie KRK 2014). Die Adenomdetektionsrate (ADR), welche als Gütemaß von Vorsorgeuntersuchungen angesehen werden kann, ist definiert als Anzahl der Untersuchungen, bei denen mindestens ein Adenom entdeckt wurde. Sie ist einer der wichtigsten Faktoren für die Prävention des kolorektalen Karzinoms. (European Commission 2010).

In einer Studie von Kaminski und Kollegen aus dem Jahr 2010 wurde die nationale Datenbank des Vorsorgeprogramms für kolorektale Karzinome in Polen mit 50148 Patienten analysiert.

Es konnte darin gezeigt werden, dass die ADR ein unabhängiger Prädiktor des Risikos für das Auftreten eines kolorektalen Intervallkarzinoms nach Vorsorgeuntersuchungen ist. Auch zeigte sich das eine ADR über 20 % mit einem signifikant niedrigerem Risiko für ein Intervallkarzinom einhergeht. Details hierzu sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Risikofaktoren für kolorektale Intervallkarzinome (KRIK)				
ADR	Patientenzahlen	Anzahl der KRIK	Hazard Ratio (KI 95%)	p - Wert
≥ 20,0 %	9.255	1	1.00	
15.0 - 19,9 %	6.607	7	10.94 (1.37-87.01)	0.02
11.0 - 14.9 %	13.281	12	10.75 (1.36-85.06)	0.02
< 11.0 %	15.883	22	12.50 (1.51-103.43)	0.02

**Tabelle 5:** Kumulatives Risiko für kolorektale Intervallkarzinome entsprechend der Adenomdetektionsrate  
 Röming H, 2015, Modifiziert nach Kaminski MF et al. N Engl J Med 2010; 362:1795-1803.  
 Legende: KI=Konfidenzintervall, ADR=Adenomdetektionsrate, KRIK=kolorektale Intervallkarzinome

### 1.3 Zielsetzung und Hypothese

Das Ziel der hier beschriebenen Studie war es, eine Überlegenheit der Endocuff-assistierten Koloskopie im Vergleich zur Standardkoloskopie hinsichtlich der Adenomdetektionsrate nachzuweisen.

In der Hypothese nahmen wir, schlussfolgernd aus den Ergebnissen von Lenze et al. aus dem Jahr 2014, eine erhöhte Adenomdetektionsrate bei Verwendung des Endocuff-Aufsatzes an. Damit würde diesbezüglich eine Überlegenheit der Endocuff-assistierten Koloskopie im Vergleich zur Standardkoloskopie bestehen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Wir führten eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie an vier verschiedenen Standorten in Deutschland durch. Diese waren die HELIOS Kliniken Northeim, Siegburg und Helmstedt sowie die Abteilung für Gastroenterologie II der Universitätsmedizin Göttingen. Verglichen wurden zwei Gruppen hinsichtlich der Adenomdetektionsrate. In einer Gruppe erfolgte die Endocuff-assistierte Koloskopie, in der anderen wurde eine Standardkoloskopie durchgeführt.

Das der Studie zu Grunde liegende Protokoll entspricht der Deklaration von Helsinki in der aktuellen internationalen Fassung (World Medical Association 2013).

Es wurde durch die lokalen Ethikkommissionen geprüft und freigegeben. Die entsprechenden Freigaben sind bei der Ethikkommission der Universität Göttingen unter der Nummer 10/10/13 und bei der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein unter der Nummer 2014 03 9 einsehbar.

Zusätzlich erfolgte zusätzlich eine Studienregistrierung bei „clinicaltrials.org“, unter der Identifikationsnummer NCT 02 03 49 29, bereits vor Rekrutierung des ersten Studienpatienten. Damit entsprachen wir den aktuellen Richtlinien für gute klinische Praxis der Consort Guidelines (Lee et al. 2013).

## 2.2 Patientenzahlen

Es wurden 818 Patienten, welche sich zwischen Februar 2014 und Juli 2014 in den teilnehmenden Zentren einer Koloskopie unterzogen, evaluiert. Hiervon erfüllten 500 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.

Nach schriftlicher Einverständniserklärung an der Studie teilnehmen zu wollen wurden alle Patienten einer generellen klinischen und laborchemischen Examination unterzogen. Innerhalb eines vierzehntägigen Intervalls nach Studieneinbindung wurde entweder eine Endocuff-assistierte Koloskopie (EC) oder Standardkoloskopie (SC) durchgeführt.

Die Randomisierung der EC und SC Gruppen, erstellt durch einen unabhängigen Arzt, erfolgte mittels computerisierter Zufallslisten in einer Blockgröße von je 50 Patienten. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, welche mindestens 18 Jahre alt und für eine Vorsorgeuntersuchung, Kontrolluntersuchung oder eine diagnostische Koloskopie, beispielsweise zur Anämieabklärung oder bei abdominellen Beschwerden, vorgesehen waren.

Patienten mit diagnostizierten Kolonstrikturen, im Zustand nach Kolonteilresektionen, mit akuter Divertikulitis innerhalb von sechs Wochen vor der Untersuchung oder mit akuter Verschlechterung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso galt dies für Schwangere und Patienten denen die Fähigkeit zur Einwilligung fehlte.

Die Verteilung gemäß Alter und Geschlecht der berücksichtigten Patienten war ausreichend ausgewogen. Ebenso waren die Anzahl an Patienten welche erstmals eine Koloskopie erhielten, sowie abdominal voroperierte verwertbar gleichverteilt. Wir bezogen auch eine laufende Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) in das Verteilungsschema mit ein. Durch die Einnahme von ASS kann die Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms signifikant gesenkt werden (Rothwell PM, 2010), daher war hier eine Gleichverteilung anzustreben um Verfälschungseffekte zu minimieren. Dies bezieht sich auch auf die Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus. Magliano und Davis zeigten 2010 in der „Fremantle Diabetes Study“ ein erhöhtes Krebsrisiko für die betroffenen Patienten. Dies bezog sich auch explizit auf kolorektale Karzinome,

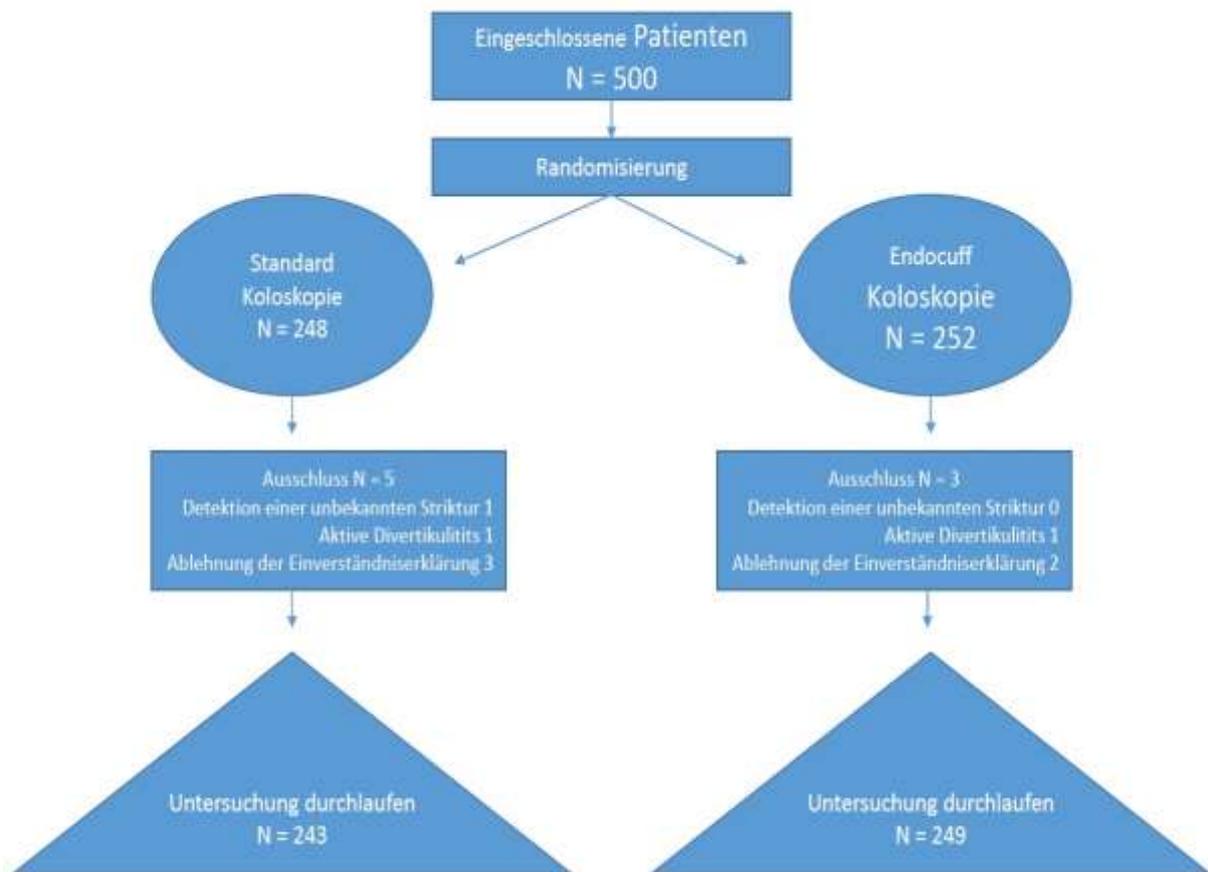
welche demzufolge insbesondere bei älteren Männern mit Diabetes mellitus, aber auch bei Frauen häufiger auftraten, als bei nicht Diabetikern.

Eine Übersicht der Patientendaten mit Signifikanzniveaus der Verteilung ist Tabelle 6 zu entnehmen. Das Einschluss-Flussschema ist in Abbildung 4 dargestellt.

<b>Variable</b>	<b>EC</b>	<b>SC</b>	<b>p-Wert</b>
Patientenzahl, N	249	243	
Medianes Alter (Jahre) [IQR]	64 [54-73]	63 [53-73]	0.572
Geschlecht (männlich/weiblich), N	122/127	109/134	0.358
Erstmalige Koloskopie, N (%)	85 (34)	92 (38)	0.390
Diabetes, N (%)	11 (4)	7 (3)	0.364
ASS Therapie, N (%)	28 (11)	33 (14)	0.432
abdominal voroperiert, N (%)	42 (17)	44 (18)	0.718

ASS = Acetylsalicylsäure; IQR = Interquartilsabstand; N = Anzahl; EC = Endocuff; SC = Standardkoloskopie

**Tabelle 6: statistische Verteilung**



**Abbildung 4: Flussschema**  
 Floer M, Biecker E, Fitzlaff R, Röming H, et al. 2014:  
 Higher Adenoma detection rates with endocuff-assisted colonoscopy - a randomized controlled multicenter trial. PLoS One. 3,9

## 2.3 Endoskopische Verfahrensweise

### 2.3.1 Technische Aspekte

Zur Koloskopie mit dem Endocuff [Endocuff™ AEC120 oder AEC140, Arc Medical, Leeds, UK] wurde dieser auf der Spitze des Endoskops angebracht.

Wir verwendeten für diese Studie Endoskope der Firmen Fujifilm (Typ EC-590 WM4/WL4, Fujifilm Europa, Düsseldorf, Deutschland) sowie Olympus (CF-H180AI/AL, Olympus, Tokyo, Japan).

Auf die Endoskope der Marke Fujifilm (Typ EC-590 WM4/WL4, Fujifilm Europa, Düsseldorf, Deutschland) wurde der AEC 120, auf die Olympus Geräte der AEC140 Endocuff aufgesetzt. Aufbau und Funktion der Aufsätze sind gleich, bei entsprechend unterschiedlicher Passform. Als Beispiele sind in den folgenden Bildern (5-6) der Endocuff-Aufsatz und ein Koloskop der Firma Olympus im Größenvergleich dargestellt.



**Bild 5** eigene Aufnahme, Röming H, 2015, Koloskop der Firma Olympus, Endocuffaufsatz (rechts im Bild)



**Bild 6** eigene Aufnahme, Röming H, 2015, Koloskopspitze der Firma Olympus mit Endocuff (links), montierter Endocuff (rechts)  
Am Koloskop sind Arbeitskanal, Lichtquelle, Videoptik und Absaugkanal zu erkennen

## 2.3.2 Definitionen

### 2.3.2.1 Prozedurzeit

Die Prozedurzeit beginnt mit der rektalen Einführung des Koloskops. Sie schließt therapeutische Interventionen mit ein und endet mit dem vollständigen Entfernen des Gerätes aus dem Patienten.

### 2.3.2.2 Rückzugszeit

Die Rückzugszeit beginnt ab dem Rückzug des Endoskops vom Zökopol an, wobei Interventionszeiten von dieser abgezogen werden. Sie endet ebenfalls mit dem vollständigen Entfernen des Gerätes aus dem Patienten. Hierbei war das Ziel eine wenigstens 6 Minuten dauernde Rückzugszeit zu erzielen.

Dies ist die Standardempfehlung auf der Basis von Studien zur Korrelation der Prozedur- und Rückzugszeiten (Rex 2002, Barclay 2006, Simmons 2006), wie sie auch in der S3 – Leitlinie kolorektales Karzinom vom August 2014 empfohlen wird.

### 2.3.3 Vorbereitung

Die Reinigung des Darms wurde unter Einsatz von Moviprep® (Norgine, Amsterdam, Niederlande) erreicht und entsprechend eines standardisierten Darmreinigungsprotokolls dieses Herstellers ausgeführt.

Es wurde jeweils ein Liter der aus zwei fertig verpackten Beuteln anzurührenden Lösung am Vorabend der Untersuchung sowie am Morgen vor der Untersuchung durch die Patienten eingenommen. Weiterhin war nach dem Mittagessen des Vortages lediglich leichte, beziehungsweise flüssige Kost am Abend verabreicht worden. Nach Beginn der Einnahme der Darmreinigungslösung verblieben die Patienten bis zum Ende der Untersuchung nüchtern. Erlaubt waren jedoch klare Flüssigkeiten bis zu einer Stunde vor Beginn der Untersuchung. Eine ausführliche Anleitung kann über die Internetseite des Herstellers eingesehen werden.

[[http://www.moviprep.de/fileadmin/user\\_upload/Einnahmeanleitung/140120\\_07\\_Einnahmeanleitung\\_Deutsch.pdf](http://www.moviprep.de/fileadmin/user_upload/Einnahmeanleitung/140120_07_Einnahmeanleitung_Deutsch.pdf)]

### 2.3.4 Sedierung und Analgesie

Zur Sedierung der Patienten wurde intravenös Propofol mit einer Einleitungs-dosis von 60 bis 80 mg verwendet. Im Rahmen der laufenden Untersuchung erfolgte nach Bedarf die weitere, fraktionierte Gabe von 40 bis 80 mg zur Aufrechterhaltung der Sedierung.

Bei zusätzlich notwendiger Analgesie wurden 50 bis 100 µg Fentanyl intravenös verabreicht.

### 2.3.5 Durchführung

Die Koloskopie begann mit dem Patienten in Linksseitenlage. Das Endoskop, mit oder ohne Endocuff-Aufsatz, wurde nun bis zum Zökopol eingeführt. Routinemäßig wurden drei bis fünf Versuche unternommen, das terminale Ileum zu intubieren.

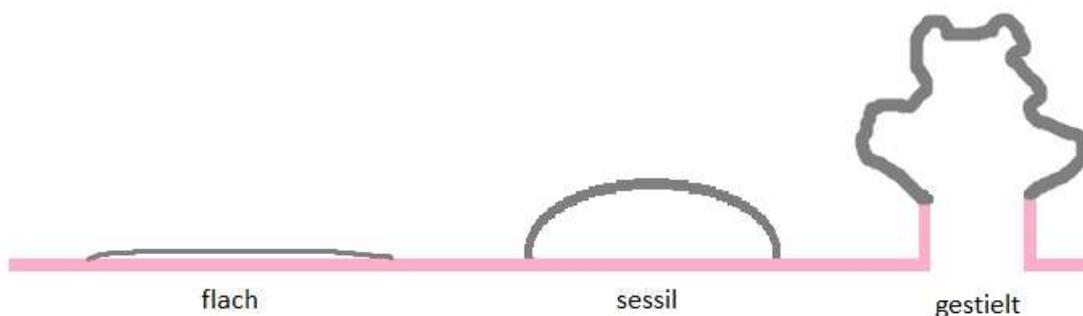
Per Stoppuhr wurden Prozedurzeit und Rückzugszeit bestimmt. Jeder entdeckte und während des Rückzugs mittels Zange oder Schlinge abgetragene Polyp wurde in einem separaten Gefäß der histologischen Analyse, unter Bezeichnung des entsprechenden Darmabschnitts, zugeführt.

Die Untersuchungen wurden von 10 verschiedenen, erfahrenen Fachärzten für Gastroenterologie durchgeführt. Jeder von ihnen hatte bis dahin mindestens 3000 Standardkoloskopien und vor Beginn der Studie mindestens fünf Untersuchungen mit den Endocuff-Aufsätzen durchgeführt.

## 2.4 Histopathologie

Die histologischen Proben wurden in drei verschiedenen pathologischen Instituten untersucht.

Die von uns entnommenen Polypen wurden morphologisch als flach, sessil oder gestielt klassifiziert (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Schema Polypenmorphologie, Röming H, 2016, rosa: Darmschleimhaut; grau: Polypenanteile

Alle Proben wurden entweder als hyperplastische Polypen oder serratierte, tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome sowie Karzinome klassifiziert.

Ein fünfstufiges Klassifikations- und Graduierungssystem, entsprechend der Wiener Klassifikation wurde hierfür verwendet.

Die fünf Stufen sind „keine Dysplasien“, „unklar ob eine Dysplasie vorliegt“, „nichtinvasive, geringgradige Dysplasie (LGIN)“, „nichtinvasive, hochgradige Dysplasie (HGIN)“ und „invasive Karzinome“ (Schlemper et al. 2000).

Hierbei waren die involvierten Pathologen nicht über die Art der Probengewinnung, ob nun mit oder ohne Endocuff-Aufsatz, informiert.

## 2.5 Studienziele

Das primäre Ziel der Studie war es, einen direkten Vergleich zwischen Endocuff-assistierter Koloskopie und Standardkoloskopie in Bezug auf die Adenomdetektionsrate (ADR) durchzuführen. Definiert wurde die ADR als die Anzahl von Patienten, bei denen wenigstens ein Adenom gefunden werden konnte.

Sekundäre Ziele schlossen die Polypendetektionsrate, Polypenanzahl pro Untersuchung und die absolute Adenomanzahl pro Untersuchung mit ein. Weiterhin erfolgte die Analyse der Polypenverteilung und Morphologie in Rektum, Sigma, Kolon descendens, linker Flexur, Kolon transversum, rechter Flexur und Kolon ascendens sowie im Zökum.

Sowohl die histologische Bestätigung der abgetragenen Polypen als hyperplastische Polypen, low- und highgrade intraepitheliale Neoplasien und invasive Karzinome, die Rate der endoskopischen Zökumintubationen und Ileumintubationen als auch die gesamte Darmvorbereitung im Sinne der Sauberkeit und eingeteilt in schlecht, mittel oder gut, entsprechend den Kriterien von Leighton und Rex aus dem Jahr 2011, fanden Einzug in die sekundären Studienziele. Ebenso wurden die Gesamtprozedurzeiten der Untersuchungen, die Rückzugszeiten und unerwünschte Ereignisse betrachtet. Zu Letzteren zählten wir schwere Blutungen, Schleimhauteinrisse, Perforationen oder den Verlust des Endocuff-Aufsatzes.

Die Polypengröße in situ wurde anhand des Vergleichs mit den verwendeten Standardendoskopiezangen, im geöffneten Zustand 7 mm messend, abgeschätzt.

## 2.6 Statistik

Zur Planung der Stichprobenberechnung wurde eine Verteilung der Patienten, bei welchen wir mindestens ein Adenom entdecken würden, mit etwa 20% durch Standardkoloskopie (Kaminski et al. 2010) und etwa 32% durch Endocuff-assistierte Koloskopie angenommen. Die Prüfung erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test nach Karl Pearson.

Es wurden mindestens 225 Patienten pro Gruppe benötigt, um eine Teststärke (Power, bzw.  $1 - \text{Fehler } \beta$ ) von 80% über einen 12% umfassenden Unterschied in der Adenomdetektionsrate zu erhalten. Ein Fehler 1. Art wurde mit  $\alpha = 5\%$  in der Verwendung von zweiseitigen Tests standardmäßig zu Grunde gelegt. Die Poweranalyse zur statistischen Aussagekraft erhoben wir mittels G\*Power 3.17 (Faul et al. 2007). Ein Forest-Plot wurde mittels Forest Plot Viewer (SRA Int. Inc.) erstellt. Alle weiteren Analysen führten wir mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS 17.0 (Chicago, Illinois, USA, IBM®) durch.

Unsere Poweranalyse richteten wir auf die Adenomdetektionsrate (ADR) aus. Sie war nicht auf die durchschnittliche Anzahl von detektierten Polypen während einer Koloskopie ausgelegt, da sich die ADR, wie von Kaminski und Kollegen 2010 gezeigt, als unabhängiger Marker des Auftretens von Intervallkarzinomen herausgestellt hatte. Quantitative Variablen wurden als Median, einschließlich Interquartilsabstand (25% Perzentile - 75% Perzentile), entsprechend dargestellt.

Zur Berechnung von Signifikanzunterschieden wendeten wir den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test an. Kategorische Variablen gaben wir in absoluten Zahlen und Prozenten an. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) unter 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die Signifikanzniveaus wurden wie folgt angegeben:

$p \geq 0,05$       nicht signifikant

$p < 0,05$       signifikant

$p < 0,01$       sehr signifikant

$p < 0,001$     hoch signifikant

Multivariate Regressionsanalysen nach der „Backward-Elimination“-Methode wurden für die Identifizierung von möglichen Prädiktoren der Adenomdetektion eingesetzt. Diese wurden als Forest-Plot dargestellt.

Sämtliche statistischen Analysen wurden supervidiert durch das Institut für Biostatistik und klinische Forschung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

### 3. Ergebnisse

In dieser Arbeit erfolgte die Auswertung der vergleichenden koloskopischen Untersuchungen von 492 Patienten, welche nach Erfüllung der Einschlusskriterien dieser Studie aus einem Kollektiv von über 800 Patienten eingeschlossen werden konnten. Die demographische Verteilung kann Tabelle 7 entnommen werden. Es handelt sich um eine prospektive kontrollierte randomisierte Studie, da unter der Hypothese einer Erhöhung der Adenomdetektionsrate durch Verwendung des Endocuffaufsatzes der Vergleich mit dem Goldstandardverfahren, einer Standardkoloskopie erfolgte. Hierbei lag eine zufällige Verteilung der Patienten auf die beiden Verfahren vor.

#### Variable

---

Patientenzahl, N	492
Medianes Alter in Jahren [IQR]	64 [53-73]
Geschlecht (männlich/weiblich), N	231/261
Erstmalige Koloskopie, N (%)	177 (35)
Diabetes, N (%)	18 (4)
ASS Therapie, N (%)	61 (12)
abdominal voroperiert, N (%)	86 (17)

---

ASS = Acetylsalicylsäure; N = Anzahl IQR = Interquartilsabstand

**Tabelle 7: demographische Verteilung**

### 3.1 Endoskopische Untersuchung

Im Rahmen der Darmspiegelungen konnte bei beiden Untersuchungsverfahren das Zökum in über 90 Prozent der Fälle erreicht und dargestellt werden (EC: 96% / SC: 94%,  $p = 0,624$ ). Bei vergleichbaren Prozedurzeiten um 17 Minuten ( $p = 0,959$ ) war die erfolgreiche Überwindung der Ileozökalklappe mit Darstellung des terminalen Ileums in der SC - Gruppe um 5 % (EC: 66% / SC: 71%), nicht jedoch signifikant ( $p = 0.239$ ) erhöht. Wie in Abschnitt 2.3.2.2 dargelegt wurde auf ausreichend lange Rückzugszeiten während der Untersuchungen geachtet. Im Mittel lagen diese über den geforderten 6 Minuten (EC: 6.32 / SC: 6.05,  $p = 0.524$ ).

Eine Einschränkung der Darstellbarkeit aufgrund einer unzureichenden Darmvorbereitung lag in beiden Gruppen lediglich in 5% der Fälle vor. Die übrigen Patienten waren ausreichend und in der überwiegenden Zahl der Fälle gut vorbereitet, sowie adäquat in beiden Gruppen verteilt (EC: 53 und 185 / SC: 54 und 176,  $p = 0.797$ ).

Als statistisch signifikant ( $p = 0.004$ ) stellte sich ein verminderter Propofolbedarf in der EC – Gruppe dar. Während in der SC – Gruppe die Gabe von im Schnitt 170 mg (IQR {130-210}) erfolgte, lag die Dosis der EC – Gruppe bei 150 mg (IQR {100-200}).

Variable	EC	SC	p-Wert
Zökumintubationen, N (%)	238 (96)	229(94)	0.624
Ileumintubationen, N (%)	165 (66)	173 (71)	0.239
Prozedurzeit (min), Mittelwert[IQR]	17 [13-21]	17 [14-20]	0.959
Rückzugszeit (min), Mittelwert[IQR]	6.32 [5.5-8.0]	6.05 [5.5-8.0]	0.524
Darmsauberkeit, Mittelwert[IQR]	1 [1-2]	1 [1-2]	0.797
1= gut, N (%)	185 (74)	176 (72)	
2= ausreichend, N (%)	53 (21)	54 (22)	
3= schlecht, N (%)	12 (5)	12 (5)	
Propofoldosis (mg), Mittelwert[IQR]	150 [100-200]	170 [130-210]	0.004

N = Anzahl; IQR = Interquartilsabstand; min = Minuten

**Tabelle 8: Ergebnisse der endoskopischen Untersuchungen**

## 3.2 Verteilung der detektierten Polypen

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der Polypendetektion in den einzelnen Darmabschnitten vom Rektum retrograd bis zum Zökum angegeben.

### 3.2.1 Rektum

Eine statistische Überlegenheit eines der angewandten Verfahren ergab sich im Bereich des Rektums nicht. Absolut wurden jedoch in der EC – Gruppe mehr Polypen, insbesondere unter einem Zentimeter Größe (EC: 52 / SC: 45) und vom sessilen Typ (EC: 47 / SC: 35) gefunden.

<b>Variable</b>	<b>EC</b>	<b>SC</b>	<b>p-Wert</b>
Rektum PDR, N (%)	40 (16)	31 (12.8)	0.297
N, Rektumpolypen < 1cm	52	45	0.544
N, Rektumpolypen > 1cm	6	2	0.165
sessil	47	35	0.279
flach	8	7	0.549
gestielt	3	5	0.455

N=Anzahl; PDR=Polypendetektionsrate; KD=Kolon descendens; KA=Kolon ascendens; Fett= signifikante Unterschiede

**Tabelle 10: Verteilung, Größe und Morphologie der Kolonpolypen im Rektum**

### 3.2.2 Sigma

Bei der Polypendetektionsrate im Sigmapolypenbereich konnte eine hochsignifikante Erhöhung in der EC – Gruppe (ED: 75 / SC: 41,  $p = 0.001$ ) nachgewiesen werden. Insbesondere bei Polypen unter einem Zentimeter war die absolute Anzahl relevant durch Endocuff-assistierte Koloskopie erhöht (EC: 108 / SC: 52,  $p = 0.001$ ). Hierbei überwog morphologisch der sessile Typ (EC: 99 / SC: 45,  $p = 0.002$ , sessil: 144 von 174 insgesamt). Prozentual war hier in beiden Gruppen die jeweils höchste PDR der einzelnen Darmabschnitte zu verzeichnen (EC: 30.1 % / SC: 17.3 %).

<b>Variable</b>	<b>EC</b>	<b>SC</b>	<b>p-Wert</b>
Sigma PDR, N (%)	75 (30.1)	41 (17.3)	<b>0.001</b>
N, Sigmapolypen < 1cm	108	52	<b>0.001</b>
N, Sigmapolypen > 1cm	11	3	0.053
sessil	99	45	<b>0.002</b>
flach	12	7	0.118
gestielt	8	3	0.214

N=Anzahl; PDR=Polypendetektionsrate; KD=Kolon descendens; KA=Kolon ascendens; Fett= signifikante Unterschiede

**Tabelle 11: Verteilung, Größe und Morphologie der Kolonpolypen im Sigma**

### 3.2.3 Kolon descendens

Hier konnte kein signifikanter Unterschied in den Untersuchungsgruppen festgestellt werden.

Absolut war die PDR in der SC – Gruppe leicht erhöht (EC: 14 / SC: 18,  $p = 0.422$ ).

<b>Variable</b>	<b>EC</b>	<b>SC</b>	<b>p-Wert</b>
Kolon descendens PDR, N (%)	14 (6)	18 (7)	0.422
N, KD Polypen < 1cm	13	15	0.782
N, KD Polypen > 1cm	2	5	0.241
sessil	11	15	0.371
flach	3	4	0.972
gestielt	1	1	0.986

---

N=Anzahl; PDR=Polypendetektionsrate; KD=Kolon descendens; KA=Kolon ascendens; Fett= signifikante Unterschiede

**Tabelle 12: Verteilung, Größe und Morphologie der Kolonpolypen im Kolon descendens**

### 3.2.4 linke Kolonflexur

Bei insgesamt zehn Polypen in beiden Gruppen zusammen, konnte hier kein verwertbarer Unterschied der PDR nachgewiesen werden (EC: 4 / SC: 5,  $p = 0.709$ ).

<b>Variable</b>	<b>EC</b>	<b>SC</b>	<b>p-Wert</b>
Linke Flexur PDR, N (%)	4(1.6)	5(2)	0.709
N, Linke Flexur Polypen < 1cm	3	6	0.456
N, Linke Flexur Polypen > 1cm	1	0	0.324
sessil	3	5	0.676
flach	1	1	0.986
gestielt	0	0	1.000

---

N=Anzahl; PDR=Polypendetektionsrate; KD=Kolon descendens; KA=Kolon ascendens; Fett= signifikante Unterschiede

**Tabelle 13: Verteilung, Größe und Morphologie der Kolonpolypen in der linken Kolonflexur**

### 3.2.5 Kolon transversum

Bei nicht signifikantem Unterschied im Bereich der PDR (EC: 23 / SC: 15,  $p = 0.203$ ), konnte bei absolut erhöhter Polypenzahl der EC – Gruppe (EC: 30 / SC: 17) eine signifikant erhöhte Detektion der morphologisch als flach klassifizierten Polypen nachgewiesen werden (EC: 10 / SC: 0,  $p = 0.015$ ).

Variable	EC	SC	p-Wert
Kolon transversum PDR, N (%)	23 (9.2)	15 (6.2)	0.203
N, Kolon transversum Polypen < 1cm	24	16	0.405
N, Kolon transversum Polypen > 1cm	6	1	0.107
sessil	19	17	0.900
flach	10	0	<b>0.015</b>
gestielt	1	0	0.323

N=Anzahl; PDR=Polypendetektionsrate; KD=Kolon descendens; KA=Kolon ascendens; Fett= signifikante Unterschiede

**Tabelle 14: Verteilung, Größe und Morphologie der Kolonpolypen im Kolon transversum**

### 3.2.6 rechte Kolonflexur

Bei erhöhter PDR (EC: 13 / SC: 10) und absoluter Anzahl an Polypen (EC: 16 / SC: 129) in der EC – Gruppe bestand kein statistisch signifikanter Unterschied der Verteilung (PDR:  $p = 0.561$ ).

Variable	EC	SC	p-Wert
Rechte Flexur PDR, N (%)	13 (5)	10 (4)	0.561
N, Rechte Flexur Polypen < 1cm	15	11	0.159
N, Rechte Flexur Polypen > 1cm	1	1	0.986
sessil	13	11	0.301
flach	3	1	0.328
gestielt	0	0	1.000

N=Anzahl; PDR=Polypendetektionsrate; KD=Kolon descendens; KA=Kolon ascendens; Fett= signifikante Unterschiede

**Tabelle 15: Verteilung, Größe und Morphologie der Kolonpolypen in der rechten Kolonflexur**

### 3.2.7 Kolon ascendens

Im Bereich des Kolon ascendens war die PDR der EC – Gruppe erhöht (EC: 31 / SC: 14,  $p = 0.010$ ). Die Überlegenheit stellte sich bei Polypen unter einem Zentimeter (EC: 31 / SC: 14,  $p = 0.036$ ) und morphologischer Klassifizierung als sessil (EC: 29 / SC: 11,  $p = 0.015$ ) heraus.

<b>Variable</b>	<b>EC</b>	<b>SC</b>	<b>p-Wert</b>
Kolon ascendens PDR, N (%)	31 (12.4)	14 (5.8)	<b>0.010</b>
N, Polypen < 1cm	31	14	<b>0.036</b>
N, Polypen > 1cm	6	2	0.166
sessil	29	11	<b>0.015</b>
flach	7	3	0.329
gestielt	1	2	0.984

---

N=Anzahl; PDR=Polypendetektionsrate; KD=Kolon descendens; KA=Kolon ascendens; Fett= signifikante Unterschiede

**Tabelle 16: Verteilung, Größe und Morphologie der Kolonpolypen im Kolon ascendens**

### 3.2.7 Zökum

Im Zökum begann die Begutachtung der einzelnen Darmabschnitte im Verlauf des Rückzugs des Endoskops in anatomisch anterograder Richtung.

Hier ergab sich eine signifikant erhöhte Rate an sessilen Polypen in der EC – Gruppe (EC: 29 / SC: 7,  $p = 0.003$ ). Die PDR war durch Endocuff-assistierte Koloskopie erhöht (EC: 24 / SC: 14), jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0.107$ ).

Variable	EC	SC	p-Wert
Zökum PDR, N (%)	24 (9.6)	14 (5.8)	0.107
N, Zökumpolypen < 1cm	26	13	0.110
N, Zökumpolypen > 1cm	7	3	0.221
sessil	29	7	<b>0.003</b>
flach	4	9	0.3350
gestielt	0	0	1.000

N=Anzahl; PDR=Polypendetektionsrate; KD=Kolon descendens; KA=Kolon ascendens; Fett= signifikante Unterschiede

Tabelle 17: Verteilung, Größe und Morphologie der Kolonpolypen im Zökum

## 3.3 Polypendetektionsrate

In den Kontrollgruppen wurden während dieser Studie in 231 Patienten Polypen gefunden. Bei in etwa gleichverteilter Polypenanzahl pro Patient (EC: IQR {1-2} / SC: IQR {1-3},  $p = 0,250$ ) war die Polypendetektionsrate in der EC – Gruppe hoch signifikant erhöht (EC: 138 / SC: 93,  $p < 0.0001$ ). Nach Größenklassifizierung wies die EC Gruppe bereits bei über 1 cm großen Polypen eine verwertbar erhöhte Detektionsrate auf (EC: 40 / SC: 17,  $p = 0.005$ ). Noch deutlicher zeigte sich eine gesteigerte Detektion bei Polypen unter 1 cm (EC: 272 / SC: 172,  $p < 0.0001$ ). Nach morphologischen Kriterien lag in etwa eine Gleichverteilung der Unterklassen sessil (EC: 80% / SC: 76%), flach (EC: 15.4% / SC: 17.4%) und gestielt (EC: 4.5% / SC: 5.9%) vor. Wobei quantitativ signifikant mehr flache Polypen ( $p = 0.072$ ) vor allem aber sessile ( $p = 0,0001$ ) in der EC Gruppe gefunden wurden. Bei den gestielten Polypen wies die EC Gruppe zwar auch eine höhere Anzahl auf (EC: 14 / SC: 11), hierin lag jedoch, aufgrund der geringen Gesamtzahl dieses Polypentyps statistisch keine Relevanz ( $p = 0.275$ ).

Variable	EC# <sup>3</sup>	SC# <sup>2</sup>	p-Wert
Polypendetektionsrate, N (%)	138 (55.4)	93 (38.4)	<b>&lt;0.0001</b>
Polypen pro Patient, median [IQR]*	2 [1-3]	1 [1-3]	0.250
Polypenanalyse nach Größe, N (%)			
≥ 1cm	40 (12.8)	17 (9)	<b>0.005</b>
< 1cm	272 (87.2)	172 (91)	<b>&lt;0.0001</b>
Polypenanalyse nach Morphologie, N (%)			
Sessile	250 (80.1)	145 (76.7)	<b>&lt;0.0001</b>
Flache	48 (15.4)	33 (17.4)	0.072
Gestielte	14 (4.5)	11 (5.9)	0.275
Adenomdetektionsrate (ADR), N (%)	87 (35.4)	50 (20.7)	<b>&lt;0.0001</b>
Anzahl an Adenomen (LGIN), N	138	87	<b>0.002</b>
Anzahl an Adenomen (HGIN), N	6	1	0.061
Anzahl an Karzinomen, N	5	0	0.061
Adenome pro Patient, median[IQR]*	1 [1-2]	1 [1-3]	0.851
Detektionsrate hyperplastischer Polypen, N (%)	71 (28.7)	51(21.2)	0.053
Hyperpl. Polypen pro Patient median[IQR]*	1 [0-2]	1 [0-1]	0.922

Hyperpl. = hyperplastische, IQR = Interquartilsabstand, N=Anzahl

\* berücksichtigt nur Patienten bei welchen mindestens ein Adenom, oder Polyp entdeckt wurde  
#3 Polypen (EC), #2 Polypen (SC) konnten nicht endoskopisch geborgen werden

**Tabelle 9: Polypen- und Adenomdetektionsanalyse**

### 3.4 Adenomdetektionsrate

(siehe Tabelle 9, Kapitel 3.1)

Um eine Aussage zur Adenomdetektionsrate (ADR) treffen zu können wurden die abgetragenen Polypen histologisch aufgearbeitet und dann entsprechend klassifiziert. Fünf der Polypen (EC: 3 / SC: 2) konnten endoskopisch nicht geborgen und somit keiner Aufarbeitung zugeführt werden. Von den übrigen 496 Polypen konnten 232 als Adenom und weitere 122 als hyperplastische Polypen klassifiziert werden. Zusätzlich lagen 5 Polypen mit nachgewiesenem Fortschritt zum Karzinom vor.

Auch bei den Adenomen bestand eine annähernd gleiche Pro-Kopf-Verteilung (EC: IQR {1-2} / SC: IQR {1-3}, p = 0,851). Die ADR war in der EC – Gruppe um 14,7 % erhöht (EC: 87 [35.4%] / SC: 50 [20.7%], p < 0.0001).

Bei Unterteilung in leicht- (LGIN) und hochgradige intraepitheliale Neoplasien (HGIN) entfiel der Großteil der Adenome auf die LGIN, mit signifikant (p = 0.002) höherer Gesamtzahl in der EC – Gruppe (EC: 138 / SC: 87).

Bei den HGIN wurden 6 von 7 in der EC Gruppen gefunden, sowie auch alle 5 Karzinome. Bei diesen Beiden konnte jedoch keine statistische Signifikanz aufgezeigt werden (HGIN:  $p = 0.061$  / Karzinome:  $p = 0.061$ ).

Die detektierten hyperplastischen Polypen wurden relativ häufiger in der EC – Gruppe nachgewiesen wobei das Signifikanzniveau jedoch knapp außerhalb des Rahmens lag ( $p = 0.053$ ).

### 3.5 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen

In Bezug auf die praktische Anwendbarkeit des Endocuff wurden auch Komplikationen während der Untersuchungen dokumentiert. Schwere Blutungen oder Perforationen traten bei keinem Patienten auf. Auch Sedierungsprobleme, insbesondere ein Abfall der Sauerstoffsättigung lagen nicht vor. Festzustellen war eine signifikante Erhöhung der Rate an geringen Schleimhautläsionen, mit allenfalls geringer Schleimhautblutung in der EC – Gruppe (EC: 18 / SC: 2,  $p < 0.0001$ ).

<b>Unerwünschtes Ereignis</b>	<b>EC</b>	<b>SC</b>	<b>p-Wert</b>
Geringe Schleimhauteinrisse, N (%)	18 (7.3)	2 (0.8)	<b>&lt;0.0001</b>
Schwere Blutung	0	0	-----
Perforation	0	0	-----
SpO2 Abfall (<90%)	0	0	-----
Endocuffverlust	0		

SpO2=periphere Sauerstoffsättigung; Fett= signifikante Unterschiede

**Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse**

### 3.6 multivariate Regressionsanalyse für die Adenomdetektion

Nach Auswertung der Daten fielen einige Überschneidungen der Rahmenparameter wie Alter, Geschlecht und Prozedurqualität mit der Höhe der Adenomdetektionsrate (ADR) auf. Daher erfolgten Regressionsanalysen zur Bestimmung des Zusammenhangs dieser Parameter mit der ADR. Hierbei ergab sich eine direkte Assoziation mit Gesamtprozedur- (OR: 1.069) und Rückzugszeit (OR: 1.164). Sind diese ausreichend lang, so erhöht sich auch die Rate an detektierten Adenomen. Auch ein höheres Lebensalter (OR: 1.029,  $p = 0.002$ ), wie auch die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht (OR: 1.740,  $p = 0.016$ ) geht mit signifikanten Erhöhungen der ADR einher. Ebenfalls statistisch verwertbar wirkt die Qualität der Darmsauberkeit in direkter Abhängigkeit auf die ADR ein (OR 0.6,  $p = 0.027$ ). Hochsignifikant ( $p = 0.001$ ) und mit einer Odds ratio über 2 (OR: 2.090) erhöht die Verwendung des Endocuffaufsatzes die ADR.

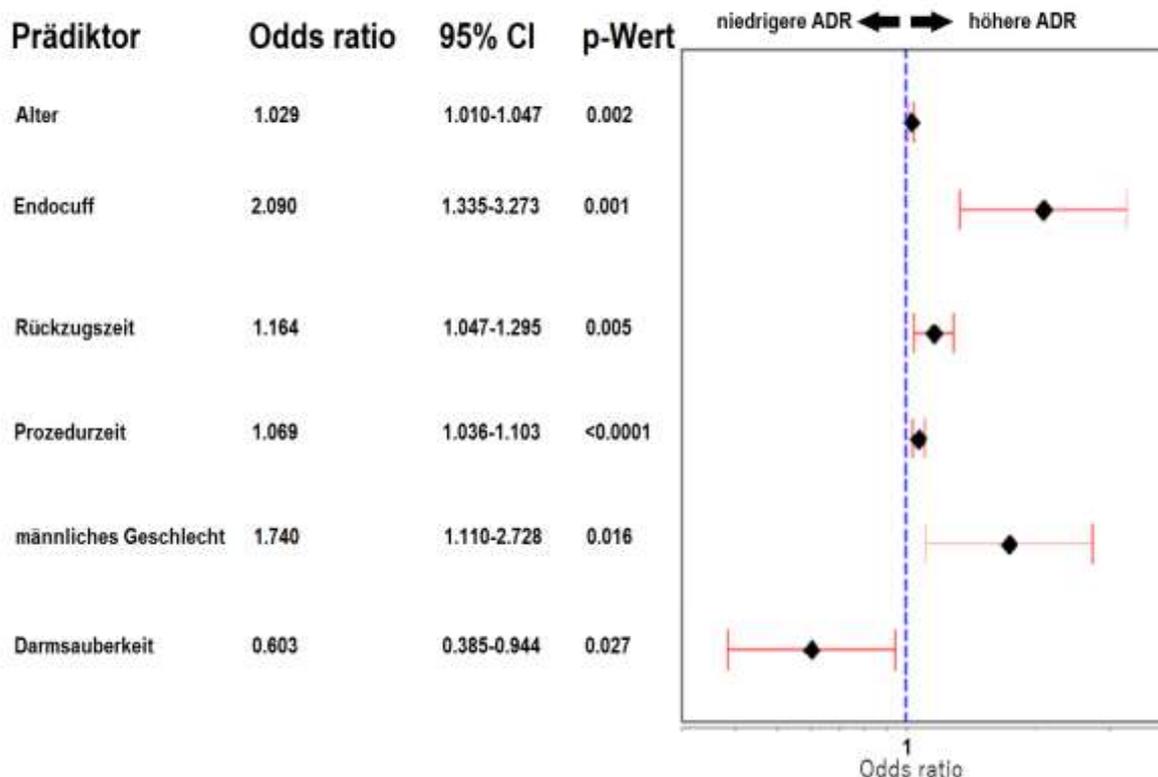


Abbildung 6: Forest Plot der Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse (Adenomdetektion)  
Die X – Achse repräsentiert die Odds ratio auf einer logarithmischen Skala mit Referenzlinie (blaugepunktet), einzelne Odds ratio (schwarze Rauten) und ein 95% Konfidenzintervall (Rote Begrenzungslinien).

## 4. Diskussion

Für die effektive Verhinderung des kolorektalen Karzinoms (KRK) wird die Koloskopie heutzutage als internationaler Goldstandard angesehen (S3 – Leitlinie KRK 2014). Mit ihr gelingt die Eliminierung der Vorstufen, den Adenomen, sodass ein KRK nicht erst entsteht, was dann für eine Verminderung von Häufigkeit und Mortalität sorgt (Nishihara 2013).

Durch Kaminskys große Studie aus dem Jahr 2010 konnte nachgewiesen werden, dass die Adenomdetektionsrate (ADR) hierbei eine entscheidende Rolle spielt. Insbesondere wird durch eine Halbierung der ADR von 20% auf 10% das Risiko an Intervallkarzinomen mehr als verzehnfacht (Kaminski 2010).

2014 erbrachte eine Studie aus den USA mit 314.872 Patienten, welche durch 136 verschiedene Ärzte untersucht wurden, einen indirekten Zusammenhang zwischen der ADR und dem Auftreten von KRK (Corley, 2014). Statistisch konnte durch einen Anstieg der ADR um je ein Prozent eine Abnahme des Risikos für das Auftreten eines KRK im Intervall um drei Prozent in dieser Studie bestimmt werden. Eine weitere Steigerung der ADR ist somit ein sinnvolles Ziel, um die KRK Inzidenz zu senken. Hier gab und gibt es bereits verschiedene Ansätze.

Grundsätzlich bleibt die Koloskopie hierbei der Goldstandard, da sie das Verfahren mit der höchsten KRK Detektion darstellt (S3 – Leitlinie KRK 2014). Dies gilt jedoch nur dann, wenn bei der Durchführung entsprechende Rahmenbedingungen eingehalten werden. So soll der Rückzug zur Inspektion der Darmschleimhaut im Zökum beginnen (Rex et al. 2002). Ein Vorspiegeln bis in das Zökum hinein gelang im Rahmen unserer Studie auch mit Verwendung des Endocuff-Aufsatzes in weit über 90 % der Fälle. Weiterhin muss zur Beurteilung der Darmschleimhaut eine ausreichende Sauberkeit vorliegen (Rex et al. 2002), was hier bei etwa 94 % der Patienten erreicht werden konnte. Bei den Übrigen gelang zumindest noch periinterventionell die ausreichende Reinigung durch Spülung und Entfernen der Restverschmutzung über das Koloskop. Eine gründliche Inspektion der Darmschleimhaut sollte dann mindestens 6 Minuten betragen (S3 – Leitlinie KRK 2014), um eine ausreichende Polypendetektionsrate (PDR) und resultierend auch eine adäquate ADR zu erzielen (Barclay et al. 2006). Dies wurde im Median bei allen Untersuchungen unserer Studie erreicht. Unter Beachtung der ge-

nannten Verfahrensweisen ist dann eine PDR von wenigstens 20% als weiterer Qualitätsmarker zu erreichen (Lieberman, 2006). In unserer Kontrollgruppe mit Standardendoskopie konnte hier bereits eine PDR über 38 % erreicht werden.

Nicht invasive Verfahren wie fäkaler okkultur Bluttest (Vogel et al. 2005), genetische Stuhltests (Traverso et al. 2002), oder Calprotectinbestimmung (Khoschbatan 2014) erbringen mit mehr oder weniger hoher Spezifität und Sensitivität zwar den Anhalt auf das Vorliegen von Polypen, Adenomen und Karzinomen bieten jedoch keine ausreichende Sicherheit, um auf eine Koloskopie zu verzichten (S - 3 Leitlinie KRK).

Ein methodisch einfacherer Ansatz wurde 2012 durch Ahn und Kollegen beschrieben. Hierbei wurde im sogenannten „back-to-back“ Verfahren eine zweizeitige Koloskopie durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass im zweiten Durchlauf durch einen anderen Untersucher weitere Polypen und letztlich Adenome entdeckt werden konnten, welche in der ersten Untersuchung offensichtlich übersehen worden waren. Gleichzeitig wurde erneut bestätigt, dass eine längere Rückzugszeit mit einer erhöhten Detektionsrate korreliert. Effizient ist eine solche Methode jedoch nicht, da sie Personal und Materialaufwändig und somit auch kostenintensiver ist. Weiterhin nimmt sie erheblich mehr Zeit in Anspruch und ist nicht zuletzt mit einem erhöhten Patientenrisiko durch einen doppelten Eingriff behaftet. Weiterhin konnte bereits zuvor eine erhebliche Schwäche dieser Verfahrensweise im Bereich der Detektion von kleinen Adenomen unter einem Zentimeter im Durchmesser aufgezeigt werden (Rex et al., 1997).

Durch die Verwendung von transparenten Kunststoffkappen auf den Koloskopen erhoffte man sich eine verbesserte Übersicht mit letztendlich erhöhter ADR. Eine erste Studie durch Harada aus 2009 erbrachte jedoch bis auf eine Verkürzung der Vorschubzeit bis in das Zökum und einen verbesserten Patientenkomfort keine signifikanten Unterschiede im Bereich der PDR. Eine neuerliche Metaanalyse von zwölf verschiedenen Studien im Hinblick auf die Detektionsrate von Kappen-assistierter Koloskopie durch Westwood aus dem Jahr 2012 erbrachte dagegen eine signifikante Erhöhung. Aus dem selben Jahr stammt auch eine erneute Vergleichsstudie von de Wijkerslooth welche bei insgesamt knapp 1400 Patienten erneut keinen Unterschied, diesmal direkt in der ADR von Kappen-assistierter und Standardkoloskopie erheben konnte. Wiederum war hierin erneut eine verminderte Vorschubzeit bis in das Zökum, sowie vermindertes Unwohlgefühl bei den Patienten unter Verwendung der Kappe festzustellen. Durch die unterschiedlichen Aussagen der genannten Studien bleibt die Effizienz hinsichtlich der KRK Prävention zumindest fragwürdig.

Technisch ebenso einfach kann die Endoskopie mit dem Endocuff-Aufsatz durchgeführt werden. Nach Anbringen des Endocuff-Aufsatzes auf die Spitze des Koloskops, was ohne erwähnenswerten Zeitaufwand erfolgen kann, wird die Untersuchung wie gewohnt durchgeführt. Auch insgesamt ist die Prozedurzeit unseren Daten folgend nicht wesentlich von einer Standardendoskopie abweichend. Damit ergibt sich kein etwaig erhöhtes Risiko durch eine längere Sedierungsphase. Dennoch war die PDR um 17 % und die ADR als Zielparameter um 14,7 % durch die Verwendung erhöht. Eine relevante Aussagekraft dieser Werte ergibt sich aus der leitliniengerechten ADR von über 20 % in der Kontrollgruppe mit Standardendoskopie. Die Kombination aus Aufspreizung und Straffung der Darmschleimhaut und die folglich bessere Übersicht bedingt die erhöhten Detektionsraten. Eine alleinige Verbesserung der Darstellung, beispielsweise mittels Narrow Band Imaging ergab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die ADR (Rex, 2007).

Insbesondere die sehr unübersichtlichen Bereiche, allen voran das Sigma, scheinen mit Endocuff-assistierter Koloskopie erheblich besser untersucht werden zu können. So war allein in diesem Bereich die PDR um 12,8 % erhöht, wenn der Endocuff zum Einsatz kam. Gerade auch sehr kleine Polypen unter einem Zentimeter im Durchmesser fanden sich mit dem Endocuff wesentlich häufiger. Es fiel zudem leichter, sessile und flache Polypen zu detektieren, welche aufgrund der anatomischen Anlage generell schwerer zu finden sind.

Bei all diesen Vorteilen traten im Prinzip keine Nachteile im Vergleich zur Standardendoskopie auf. Unter der Prämisse einer erhöhten Rate von unerheblichen Schleimhautläsionen ergaben sich im Rahmen dieser Studie glücklicherweise keine erheblichen Blutungen oder gar Perforationen der Darmschleimhaut. Eine aktuelle Vergleichsstudie zum Endocuff kam auf vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Komplikationen (van Doorn, 2015). Auch kam es zu keinen Komplikationen im Zusammenhang mit der periinterventionellen Sedierung. Ebenfalls blieb ein befürchteter Verlust des Endocuff-Aufsatzes, wie er in einer Studie zur PDR (Bieker, 2014) auftrat, in allen hierfür verwertbaren 252 Endocuff-assistierten Koloskopien aus.

Ökonomisch bestünde bei einem Stückpreis des Endocuff-Aufsatzes von derzeit etwa 15 € ein deutlicher Vorteil gegenüber beispielsweise einer doppelten „back-to-back“ Koloskopie, aus den oben dargelegten Gründen. Gemäß der beschriebenen, indirekten Abhängigkeit von ADR und Auftreten eines Intervallkolonkarzinoms ergäbe sich im Rahmen der in unserer Studie erhobenen Daten eine Senkung des Darmkrebsrisikos

von wenigstens 44 % unter Verwendung von Endocuff-assistierter Koloskopie im Rahmen der Untersuchungen.

Eine kürzlich publizierte Studie aus den Niederlanden mit über 1000 Patienten führte ebenfalls einen Vergleich von Endocuff-assistierter Koloskopie (EC) und Standardkoloskopie (SC) durch. Letztendlich ausgerichtet auf die mittlere Anzahl an Adenomen pro Patient (MAP) ergab diese keine signifikanten Unterschiede der ADR durch EC und SC. Wohl aber eine absolute, jedoch insgesamt ebenfalls nicht signifikant erhöhte MAP durch EC. Hierzu muss erwähnt werden, dass es sich beim inkludierten Patientenkollektiv ausschließlich um bereits vorselektierte Patienten handelte. Entweder wurden Folgekontrollen nach bereits festgestelltem Polypenbesatz, Kontrollen bei veränderten Darmgewohnheiten oder positivem iFOBT (engl. FIT) und direkten Darmblutungen, beziehungsweise sonstigen Beschwerden durchgeführt. Weiterhin wurden Patienten untersucht welche eine positive Familienanamnese für KRK aufwiesen. Dies war sicherlich einer der Gründe, warum bereits in der SC Gruppe dieser Studie eine ADR von etwa 53 % erreicht wurde. Diese ließ sich dann durch EC nicht weiter steigern. Auch war die bereinigte Rückzugszeit innerhalb dieser Studie in der SC Gruppe mit 8 Minuten im Median signifikant höher als in der EC Gruppe mit einem Median von 7 Minuten und insgesamt höher als in unserer Studie wo die Rückzugszeiten in beiden Gruppen im Median etwa gleich um 6 Minuten lagen. Zumindest im Hinblick auf die Detektion von flachen Adenomen kam auch diese Studie zu dem Ergebnis einer signifikant höheren ADR in der EC Gruppe (van Doorn 2015).

Abschließend bleibt die praktikable Anwendbarkeit der EC im Rahmen von gemischten Patientenkollektiven, welche auch unauffällige Patienten, beispielsweise im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen enthalten. In unserer Studie war dies der Fall.

Unter Routinebedingungen sowohl im akademischen Umfeld, als auch in regionalen Krankenhäusern war eine deutliche Steigerung der ADR unter Verwendung der Endocuff-assistierten Koloskopie anstelle einer Standardkoloskopie erzielt worden. Durch eine Schweizer Pilotstudie aus 2015 von Sawatzi und Kollegen wurde unter Verwendung des Endocuff-Aufsatzes ebenfalls eine hohe PDR und ADR beschrieben. Hier handelte es sich um reine Vorsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten, ohne Vorselektierung. Dabei waren die Prozedurzeiten im Vergleich nicht ver-

längert und es traten selbst bei Patienten mit ausgeprägter Divertikulose keine nennenswerten Komplikationen auf. Dies bestätigt die allgemeine Praktikabilität der Endocuff-assistierten Koloskopie.

Auch in einem anatomischen Modellversuch aus Japan, an dem 32 Untersucher aus unterschiedlichen Nationen teilnahmen, konnte bereits eine erhöhte PDR durch Benutzung des Endocuff-Aufsatzes und zwar unabhängig von der Qualifikation des Untersuchers festgestellt werden (Pioche et al., 2016). Der Vorteil lag abermals in der besseren Straffung und Spreizung der Modelldarmlumensfläche.

Im Kontext der bisherigen Studienlage über Kappen-assistierte Endoskopie scheint der Einsatz des Endocuff ein veritables Werkzeug zur Steigerung der Adenomdetektionsrate im Rahmen von Dickdarmspiegelungen zu sein. Ob in Zukunft damit eine weitere Reduktion der Morbidität und Mortalität kolorektaler Karzinome zu erreichen ist, bleibt abzuwarten.

## 5. Zusammenfassung

Nach Auswertung unserer prospektiven randomisierten Multicenterstudie ist die Verwendung der Endocuff-assistierten Koloskopie sicher, praktikabel und erhöht signifikant die Adenomdetektionsrate (ADR).

Vor einer Empfehlung der Endocuff-assistierten Koloskopie für den Einsatz in der Darmkrebsvorsorge sollten Folgestudien zur Analyse der Morbidität und Mortalität von kolorektalen Karzinomen durchgeführt werden.

Eine Designänderung des Endocuff-Aufsatzes mit längeren Gummilamellen, der sogenannte Endocuff Vision® (EV) scheint theoretisch in der Lage zu sein eine weitere Erhöhung der ADR zu bedingen (Tsiamoulous 2014). Eine hierfür laufende Studie zur Evaluation der ADR durch Koloskopie mit EV (Bevan 2016) ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

## 6. Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

UICC	-	Union Internationale Contre le Cancer
e.V.	-	eingetragener Verein
TNM	-	Tumor, <i>Node</i> (Lymphknoten), Metastase
KK	-	Kolonkarzinom
RK	-	Rektumkarzinom

## 7. Literaturverzeichnis

### Veröffentlichung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten unter:

Floer M, Biecker E, Fitzlaff R, Röming H, Ameis D, Heinecke A, Kunsch S, Ellenrieder V, Ströbel P, Schepke M, Meister T, 2014:

#### **Higher Adenoma detection rates with endocuff-assisted colonoscopy - a randomized controlled multicenter trial**

PLoS One. 3,9 (12): e114267

### A

Adler A, Wegscheider K, Lieberman D, Ainalai A, Aschenbeck J, Drossel R, Mayr M, Mroß M, Scheel M, Schröder A et al. (2013):

Factors determining the quality of screening colonoscopy: a prospective study on Adenoma detection rates, from 12,134 examinations (Berlin colonoscopy project 3, BECOP-3).

Gut 62, 236-41

Ahn SB, Han DS, Bae JH, Byun TJ, Kim JP, Eun CS (2012):

The Miss Rate for Colorectal Adenoma Determined by Quality-Adjusted *back-to-back* Colonoscopies

Gut Liver 6, 64–70

André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, et al (2004):

Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer (MOSAIC)

N Engl J Med 350, 2343-2351

### B

Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL (2006): Colonoscopic withdrawal times and Adenoma detection during screening colonoscopy.

N Engl J Med 355, 2533-41

Bevan R, Ngu WS, Saunders BP, Tsiamoulos Z, Bassett P, Hoare Z, Rees CJ (2016): The ADENOMA Study. Accuracy of Detection using Endocuff Vision™ Optimization of Mucosal Abnormalities: study protocol for randomized controlled trial.

Endosc Int Open 4, 205-212

Biecker E, Floer M, Heinecke A, Ströbel P, Böhme R, Schepke M, Meister T (2014): Novel Endocuff-assisted Colonoscopy Significantly Increases the Polyp Detection Rate: A Randomized Controlled Trial.

J Clin Gastroenterol PMID: 24921209 [PubMed - as supplied by publisher]

Bjorkman DJ, Popp JW Jr. (2006):

Measuring the quality of endoscopy.

Am J Gastroenterol 101, 864-5

### C

Cadoni S, Gallittu P, Sanna S, Fanari V, Porcedda ML, Erriu M, Leung FW (2014):

A two-center randomized controlled trial of water-aided colonoscopy versus air insufflation colonoscopy  
Endoscopy 46, 212-8

Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A (2008):  
Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival?  
Nat Clin Pract Oncol 5, 466-75

Christensen K, Vaupel JW (1996):  
Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors  
J Intern Med 240, 333-41

Chung SJ, Kim D, Song JH, Kang HY, Chung GE, Choi J, Kim YS, Park MJ, Kim JS (2014): Comparison of detection and miss rates of narrow band imaging, flexible spectral imaging chromoendoscopy and white light at screening colonoscopy: a randomised controlled *back-to-back* study.  
Gut 63, 785-91

Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, Boer J, Fireman BH, Schottinger JE et al. (2014):  
Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death.  
N Engl J Med 370, 1298-306

## D

de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Mathus-Vliegen EM, Dees J, Tytgat KM, van Leerdam ME, Fockens P, Kuipers EJ, Dekker E (2012):  
Adenoma detection with cap-assisted colonoscopy versus regular colonoscopy: a randomised controlled trial.  
Gut 61, 1426-34

## E

East J E, Stavrindis M, Thomas-Gibson S, Guenther T, Tekkis P, Saunders B P (2008):  
A comparative study of standard vs. high definition colonoscopy for Adenoma and hyperplastic polyp detection with optimized withdrawal technique  
Aliment Pharmacol Ther 28, 768-76

European Commission: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition.

Hrsg. V. Segnan E, Patrik J, von Karsa L.

Publications Office of the European Union, Luxembourg 2010

<http://www.kolorektum.cz/res/file/guidelines/CRC-screening-guidelines-EC-2011-02-03.pdf> [Download am 12.11.2014]

## F

Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007):  
G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences.  
Behav Res Methods 39, 175-91.

Floer M, Biecker E, Fitzlaff R, Röming H, Ameis D, Heinecke A, Kunsch S, Ellenrieder V, Ströbel P, Schepke M, Meister T (21014):  
Higher Adenoma detection rates with endocuff-assisted colonoscopy - a randomized controlled multicenter trial.  
PLoS One 3, 9 (12)

Folprecht, G., Grothey A., Alberts S., Raab H.R., Köhne CH. (2005):  
Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates.  
Ann Oncol 16, 1311-9

Franzke T, Jähne J (2012):  
Postoperative Syndrome und Lebensqualität nach eingriffen am Magen  
Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 6, 179-190

Frieling T, Neuhaus F, Heise J, Kreysel C, Hülsdonk A, Blank M, Czypull M (2012):  
Cap-assisted colonoscopy (CAC) significantly extends visualization in the right colon  
Z Gastroenterol 50, 279-84

Frieling T, Neuhaus F, Kuhlbusch-Zicklam R, Heise J, Kreysel C, Hülsdonk A, Blank M, Czypull M (2013):  
Prospective and randomized study to evaluate the clinical impact of cap assisted colonoscopy (CAC).  
Z Gastroenterol 51, 1383-8.

## G

Gralnek I, Carr-Locke D, Segol O, Halpern Z, Siersema P, Sloyer A, Fenster J, Lewis B, Santo E, Suissa A et al. (2013):  
Comparison of standard forward-viewing mode versus ultrawide-viewing mode of a novel colonoscopy platform: a prospective, multicenter study in the detection of simulated polyps in an in vitro colon model (with video).  
Gastrointest Endosc 77, 472-9

Gralnek I, Siersema P, Halpern Z, Segol O, Melhem A, Suissa A, Santo E, Sloyer A, Fenster J, Moons L et al. (2014):  
Standard forward-viewing colonoscopy versus full-spectrum endoscopy: an international, multicentre, randomised, tandem colonoscopy trial.  
Lancet Oncol 15, 353-60

## H

Harada Y, Hirasawa D, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ishida K, Yonechi M, Ito K, Suzuki T, Sugawara T et al. (2009):

Impact of a transparent hood on the performance of total colonoscopy: a randomized controlled trial.

Gastrointest Endosc 69, 637-44

Halpern Z, Gross SA, Gralnek IM, Shpak B, Pochapin M, Hoffman A, Mizrahi M, Rochberger YS, Moshkowitz M, Santo E, et. ali.:

Comparison of Adenoma detection and miss rates between a novel balloon colonoscope and standard colonoscopy: a randomized tandem study.

Endoscopy 47, 238-44

Hassan C, Bretthauer M, Kaminski M, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T et al. (2013):

Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline.

Endoscopy 45, 142–150

Herold G et al.: Magen – Gastritis; in: HEROLD – INNERE MEDIZIN 2014;

hrsg. Herold G; Eigenverlag, Köln 2013, 443 – 449

Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker H, Meybier T, Scheithauer W, Schmoll HJ et al.:

Leitlinien Kolonkarzinom DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Berlin 2012

([https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom/index\\_html](https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom/index_html))

Hsieh Y, Koo M, Leung F (2014):

A Patient-Blinded Randomized, Controlled Trial comparing Air Insufflation, Water Immersion, and Water Exchange during minimally sedated colonoscopy.

Am J Gastroenterol 109, 1390-400

Huang L, Li TJ, Zhang JW, Liu S, Fu BS, Liu W (2014):

Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Colorectal Cancer: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.

Medicine (Baltimore) 93, e231

## J

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011):

Global cancer statistics.

CA Cancer J Clin 61, 69-90

## K

Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin 2012

Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E (2010):  
Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval Cancer.  
N Engl J Med 362, 1795-803

Kanamori T, Itoh M, Yokoyama Y, Tsuchida K (1996):  
Injection-incision--assisted snare resection of large sessile colorectal polyps.  
Gastrointest Endosc 43, 189-95

Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005):  
Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication.  
Arch Gen Psychiatry 62, 617-27

Khoshbaten M, Pishahang P, Nouri M, Lashkari A, Alizadeh M, Rostami-Nejad M (2014):  
Diagnostic value of fecal calprotectin as a screening biomarker for gastrointestinal malignancies.  
Asian Pac J Cancer Prev 15, 1667-70

Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, Hermann G, Jung M (2001):  
Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon.  
Endoscopy 33, 1001-6

Kristinsson J, Røseth A, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H, Børmer OP, Raknerud N, Nygaard K (1998):  
Fecal calprotectin concentration in patients with colorectal carcinoma.  
Dis Colon Rectum 41, 316-21

Kristinsson J, Nygaard K, Aadland E, Barstad S, Sauar J, Hofstad B, Stray N, Stallemo A, Haug B, Ugstad M et al. (2001):  
Screening of first degree relatives of patients operated for colorectal cancer: evaluation of fecal calprotectin vs. hemoccult II.  
Digestion 64, 104-10

## L

Lee JS, Ahn S, Lee KH, Kim JH, Schulz KF, Altman DG, Moher D (2014):  
CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.

Epidemiol Health 2014 Nov 8. doi: 10.4178/epih/e2014029. [Epub ahead of print]

Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ, Wright KC, Nickerson C, Moss SM, Chilton A, Goddard AF, Patnick J, McNally RJ et al. (2013):

Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased Adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England.

Endoscopy 45, 20-6

Leitlinie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1. Leitlinienprogramm. Hrsg. v. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Stand 01.09.2014. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Zugriff am 12.08.2014]

Lenze F, Beyna T, Lenz P, Heinzow HS, Hengst K, Ullerich H (2014):

Endocuff-assisted colonoscopy: a new accessory to improve Adenoma detection rate? Technical aspects and first clinical experiences.

Endoscopy 46, 610-4

Leung FW, Hu B, Wu J (2013):

Comparative effectiveness of water immersion and water exchange versus air insufflation for colonoscopy.

J Interv Gastroenterol 3, 100-103

Leighton JA, Rex DK (2011):

A grading scale to evaluate colon cleansing for the PillCam COLON capsule: a reliability study.

Endoscopy 43, 123-7

Lieberman D. (2006):

A call to action - measuring the quality of colonoscopy

N Engl J Med 355, 24

## M

Magliano DJ, Davis WA, Shaw JE, Bruce DG, Davis TM (2012):

Incidence and predictors of all-cause and site-specific cancer in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study.

Eur J Endocrinol 167, 589-99

MacDermid E, Hooton G, MacDonald M, McKay G, Grose D, Mohammed N, Porteous C (2009):

Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team.

Colorectal Dis 11, 291-5

## N

Ng SC, Tsoi KK, Hirai HW, Lee YT, Wu JC, Sung JJ, Chan FK, Lau JY (2012):  
The efficacy of cap-assisted colonoscopy in polyp detection and cecal intubation: a meta-analysis of randomized controlled trials.  
Am J Gastroenterol 107, 1165-73

Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP (2009):  
Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.  
Clin Gastroenterol Hepatol 7, 676-81 e1-3

Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M et al. (2013):  
Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy.  
N Engl J Med 369, 1095-105

Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M et al. (2009):  
Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel.  
Ann Oncol 20, 985-92

## O

Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K (2011):  
A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional surgery for colorectal cancer.  
J Cancer 2, 425-434

Onkopedia Leitlinie Kolonkarzinom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Hrsg. v. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stand September 2012.

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html> [Zugriff am 20.11.2014]

Onkopedia Leitlinie Rektumkarzinom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Hrsg. v. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stand September 2012.

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html> [Zugriff am 20.11.2014]

## P

Pioche M, Matsumoto M, Takamaru H, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Abe S, Kakugawa Y, Otake Y, Saito Y (2016):

Endocuff-assisted colonoscopy increases polyp detection rate: a simulated randomized study involving an anatomic colorectal model and 32 international endoscopists.

Surg Endosc 30, 288-295

## R

Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, Wai E, Goldwasser M, Sutradhar R, Stukel TA (2008):

Bleeding and Perforation After Outpatient Colonoscopy and Their Risk Factors in Usual Clinical Practice,

Gastroenterology 135, 1899-1906

Rastogi A, Bansal A, Rao DS, Gupta N, Wani SB, Shipe T, Gaddam S, Singh V, Sharma P (2012):

Higher Adenoma detection rates with cap-assisted colonoscopy: a randomised controlled trial.

Gut 61, 402-8

Rex DK (2013):

Optimal withdrawal and examination in colonoscopy.

Gastroenterol Clin North Am 42, 429-42

Rex DK, Helbig CC (2007):

High yields of small and flat adenomas with high-definition colonoscopes using either white light or narrow band imaging.

Gastroenterology 133, 42-7

Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Wayne JD, et al. (2002): Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy:

recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer.

Am J Gastroenterol 97, 1296-308

Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG (1997):

Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies.

Gastroenterology 112, 24-8

Riphaus A, Wehrmann T, Weber B, Arnold J, Beilenhoff U, Bitter H, von Delius S, Domagk S, Ehlers AF, Faiss S, et. al. (2008):

S3-guidelines-sedation in gastrointestinal endoscopy

Z Gastroenterol 46, 1298-330

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses - über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL), 18. Fassung;

Bundesministerium für Gesundheit, Berlin 2015 (Bundesanzeiger AT 31.12.2014 B4)

Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW (2010): Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials.

Lancet 20, 741-50

## S

S3-Leitlinie siehe Leitlinie

Sawatzki M, Meyenberger C, Marbet UA, Haarer J, Frei R (2015):  
Prospective Swiss pilot study of Endocuff-assisted colonoscopy in a screening population.

Endosc Int Open 3, [236-239](#)

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K et al. (2000):

The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia.

Gut [47](#), 251-5

Senore C, Reggio D, Musso A, Bruno M, De Angelis C, Giordanino C, Coppo C, Tari R, Pagliarulo M, Carmagnola S et al. (2014):

Narrow band imaging vs. high definition colonoscopy for detection of colorectal adenomas in patients with positive faecal occult blood test: a randomised trial.

Dig Liver Dis [46](#), 803-7

Shastri Y, Povse N, Stein J (2009):

A prospective comparative study for new rapid bedside fecal calprotectin test with an established ELISA to assess intestinal inflammation.

Clin Lab [55](#), 53-5

Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR (2013): Long-term mortality after screening for colorectal cancer.

N Engl J Med [369](#), 1106-14

Simmons DT, Harewood GC, Baron TH, Petersen BT, Wang KK, Boyd-Enders F, Ott BJ (2006): Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time.

Aliment Pharmacol Ther [24](#), 965-71.

Statistisches Bundesamt 2014:

10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung Deutschlands bis 2040

11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung Deutschlands bis 2050

12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung Deutschlands bis 2060

Strul H, Arber N (2007): Screening techniques for prevention and early detection of colorectal cancer in the average-risk population.

Gastrointest Cancer Res [1](#), 98-106

## T

Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ Jr, Hamilton SR, Boynton K, Kinzler KW, Vogelstein B (2002):  
Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors.  
N Engl J Med 346, 311-20

Tsiamoulos ZP, Saunders BP (2012):  
A new accessory, endoscopic cuff, improves colonoscopic access for complex polyp resection and scar assessment in the sigmoid colon (with video).  
Gastrointes Endosc 76, 1242-5

Tsiamoulos ZP, Patel K, Elliott T, Misra R, Thomas-Gibson S, Fraser C, Haycock A, Saunders BP (2014):  
PWE-067 Does Endocuff-vision Improve Adenoma Detection  
Gut 63, 152-153

## V

van Doorn SC, van der Vlugt M, Depla A, Wientjes CA, Mallant-Hent RC, Siersema PD, Tytgat K, Tuynman H, Kuiken SD, Houben G, et al. (2015):  
Adenoma detection with Endocuff colonoscopy versus conventional colonoscopy: a multicentre randomised controlled trial.  
Gut 0, 1–8

Vogel T, Driemel C, Hauser A, Hansmann A, Lange S, Jonas M, Möslin G (2005):  
Comparison of different stool tests for the detection of cancer of the colon.  
Dtsch Med Wochenschr 130, 872-7

## W

Waye JD (1997):  
New methods of polypectomy.  
Gastrointest Endosc Clin N Am 7, 413-22

Westwood DA, Alexakis N, Connor SJ (2012):  
Transparent cap-assisted colonoscopy versus standard adult colonoscopy: a systematic review and meta-analysis.  
Dis Colon Rectum 55, 218-25

Williams S, Dale J (2006):  
The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review.  
Br J Cancer 94, 372-90

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF et al. (1993):  
Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup.  
N Engl J Med 329, 1977-81

Wittekind C, Meyer HJ: *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010

Wittekind C, Compton C, Brierley J, Sobin L: *TNM Supplement*. 4. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2013

Wolfram G, Boeing H, Brönstrup A, Ellinger S, Hauner H, Kroke A, Linseisen J, Schienkiewitz A, Schulze M, Stehle P (2006):  
Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten hrsg. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn 2006

World Medical Association:  
Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects  
64th WMA General Assembly, Fortaleza (Brazil), Oktober 2013

## Y

Yen AW, Leung JW, Leung FW (2013):  
A novel method with significant impact on Adenoma detection: combined water-exchange and cap-assisted colonoscopy.  
*Gastrointest Endosc* 77, 944-8

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999):  
Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer  
*Ann Surg* 230, 309

## Z

Zabora J, Brintzenhofe Szoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S (2001):  
The prevalence of psychological distress by cancer site.  
*Psychooncology* 10, 19-28

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF et al. (2012):  
Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths.  
*N Engl J Med* 366, 687-96

## Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Tobias Meister für das in mich gesetzte Vertrauen an der Bezugsstudie für diese Arbeit teilnehmen zu dürfen.

Weiterhin danke ich der HELIOS Albert-Schweitzer-Klinik Northeim, sowie der HELIOS Kliniken GmbH und der Universitätsmedizin Göttingen für die wissenschaftliche und finanzielle Unterstützung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie.

Auch möchte ich meiner Frau Lucie und meiner Mutter danken, die mich durch beharrliches Korrekturlesen und mit moralischer Unterstützung ermutigten.

Nicht zuletzt danke ich meinem Großvater Hermann Schünemann † 19.10.2016, der mich durch ständiges, liebevolles Nörgeln antrieb diese Arbeit zu beenden. Er hat das Resultat nicht mehr miterleben dürfen und trug doch großen Anteil an meinem Lebensweg.

## Lebenslauf

Am 27.04.1983 wurde ich in Blankenburg (Harz) auf dem Staatsgebiet der ehemaligen DDR geboren. Bis zu meinem 19. Lebensjahr besuchte ich die Grundschulen Wienrode und Timmenrode sowie ab der 5. Klasse das Gymnasium „Am Thie“ Blankenburg. Nach vorgegebenen 13. Schuljahren beendete ich die Schulausbildung mit dem Erwerb der allgemeinen Hochschulreife im Juni 2002.

Anschließend leistete ich ab Juli desselben Jahres Wehrdienst, welchen ich freiwillig erweiterte. Im April 2004 trat ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen an. Nach zwei Jahren legte ich erfolgreich den damals üblichen Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Nach Abschluss der Ausbildung und Absolvierung des praktischen Jahres nahm ich am Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung teil und bestand sowohl das schriftliche als auch das mündliche Examen im Frühjahr 2010.

Ab August 2010 war ich als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik der HELIOS Albert-Schweitzer-Klinik in Northeim tätig.

Seit erfolgreichem Abschluss der Facharztprüfung für Innere Medizin bei der Ärztekammer Niedersachsen im September 2015, bin ich dort als Facharzt für Innere Medizin in Weiterbildung zum Facharzt für Kardiologie weiterhin beschäftigt.