

**Nachbeobachtung von Personen mit Koloskopie
basierend auf deutschen Versichertendaten
hinsichtlich Kontroll-Koloskopien, Polypendetektion
und Darmkrebsinzidenz**

Kumulative Dissertation

Vorgelegt von

Sarina Schwarz

zur Erlangung der Doktorwürde (Dr. rer. nat.)

Universität Bremen

Fachbereich 11: Human- und Gesundheitswissenschaften

Betreuerin: Prof. Dr. Ulrike Haug

Erstgutachter: Prof. Dr. Hajo Zeeb

Zweitgutachter: Prof. Dr. Michael Hoffmeister

Datum des Kolloquiums: 21.08.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	i
Zusammenfassung.....	ii
Abstract.....	iii
1 Einleitung	1
2 Aktueller Forschungsstand.....	5
2.1 Inanspruchnahme von Kontroll-Koloskopien.....	5
2.2 Auftreten von Polypen und Adenomen nach Koloskopie	6
2.3 Auftreten von Darmkrebs nach Koloskopie	7
2.4 Koloskopiequalität und Darmkrebsinzidenz	8
3 Forschungsfragen	10
4 Datenquelle.....	12
4.1 Koloskopien	13
4.2 Polypen und Polypektomien.....	13
4.3 Darmkrebs	14
4.4 Polypendetektionsrate.....	14
5 Publikationen	15
6 Diskussion.....	16
6.1 Beantwortung der Forschungsfragen und Einordnung der Ergebnisse	16
6.2 Eignung der Datenquelle zur Beantwortung der Forschungsfragen....	24
6.2.1 Koloskopien.....	24
6.2.2 Polypen und Polypektomien	25
6.2.3 Darmkrebs	26
6.2.4 Polypendetektionsrate	27
6.3 Schlussfolgerungen und Ausblick	28
7 Referenzen	30
8 Anhang.....	36
8.1 Hinweis über Kürzung gegenüber der begutachteten Version entsprechend Promotionsordnung § 12 (2)	36
8.2 Erklärung über den Eigenanteil.....	37
8.3 Versicherung an Eides Statt.....	38

Abkürzungsverzeichnis

ADR	Adenomdetektionsrate
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
KI	Künstliche Intelligenz
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PDR	Polypendetektionsrate
RCT	Randomized controlled trial
USA	United States of America
WEO	World Endoscopy Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
Zi	Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung

Zusammenfassung

Durch die gezielte Entfernung von Krebsvorstufen während einer Koloskopie kann Darmkrebs vorgebeugt werden. Dennoch kann es vorkommen, dass anschließend weitere Krebsvorstufen oder sogar Darmkrebs auftreten. Deshalb nimmt die vorliegende Dissertation die Nachbeobachtung von Personen mit Koloskopie in Deutschland zum Gegenstand. Hierzu wurden drei Kohortenstudien basierend auf Versichertendaten durchgeführt. Zunächst konnte gezeigt werden, dass Personen bei denen Polypen (potentielle Krebsvorstufen) abgetragen wurden, später als durch Leitlinien empfohlen, oder sogar gar nicht, zur Kontroll-Koloskopie wiederkamen. Je später, desto eher wurden dann erneute Polypen oder sogar Darmkrebs entdeckt. Personen ohne Polypen nahmen oft Kontroll-Koloskopien in einem Zeitraum von 10 Jahren in Anspruch, obwohl die Inanspruchnahme in diesem Zeitraum noch nicht durch Leitlinien empfohlen wird. Bei diesen Personen gab es keine Hinweise, dass frühere Kontroll-Koloskopien zu niedrigeren Detektionsraten führen. Innerhalb von 10 Jahren nach Koloskopie traten bei 1,5% der Personen mit größeren Polypen und bei 0,6% der Personen ohne Polypen Darmkrebs auf. Hierbei konnten deutliche Alters- und Geschlechterunterschiede im Auftreten von proximalen vs. distalen Darmkarzinomen beobachtet werden. Personen die eine Koloskopie mit niedriger Qualität (definiert über die ärztliche Polypendetektionsrate) in Anspruch nahmen, erkrankten außerdem häufiger an Darmkrebs als Personen mit qualitativ hochwertiger Koloskopie. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse einen Verbesserungsbedarf in der Versorgung von Personen mit Koloskopie in Deutschland. Mögliches Potential bieten dabei die Einhaltung der empfohlenen Kontroll-Intervalle, aber auch Qualitätsverbesserungen der Koloskopien in Deutschland.

Abstract

Colonoscopy can prevent colorectal cancer by the removal of precancerous lesions (polyps) during the procedure. However, some persons still develop new or recurrent lesions after colonoscopy. Therefore, the objective of this thesis is the follow-up of persons with colonoscopy in Germany. Using German claims data, three cohort studies were conducted. The results show that persons with polyps at baseline colonoscopy did not undergo repeat colonoscopy during the recommended time interval. Furthermore, persons with a late repeat colonoscopy had more often polyps or even colorectal cancer detected at the repeat colonoscopy compared to persons with a timely repeat colonoscopy. In contrast, persons without polyps often underwent colonoscopy earlier than recommended. In these persons, detection rates did not increase with time between baseline and repeat colonoscopy. Within a period of 10 years after the baseline colonoscopy, 1.5% of the persons with bigger polyps, and 0.6% of the persons without polyps developed colorectal cancer. In these, differences in the occurrence of proximal vs. distal colorectal cancer by age and sex were observed. Finally, persons examined by a physician with a low polyp detection rate (i.e. with a low-quality colonoscopy) had higher incidences of post-colonoscopy colorectal cancers than persons examined by a physician with a high polyp detection rate (i.e. with a high-quality colonoscopy). Overall the results show a great potential for improving colorectal cancer prevention by colonoscopy in Germany. Adherence to surveillance intervals and quality of colonoscopy show room for improvement in Germany.

1 Einleitung

Das kolorektale Karzinom, auch Darmkrebs genannt, gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit [1]. In Deutschland sind in 2018 ungefähr 60.000 Personen neu an Darmkrebs erkrankt, dieser machte in etwa jede achte Krebserkrankung aus [2]. Die relative 5 Jahres-Überlebensrate von Darmkrebs liegt bei 63% bei Männern und 65% bei Frauen (absolut: 52% bzw. 54%) [2]. Die Epidemiologie von Darmkrebs zeigt deutliche Geschlechtsunterschiede. So ist Darmkrebs bei Frauen die zweithäufigste Krebsneuerkrankung. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate im Jahr 2018 lag bei 33 Fällen pro 100.000 Frauen und das mediane Erkrankungsalter lag bei 75 Jahren [2]. Bei Männern ist Darmkrebs die dritthäufigste Krebsneuerkrankung. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate war im Jahr 2018 mit 52 Fällen deutlich höher als bei Frauen und das mediane Erkrankungsalter ist mit 72 Jahren etwas niedriger [2]. Innerhalb der letzten Jahre konnte in Deutschland eine zunehmende Abnahme der Darmkrebsinzidenz beobachtet werden [2, 3]. So ging die Darmkrebsinzidenz im Zeitraum zwischen 2000 und 2016 um 26% bei Frauen und um 22% bei Männern zurück [3].

Man unterscheidet bei Darmkrebs proximale (rechtsseitige) und distale (linksseitige) Karzinome. Während in jüngeren Altersgruppen häufiger distale Darmkarzinome auftreten, steigt der Anteil proximaler Karzinome mit zunehmendem Alter. Diese Verschiebung von distal zu proximal unterscheidet sich nach Geschlecht; sie ist bei Frauen bereits in jüngeren Altersgruppen beobachtbar als bei Männern [4, 5]. Ähnlich wie bei der Gesamtdarmkrebsinzidenz konnte auch eine Senkung der Inzidenz distaler Darmkarzinome beobachtet werden, während die Inzidenz der proximalen Karzinome auf ungefähr gleichem Niveau blieb [3]. Ausnahme

bilden hierbei höhere Altersgruppen (75-84 Jahren), bei denen ebenfalls eine Inzidenzsenkung beobachtbar ist [3].

Einen wesentlichen Beitrag zur Reduzierung der Darmkrebsinzidenz hat vermutlich die Einführung von Früherkennungs-Koloskopien geleistet. In einem mehrstufigen Prozess entwickelt sich Darmkrebs zumeist innerhalb von 10-15 Jahren aus Krebsvorstufen (adenomatöse Polypen) [6]. Durch die gezielte Entfernung dieser Adenome (mittels Polypektomie) kann die sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz unterbrochen werden, wodurch Primärprävention ermöglicht wird [6]. Die Koloskopie („Darmspiegelung“) und die Sigmoidoskopie („kleine Darmspiegelung“) sind endoskopische Prozeduren, bei denen der Darm visualisiert und Polypen direkt entfernt werden können [7]. Ihre Effektivität bzgl. der Reduzierung der Darmkrebsinzidenz konnte in randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs) gezeigt werden [8, 9]. Dennoch gibt es Diskussionen zum Zusatznutzen von Koloskopien gegenüber Sigmoidoskopien, da einige Beobachtungsstudien auf eine deutlich geringere Effektivität der Koloskopie im Bereich des proximalen im Vergleich zum distalen Darm hinweisen [10-12].

In Deutschland werden Koloskopien zur Abklärung von gastrointestinalen Symptomen, zur Nachsorge und seit 2002 auch im Kontext des Darmkrebs-Screenings durchgeführt [7, 13]. Bezogen auf letzteres kann die Koloskopie entweder die initiale Screening-Untersuchung sein oder aber als diagnostische Koloskopie zur Abklärung eines positiven Stuhlbluttests durchgeführt werden [13, 14]. Die erste Screening-Koloskopie kann in der Regel im Alter von 55 Jahren in Anspruch genommen werden (seit 2019 von Männern im Alter von 50 Jahren) [13, 14]. Anspruch auf eine zweite Screening-Koloskopie besteht nach 10 Jahren, wenn die erste vor dem Alter von 65 Jahren durchgeführt wurde [13, 14].

In der klinischen Praxis werden gegebenenfalls frühere Kontroll-Koloskopien entsprechend dem Befund aus der vorangegangenen Untersuchung durchgeführt. Ein Intervall von 10 Jahren wird nur bei negativem Befund empfohlen, also bei Personen ohne Polypen oder ausschließlich hyperplastischer Polypen (nicht-neoplastische Läsionen) [7]. Dies trifft auf die meisten Screening-Koloskopien zu [15]. Da Adenome mit einem erhöhten postkoloskopischen Darmkrebsrisiko assoziiert sind [12, 16-20], werden frühere Kontroll-Koloskopien für Personen mit Adenomen bei Baseline-Koloskopie empfohlen [7]. Dabei hängt der optimale Zeitpunkt von Anzahl, Größe und Histologie ab und liegt in der Regel zwischen 3 und 5 Jahren [21]. Seit 2017 wird für Personen mit 1-2 kleinen nicht-fortgeschrittenen Adenomen ein längeres Intervall von 5-10 Jahren empfohlen [22].

Neben der Einführung der Screening-Koloskopie in 2002, wurde in Deutschland auch ein Qualitätssicherungsprogramm für Koloskopien eingeführt [23]. Demnach dürfen in der Regel nur Fachärzte und -ärztinnen ausgewählter Fachrichtungen koloskopische Leistungen ausführen und abrechnen. Im Rahmen der Antragstellung muss die selbständige Indikationsstellung, Durchführung und Bewertung der Befunde von mindestens 200 Koloskopien und 10 Polypektomien unter Anleitung in einem Zeitraum von 2 Jahren nachgewiesen werden. Um die fachliche Befähigung aufrecht zu erhalten, sind dann jährlich mindestens 200 Koloskopien und 10 Polypektomien erforderlich.

Obwohl Koloskopien zur Prävention und Früherkennung eingesetzt werden, kann es dennoch vorkommen, dass Personen nach einer Koloskopie Darmkrebs entwickeln. Entsprechend der Terminologie der World Endoscopy Organization (WEO) können diese postkoloskopischen Darmkrebsfälle unterteilt werden in (1) Intervallkarzinome, also Krebserkrankungen, welche vor dem empfohlenem

Zeitpunkt der nächsten Kontrolluntersuchung auftreten, und (2) Nicht-Intervallkarzinome, welche entweder zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung oder danach auftreten können, oder bei Personen, bei denen gar keine Kontrolluntersuchung empfohlen wurde [24]. Mögliche Gründe für das Auftreten von postkologoskopischen Darmkrebs können das nicht- oder unvollständige Abtragen von Darmläsionen [25, 26] oder biologische Faktoren, welche zum schnelleren Tumorwachstum führen [27, 28], sein. Hierbei stellen übersehene, also nicht-abgetragene, Läsionen vermutlich den größten Anteil dar [29, 30].

Die Gesamtinanspruchnahme von Koloskopien ist bereits gut untersucht und Studien konnten eine starke Variation zwischen Ländern, Geschlechtern und Altersgruppen feststellen [31-33]. So ist in Deutschland die 10-Jahres-Inanspruchnahme bei den über 50-Jährigen von 55% (2008-2011) auf 59% (2014-2015) gestiegen, mit einem größeren Anstieg bei Männern (von 54% auf 61%) als bei Frauen (von 55% auf 56%) [31]. Während es mehrere Querschnittstudien zur Gesamtinanspruchnahme von Koloskopien gibt, mangelt es insgesamt, aber vor allem in Deutschland, an großen Langzeitstudien zu Personen die eine Koloskopie in Anspruch genommen haben. Basierend auf diese Forschungslücke nimmt die vorliegende kumulative Dissertation die Nachbeobachtung von Personen mit Koloskopie in Deutschland zum Gegenstand, mit besonderem Augenmerk auf die Inanspruchnahme von Kontroll-Koloskopien, der Polypendetektion, sowie der Darmkrebsinzidenz im Langzeitverlauf. Die Arbeit gliedert sich im Weiteren in folgende Abschnitte: Nach einer kurzen Einführung in den aktuellen Forschungsstand werden die Forschungsfragen dieser kumulativen Dissertation vorgestellt, die verwendete Datenquelle beschrieben, die Publikationen kurz dargestellt und abschließend folgt eine Diskussion inklusive Schlussfolgerungen und Ausblick.

2 Aktueller Forschungsstand

2.1 Inanspruchnahme von Kontroll-Koloskopien

Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, kurz: USA) [34-40], Kanada [41] und Australien [42], weisen auf eine Fehlversorgung bzgl. Kontroll-Koloskopien im Ausland hin. Zum einen wurde eine Überversorgung bei Personen mit negativem Befund bei Baseline-Koloskopie [35-38, 41, 42], zum anderen eine Unterversorgung bei Personen mit Adenomen [34, 37-40], beobachtet.

Studien aus Deutschland zeigen ein ähnliches Bild [43-46]. Stock et al. haben zum Beispiel in einer auf Routinedaten basierende Kohortenstudie aus Bayern [43] beobachtet, dass insgesamt 11% der ca. 50.000 Personen mit Screening-Koloskopie im Jahr 2006 eine weitere Koloskopie in den nächsten 3 Jahren in Anspruch nahmen. Die Ergebnisse dieser Studie deuten also auf eine Überversorgung hin, vor allem bei Personen mit negativem Befund (Inanspruchnahme innerhalb von 3 Jahren: 6%) und nicht-fortgeschrittenen Adenomen (Inanspruchnahme innerhalb von 3 Jahren: 19%). In einer weiteren Studie konnten Stock et al. außerdem zeigen, dass sich die koloskopierenden Ärzte bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Kontroll-Koloskopie unter ihren Patienten bzw. Patientinnen stark unterscheiden [44]. Eine saarländische Kohortenstudie welche ungefähr 20.000 Personen mit Screening-Koloskopie zwischen 2007 und 2009 umfasste, konnte außerdem beobachten, dass sich innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 4 Jahren weniger als die Hälfte der Personen an die empfohlenen Kontrollintervalle hielten [45]. Eine andere Studie aus dem Saarland hat die Inanspruchnahme von Kontroll-Koloskopien in einer Kohorte von ca. 6.000 Personen

in einem Zeitraum von 6 Jahren untersucht [46]. Insgesamt haben ca. 35% der Studienpopulation eine Kontroll-Koloskopie in dem 6-Jahreszeitraum in Anspruch genommen. Während von den Personen mit Hochrisiko-Adenomen 39% keine Kontroll-Koloskopie in diesem Zeitraum hatten (Unterversorgung), erfolgte eine Kontroll-Koloskopie bei 22% der Personen mit negativem Befund (potentielle Überversorgung).

2.2 Auftreten von Polypen und Adenomen nach Koloskopie

Durch die Entfernung von Vorstufen während einer Koloskopie soll Darmkrebs vorgebeugt werden. Dennoch entwickeln einige Patienten neue oder wiederkehrende Polypen nach Koloskopie, welche im Zeitverlauf potenziell zu Darmkrebs werden könnten. Einige Studien haben sich hierbei mit dem (Wieder-)Auftreten von Polypen oder Adenomen nach Koloskopie beschäftigt. Zwei Studien aus den USA [40, 47] haben zum Beispiel anhand von Kaplan-Meier Überlebenskurven das Wiederauftreten von Polypen unter Medicare-Versicherten mit vorangegangener Polypektomie untersucht und dabei Häufigkeiten von 26-53% in einem Zeitraum von 5 Jahren beobachtet. Es wurde aber nicht berücksichtigt, ob die eingeschlossenen Personen überhaupt Kontroll-Koloskopien in Anspruch genommen haben und somit überhaupt Polypen entdeckt werden konnten. In der Studie von Stock et al. wurde dies berücksichtigt. Hier konnte beobachtet werden, dass ca. 20% der Personen mit negativer Koloskopie und 45% der Personen mit Adenomen bei Screening-Koloskopie ein Adenom bei einer Kontroll-Koloskopie innerhalb von 3 Jahren aufwiesen [43].

Studien zeigen bislang kein eindeutiges Bild, ob die Wahrscheinlichkeit eines Adenoms mit steigender Zeit zwischen Screening- und Kontroll-Koloskopie ansteigt. In einer Studie aus den USA (n=2.607) konnten keine steigenden

Detektionsraten mit steigendem Zeitintervall zwischen Baseline und Kontroll-Untersuchung beobachtet werden [48]. Eine Meta-Analyse mit 28 eingeschlossenen Studien zu Neubildungen nach negativer Baseline-Koloskopie konnte ebenfalls keinen ausgeprägten zeitlichen Trend feststellen [49]. In einer Studie aus Großbritannien, konnten hingegen ansteigende Detektionsraten von fortgeschrittenen Adenomen (nicht-fortgeschrittene wurden nicht untersucht) bei erster Kontroll-Koloskopie nach stationärer Adenomabtragung beobachtet werden [50].

2.3 Auftreten von Darmkrebs nach Koloskopie

In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass Darmkrebs nach Koloskopie auftritt. Einige Kohortenstudien haben die postkoloskopische Darmkrebsinzidenz von Personen mit Adenomen bei Baseline-Koloskopie mit der von Personen mit negativer Baseline-Koloskopie verglichen [18-20]. Alle diese Studien haben höhere Darmkrebsinzidenzen bei Personen mit Hochrisiko- / fortgeschrittenen Adenomen im Vergleich zu Personen mit negativem Befund beobachtet. Außerdem stieg bei Personen mit Hochrisiko-/ fortgeschrittenen Adenomen die Darmkrebsinzidenz mit Zeit seit Koloskopie stark an, während bei Personen mit Niedrigrisiko-Adenomen/ nicht-fortgeschrittenen Adenomen oder negativem Befund dieser Anstieg geringfügiger ausgeprägt war und die Inzidenz insgesamt niedrig blieb. Zum Beispiel wurden in einer Studie aus den USA, mit ca. 120.000 eingeschlossenen Personen mit Koloskopie oder Sigmoidoskopie ab 1989, 5-Jahres kumulative Inzidenzen von 0,6%, 0,1% und 0,2% bei Personen mit fortgeschrittenen Adenomen, nicht-fortgeschrittenen Adenomen und ohne Polypen, beobachtet. Nach 10 Jahren konnte dann eine kumulative Inzidenz von 1,7%, 0,3% und 0,4% beobachtet werden [18]. Neben dem Befund bei Baseline, gibt es weitere Faktoren die das Risiko von postkoloskopischen Darmkrebs beeinflussen.

So können höhere Inzidenzen bei Älteren vs. Jüngeren und bei Männern vs. Frauen beobachtet werden [12, 20]. Der Geschlechterunterschied wurde sowohl bei Polypektomierten (Koloskopie oder Sigmoidoskopie) als auch bei Personen mit negativer Koloskopie bei Baseline beobachtet [12]. Bei Betrachtung der Lokalisation wurden mehr proximale als distale Karzinome im Follow-up beobachtet. Bei Personen mit Polypektomie waren 49% der kolorektalen Karzinome proximal und 34% distal. Bei Personen mit negativer Koloskopie waren es 54% vs. 28% [12].

Bislang wurden detaillierte Darmkrebsdetektionsraten bei erster Kontroll-Koloskopie und in Abhängigkeit von Zeit seit Baseline-Koloskopie nur in der Studie von Cross et al. für Personen mit stationärer Adenomabtragung berichtet [50]. Hier konnte eine deutliche Erhöhung der Darmkrebsdetektionsrate mit Zeit seit Baseline-Koloskopie beobachtet werden. So lag die Darmkrebsdetektionsrate bei erster Kontroll-Koloskopie innerhalb von 5 Jahren bei 1%, während sie bei Kontroll-Koloskopien innerhalb von mehr als 5 Jahren bei 5% lag.

2.4 Koloskopiequalität und Darmkrebsinzidenz

Koloskopien gelten als Goldstandarduntersuchung im Bereich des Darmkrebs-screenings. Dennoch kann es vorkommen, dass Adenome übersehen werden [26]. Die ärztliche Adenomdetektionsrate (ADR) reflektiert die adäquate Inspektion der Darmschleimhaut und ist damit ein wichtiges Qualitätsmaß für Koloskopien [51]. Dabei wird die ADR als prozentualen Anteil der durchgeführten Koloskopien, in denen mindestens ein Adenom entdeckt wurde, definiert. Eine Detektionsrate von 25% wird als zu erreichendes Minimum für eine Population im Alter von mindestens 50 Jahren definiert [51].

In den vergangenen Jahren haben sich einige internationale Studien mit dem Zusammenhang der ärztlichen ADR und dem Auftreten von postkoloskopischem Darmkrebs beschäftigt. Eine niedrigere ADR ist dabei mit einem höheren Darmkrebsrisiko assoziiert [52-58]. Zwei dieser Studien haben dabei zusätzlich auch nach Baseline-Befund stratifiziert [55, 57]. In der Studie von Wieszczy et al. konnte über einen 10-Jahres-Zeitraum beobachtet werden, dass die kumulative Inzidenz bei Personen mit Niedrigrisiko-Adenomen untersucht von Ärzten bzw. Ärztinnen mit niedriger (<20%) ADR sogar höher war, als bei Personen mit Hochrisiko-Adenomen untersucht von Ärzten bzw. Ärztinnen mit hoher ($\geq 20\%$) ADR (0,47% vs. 0,40%). Genauso wurde eine höhere kumulative Inzidenz bei Personen mit negativer Koloskopie untersucht von Ärzten bzw. Ärztinnen mit niedriger ADR im Vergleich zu Personen mit nicht-fortgeschrittenen Adenomen untersucht von Ärzten bzw. Ärztinnen mit hoher ADR beobachtet (0,27% vs. 0,19%) [57].

Um die ADR berechnen zu können, müssen Information zur Histologie vorliegen. Alternativ könnte auch die Polypendetektionsrate (PDR) berechnet werden, welche analog zur ADR als prozentualen Anteil der durchgeführten Koloskopien mit entdecktem Polypen definiert wird. Da sie ungefähr einer ADR von 25% entspricht, wird eine PDR von 40% als Minimumstandard empfohlen [51]. Diese Empfehlung wurde in einer kürzlich erschienen Studie aus Polen bestätigt, denn hier zeigte eine PDR von $\geq 43\%$ vergleichbare Zusammenhänge wie eine ADR von $\geq 25\%$ [58].

3 Forschungsfragen

Koloskopien können Darmkrebs vorbeugen [9, 59]. Basierend auf dem Befund der Koloskopie und damit dem jeweiligen Darmkrebsrisiko werden regelmäßige Kontroll-Koloskopien empfohlen [7]. Zusammengefasst weist der aktuelle Forschungsstand auf eine Fehlversorgung bezüglich Kontroll-Koloskopien in Deutschland hin [43-46], aber das gesamte Ausmaß ist nicht bekannt, denn deutsche Studien beschränken sich nur auf einen kurzen Untersuchungszeitraum und auf Personen mit Screening-Koloskopie. In Deutschland haben ca. 50% der über 65-Jährigen mindestens eine Koloskopie in den letzten 10 Jahren in Anspruch genommen, davon machten diagnostische Koloskopien etwa die Hälfte aus [60]. Entsprechend ist es wichtig, die Inanspruchnahme von Kontroll-Koloskopien auch in dieser Gruppe zu betrachten. Eine Unterversorgung kann Auswirkungen auf das Darmkrebsrisiko haben. In Großbritannien konnte beobachtet werden, dass späte Kontroll-Koloskopien bei Personen mit Adenomen bei Baseline mit höheren Adenom- und Darmkrebsdetektionsraten bei Kontroll-Koloskopie einhergingen [50]. Eine Überversorgung riskiert hingegen möglicherweise vermeidbare Komplikationen, welche vor allem bei älteren Personen auftreten [61]. Koloskopien werden zwar zur Darmkrebsprävention eingesetzt, sind aber nicht perfekt und einige Personen entwickeln trotzdem im Zeitverlauf Darmkrebs. Das Risiko hängt dabei von verschiedenen Faktoren auf Patienten- [12, 18-20] und Arzteebene [52-58] ab.

Aufbauend auf diesen Hintergrund ergibt sich, dass Studien zur Nachbeobachtung von Personen mit Koloskopie in Deutschland eine große Public-Health-

Relevanz haben. Folgende Forschungsfragen sollen deshalb im Rahmen dieser kumulativen Dissertation beantwortet werden:

- 1) Wie häufig werden Kontroll-Koloskopien in Deutschland in einem Zeitraum von 10 Jahren durchgeführt?
- 2) Wie häufig werden Polypen und Darmkrebs bei erster Kontroll-Koloskopie in Deutschland detektiert und steigen die Detektionsraten mit steigender Zeit seit Baseline-Koloskopie?
- 3) Wie häufig tritt Darmkrebs nach Screening-Koloskopie in Deutschland auf und welche Unterschiede gibt es bzgl. Alter, Geschlecht und Lokalisation?
- 4) Kann in Deutschland eine Assoziation zwischen dem postkoloskopischen Darmkrebsrisiko und der Polypendetektionsrate als Indikator für die Koloskopiequalität beobachtet werden?

4 Datenquelle

Um die Forschungsfragen zu beantworten, wurden Daten der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD) analysiert. GePaRD wurde an anderer Stelle ausführlich beschrieben [62-64]. Zusammengefasst sind Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland enthalten. Die Daten umfassen Informationen von ca. 25 Millionen Personen bzw. 20% der deutschen Allgemeinbevölkerung pro Datenjahr. Beobachtungsbeginn ist das Jahr 2004 oder später (bei späterem Versicherungsbeginn). Beobachtungsende ist das Versicherungsende oder Tod.

Informationen in GePaRD basieren größtenteils auf Abrechnungs-codes. Diagnostische und operationelle Prozeduren (ambulant und stationär) werden über den „Operationen- und Prozeduren-Schlüssel“ (OPS) [65] abgerechnet. Diagnosen (ambulant und stationär) werden über die deutsche Modifikation der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10) [66] kodiert. Hierbei kann die Diagnosesicherheit unterschieden werden (z.B. Verdachts- vs. gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich und Aufnahme- vs. Entlassungsdiagnose im stationären Bereich). Ärztliche Leistungen im ambulanten Bereich werden über den „Einheitlichen Bewertungsmaßstab“ (EBM) [67] abgerechnet. Im ambulanten Bereich liegt ein genaues Datum nur für EBM-Codes vor. Für ambulante ICD- und OPS-Codes liegt das Abrechnungsquartal vor, ein genaueres Datum muss geschätzt werden.

Ergebnisse von Laboruntersuchungen und Untersuchungen von abgetragenen Proben liegen nicht vor. Außerdem fehlen in der Regel Informationen zum Lebensstil. Aufgrund der Natur von Versichertendaten und den damit verbundenen

Limitationen werden (teilweise komplexe) Algorithmen zur Bildung von Studienvariablen angewendet. Die Wichtigsten werden nachfolgend kurz erläutert.

4.1 Koloskopien

Ambulante und stationäre Koloskopien können anhand von EBM- und OPS-Codes identifiziert werden. Diese Codes ermöglichen eine Unterscheidung von Screening- und Diagnostik-Koloskopien. Wie zuvor in anderen Studien [40, 43] werden alle in den 6 Monaten nach Baseline-Koloskopie durchgeführten Koloskopien der Baseline-Koloskopie zugeordnet. Diese frühen Kontroll-Koloskopien werden z.B. aufgrund einer inkompletten Polypenabtragung durchgeführt [7].

4.2 Polypen und Polypektomien

Während im stationären Bereich verschiedene OPS-Codes zur Abtragung von Polypen zur Verfügung stehen, gibt es nur einen EBM-Code, welcher für die Schlingenabtragung von Polypen größer als 5 mm steht. Wenn keine Schlingenpolypektomie abgerechnet wurden, aber trotzdem eine Polypendiagnose kodiert wurde, ist davon auszugehen, dass eine Zangenpolypektomie eines kleineren Polypen durchgeführt wurde [21]. Obwohl in GePaRD keine Information zur Histologie vorhanden ist, und damit nicht zwischen hyperplastischen Polypen, Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Adenomen unterschieden werden kann, können somit Personen mit Schlingenpolypektomie, Zangenpolypektomie und ohne Polypektomie unterschieden werden. Dies ermöglicht wiederum eine Annäherung an die Größe der abgetragenen Polypen und damit an das Darmkrebsrisiko [18, 20].

4.3 Darmkrebs

Aufgrund der Linkstrunkierung von Versichertendaten müssen inzidente von prävalenten Darmkrebsfällen unterschieden werden. Dies ermöglicht ein Vorbeobachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren, in dem keine Darmkrebsdiagnose gestellt wurde. Außerdem kann es zu Fehlkodierungen, vor allem im ambulanten Bereich, kommen. Angelehnt an die Leitlinien zum Vorgehen bei pT1-Karzinomen [7], werden deshalb ambulante Diagnosen nur als Darmkrebsfälle gezählt, wenn mehr als eine Diagnose und zusätzlich Koloskopien kodiert wurden. Entsprechend den Empfehlungen der WEO [24], werden alle Darmkrebsdiagnosen innerhalb von 6 Monaten nach einer Koloskopie, dieser Koloskopie zugeordnet. Spätere Darmkrebsfälle werden als postkoloskopische Fälle definiert. Die Lokalisation der Darmkrebsdiagnose kann anhand von ICD-10 Codes bestimmt werden. Somit können vier Kategorien unterschieden werden: Proximal zur linken Flexur (=rechtsseitiger Darmkrebs), distal zur linken Flexur (=linksseitiger Darmkrebs), beides (=Codes für rechts- und linksseitigen Darmkrebs) und nicht zuordnenbar (=Codes für überlappende Teilbereiche oder nicht näher bezeichnet).

4.4 Polypendetektionsrate

Da in GePaRD keine Informationen zur Histologie enthalten sind, und damit hyperplastische Polypen von Adenomen nicht unterschieden werden können, muss auf die PDR zurückgegriffen werden. Die PDR basierend auf GePaRD-Daten wurde analog zur ADR definiert, also als prozentualer Anteil der Koloskopien, bei denen mindestens ein Polyp entdeckt wurde. Hierfür können Schlingenpolypektomien und Polypendiagnosen herangezogen werden. Dem behandelnden Arzt bzw. der behandelnden Ärztin können Koloskopien über die lebenslange Arztnummer zugeordnet werden.

5 Publikationen

Die vorliegende kumulative Dissertation basiert auf drei wissenschaftlichen Fachartikeln, die im Zuge der Publikation an einem Peer-Review-Verfahren in Zeitschriften mit Impact Factor teilgenommen haben.

Publikation 1: Schwarz S, Schäfer W, Horenkamp-Sonntag D, Liebentraut J, Haug U. Follow-up of 3 million persons undergoing colonoscopy in Germany: Utilization of repeat colonoscopies and polypectomies within 10 years. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2021;12(1):e00279.

Diese Publikation beschäftigt sich mit der Inanspruchnahme von Kontroll-Koloskopien und der Durchführung von Schlingenpolypektomien bei Kontroll-Koloskopien (Forschungsfragen 1 und 2).

Publikation 2: Schwarz S, Hornschuch M, Pox C, Haug U. Colorectal cancer after screening colonoscopy: 10-year incidence by site and detection rate at first repeat colonoscopy. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2023;14(1):e00535. (Anhang 2)

Diese Publikationen beschäftigt sich mit dem Auftreten von Darmkrebs nach Screening-Koloskopie und bei Kontroll-Koloskopie (Forschungsfragen 2 und 3).

Publikation 3: Schwarz S, Hornschuch M, Pox C, Haug U. Polyp detection rate and cumulative incidence of post-colonoscopy colorectal cancer in Germany. *International Journal of Cancer*. 2023;152(8):1547-1555. (Anhang 3)

Diese Publikation beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen der ärztlichen Polypendetektionsrate als Qualitätsindikator und dem Auftreten von post-koloskopischen Darmkrebs (Forschungsfrage 4).

6 Diskussion

Die Ergebnisse der obengenannten Publikationen beantworten wichtige Fragestellungen mit Bezug zur Nachbeobachtung von Personen mit Koloskopie in Deutschland. Nachfolgend werden die in Kapitel 3 aufgeführten Forschungsfragen anhand der Ergebnisse der obengenannten Publikationen beantwortet und ihre Bedeutung im nationalen und internationalen Kontext diskutiert und eingeordnet. Anschließend wird die Eignung der Datenquelle zur Beantwortung der Forschungsfragen und daraus resultierende Limitationen kritisch reflektiert um abschließende Schlussfolgerungen zu ziehen und einen Ausblick zu geben.

6.1 Beantwortung der Forschungsfragen und Einordnung der Ergebnisse

In **Forschungsfrage 1** ging es darum, wie häufig Kontroll-Koloskopien in Deutschland in einem Zeitraum von 10 Jahren durchgeführt werden. Diese Frage wurde in **Publikation 1** beantwortet. Insgesamt haben 78% der Personen mit Schlingenpolypektomie, 66% der Personen mit Zangenpolypektomie und 43% der Personen ohne Polypektomie eine weitere Koloskopie in einem Zeitraum von 10 Jahren nach Screening-Koloskopie in Anspruch genommen. Bei Personen mit diagnostischer Koloskopie wurde eine ähnliche Verteilung beobachtet.

Die zum Studienzeitraum gültigen Leitlinien empfehlen eine Kontroll-Koloskopie innerhalb von 3-5 Jahren für Personen mit Adenomen bei Baseline [21]. Dieser Empfehlung wurde von 41% der Personen mit Schlingenpolypektomie bei Screening-Koloskopie nicht gefolgt. Zu einer ähnlichen Beobachtung kam auch schon die Studie von Hoffmeister et al. [46], in welcher 43% der Personen mit Hochrisiko-Adenomen bei Screening-Koloskopie keine weitere Koloskopie in einem Zeitraum von 5 Jahren in Anspruch nahmen. Die Studie von Hoffmeister et al.

war aber bezüglich des Nachbeobachtungszeitraumes von maximal 6 Jahren limitiert. In **Publikation 1** konnte über diesen Zeitraum hinaus gezeigt werden, dass selbst innerhalb von 10 Jahren knapp 20% der Personen mit Schlingenpolypektomie keine weitere Koloskopie in Anspruch nahmen. Dies deutet auf eine deutliche Unterversorgung bei Personen mit Adenomen hin. Die Gründe hierfür können vielschichtig sein. Die Studie von Hoffmeister et al. hat zum Beispiel darauf hingewiesen, dass das allgemeine Gesundheitsverhalten eine Rolle spielt. So war zum Beispiel die Teilnahme an anderen Krebsfrüherkennungsprogrammen mit der Inanspruchnahme einer Kontroll-Koloskopie bei Personen mit Adenomen assoziiert [46].

Die Ergebnisse von **Publikation 1** weisen auch auf eine Überversorgung hinsichtlich Kontroll-Koloskopien bei Personen ohne Polypen hin. In einem Zeitraum von 5 Jahren haben ca. 16% der Personen mit Screening-Koloskopie ohne Polypektomie eine weitere Koloskopie in Anspruch genommen (in der Studie von Hoffmeister et al. waren es 18% bei negativem Baseline-Befund [46]), im gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren waren es sogar 43%. Die S3-Leitlinien empfehlen eine Kontroll-Koloskopie bei Personen mit negativem Befund aber erst nach 10 Jahren [21]. Bezüglich der potenziellen Überversorgung ist anzumerken, dass einige Kontroll-Koloskopien bei Personen ohne Polypektomie möglicherweise indiziert waren. Eine Analyse von **Publikation 1** weist darauf hin, dass dies bei ca. 20% der Personen mit früher Kontroll-Koloskopie nach Screening-Koloskopie möglicherweise der Fall war. Hier wurde eine Diagnose oder ein Symptom kodiert, welche(-s) eine frühere Kontroll-Koloskopie rechtfertigen könnte (u.a. chronisch entzündliche Darmerkrankung, Blutungen oder unerklärliche Gewichtsabnahme).

Eine ähnliche Über- und Unterversorgung hinsichtlich Kontroll-Koloskopien wurde auch im internationalen Kontext mehrfach beobachtet [34-42]. **Publikation 1** konnte trotzdem auch vorhandene Forschungslücken im internationalen Kontext schließen. Die große Fallzahl, welche deutlich höher war als in bisherigen Studien, erlaubte eine Stratifikation nach Art der Baseline-Koloskopie. Hinweise auf eine Über- und Unterversorgung bei Personen ohne Polypektomie bzw. Personen mit Schlingenpolypektomie konnten auch bei Personen mit diagnostischer Baseline-Koloskopie beobachtet werden.

Eine Fehlversorgung hinsichtlich Kontroll-Koloskopien ist von deutlicher Public Health-Relevanz. Auf Patientenebene könnte eine Überversorgung neben möglichen längeren Wartezeiten auch zu unnötigen Komplikationen führen. In Deutschland sind Komplikationen durch Koloskopien aber insgesamt selten. Eine Studie basierend auf Routine-Dokumentationsbögen von ca. 2.800.000 Screening-Koloskopien zwischen 2003 und 2008 [68], konnte eine Komplikationsrate von 2,8 pro 1.000 Koloskopie beobachten. Ernstere Komplikationen (Todesfälle, schwerwiegende Blutungen, Perforation oder kardiopulmonale Ereignisse) traten bei 0,6 pro 1.000 Koloskopien auf. Dabei traten ernstere Komplikationen aber deutlich häufiger bei Personen mit Polypektomie (1,5 pro 1.000 Koloskopien) als bei Personen ohne Polypektomie (0,2 pro 1.000) auf. Aus diesem Grund scheint unklar, in wie fern eine Überversorgung von Nicht-Polypektomierten mit ernsteren Komplikationen einhergeht. Über die Konsequenzen auf Patientenebene hinaus führt eine Überversorgung hinsichtlich Kontroll-Koloskopien zu zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem, welche in Kosten-Analysen zum Darmkrebs-Screening oft keine Berücksichtigung finden [69, 70].

Eine Unterversorgung von Kontroll-Koloskopien könnte sich direkt auf das post-koloskopische Darmkrebsrisiko auswirken, da möglicherweise wiederkehrende oder neue Vorstufen nicht rechtzeitig abgetragen werden. Das Potenzial der Screening-Koloskopie wird damit nicht voll ausgeschöpft. Erste Hinweise können die Ergebnisse aus **Publikation 1 und Publikation 2** liefern, die sich unter anderem auch mit **Fragestellung 2** beschäftigt haben, wie häufig Polypen und Darmkrebs bei erster Kontroll-Koloskopie in Deutschland detektiert werden und ob die Detektionsraten mit Zeit seit Baseline-Koloskopie steigen. Hierbei wurde eine Schlingenpolypektomie bei erster Kontroll-Koloskopie bei 27%, 17% bzw. 11% der Personen mit vorheriger Schlingen- oder Zangenpolypektomie, bzw. ohne Polypektomie durchgeführt (**Publikation 1**). Für Personen mit Schlingen- oder Zangenpolypektomie bei Screening-Koloskopie wurden zeitliche Muster in Form einer „J-Kurve“ beobachtet. So lag der Anteil von Schlingenpolypektomien bei Kontroll-Koloskopien bei Personen mit Schlingenpolypektomie bei Screening-Koloskopie nach einem Jahr bei 31% (Zange: 24%), sank auf 25% (Zange: 15%) bei Kontroll-Koloskopie nach 3 Jahren und stieg letztendlich auf 32% (Zange: 24%) bei Kontroll-Koloskopie nach 9 Jahren an. Bei Personen ohne Polypektomie konnte dieses ausgeprägte Muster nicht beobachtet werden, der Anteil der Personen mit Schlingenpolypektomie stieg mit der Zeit zwar auch etwas an, der Anstieg fiel aber vergleichsweise gering aus (1 Jahr: 11%, 3 Jahre: 11%, 9 Jahre: 14%). Bei Personen mit diagnostischer Baseline-Koloskopie konnten ähnliche Muster beobachtet werden.

Andere Studien gehen bezüglich der zeitlichen Muster etwas auseinander [48-50]. Eine Studie aus den USA hat keine zeitlichen Muster beobachten können, jedoch wurde auch nur eine sehr kleine Studienpopulation von ca. 2.600 Personen untersucht [48]. Auch die Meta-Analyse zu Neubildungen nach negativer

Baseline-Koloskopie konnte keine ausgeprägten zeitlichen Muster feststellen [49]. Eine neuere Studie aus Großbritannien von Cross et al. konnte einen Anstieg der Adenomdetektionsraten bei Personen mit Niedrigrisiko- und Mittelrisiko-Adenomen beobachten, nicht aber bei Personen mit Hochrisiko-Adenomen [50]. Hier ist jedoch auch wieder eine kleine Studienpopulation, vor allem in letzterer Gruppe und mit später Kontroll-Koloskopie, anzumerken. Personen ohne Adenome wurden in der Studie von Cross et al. nicht untersucht. Entsprechend liefert **Publikation 1** aufgrund des Detailgrads und der Studiengröße auch im internationalen Kontext einmalige und interessante Ergebnisse zum Auftreten größerer Polypen bei Personen mit und ohne Polypen bei Baseline-Koloskopie.

Publikation 2 hat sich mit der Darmkrebsdetektionsrate bei erster Kontroll-Koloskopie beschäftigt. Hier konnten deutliche Unterschiede bzgl. der Darmkrebsdetektionsraten bei erster Kontroll-Koloskopie bei Personen mit Schlingenpolypektomie vs. ohne Polypektomie beobachtet werden. Während bei Personen mit Schlingenpolypektomie die Darmkrebsdetektionsraten ab einem Intervall von 6 Jahren zwischen Baseline- und Kontroll-Koloskopie stark anstiegen (4-6 Jahre: 0,8%, 6-8 Jahre: 1,7%), konnte dieses Muster bei Personen ohne Polypektomie nicht beobachtet werden (4-6 Jahre: 0,8%, 6-8 Jahre: 0,9%). Die Ergebnisse dieser Studie ergänzen damit die Ergebnisse aus Großbritannien, wo ein deutlicher Anstieg der Darmkrebsdetektionsraten bei erster Kontroll-Koloskopie nach stationärer Adenomabtragung beobachtet wurde [50]. **Publikation 2** konnte nun erstmals auch zeigen, dass dieser Anstieg bei Personen ohne Adenome nicht beobachtet werden kann. Die Ergebnisse von **Publikation 1 und 2** zeigen also, dass bei Personen mit Adenomen und später (als durch Leitlinien empfohlen [21]) Kontroll-Koloskopie häufiger Adenome und Darmkrebs detektiert wird, als bei

Personen mit früherer bzw. rechtzeitiger Kontroll-Koloskopie. Bei Personen ohne Adenome konnte ein solches Muster nicht beobachtet werden.

Auch unabhängig von der ersten Kontroll-Koloskopie, werden erwartungsgemäß deutlich mehr postkoloskopischen Darmkrebsfälle bei Personen mit Schlingenpolypektomie bei Screening-Koloskopie beobachtet, als bei Personen ohne Polypektomie. **Publikation 2** hat sich hierbei auch mit **Forschungsfrage 3** beschäftigt, also wie häufig kolorektale Karzinome nach Screening-Koloskopie auftreten, und welche Unterschiede es in Bezug auf Alter, Geschlecht und Lokalisation gibt. Insgesamt wurde in einem Zeitraum von 10 Jahren eine kumulative Inzidenz von 1,5% bei Personen mit Schlingenpolypektomie und von 0,6% bei Personen ohne Polypektomie beobachtet. Das Auftreten proximaler und distaler Karzinome hing stark vom Alter und Geschlecht bei Screening-Koloskopie ab. Bei Frauen wurde in allen Altersgruppen mehr proximale als distale Karzinome beobachtet, wobei der Anteil proximaler Karzinome mit steigendem Alter größer wurde. Bei Männern hingegen konnten in jüngeren Altersgruppen zunächst ungefähr gleich viele oder sogar mehr distale als proximale Karzinome beobachtet werden, in der ältesten Altersgruppe (75+ Jahre) wurden aber mehr proximale als distale Karzinome beobachtet. Diese hier beobachtete Verschiebung von distal zu proximal mit steigendem Alter wurde auch in anderen Studien beschrieben [4, 5].

Die Ergebnisse zeigen also, dass vermehrt proximale Karzinome nach Koloskopie auftreten und dass es hierbei deutliche Alters- und Geschlechterunterschiede gibt. Hierfür könnte es verschiedene Erklärungen geben. Unter anderem wird diskutiert, ob Koloskopien im proximalen Kolon weniger effektiv sind als im distalen Kolon [3, 11]. Möglicherweise werden proximale Karzinome häufiger übersehen, dies konnte in einer Studie von Zimmermann-Fraedrich et al., welche Daten von

ca. 2.200 Personen mit Tandem-Koloskopie ausgewertet haben, aber nicht bestätigt werden [71]. Ergebnisse aus RCTs gibt es hierzu bisher noch nicht, eine Emulierung eines Target Trials konnte keine Unterschiede in der Effektivität von Koloskopien zur Prävention proximaler vs. distaler kolorektaler Karzinome beobachten [72].

Die Ergebnisse von **Publikation 2** konnten die Verschiebung von distalen zu proximalen Karzinomen nicht nur nach Koloskopie, sondern auch schon bei Baseline beobachten. Bereits zum Zeitpunkt der Screening-Koloskopie traten in höheren Altersgruppen und bei Frauen vermehrt proximale Karzinome auf. Diese Beobachtung unterstützt die These, dass es sich also nicht nur um eine unterschiedliche Effektivität der Screening-Koloskopie zur Prävention proximaler vs. distaler Karzinome handelt, sondern die unterschiedlichen Entstehungswege eine Rolle spielen. Neben dem konventionellen Entstehungsweg (Adenom-Karzinom-Sequenz) entwickeln sich ca. 15-30% der Darmkarzinome aus serratierten („gezackten“) Läsionen [73]. Sessile serratierte Läsionen treten dabei häufig im proximalen Kolon und bei älteren Personen auf [74]. Wie auch bzgl. der Lokalisation, konnte die Studie von Zimmermann-Fraedrich et al. keine höheren Miss-Raten bei sessilen serratierten Adenomen beobachten [71].

Neben den Faktoren auf Patientenebene wie Alter, Geschlecht und Baseline-Befund, gibt es weitere Faktoren mit Einfluss auf das postkoloskopische Darmkrebsrisiko. So konnten einige internationale Studien einen Zusammenhang zwischen der ADR eines Arztes/ einer Ärztin (als Indikator für die Koloskopiequalität) und dem Auftreten von postkoloskopischen Darmkrebs beobachten [52-58]. Ergebnisse aus Deutschland gibt es noch nicht. Aus diesem Grund hat sich **Publikation 3** mit der **Fragestellung 4** beschäftigt, also ob auch in Deutschland eine

Assoziation zwischen dem postkoloskopischen Darmkrebsrisiko und der PDR, als Indikator für die Koloskopiequalität, beobachtet werden kann. In **Publikation 3** wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum und alle Koloskopien eine PDR von 30,9% beobachtet. Ein Viertel der Ärzte hatte ein PDR von 21,9% oder weniger. Dieser Wert wurde verwendet, um Koloskopien bzgl. ihrer Qualität einzuordnen. Personen, welche eine Koloskopie mit niedriger Qualität (ärztliche PDR <21,9%) hatten, erkrankten häufiger an Darmkrebs als Personen welche eine Koloskopie mit hoher Qualität (ärztliche PDR \geq 21,9%) hatten. In einem Zeitraum von 5 Jahren waren es bei Personen mit Schlingenpolypektomie bei Baseline-Koloskopie 69% mehr Darmkrebsfälle (kumulative Inzidenz: 0,9% vs. 0,5%). Bei Personen mit Zangenpolypektomie waren es 87% mehr Darmkrebsfälle (0,6% vs. 0,3%) und bei Personen ohne Polypektomie 48% mehr Darmkrebsfälle (0,3% vs. 0,2%). Die Konfidenzintervalle haben sich in diesem Zeitraum nicht überschritten. Der Zusammenhang zwischen der PDR und dem Auftreten von postkoloskopischen Darmkrebs konnte in **Publikation 3** sowohl für proximale als auch für distale Darmkarzinome beobachtet werden, was vor allem in Anbetracht der Diskussionen um die Effektivität von Koloskopien zur Prävention proximaler Karzinome interessant ist.

Zusammengefasst zeigt **Publikation 3** auch in Deutschland einen Zusammenhang zwischen der PDR und dem postkoloskopischen Darmkrebsrisiko. Die Ergebnisse von **Publikation 3** reihen sich gut in die Beobachtungen von Waldmann et al. und Wieszczy et al. ein, welche schlussfolgern, dass die Qualität bei Entscheidungen zu optimalen Intervallen zwischen zwei Koloskopien berücksichtigt werden sollte [55, 57]. Aktuell findet sich dieser Vorschlag nicht in den Leitlinien wieder [7] und das deutsche Qualitätssicherungsprogramm beinhaltet auch keine Minimalforderung für eine ADR oder PDR [23].

Mit fortschreitenden Technologien sollte in Bezug auf Detektionsraten auch die Verwendung von künstlicher Intelligenz (KI) diskutiert werden. Meta-Analysen von RCTs konnten dabei zeigen, dass die Nutzung von KI die PDR und ADR verbessern kann, dies aber vor allem kleinere Polypen bzw. Adenome betrifft [75-83]. Mit Blick darauf, dass noch unklar ist, ob es eine Obergrenze für Detektionsraten gibt und wo diese liegen würde [53, 54], und dass die Kontroll-Intervalle für kleinere Adenome in den neueren Leitlinien sogar verlängert wurden [7], ist der zusätzlich zu erwartende präventive Nutzen noch nicht abschließend geklärt.

6.2 Eignung der Datenquelle zur Beantwortung der Forschungsfragen

Während Versichertendaten im Gegensatz zu Befragungsdaten einige Vorteile mit sich bringen, z.B. spielt Recall-Bias eine untergeordnete Rolle, bringen sie auch einige Nachteile in Bezug auf Vollständigkeit und Validität. Im Folgenden wird die Eignung von GePaRD zur Beantwortung der Forschungsfragen deshalb kritisch diskutiert.

6.2.1 Koloskopien

Informationen zu Koloskopien in GePaRD sind umfangreich enthalten. Dennoch ist hervorzuheben, dass ambulant stationäre Operationen (§ 115b SGB V), also ambulante Koloskopien im Krankenhaus, nicht enthalten sind. Das ist vor allem dann relevant, wenn Schlussfolgerungen bezüglich einer möglichen Unterversorgung getroffen werden. In 2014 betrug der Anteil der ambulant im Krankenhaus durchgeführten Koloskopien 18% aller diagnostischen Koloskopien [84]. Der Großteil der Kontroll-Koloskopien ist also trotzdem in GePaRD vorhanden. Außerdem ist hervorzuheben, dass die fehlenden 18% auch auf spezielle Fälle zurückzuführen sind, z.B. Risikosituationen in der ambulanten Praxis oder fehlende Expertise bei größeren Polypen [21]. Die ambulant stationären Koloskopien

betreffen also frühe Kontroll-Koloskopien, welche noch der Baseline-Koloskopie zuzuordnen (siehe Kapitel 4.2) sind. Die gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse von **Publikation 1** und der Studie von Hoffmeister et al. [46] spricht außerdem gegen eine große Überschätzung der Unterversorgung.

6.2.2 *Polypen und Polypektomien*

In allen Publikationen dieser kumulativen Dissertation wurde nach Prozedur bei Baseline-Koloskopie als Proxy zum Baseline-Befund stratifiziert. Eine an dieser Stelle hervorzuhebende Schwäche von GePaRD ist, dass keine Informationen zur Histologie enthalten sind. Entsprechend wurde ein Algorithmus angewendet um Personen mit Schlingen- und Zangenpolypektomie und Personen ohne Polypektomie zu identifizieren (siehe Kapitel 4.2). Die Häufigkeiten basierend auf diesem Algorithmus wurden im Rahmen von **Publikation 1** mit den vom Zi berichteten Häufigkeiten verglichen. Während das Zi bei 37% der Personen mit Screening-Koloskopie im Jahr 2014 eine Polypektomie (Schlinge: 16%, Zange: 21%) berichtet hat [85], lag der Anteil in GePaRD im selben Zeitraum bei 35% (Schlinge: 18%, Zange: 17%). Die Häufigkeiten in beiden Datenquellen sind also vergleichbar.

Die Interpretation der Personen mit Zangenpolypektomie und die klinische Bedeutung der Ergebnisse, stellt jedoch einige Schwierigkeiten dar. Während sich hinter den Personen mit Schlingenpolypektomien vermutlich größtenteils Personen mit größeren Adenomen verbergen, welche im Untersuchungszeitraum nach 3-5 Jahren zur Kontroll-Koloskopie wiederkommen sollten [21], kann die Gruppe der Zangenpolypektomierten sowohl Personen mit kleineren Adenomen (Kontroll-Koloskopie nach 5 Jahren [21]), als auch Personen mit hyperplastischen Polypen (Kontroll-Koloskopie nach 10 Jahren [21]) enthalten. Die Gruppe der

Zungenpolypektomierten ist also bezüglich des Darmkrebsrisikos heterogen, weswegen sie in **Publikation 2** im Follow-up ausgeschlossen wurde.

Während zum Untersuchungszeitraum die Leitlinien noch eine Abtragung kleinerer Polypen mittels Zange empfehlen [21], wird in den neueren Leitlinien eine (Kalt-)Schlingenabtragung bei kleineren Polypen empfohlen [22]. Auf die Ergebnisse von **Publikation 1-3** hat dies eher weniger Einfluss da die zum Untersuchungszeitpunkt gültigen Leitlinien herangezogen werden müssen, jedoch ist für zukünftige Analysen zu hinterfragen, ob der Algorithmus in der aktuellen Form weiterhin genutzt werden kann und wie sich die Polypektomie- und Kodierpraktiken in der klinischen Praxis verändern.

6.2.3 Darmkrebs

In **Publikation 2 und 3** wurde die Darmkrebsinzidenz als Endpunkt verwendet. Hier zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen GePaRD und Krebsregisterdaten (ZfKD). Die altersstandardisierte Darmkrebsinzidenz für Männer ≥ 55 Jahre lag im Jahr 2014 in GePaRD bei 213 Darmkrebsfällen pro 100.000 Personen (Frauen: 166 Darmkrebsfälle) und in den ZfKD-Daten im selben Jahr bei 229 Fällen (Frauen: 153 Darmkrebsfälle) (siehe **Publikation 2**). Kleine Unterschiede sind aufgrund von unterschiedlichen soziodemografischen Verteilungen zu erwarten. Auch die Lokalisation war in beiden Datenquellen vergleichbar. Im Jahr 2014 waren 30% der Darmkrebsfälle bei Männern in GePaRD im proximalen Kolon (Frauen: 40%), in den ZfKD-Daten waren es 29% (Frauen: 38%).

Angelehnt an die Definition der WEO [24], wurden alle Darmkarzinome, welche innerhalb von 6 Monaten nach Screening-Koloskopie diagnostiziert wurden, als bei Screening-Koloskopie detektierte Karzinome definiert. In **Publikation 2** wurde bei 1,1% der Personen (Männer: 1,4%, Frauen: 0,8%) Darmkrebs bei der

Screening-Koloskopie detektiert (Beobachtungszeitraum 2006-2017). Dieser Anteil ist vergleichbar mit dem vom Zi berichteten Anteil von 0,8% in 2014 (Männer: 1,1%, Frauen: 0,6%). Eine Einteilung der postkoloskopischen Darmkrebsfälle in Intervallkarzinome und Nicht-Intervallkarzinome entsprechend der Definition der WEO [24] anhand von GePaRD ist nicht möglich, da hierfür der ärztlich empfohlene Zeitpunkt der Kontroll-Koloskopie notwendig ist.

6.2.4 Polypendetektionsrate

Die „European Society of Gastrointestinal Endoscopy“ (ESGE) schlägt in einem Positionspapier verschiedene Indikatoren für Koloskopie-Qualität vor [51]. Während einige dieser Indikatoren mit Versichertendaten nicht abbildbar sind (z.B. die Rückzugszeit, die Rate der Koloskopien mit adäquater Darmreinigung oder die ADR), lässt sich aber eine PDR anhand von Versichertendaten berechnen (siehe Kapitel 4.4). Die ESGE empfiehlt eine PDR von 40% als Minimumstandard [51]. Die Durchschnittliche PDR in **Publikation 3** lag nur bei 31%, das empfohlene Minimum-Standard haben ca. ein Viertel aller Ärzte erreicht. Hier ist jedoch anzumerken, dass möglicherweise nicht alle Polypen, vor allem nicht abgetragene hyperplastische Polypen im Rektum [7], als solche kodiert wurden. **Publikation 3** konnte aber zeigen, dass die PDR basierend auf GePaRD vergleichbar mit der PDR in Polen ist [58]. Dass **Publikation 3** außerdem ähnliche Zusammenhänge zwischen der PDR und dem Auftreten von postkoloskopischem Darmkrebs wie vergleichbare Studien zur ADR [55, 57] aufzeigt, unterstreicht die Eignung von GePaRD, Fragestellungen zur Koloskopie-Qualität in Deutschland anhand der PDR zu beantworten.

6.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse dieser kumulativen Dissertation konnten auf eine Fehlversorgung hinsichtlich Kontroll-Koloskopien in einem Zeitraum von 10 Jahren hinweisen. Werden Kontroll-Koloskopien später als durch Leitlinien empfohlen in Anspruch genommen, so wird auch häufiger ein Polyp oder sogar Darmkrebs detektiert. Die Ergebnisse weisen außerdem darauf hin, dass eine frühere als durch Leitlinien empfohlene Inanspruchnahme möglicherweise keinen zusätzlichen Nutzen hat. Die Ergebnisse konnten außerdem zeigen, dass Personen mit größeren Polypen häufiger an postkoloskopischen Darmkrebs erkranken als Personen ohne Polypen. Es konnte beobachtet werden, dass es hier deutliche Alters- und Geschlechterunterschiede im Auftreten von proximalen vs. distalen Karzinomen gibt. Die beobachtete Verschiebung von distalen zu proximalen Karzinomen mit steigendem Alter ist möglicherweise auf unterschiedliche Entstehungswege zurückzuführen. Über die Patientenfaktoren hinweg kann auch in Deutschland beobachtet werden, dass die Qualität der Koloskopie einen Einfluss auf das postkoloskopische Darmkrebsrisiko hat, und dies unabhängig vom Befund bei der Baseline-Koloskopie und Lokalisation des Darmkrebses. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten die Limitationen von Versichertendaten beachtet werden und die Ergebnisse im Kontext des bereits vorhandenen Forschungsstandes von Primärdatenstudien eingeordnet werden. Trotz der Limitationen zeigt diese kumulative Dissertation eindrücklich, dass sich deutsche Versichertendaten dazu eignen, den aktuellen Forschungsstand zu komplementieren und Lücken zu schließen.

Die Inanspruchnahme des Darmkrebscreenings in Deutschland wird oftmals als gering eingeschätzt [86]. Als Reaktion wurde das bestehende opportunistische

Darmkrebsscreening 2019 in ein organisiertes Darmkrebsscreening überführt [14]. Die Ergebnisse dieser kumulativen Dissertation zeigen aber auch einen potenziellen Verbesserungsbedarf in der Versorgung von Personen, die sich für die Inanspruchnahme einer Koloskopie entscheiden. Dies betrifft zum einen die Einhaltung der Leitlinien bezüglich der Kontroll-Intervalle nach Koloskopie, aber auch die generelle Qualitätsverbesserung von Koloskopien in Deutschland. Die Abhängigkeit des Darmkrebsrisikos von der Qualität der Koloskopie öffnet außerdem Diskussionen über die Berücksichtigung dieses Faktors bei Entscheidungen über optimale Kontroll-Intervalle.

Es ergeben sich weitere relevante Forschungsthemen, welche den Rahmen dieser kumulativen Dissertation überschritten hätten. Dies betrifft zum Beispiel die Konsequenzen der Überversorgungen in Bezug auf potentiell vermeidbare Komplikationen. Deutsche Versichertendaten bieten darüber hinaus auch ein großes Potential für interventionelle Fragestellungen. Sie könnten genutzt werden, um Personen mit besonders hohem Risiko von postkoloskopischen Darmkrebs zu identifizieren und zu einer Kontroll-Koloskopie wieder einzuladen. Der Nutzen solcher Interventionen könnte anhand von Versichertendaten untersucht werden. Deutsche Versichertendaten können auch genutzt werden, um Target Trials zu emulieren, wenn Interventionen nicht umsetzbar, oder unethisch wären. Zum Beispiel wenn das Darmkrebsrisiko nach Screening-Koloskopien mit hoher oder niedriger Qualität mit dem Risiko von Personen ohne Screening-Koloskopie verglichen werden soll. Zusammengefasst konnte diese kumulative Dissertation Verbesserungspotential in der Versorgung von Personen mit Koloskopie in Deutschland aufzeigen und dabei wichtige Vorarbeit für weitere spannende und relevante Forschungsfragen leisten.

7 Referenzen

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018. 68(6): p. 394-424.
2. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe*. Berlin. 2021.
3. Cardoso, R., et al., *Inzidenz und Mortalität proximaler und distaler kolorektaler Karzinome in Deutschland*. Deutsches Ärzteblatt International, 2021. 118(16): p. 281-7.
4. Holme, Ø., et al., *Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials*. BMJ, 2017. 356: i6673.
5. Iida, Y., et al., *Proximal shift of colorectal cancer along with aging*. Clinical Colorectal Cancer, 2014. 13(4): p. 213-8.
6. Winawer, S.J., *Natural history of colorectal cancer*. The American Journal of Medicine, 1999. 106(1): p. 3-6.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF Registrierungsnummer: 021/0070L, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [17.10.2019]*. 2019.
8. Elmunzer, B.J., et al., *Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. PLOS medicine, 2012. 9(12): e1001352.
9. Bretthauer, M., et al., *Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death*. New England Journal of Medicine, 2022. 387(17): p. 1547-1556.
10. Brenner, H., et al., *Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study*. Annals of Internal Medicine, 2011. 154(1): p. 22-30.
11. Guo, F., et al., *Strong reduction of colorectal cancer incidence and mortality after screening colonoscopy: Prospective cohort study from Germany*. The American journal of gastroenterology, 2021. 116(5): p. 967-975.
12. Nishihara, R., et al., *Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy*. The New England Journal of Medicine, 2013. 369(12): p. 1095-1105.
13. Bundesministerium für Gesundheit, *Bekanntmachung [1540A] des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinien)*. 2002.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme. Stand: 1. Januar 2020*.
15. Kretschmann, J., et al., *Früherkennungskoloskopie. Jahresbericht 2019*. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. 2021.
16. Click, B., et al., *Association of colonoscopy adenoma findings with long-term colorectal cancer incidence*. Journal of the American Medical Association, 2018. 319(19): p. 2021-2031.

17. Holme, Ø., et al., *Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps*. Gut, 2015. 64(6): p. 929-936.
18. He, X., et al., *Long-term risk of colorectal cancer after removal of conventional adenomas and serrated polyps*. Gastroenterology, 2020. 158(4): p. 852-861.
19. Lee, J.K., et al., *Long-term risk of colorectal cancer and related death after adenoma removal in a large, community-based population*. Gastroenterology, 2020. 158(4): p. 884-894.
20. Wieszczy, P., et al., *Colorectal cancer incidence and mortality after removal of adenomas during screening colonoscopies*. Gastroenterology, 2020. 158(4): p. 875-883.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-0070L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [17.10.2019]*. 2013.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, AWMF Registrierungsnummer: 021/0070L, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [17.10.2019]*. 2017.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), *Voraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von koloskopischen Leistungen (Qualitätssicherungsvereinbarung zur Koloskopie) vom 16. Mai 2012*. 2020.
24. Rutter, M.D., et al., *World Endoscopy Organization consensus statements on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer*. Gastroenterology, 2018. 155(3): p. 909-925.
25. Pohl, H., et al., *Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study*. Gastroenterology, 2013. 144(1): p. 74-80.
26. Zhao, S., et al., *Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis*. Gastroenterology, 2019. 156(6): p. 1661-1674.
27. Arain, M.A., et al., *CIMP Status of interval colon cancers: Another piece to the puzzle*. Official journal of the American College of Gastroenterology, 2010. 105(5): p. 1189-1195.
28. Sawhney, M.S., et al., *Microsatellite instability in interval colon cancers*. Gastroenterology, 2006. 131(6): p. 1700-1705.
29. Beaton, D., I. Beintaris, and M.D. Rutter, *Utilization and reproducibility of World Endoscopy Organization post-colonoscopy colorectal cancer algorithms: retrospective analysis*. Endoscopy, 2021.
30. Anderson, R., N.E. Burr, and R. Valori, *Causes of post-colonoscopy colorectal cancers based on world endoscopy organization system of analysis*. Gastroenterology, 2020. 158(5): p. 1287-1299.
31. Cardoso, R., et al., *Colonoscopy and sigmoidoscopy use among the average-risk population for colorectal cancer: A systematic review and trend analysis*. Cancer Prevention Research, 2019. 12(9): p. 617-630.
32. Chen, C., et al., *Colonoscopy and sigmoidoscopy use among older adults in different countries: a systematic review*. Preventive Medicine, 2017. 103: p. 33-42.
33. Stock, C., U. Haug, and H. Brenner, *Population-based prevalence estimates of history of colonoscopy or sigmoidoscopy: review and analysis of recent trends*. Gastrointestinal endoscopy, 2010. 71(2): p. 366-381.

34. Cooper, G.S., et al., *Use of colonoscopy for polyp surveillance in Medicare beneficiaries*. *Cancer*, 2013. 119(10): p. 1800-1807.
35. Goodwin, J.S., et al., *Overuse of screening colonoscopy in the Medicare population*. *Archives of internal medicine*, 2011. 171(15): p. 1335-1343.
36. Kruse, G.R., et al., *Overuse of colonoscopy for colorectal cancer screening and surveillance*. *Journal of General Internal Medicine*, 2015. 30(3): p. 277-283.
37. Murphy, C.C., et al., *Underuse and overuse of colonoscopy for repeat screening and surveillance in the veterans health administration*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016. 14(3): p. 436-444.
38. Schoen, R.E., et al., *Utilization of surveillance colonoscopy in community practice*. *Gastroenterology*, 2010. 138(1): p. 73-81.
39. Laiyemo, A.O., et al., *Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2009. 7(5): p. 562-567.
40. Lansdorp-Vogelaar, I., et al., *Utilization of surveillance after polypectomy in the medicare population – a cohort study*. *PLOS ONE*, 2014. 9(11): e110937.
41. Hol, L., et al., *Repeat colonoscopy after a colonoscopy with a negative result in Ontario: a population-based cohort study*. *CMAJ open*, 2015. 3(2): p. E244-E250.
42. Bunjo, Z., et al., *Surveillance colonoscopies frequently booked earlier than the National Health and Medical Research Council guidelines: findings of a single centre audit*. *ANZ Journal of Surgery*, 2019. 89(3): p. E61-E65.
43. Stock, C., et al., *Performance of additional colonoscopies and yield of neoplasms within 3 years after screening colonoscopy: a historical cohort study*. *Endoscopy*, 2013. 45(07): p. 537-546.
44. Stock, C., et al., *Inter-physician variation in follow-up colonoscopies after screening colonoscopy*. *PLOS ONE*, 2013. 8(7): e69312.
45. Stock, C., et al., *Adherence to physician recommendations for surveillance in opportunistic colorectal cancer screening: the necessity of organized surveillance*. *PLOS ONE*, 2013. 8(12): e82676
46. Hoffmeister, M., et al., *Utilization and determinants of follow-up colonoscopies within 6 years after screening colonoscopy: Prospective cohort study*. *International Journal of Cancer*, 2019. 144(2): p. 402-410.
47. Amonkar, M.M., et al., *Surveillance patterns and polyp recurrence following diagnosis and excision of colorectal polyps in a medicare population*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2005. 14(2): p. 417-21.
48. Pinsky, P.F., et al., *The yield of surveillance colonoscopy by adenoma history and time to examination*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2009. 7(1): p. 86-92.
49. Heisser, T., et al., *Outcomes at follow-up of negative colonoscopy in average risk population: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2019. 367: l6109
50. Cross, A.J., et al., *Colonoscopy surveillance following adenoma removal to reduce the risk of colorectal cancer: a retrospective cohort study*. *Health Technology Assessment*, 2022. 26(26): p. 1-156.
51. Kaminski, M.F., et al., *Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative*. *Endoscopy*, 2017. 49(4): p. 378-397.

52. Rogal, S.S., P.F. Pinsky, and R.E. Schoen, *Relationship between detection of adenomas by flexible sigmoidoscopy and interval distal colorectal cancer*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013. 11(1): p. 73-78.
53. Corley, D.A., et al., *Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death*. *New England Journal of Medicine*, 2014. 370(14): p. 1298-1306.
54. Kaminski, M.F., et al., *Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2010. 362(19): p. 1795-1803.
55. Waldmann, E., et al., *Interval cancer after colonoscopy in the Austrian National Screening Programme: influence of physician and patient factors*. *Gut*, 2020.
56. Lam, A.Y., et al., *Association between improved adenoma detection rates and interval colorectal cancer rates after a quality improvement program*. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2020. 92(2): p. 355-364.
57. Wieszczy, P., et al., *Colonoscopist performance and colorectal cancer risk after adenoma removal to stratify surveillance: Two nationwide observational studies*. *Gastroenterology*, 2021. 160(4): p. 1067-1074.
58. Wieszczy, P., et al., *Comparison of Quality Measures for Detection of Neoplasia at Screening Colonoscopy*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2022.
59. Brenner, H., C. Stock, and M. Hoffmeister, *Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies*. *BMJ*, 2014. 348: g2467.
60. Hornschuch, M., S. Schwarz, and U. Haug, *10-year prevalence of diagnostic and screening colonoscopy use in Germany: a claims data analysis*. *European Journal of Cancer Prevention*, 2022.
61. Day, L.W., et al., *Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis*. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2011. 74(4): p. 885-896.
62. Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology - BIPS GmbH, *The German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD)*. <https://www.bips-institut.de/en/research/research-infrastructures/gepard.html> [03.09.2020].
63. Pigeot, I. and W. Ahrens, *Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany: methodological potential, scientific value and practical limitations*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2008. 17(3): p. 215-23.
64. Haug, U. and T. Schink, *German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD)*, in *Databases for Pharmacoepidemiological Research*, M. Sturkenboom and T. Schink, Editors. 2021, Springer Cham: Schweiz. p. 119-124.
65. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *OPS. Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)*. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/OPS-ICHI/OPS/_node.html [27.04.2022]. 2022.
66. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *ICD-10-GM. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification*. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html [27.04.2022]. 2022.
67. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. <https://www.kbv.de/html/ebm.php> [27.04.2022]. 2022.

68. Pox, C.P., et al., *Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer*. *Gastroenterology*, 2012. 142(7): p. 1460-1467.
69. Neubauer, G. and C. Minartz, *Kosten und Nutzen der Darmkrebsprävention*. *Der Onkologe*, 2010. 16(10): p. 981-991.
70. Schneider, R., et al., *Gesundheitsökonomische Analyse der Vorsorgekoloskopie bei sporadischem, familiärem und hereditärem Darmkrebs*. *Coloproctology*, 2019. 41(6): p. 429-436.
71. Zimmermann-Fraedrich, K., et al., *Right-sided location not associated with missed colorectal adenomas in an individual-level reanalysis of tandem colonoscopy studies*. *Gastroenterology*, 2019. 157(3): p. 660-671.
72. Braitmaier, M., et al., *Screening colonoscopy similarly prevented distal and proximal colorectal cancer; A prospective study among 55-69-year-olds*. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2022. 149: p. 118-126.
73. East, J.E., et al., *British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum*. *Gut*, 2017. 66(7): p. 1181-1196.
74. Meester, R.G.S., et al., *Prevalence and Clinical Features of Sessile Serrated Polyps: A Systematic Review*. *Gastroenterology*, 2020. 159(1): p. 105-118.
75. Ashat, M., et al., *Impact of real-time use of artificial intelligence in improving adenoma detection during colonoscopy: A systematic review and meta-analysis*. *Endoscopy International Open*, 2021. 09(04): p. E513-E521.
76. Aziz, M., et al., *The impact of deep convolutional neural network-based artificial intelligence on colonoscopy outcomes: A systematic review with meta-analysis*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020. 35(10): p. 1676-1683.
77. Aziz, M., et al., *Comparison of artificial intelligence with other interventions to improve adenoma detection rate for colonoscopy: A network meta-analysis*. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2022.
78. Barua, I., et al., *Artificial intelligence for polyp detection during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis*. *Endoscopy*, 2020. 53(03): p. 277-284.
79. Deliwala, S.S., et al., *Artificial intelligence (AI) real-time detection vs. routine colonoscopy for colorectal neoplasia: a meta-analysis and trial sequential analysis*. *International Journal of Colorectal Disease*, 2021. 36(11): p. 2291-2303.
80. Hassan, C., et al., *Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis*. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2021. 93(1): p. 77-85.
81. Huang, D., et al., *Effect of artificial intelligence-aided colonoscopy for adenoma and polyp detection: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Int J Colorectal Dis*, 2022. 37(3): p. 495-506.
82. Li, J., et al., *Artificial intelligence can increase the detection rate of colorectal polyps and adenomas: a systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2021. 33(8): p. 1041-1048.
83. Zhang, Y., et al., *Artificial intelligence-aided colonoscopy for polyp detection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 2021. 31(10): p. 1143-1149.
84. Friedrich, J. and H. Tillmanns, *Ambulante Operationen im Krankenhaus, in Krankenhausreport 2016. Schwerpunkt: Ambulant im Krankenhaus*, J. Klauber, et al., Editors. 2016, Schattauer: Stuttgart. p. 127-147.

85. Altenhofen, L., *Projekt Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland, Berichtszeitraum 2014. 12. Jahresbericht, Version 2. Berlin/ Köln: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. 2016.*
86. Steffen, A., et al., *Inanspruchnahme der Darmkrebsfrüherkennung in den Jahren 2009 bis 2018: eine Bestandsaufnahme auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi): Berlin, Germany, 2020.*

8 Anhang

8.1 Hinweis über Kürzung gegenüber der begutachteten Version entsprechend Promotionsordnung § 12 (2)

Aus urheberrechtlichen Gründen sind die Publikationen 1-3 in der veröffentlichten Version dieser Arbeit nicht im Anhang enthalten (Kapitel 8.1-8.3 der begutachteten Version). Die veröffentlichten Publikationen können den Websites der jeweiligen Fachzeitschriften entnommen werden:

- Publikation 1: Schwarz S, Schäfer W, Horenkamp-Sonntag D, Liebentraut J, Haug U. Follow-up of 3 million persons undergoing colonoscopy in Germany: Utilization of repeat colonoscopies and polypectomies within 10 years. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2021;12(1):e00279. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000279
- Publikation 2: Schwarz S, Hornschuch M, Pox C, Haug U. Colorectal cancer after screening colonoscopy: 10-year incidence by site and detection rate at first repeat colonoscopy. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2023;14(1):e00535. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000535
- Publikation 3: Schwarz S, Hornschuch M, Pox C, Haug U. Polyp detection rate and cumulative incidence of post-colonoscopy colorectal cancer in Germany. *International Journal of Cancer*. 2023;152(8):1547-1555. DOI: 10.1002/ijc.34375

8.2 Erklärung über den Eigenanteil

Arbeitsschritt	Eigenanteil ¹		
	Publikation 1	Publikation 2	Publikation 3
Theoretische Konzeption (inklusive Fragestellung)	gleichwertig	überwiegend	überwiegend
Literaturrecherche	überwiegend	vollständig	vollständig
Studienplanung	überwiegend	überwiegend	überwiegend
Datenmanagement	gleichwertig	überwiegend	überwiegend
Datenauswertung ²	überwiegend	vollständig	vollständig
Diskussion und Interpretation	überwiegend	überwiegend	überwiegend
Manuskripterstellung ³	vollständig	vollständig	vollständig
Revision ³	vollständig	vollständig	vollständig

¹ Entsprechend den "Empfehlungen für eine formale Gestaltung der Dissertation" (Stand: 11.12.2018). Wobei Datenerhebung durch Datenmanagement ersetzt wurde, da die durchgeführten Studien auf Sekundärdaten basieren. Die Quantifizierung der Eigenanteile erfolgt in vollständig (alle Arbeitsschritte im regelmäßigen Austausch mit Kollegen), überwiegend (die Mehrheit der Arbeitsschritte eigenständig), gleichwertig (zu gleichen Teilen von Doktorand und Koautor(en)).

² Erstprogrammierung und Koordination der Doppelprogrammierung.

³ Erste Version und anschließende Einarbeitung von Kommentaren und Änderungsvorschlägen von Koautoren.

8.3 Versicherung an Eides Statt

Ich, Sarina Schwarz, wohnhaft [REDACTED] Bremen,

versichere an Eides Statt durch meine Unterschrift, dass ich die vorstehende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, meine Eigenleistung und Beiträge der Koautorinnen und Koautoren im Falle einer kumulativen Dissertation entsprechend richtig ausgewiesen habe.

Ich versichere an Eides Statt, dass ich alle Stellen, die ich wörtlich dem Sinne nach aus Veröffentlichungen entnommen habe, als solche kenntlich gemacht habe, mich auch keiner anderen als der angegebenen Literatur oder sonstiger Hilfsmittel bedient habe.

Ich versichere an Eides Statt, dass ich die vorgenannten Angaben nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe und dass die Angaben der Wahrheit entsprechen und ich nichts verschwiegen habe.

Die Strafbarkeit einer falschen eidesstattlichen Versicherung ist mir bekannt, namentlich die Strafandrohung gemäß § 156 StGB bis zu drei Jahren Freiheitsstrafe oder Geldstrafe bei vorsätzlicher Begehung der Tat bzw. gemäß § 161 Absatz 1 StGB bis zu einem Jahr Freiheitsstrafe oder Geldstrafe bei fahrlässiger Begehung.

Bremen, 31.03.2023