

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Interdisziplinäre Endoskopie

Prof. Dr. Thomas Rösch

Kapsel-Endoskopie nach inkompletter Koloskopie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marc Bota
aus Krappitz

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.11.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Johannes Kluwe

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Thomas Rösch

Teile der Arbeit wurden im World Journal of Gastroenterology (WJG) veröffentlicht

PillCamColon2 after incomplete colonoscopy - A prospective multicentre study.
Baltes P., Bota M., Albert J., Philipper M., Hörster HG., Hagenmüller F., Steinbrück I., Jakobs R., Bechtler M., Hartmann D., Neuhaus H., Charton JP., Mayershofer R., Hohn H., Rösch T., Groth S., Nowak T, Wohlmuth P., Keuchel M.

World J Gastroenterol. 2018 Aug 21;24(31):3556-3566.
doi: 10.3748/wjg.v24.i31.3556

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	6
1.1	DAS KOLOREKTALE KARZINOM	6
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE	6
1.1.2	ÄTIOLOGIE	6
1.1.3	HISTOLOGIE	7
1.1.4	PATHOGENESE	8
1.1.5	LOKALISATION	8
1.1.6	SYMPTOME	9
1.2	DARMKREBSVORSORGE	10
1.2.1	LEBENSGEWOHNHEITEN	10
1.2.2	ERNÄHRUNGSEMPFEHLUNGEN	11
1.2.3	MEDIKAMENTÖSE PRIMÄR- UND SEKUNDÄRPROPHYLAXE	12
1.2.4	SCREENINGMETHODEN UND VORSORGENUNTERSUCHUNGEN	13
1.3	CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMKERKRANKUNGEN	18
1.4	INKOMPLETTE KOLOSKOPIE	19
1.5	ZIELSETZUNGEN UND FRAGESTELLUNGEN	20
2	<u>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</u>	21
2.1	STUDIENDESIGN	21
2.2	VERWENDETE INSTRUMENTE UND SOFTWARE	22
2.2.1	KAPSEL	22
2.2.2	DATENREKORDER	23
2.2.3	AUSWERTUNGSSOFTWARE	24
2.2.4	ECHTZEITBETRACHTUNGSSYSTEM	24
2.3	PATIENTENKOLLEKTIV	25
2.4	STUDIENPROTOKOLL	28
2.5	ENDPUNKTE DER STUDIE	34
2.5.1	PRIMÄRER ENDPUNKT	34
2.5.2	SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	34
2.6	STATISTIK	34
3	<u>ERGEBNISSE</u>	35
3.1	FLEXIBLE KOLOSKOPIE	35
3.2	KOLON KAPSEL-ENDOSKOPIE (CCE)	36
3.2.1	PRIMÄRER ENDPUNKT: KOMPLEMENTIERUNG DER INKOMPLETTEN KOLOSKOPIE.	36

3.2.2	SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	38
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>42</u>
4.1	ILEO-KOLOSKOPIE	42
4.2	INKOMPLETTE KOLOSKOPIE	42
4.3	KOLON-KAPSELENDOSKOPIE (CCE)	43
4.4	CCE UND DARMLAVAGE	44
4.5	DEVICE UNTERSTÜTZTE KOLOSKOPIE	48
4.6	CCE UND KÜNSTLICHE INTELLIGENZ (KI)	48
4.7	CCE UND KAPPENASSISTIERTER KOLOSKOPIE	49
4.8	CCE UND RADIOLOGISCHE BILDGEBENDE VERFAHREN	50
4.9	CCE UND M. CROHN	51
4.10	CCE UND COLITIS ULCEROSA	53
4.11	CCE UND OBERER GASTROINTESTINALTRAKT	53
4.12	METHODISCHE SCHWACHPUNKTE	54
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>56</u>
6	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>58</u>
7	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>60</u>
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>61</u>
9	<u>ANHANG</u>	<u>82</u>
10	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>84</u>
11	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>85</u>
12	<u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u>	<u>86</u>

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen in Deutschland. Bei den Männern steht es nach dem Prostata- und Bronchialkarzinom an dritter, bei Frauen nach dem Mammakarzinom an zweiter Stelle aller Tumorerkrankungen.

Dabei ist die Zahl der Neuerkrankung seit Jahren rückläufig. Sind 2006 noch 68740 Menschen in Deutschland erkrankt (36200 Männer und 32440 Frauen), waren es 2012 60580 Patienten (Männer 33370, Frauen 27210). Das bedeutet einen Rückgang von 11,9% (Männer 7,8%, Frauen 11,9%).

Trotz rückläufiger Tendenz bleibt die Sterblichkeit hoch, 2012 sind 25972 Menschen in Deutschland am kolorektalen Karzinom verstorben (Robert Koch Institut 2015). Im Laufe ihres Lebens erkranken einer von 14 Männern und eine von 18 Frauen am kolorektalen Karzinom und einer von 32 Männern sowie eine von 39 Frauen versterben daran. 50% aller Patienten sind bei Diagnosestellung über 70 und 10% unter 55 Jahre alt. Ca. 7-9% der Erkrankungen werden vor dem 50 Lebensjahr diagnostiziert (Robert Koch Institut 2015).

1.1.2 Ätiologie

Das Auftreten des kolorektalen Karzinoms wird sowohl von beeinflussbaren als auch von deterministischen Faktoren begünstigt.

Adipositas, insbesondere in der viszeralen Form, birgt ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung mit dem kolorektalen Karzinom. Das Risiko steigt ab einem BMI von 25 kg/m² linear an und ist bei Männern stärker ausgeprägt. Bei der viszeralen Adipositas ist das Risiko zweifach erhöht (Giovannucci, 2003, Fu et al., 2012, Ning et al., 2010). Der inhalative Tabakkonsum geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko sowohl für Kolonadenome als auch –karzinome einher (Fu et al., 2012, Botteri et al., 2008, Gong et al., 2012, Leufkens et al., 2011). Die Ernährung hat auch einen Einfluss auf das Auftreten der kolorektalen Karzinome. Obwohl in der Populärpresse ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und dem Auftreten von Darmkrebs publiziert wurde,

ist die Datenlage diesbezüglich nicht eindeutig. Eine Metaanalyse von 2011 stellte einen klaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten des kolorektalen Karzinoms und dem Verzehr von rotem und verarbeiteten Fleisch fest (Chan et al., 2011), eine weitere Metaanalyse konnte zwar eine Assoziation feststellen, es fehlte jedoch der Nachweis eines klaren Dosis-Wirkungs-Effektes sowie einer zeitabhängigen Evidenz (Alexander et al., 2015). Eine faserreiche Kost mit hohem Obst- und Gemüsegehalt scheint einen protektiven Effekt zu haben (Miller et al., 2010). Alkoholkonsum ist ein weiterer Risikofaktor für das Entstehen von Darmkrebs, wobei insbesondere hoher Konsum sich negativ auf das Risiko auswirkt. (Cai et al., 2014, Cho et al., 2004, Moskal et al., 2007).

Zu den nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren gehören verschiedene genetische Prädispositionen. Hier sind die Polyposis-Syndrome zu nennen, die für etwa 1% aller Dickdarmkrebsfälle verantwortlich sind (Aretz, 2010, Schulmann et al., 2007). Die häufigste Form, die klassische familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), ist genetisch zwar weitreichend untersucht, bei weiteren selteneren Formen ist das Verständnis der Erkrankung erst am Anfang. Bei den hereditären Syndromen ohne Polyposis ist in erster Linie das Lynch-Syndrom zu nennen, welches aufgrund eines Defektes der Basenmismatch-Reparatur zu einer deutlich verkürzten Adenom-Karzinom-Sequenz führt. Die betroffenen Patienten erkranken nicht nur häufiger, sondern auch jünger an malignen Tumoren (Aretz, 2010). Von den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen stellt die Colitis ulcerosa eine Risikoerkrankung dar. Betrifft die Colitis das gesamte Colon, ist das Risiko bis zu 32fach erhöht (Laugesen and Tottrup, 2014, Rogler, 2014, Yashiro, 2014).

1.1.3 Histologie

Histologisch handelt es sich bei den meisten kolorektalen Karzinomen (ca. 95%) um Adenokarzinome. Von diesen sind wiederum ca. 10% muzinöse Adenokarzinome. Weitere Tumoren sind Karzinoide, Lymphome, neuroendokrine Karzinome, Sarkome und Plattenepithelkarzinome.

1.1.4 Pathogenese

Die meisten kolorektalen Karzinome entstehen aus Adenomen. Im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz kommt es zu akkumulativen Veränderungen von Pro-Onkogenen, Tumorsuppressorgenen oder Veränderungen bzw. Verlusten von Tumorsuppressorproteinen. Zunächst entstehen intraepitheliale Dysplasien, welche gering- oder hochgradig ausfallen können. Die hochgradige intraepitheliale Dysplasie stellt eine direkte Vorstufe des Karzinoms dar. Die Karzinogenese kann sich über mehr als 10 Jahre hinziehen.

Aufgrund von molekulargenetischen Befunden wurden in den vergangenen Jahren weitere Wege der Karzinogenese entdeckt. Der serratierte Karzinogeneseweg betrifft die sessilen serratierten Adenome (SSA). Hier werden Apoptosemechanismen ineffektiv. Dieser Karzinogeneseweg scheint schneller abzufließen, so dass er mittlerweile als eine häufige Ursache für die Intervallkarzinome gesehen wird. Beide Adenom-Karzinom-Sequenzen können auch nebeneinander gemischt ablaufen (Schmiegel et al., 2017).

Morphologisch können Adenome als Polypen erscheinen, welche in das Kolonlumen wachsen oder als nicht-polypös, die flach oder eingesenkt erscheinen. Faktoren für das Entartungsrisiko eines Adenoms sind (Kullmann, 2011, Lanza et al., 2011)

- Größe: Adenome ab einer Größe von zwei Zentimetern weisen in der Hälfte der Fälle hochgradige Neoplasien oder sogar Karzinome auf.
- Histologie: Bei tubulären Adenomen liegt das Entartungsrisiko unter 5%, steigt bei tubulo-villösen Adenomen auf bis zu 20% und liegt bei villösen Adenomen bei ca. 38%. Das traditionelle serratierte Adenom gilt als präkanzeröse Läsion, wobei hier das Entartungsrisiko auch vom Kolonabschnitt abhängt (Tannapfel et al., 2010, Rex et al., 2012).

1.1.5 Lokalisation

Die meisten kolorektalen Karzinome entstehen im distalen Anteil des Kolons, davon entfallen ca. 54% auf das Rektum (29% der gesamten kolorektalen Karzinome), den rekto-sigmoidalen Übergang (18%) und Kolon sigmoideum (18%). Das rechtsseitige Kolon ist in ca. 20% betroffen, hierum vor allem das Zökum (13%). Karzinome des Kolon transversum (4%), Flexura lienalis (2%)

und des Kolon descendens (2%) sind verhältnismäßig selten (Schmoll H.-J., 2007).

In den vergangenen Jahren ist eine Zunahme der rechtsseitigen Kolonkarzinome beobachtet worden. Insbesondere in Nordamerika ließ sich ein sogenannter Rechts-Shift verzeichnen (Saltzstein and Behling, 2007), aber auch in Japan wurde ein deutlicher Shift nach rechts beobachtet (Toyoda et al., 2009). Frauen sind stärker von dem Rechts-Shift betroffen. Ursächlich hierfür werden eine sich verändernde Altersstruktur in der Gesellschaft sowie eine Veränderung der Ernährungsgewohnheiten angenommen. Als weitere Ursache wird die in Asien und Nordamerika weit verbreitete Sigmoidoskopie genannt, bei der präkanzeröse Läsionen abgetragen werden. Allerdings wird der Rechts-Shift auch in Ländern (Türkei, Iran) beobachtet, in denen eine Sigmoidoskopie nicht, noch nicht seit Langem oder nicht großflächig genug eingesetzt wird, um diesen Effekt zu bewirken (Kashfi et al., 2015, Seydaoglu et al., 2013).

1.1.6 Symptome

Das kolorektale Karzinom wird typischerweise auf drei verschiedene Arten diagnostiziert.

- Bei asymptomatischen Patienten im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung
- Bei symptomatischen Patienten
- In Notfallsituationen wie akutem Abdomen, Obstruktionsileus oder intestinaler Blutung

Typische Symptome der kolorektalen Karzinome sind abdominelle Schmerzen, Hämatochezie, neu aufgetretene Eisenmangelanämie, Stuhlunregelmäßigkeiten und Gewichtsverlust. Ebenfalls können Zeichen einer intestinalen Obstruktion mit Übelkeit, Erbrechen bis hin zum akuten Abdomen auftreten. Insbesondere bei der Kombination der Symptome muss ein Karzinom in Betracht gezogen werden (Speights et al., 1991, Hamilton et al., 2005, Majumdar et al., 1999).

In den Frühstadien sind die Patienten größtenteils symptomfrei. Obwohl der Anteil an symptomfreien Patienten bei denen im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen das Karzinom entdeckt wird, zunimmt, werden die meisten Karzinome

(70-90%) nach Symptombeginn diagnostiziert (Moreno et al., 2016, Moiel and Thompson, 2011). Erwartungsgemäß sind die Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den symptomatischen Patienten weiter fortgeschritten als bei den asymptomatischen.

1.2 Darmkrebsvorsorge

Die Darmkrebsvorsorge beinhaltet vor allem die Stuhluntersuchung auf okkultes Blut und die Vorsorgedarmspiegelung. Aber auch nicht-medizinische präventive Maßnahmen können das Risiko, am kolorektalen Karzinom zu erkranken reduzieren.

Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gibt federführend eine detaillierte S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Behandlung des kolorektalen Karzinoms heraus, welche zuletzt 2019 aktualisiert wurde (Schmiegel et al., 2017). Dort werden auch Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten, Ernährung und Risikoreduktion genannt.

Die Risiken sind im Abschnitt Ätiologie genannt, die Empfehlungen werden im folgenden Abschnitt gesondert zusammengefasst.

1.2.1 Lebensgewohnheiten

Rauchen ist mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Kolonadenomen und -karzinomen assoziiert. Daneben ist es bekanntermaßen der Hauptrisikofaktor für das Entstehen von Bronchialkarzinomen und einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten. Eine Nikotinkarenz wird daher der gesamten Bevölkerung empfohlen (Fu et al., 2012, Botteri et al., 2008, Gong et al., 2012, Leufkens et al., 2011).

Weiterhin wird eine regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen. Menschen mit einem höheren körperlichen Aktivitätsgrad erleiden seltener kolorektale Adenome, die Risikoreduktion wird in mehreren Studien mit bis zu 24% beschrieben (Schmiegel et al., 2017, Wolin et al., 2009, Wolin et al., 2011, Friedenreich et al., 2006).

Bei starkem Übergewicht ist eine Gewichtsreduktion anzustreben. Insbesondere Männer mit einer stammbetonten Adipositas können ihr Erkrankungsrisiko durch eine Gewichtsabnahme reduzieren (Giovannucci, 2003, Ning et al., 2010).

1.2.2 Ernährungsempfehlungen

Es scheint einen Zusammenhang zwischen einer „gesunden“ und einer eher „ungesünderen“ Ernährungsweise und dem Auftreten von kolorektalen Tumoren zu geben (Schmiegel et al., 2017). Eine ballaststoff- und faserreiche Kost scheint ebenso wie eine regelmäßige Obst- und Gemüseaufnahme einen protektiven Effekt zu haben (Tantamango et al., 2011, Miller et al., 2010, Slattery et al., 1998, Terry et al., 2001, Kim and Mason, 1996). Hier gilt es zu bedenken, dass keine dieser Studien eine Interventionsstudie ist, die Zusammenhänge also allenfalls eine Assoziation bedeuteten können. Ähnlich verhält es sich mit dem postulierten Zusammenhang mit dem Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch. Dieser scheint das Risiko kolorektaler Tumore zu erhöhen, der Beweis eines Dosis-Wirkungs-Effektes steht aber aus (Chan et al., 2011, Alexander et al., 2015). Vegetarische Ernährung scheint ebenfalls einen protektiven Effekt zu haben, insbesondere wenn diese um Fisch erweitert wird (Pesco-Vegetarier)(Orlich et al., 2015). Auch eine folsäure- und kalziumreiche Ernährung soll einen protektiven Effekt haben. Hier bleibt jedoch unklar, ob der Effekt auf die beiden Substanzen zurückzuführen ist, oder ob eine folsäure- und kalziumreiche Kost nicht auch die o.g. positiven Eigenschaften beinhaltet. Eine präventive Substitution von Kalzium und Folsäure kann allerdings nach aktuellem Kenntnisstand bislang noch nicht empfohlen werden (Schmiegel et al., 2017).

Alkoholkonsum steigert das Risiko für multiple maligne Erkrankungen. Regelmäßiger Alkoholkonsum steigert das Risiko für das kolorektale Karzinome, wobei insbesondere hoher Konsum riskant ist (Cai et al., 2014, Cho et al., 2004, Moskal et al., 2007). Bereits die Aufnahme von 100g Alkohol pro Woche geht mit einem Anstieg des kolorektalen Karzinoms um 15% einher (Cho et al., 2004). Die Reduktion des Alkoholkonsums kann somit einen weiteren Beitrag zur Risikosenkung beitragen.

Kaffeekonsum wurde mit einem gesteigerten Risiko einer Darmkrebserkrankung verbunden. In den vergangenen Jahren wurde in mehreren Studien ein gegenteiliger, protektiver Effekt beschrieben (Giovannucci, 1998, Sinha et al., 2012, Schmit et al., 2016). Aktuell ist die Datenlage nicht eindeutig, auf moderaten Kaffeekonsum muss präventiv nicht verzichtet werden.

Weitere diätetische Maßnahmen wurden wiederholt untersucht und diskutiert. Protektive Effekte werden mit einer gesteigerten Magnesium- und Vitamin D-Einnahme sowie vermehrtem Knoblauchverzehr assoziiert. Trotz kleiner Studien ist die Datenlage bislang nicht aussagekräftig, entsprechend können hierzu keine Handlungsempfehlungen abgegeben werden. Die DGVS empfiehlt in der S3 Leitlinie die allgemeinen Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)(Schmiegel et al., 2017).

1.2.3 Medikamentöse Primär- und Sekundärprophylaxe

Verschiedene Medikamentengruppen wurden hinsichtlich der Primär- und Sekundärprophylaxe untersucht, die wichtigsten werden in den folgenden Abschnitten genannt.

1.2.3.1 Acetylsalicylsäure

Die tägliche Einnahme von Acetylsalicylsäure kann das Risiko eines kolorektalen Karzinoms und dessen Mortalität senken. Dieses ist in zwei großen Metaanalysen gezeigt worden (Flossmann and Rothwell, 2007, Rothwell et al., 2011). Die Nebenwirkung der Risikosenkung ist eine erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen. Da die Nutzen-Risiko-Abwägung nicht eindeutig ist, wird eine Primärprophylaxe in der S3-Leitlinie der DGVS nicht empfohlen (Schmiegel et al., 2017).

1.2.3.2 Cyclooxygenase 2 (COX-2) Inhibitoren

Randomisierte Studien zur Primärprävention liegen nicht vor. Sekundärprophylaktisch sind COX-2 Hemmer in der Lage, das Rezidivrisiko eines kolorektalen Adenoms zu senken (Arber et al., 2006). Aufgrund des erheblichen kardiovaskulären Risikoprofils kann eine prophylaktische Einnahme jedoch nicht empfohlen werden (Funk and FitzGerald, 2007).

1.2.3.3 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

Es liegen keine randomisierten Studien vor, die NSAR einen protektiven Effekt bescheinigen. In einzelnen Kohortenstudien wird eine Senkung des kolorektalen Karzinomrisikos beschrieben. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit Nephrotoxizität, Förderung von gastro-intestinalen Ulcera und des erhöhten Blutungsrisikos wird die prophylaktische Einnahme weder primär- noch sekundärprophylaktisch empfohlen.

1.2.3.4 Statine

In einer großen Metaanalyse (Bardou et al., 2010) konnte ein geringer protektiver Effekt für Statine gezeigt werden. Bei einer genauen Betrachtung der Studie fällt allerdings auf, dass bei alleiniger Beachtung von randomisierten und Kohorten-Studien, dieser Effekt nicht signifikant ist. Erst bei der Gesamtbetrachtung mitsamt der Fall-Kontrollstudien zeigt sich dieser Effekt signifikant. Entsprechend gibt die DGVS S3-Leitlinie die Empfehlung aus, Statine nicht zur Primärprophylaxe einzusetzen (Schmiegel et al., 2017).

1.2.3.5 Hormontherapie

Eine Langzeit-Hormontherapie bei peri- und postmenopausalen Frauen kann das Risiko eines kolorektalen Karzinoms reduzieren, geht aber mit einem erhöhten Risiko für Mammakarzinome und für thromb-embolische Ereignisse einher (Marjoribanks et al., 2018). Eine Hormontherapie wird zur Primärprophylaxe des Darmkrebses nicht empfohlen, es gelten die Empfehlungen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diese Leitlinie ist allerdings im Jahr 2014 abgelaufen und wurde seither nicht aktualisiert.

1.2.4 Screeningmethoden und Vorsorgenuntersuchungen

Neben den o.g. präventiven Maßnahmen spielen diagnostische Früherkennungsverfahren eine wesentliche Rolle bei asymptomatischen Personen. Im Wesentlichen handelt es sich um:

- Immunologischer fäkaler okkultter Bluttest (iFOBT)
- Sigmoidoskopie
- Koloskopie
- Kapselendoskopie
- Radiologische Verfahren (CT- und MR-Kolonografie)

- Genetische Blut- und Stuhltest

1.2.4.1 Fäkaler okkultter Bluttest (FOBT)

Der FOBT oder guajakbasierte Stuhlbluttest dient zum Nachweis von makroskopisch nicht sichtbarem (okkultem) Blut im Stuhl. Dabei werden mit Guajakharz imprägnierte Filter mit Stuhlproben bestrichen und anschließend mit einer Wasserstoffperoxid-Lösung benetzt. Der Häm-Rest des Hämoglobins fungiert dabei als Katalysator und oxidiert das Wasserstoffperoxid mit der Guajakonsäure des Guajaks zu Guajakblau. Die Blaufärbung des Teststreifens gilt als positiver Blutnachweis.

Die Untersuchung beruht auf der Erkenntnis, dass kolorektale Karzinome häufiger bluten als gesunde Darmmukosa. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die Karzinome nicht kontinuierlich bluten, so dass die Sensitivität erhöht werden kann, wenn die Tests wiederholt werden (Ahlquist et al., 1989). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei Patienten um 25% gesenkt werden konnte, bei denen mindestens einmal ein FOBT durchgeführt wurde (Hewitson et al., 2007).

Bei einem positiven FOBT sollte keine Kontrolle veranlasst, sondern eine vollständige Koloskopie angestrebt werden. Bei wie vielen Patienten unter Normalbedingungen nach einem positiven FOBT eine vollständige Koloskopie erfolgte, ist nicht ausreichend untersucht. Unter Studienbedingungen schwanken die Angaben zwischen 47% und ca. 90% (van Rossum et al., 2008, Webendorfer et al., 2004). Der FOBT ist günstig, schnell verfügbar und einfach durchzuführen. Die Sensitivität für Karzinome ist mäßig, für Adenome gering. Bei Patienten, die bereits eine Vorsorgekoloskopie erhalten haben, sollte auf den FOBT verzichtet werden. Patienten, die eine Koloskopie ablehnen, sollte ein jährlicher FOBT angeboten werden.

1.2.4.2 Sigmoidoskopie

Die flexible Sigmoidoskopie ist als Vorsorge- und Früherkennungsmethode effektiv, kann das Auftreten von kolorektalen Tumoren reduzieren und wurde bzw. wird als solche in vielen Ländern angewandt (Holme et al., 2014, Atkin et al., 2010). Die Ergänzung um FOBT erscheint nicht sinnvoll, da ein positiver FOBT

eine vollständige Koloskopie nach sich ziehen sollte und die Kombination beider Methoden keinen Vorteil gezeigt hat (Holme et al., 2014). In Deutschland wird die flexible Sigmoidoskopie als alleinige Vorsorgeuntersuchung nicht empfohlen und sollte nur Patienten angeboten werden, die eine vollständige Untersuchung ablehnen (Schmiegel et al., 2017).

1.2.4.3 Koloskopie

Die Koloskopie gilt als „Goldstandard“ in der Früherkennung und Vorsorge kolorektaler Tumore. 2002 wurde in Deutschland im Rahmen eines bundesweiten Krebsvorsorgeplans die Untersuchung als Vorsorgeleistung der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen, seitdem wird asymptomatischen Patienten mit einem durchschnittlichen Erkrankungsrisiko eine Untersuchung mit dem Erreichen des 55. Lebensjahres empfohlen. Für Männer wurde kürzlich diese Grenze auf das 50. Lebensjahr gesenkt. Dabei werden nicht nur Karzinome in einem früheren Stadium erkannt, vielmehr wird durch die Abtragung von Adenomen das Entstehen von Malignomen verhindert (Zauber et al., 2012, Citarda et al., 2001). Ergebnisse aus randomisierten Studien liegen, anders als bei dem FOBT und der Sigmoidoskopie nicht vor und sind in den nächsten Jahren nicht zu erwarten. Allerdings bleibt zu bedenken, dass zum einen der Nutzen des FOBT in der anschließenden Koloskopie begründet ist und zum anderen die Beurteilung des distalen Kolons auch während der vollständigen Koloskopie erfolgt. Bedenkt man den, wie im Abschnitt Lokalisation beschriebenen Rechts-Shift, erscheint es aktuell kaum vorstellbar, dass die Wirksamkeit der Untersuchung nicht bestätigt wird. Aus mittlerweile vorliegenden Daten aus Deutschland geht hervor, dass ca. ein Drittel aller detektierten Karzinome, die durch eine Vorsorgekoloskopie diagnostiziert wurden, proximal des Kolon descendens liegen (Pox et al., 2012).

In einer deutschen Observationsstudie wurde eine Risikoreduktion von 79% innerhalb von zehn Jahren beschrieben, bei den über 60 Jährigen eine Risikoreduktion von über 50% im rechten Kolon (Brenner et al., 2011b). In einer weiteren Studie konnte eine signifikante Menge an Adenomen und Karzinomen im frühen Stadien gefunden werden, wobei die Rate an schwerwiegenden Komplikationen mit 0,58/1000 Koloskopien sehr gering war (Pox et al., 2012).

Wird eine Koloskopie bei symptomatischen Patienten durchgeführt, befinden sich die entdeckten Karzinome meist in einem fortgeschrittenem Stadium (Huppe et al., 2008).

Eine unauffällige Koloskopie sollte nach zehn Jahren wiederholt werden.

Während der Untersuchung entdeckte Polypen sollten abgetragen werden und alle Polypen histopathologisch untersucht werden. Abhängig von der Anzahl, der Histologie und der Abtragungsart wird das Nachsorgeintervall risikoadaptiert angepasst. Bei niedrigem Risiko (1-2 Adenome, jeweils <1cm, tubulär, nur leichtgradige intraepitheliale Neoplasie (LGIEN) sollte die Folgekoloskopie nach fünf Jahren erfolgen. Bei hohem Risiko (≥ 3 tubuläre Adenome, ≥ 1 Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Dysplasie (HGIEN), Adenom mit tubulo-villöser oder villöser Struktur) sollte das Intervall auf drei Jahre verkürzt werden. Bei mehr als fünf Adenomen sollte die Folgekoloskopie in weniger als drei Jahren, bei mehr als zehn Adenomen nach einem Jahr durchgeführt werden. Wird ein großer Polyp mittels Mukosaresektion in Einzelstücken reseziert, oder sollte ein Adenom mit einer hochgradigen intraepithelialen Dysplasie (HGIEN) histologisch nicht sicher im Gesunden abgetragen sein, empfiehlt sich eine Kontrolle nach zwei bis sechs Monaten. Die sessilen serratierten Adenome und die traditionell serratierten Adenome sollen nach der aktuellen S3 Leitlinie wie klassische Polypen behandelt werden (Schmiegel et al., 2017).

1.2.4.4 Video-Kapsel-Endoskopie (VCE)

Die Kapsel-Endoskopie ist in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen, insbesondere zur Detektion von mittleren gastrointestinalen Blutungen etabliert. Obwohl mittlerweile spezielle Kapseln für die Kolonbeurteilung zur Verfügung stehen, gibt es aktuell keine Studie, welche die Effizienz in der Früherkennung kolorektaler Karzinome untersucht. Es liegen kleine Kohortenstudien vor, in denen eine Sensitivität von Polypen ≥ 6 mm von 84-89% beschrieben wird (Eliakim et al., 2009, Spada et al., 2011). Aktuell wird der Einsatz von Kapsel-Endoskopen nicht in der Früherkennung kolorektaler Karzinome empfohlen (Schmiegel et al., 2017). Kontraindikationen für die Kapselendoskopie sind insbesondere vermutete bzw. nachgewiesene intestinale Stenosen mit hohem Risiko einer Kapselretention (Güldütuna. S, 2009). Schluckstörungen stellen eine relative Kontraindikation dar, in diesen Fällen kann die Kapsel endoskopisch

platziert werden. Implantierte Herzschrittmacher und Defibrillatoren stellen eine formale Kontraindikation dar, hierfür gibt es von Herstellerseite keine Freigabe. In der klinischen Anwendung wurden bislang keine Probleme beobachtet, so dass bei entsprechender Indikation die Untersuchung den Patienten nicht vorenthalten werden sollte (Bandorski et al., 2008, Bandorski et al., 2009).

1.2.4.5 Radiologische Verfahren

Die radiologischen Verfahren beschränken sich auf die computertomografische Kolonografie (CT-Kolonografie) und die Magnetresonanzenzkolonografie (MR-Kolonografie). Ältere Verfahren wie die Röntgendoppelkontrastuntersuchungen des Kolons sind heute obsolet.

Die CT-Kolonografie zeigt eine gute Sensitivität für Adenome größer als fünf Millimeter und eine sehr gute Sensitivität (96%) für Karzinome (Pickhardt et al., 2011). In Deutschland ist die Strahlenanwendung bei Gesunden nur in Ausnahmefällen zugelassen, bei asymptomatischen Patienten wird die CT-Kolonografie nicht empfohlen (Schmiegel et al., 2017). Die MR-Kolonografie verwendet keine ionisierende Strahlung, sie könnte somit auch zur Vorsorgeuntersuchungen eingesetzt werden. Da die Datenlänge bezüglich dieser Methode unzureichend ist, wird diese nicht empfohlen (Schmiegel et al., 2017).

1.2.4.6 Andere Stuhl- und Blutteste

1.2.4.6.1 Immunologische FOBT (iFOBT), fäkale immunochemische Teste (FIT)

Bei den immunologischen Testen wird das Hämoglobin im Stuhl spezifisch und nicht über die Peroxidase nachgewiesen. In einigen Untersuchungen wurde eine höhere Sensitivität gegenüber dem FOBT nachgewiesen (van Rossum et al., 2011), andere Arbeiten konnten keine Verbesserung nachweisen. Die eingesetzten Teste zeigen herstellerabhängig eine große Bandbreite hinsichtlich Sensitivität und Spezifität. In der S3 Leitlinie der DGVS wird der Einsatz von Testen mit hoher Spezifität (>90%) als Alternative zum FOBT genannt. Seit dem 1.4.2017 steht der Test den gesetzlich Versicherten als Kassenleistung zur Verfügung. Hersteller der Teste müssen dem Labor gegenüber nachweisen, dass die Vorgaben aus der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen

Bundesausschusses G-BA bezüglich der Sensitivität und Spezifität erfüllt werden.

1.2.4.6.2 Genetische Stuhlteste

In diesen Testen wird die Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus Kolonepithelien im Stuhl isoliert und auf karzinomtypische genetische Veränderungen untersucht. Die Testung ist aufwendig und teuer, bislang fehlen Daten, die den Mehraufwand rechtfertigen würden. Entsprechend wird das Verfahren nicht empfohlen (Schmiegel et al., 2017).

1.2.4.6.3 Genetische Blut- und Urintests

In der Populärpresse werden regelmäßig neue Blut- und Urintests zur Früherkennung von Darmkrebs genannt. Der erste Test (Epigenomics Epi proColon®) wurde von der amerikanischen Food- and Drug Administration (FDA) zugelassen. Dabei wird im Blut nach Septin9 gesucht, welches bei Kolonkarzinomen häufiger verändert sein soll. Die Datenlage für diese Teste ist nicht ausreichend, aktuell kann der Einsatz nicht empfohlen werden.

1.3 Chronisch entzündliche Darmkerkrankungen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gehören zu den wichtigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Während bei der Colitis ulcerosa nahezu immer das distale Kolon betroffen und somit der Endoskopie gut zugänglich ist, stellt das segmentale Auftreten des Morbus Crohns eine diagnostische Herausforderung dar.

Die Inzidenz ist weltweit unterschiedlich, für Deutschland wurde eine Inzidenz von 6,6 pro 100000 Einwohner beschrieben (Ott et al., 2008).

Bei einem klinischen Verdacht auf einen M. Crohn wird eine kombinierte Diagnostik aus laborchemischen, endoskopischen, radiologischen und histologischen Maßnahmen empfohlen.

Eine Ileo-Koloskopie mit Biopsien des terminalen Ileums und des Kolons gehören zum diagnostischen Standardvorgehen (Coremans et al., 1984).

Für die Diagnostik von Dünndarmläsionen steht mit der Kapselendoskopie eine hochsensitive Methode zur Verfügung, welche der Magnetresonanztomografie überlegen ist (Albert et al., 2005, Golder et al., 2006). Die Kolon-Kapselendoskopie hat in der Diagnostik und Aktivitätsbeurteilung des M. Crohn aktuell noch keinen Stellenwert und wird in der deutschen Leitlinie von 2014 nicht erwähnt (Preiss et al., 2014).

1.4 Inkomplette Koloskopie

Wie aufgeführt stellt die Koloskopie mittels eines flexiblen Endoskops den Goldstandard zur Diagnostik der kolorektalen Erkrankungen dar und hat sich als sicheres und risikoarmes Vorsorgeverfahren im Hinblick auf kolorektale Tumore erwiesen (Pox et al., 2012). Jedoch gelingt die vollständige Einsicht des Kolons nicht in allen Fällen. Bei Vorsorgekoloskopien werden Komplettierungsraten von 90-98% beschrieben (Brenner et al., 2011a, Sarwar et al., 2007, Koido et al., 2014, Neerincx et al., 2010, Rathgaber and Wick, 2006), in gemischten Patientenkollektiven sinkt die Rate auf 81-94% (Dafnis et al., 2005, Shah et al., 2007, Loffeld and van der Putten, 2009, Hansel et al., 2009). Erhöhte Rate an inkompletten Koloskopien haben Frauen und ältere Patienten. Vorangegangene abdominelle oder pelvine chirurgische Eingriffe, Divertikulose, stenosierende Tumore, entzündliche Darmerkrankungen, Kolon elongatum und eine unzureichende Darmreinigung stellen weitere Risikofaktoren dar, während das männliche Geschlecht, Sedierung und höherer Body-Mass-Index (BMI >22) einen protektiven Effekt haben (Koido et al., 2014, Dafnis et al., 2005, Shah et al., 2007, Tsai et al., 2008, Crispin et al., 2009, Anderson et al., 2000). Beim Kolon elongatum und Schlaufenbildung können partiell versteifbare Endoskope die Komplettierungsrate erhöhen (Xie et al., 2012, Othman et al., 2009). Eine Optimierung der Sedierung, manuelle Kompression des Bauches sowie Wechsel der Patientenposition sind obligate Maßnahmen, die bei jedem schwierigen Gerätevorschub angewandt werden sollten (Kurniawan and Keuchel, 2017). 4,3% der Patienten hatten nach einer inkompletten Koloskopie eine fortgeschrittene Neoplasie im rechten Kolon (Neerincx et al., 2010). Nachbeobachtungen über fünf Jahre nach inkompletter Koloskopie zeigten ein erhöhtes Risiko für

kolorektale Karzinome (Britton et al., 2015) und lassen weitere Untersuchungen notwendig erscheinen.

1.5 Zielsetzungen und Fragestellungen

Die vor diesem Hintergrund durchgeführte Studie hatte das Ziel, den Einfluss und Bedeutung einer Kolon-Kapselendoskopie der zweiten Generation nach einer inkompletten Koloskopie zu untersuchen. Hierzu wurden die Komplementierungsraten und die diagnostischen Vorteile in zwei unterschiedlichen Lavageprotokollen mit niedrigeren Volumina beurteilt. Nach einer inkompletten Koloskopie konnten die Patienten wählen, ob sie unter Nahrungskarenz eine Kapselendoskopie am Folgetag durchführen oder ob sie eine vollständige neue Darmlavage mit folgender Kapseleinnahme innerhalb der darauffolgenden 30 Tage wollten.

Folgende Punkte sollten untersucht werden:

- Komplementierungsrate durch die Kapsel-Koloskopie bei Patienten nach inkompletter Koloskopie dokumentiert durch Visualisierung der nicht erreichten Kolonsegmente (Primäre Fragestellung)
- Zusätzliche diagnostische Gewinne verglichen mit der inkompletten Koloskopie (alle Polypen, signifikante Polypen definiert durch Größe oder Anzahl, weitere signifikante Befunde) in nicht erreichten Kolonsegmenten
- Rate der kompletten Kapsel-Koloskopie
- Qualität der Darmlavage (segmental und gesamt) mit einem niedrigvoluminösen Protokoll
- Einsehbarkeit der Z-Linie
- Unerwünschte Ereignisse (Anzahl, Art, Schwere)

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

An dieser prospektiven und multizentrischen Studie nahmen im Zeitraum von 2010 bis 2013 insgesamt neun Zentren in Deutschland teil (Kliniken mit Schwerpunkt Gastroenterologie und gastroenterologische Facharztpraxen).

Beteiligte Zentren waren:

Klinik für Innere Medizin, Bethesda Krankenhaus Bergedorf, Hamburg (Marc Bota, Dr. Peter Baltes, Dr. Martin Keuchel)

Abteilung für Innere Medizin I, Klinikum der JW. Goethe Universität, Frankfurt (Prof. Dr. Jörg Albert),

Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Düsseldorf (Dr. Michael Philipper)

Gastropraxis Rheydt, Mönchengladbach (Dr. Hans-Georg Hörster)

1.Medizinische Abteilung, Asklepios Klinikum Altona, Hamburg (Prof. Dr. Friedrich Hagenmüller, Dr. Ingo Steinbrück)

Medizinische Klinik C, Klinikum der Stadt Ludwigshafen (Prof. Dr. Ralf Jakobs, PD Dr. Dirk Hartmann, Dr. Mathias Bechtler)

Klinik für Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus, Düsseldorf (Prof. Dr. Horst Neuhaus, Dr. Jean-Pierre Charton)

Gastroenterologie am Burgweiher, Bonn (Dr. Ruppert Mayershofer)

Schwerpunktpraxis Gastroenterologie, Koblenz (Dr. Horst Hohn)

Das positive Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg bescheinigt (PV3467, 20.05.2010). Die Studie wurde unter NCT01480635 bei Clinicaltrials.gov registriert.

In die Studie sollten gemäß der zuvor durchgeführten Power Analyse (s. u.) 74 Patienten eingeschlossen werden, die zuvor eine inkomplette Koloskopie mit ausreichendem Sauberkeitsgrad und ohne Nachweis einer Kolonstenose erhalten haben. Jeder Patient erhielt eine Kolon-Kapselendoskopie, die erstellten Videos wurden von Untersuchern, welche in der Befundung der Kapselendoskopie erfahren waren, ausgewertet. Die Auswertung erfolgte unverblindet zu den Ergebnissen der vorangegangenen inkompletten Koloskopie.

Die nachgewiesenen Pathologika wurden mit der traditionellen Koloskopie verglichen. Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf die Studienendpunkte und Ziele ausgewertet.

2.2 Verwendete Instrumente und Software

In dieser Studie wurde das Given® Diagnostik System verwendet. Dieses besteht im Wesentlichen aus vier Teilen: Die Kapsel, ein Datenrekorder, ein Monitor zur Echtzeit-Begutachtung und die RAPID Workstation (Software).

2.2.1 Kapsel

Es wurde die PillCam™ Colon 2 Kapsel (Abbildung 1) eingesetzt, welche die Weiterentwicklung der PillCam™ SB und PillCam™ Colon 1 ist. Die PillCam™ SB Kapsel wurde im August 2001 von der FDA zur Diagnostik von Dünndarmerkrankungen zugelassen und wurde bis Ende 2009 bei insgesamt 1 000 000 Patienten verwendet. Aufgrund der anatomischen Unterschiede zwischen dem Dünn- und Dickdarm eignet sich die Kapsel nicht zur Beurteilung des Kolons. Weiterhin ist mit der Methode der Sauberkeitsgrad des Kolons für die Beurteilung nicht ausreichend. Aus diesem Grund wurde die PillCam™ Colon 1 Kapsel entwickelt. Diese besitzt eine zweite Kamera, welche am entgegengesetzten Ende der Kapsel positioniert ist. Dadurch wird das Sichtfeld auf 2*156 Grad erweitert. Die Kapsel ist ca. 31mm lang und nimmt pro Kamera zwei Bilder pro Sekunde auf. Um eine sichere Energieversorgung während der Kolonpassage zu gewährleisten, operiert die Kapsel mit einem Verzögerungsmodus, so dass nach einem kurzen Aufnahmeintervall für den ösophago-gastralen Übergang die Bilder erst wieder aufgenommen werden, bevor das Kolon normalerweise erreicht wird. In mehreren Studien wurde die Sicherheit und Durchführbarkeit der Methode geprüft (Schoofs et al., 2006, Eliakim et al., 2006, Sieg et al., 2009, Van Gossum et al., 2009).

Verglichen mit der Kapsel der ersten Generation wurde die PillCam™ Colon 2 Kapsel in mehreren Punkten verändert:

- Beide Kameras nehmen jetzt mit einem Sichtfeld von 172 Grad auf

- Auf den fixierten Schlafmodus wurde verzichtet, die Kapsel zeichnet mindestens zehn Stunden nach Aktivierung auf. Allerdings ist die Bildrate nach wenigen Minuten deutlich reduziert, um Energie während der Magenpassage zu sparen. Erst nach automatischer Erkennung des Dünndarms wird die Bildrate erhöht und die Aufzeichnung erneut gestartet.
- Die Bildrate wurde auf 4/Sekunde erhöht. Ein Software-Algorithmus am Rekorder verzeichnet schnelle Bewegungen der Kapsel und erhöht die Aufnahmezeit auf 35/Sekunde
- Die PillCam™ Colon 2 ist 0,1mm länger und 0,2mm breiter als das Vorgängermodell
- Die zugehörige Software wurde weiterentwickelt und erlaubt distanzadaptierte Größenmessungen der gesehenen Kolon-Polypen

Die Sicherheit und Effizienz der Kapsel wurde in einer multizentrischen Studie mit 104 Patienten überprüft. Verglichen mit der Koloskopie lag die Sensitivität zur Polypenerkennung bei 89%, unerwünschte Ereignisse traten nicht auf (Eliakim et al., 2009).



Abbildung 1: PillCam® Colon 2 Kapsel

2.2.2 Datenrekorder

Die Daten wurden vom Given® DR3 Datenrekorder (Abbildung 2) aufgezeichnet. Der Rekorder ist ein externes Device, welches die von der Kapsel gesen-

deten Daten empfängt und aufzeichnet. Der Rekorder wird vom Patienten am Körper getragen. Der Rekorder ist mit Antennen verbunden, welche, ähnlich üblichen EKG Elektroden, am Körper aufgeklebt werden. Die empfangenen Daten werden gespeichert und können nach Beendigung der Untersuchung auf einen Computer runtergeladen werden.

Der Rekorder verfügt über einen Softwarealgorithmus, der die aufgenommenen Bilder in Echtzeit auf Ähnlichkeit überprüft. Bei schnellem Wechsel der Bilder, z.B. bei einer beschleunigten Kapselbewegung, wird ein Signal über ein zusätzliches Kabel an die Kapsel gesendet, welche dann die Bildaufnahmerate passager von 4/sec auf 35/sec steigert.

2.2.3 Auswertungssoftware

Die Auswertung erfolgt mit einem auf einem modifizierten Standard Personalcomputer (PC) installierten Programm, der RAPID® Workstation. Diese generiert aus den aufgezeichneten Einzelbildern ein Video, welches interpretiert und analysiert werden kann. Die Befunde werden ebenfalls mit der RAPID® Software erstellt. Diese Software bietet zusätzliche Werkzeuge, mit denen z.B. die Lokalisation im Darm und Größe der Läsionen bestimmt werden können.

2.2.4 Echtzeitbetrachtungssystem

Während der Kapselpassage kann es sinnvoll sein, die Lokalisation der Kapsel zu überprüfen. Durch einen kurzfristig aktivierbaren im Rekorder eingebauten kleinen Monitor können die von der Kapsel gesendeten Bilder direkt betrachtet werden.



Abbildung 2: Datenrekorder mit Ladestation

2.3 Patientenkollektiv

Die Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war ein Mindestalter von 18 Jahren und eine inkomplette Koloskopie, welche durch einen erfahrenen Untersucher (>1000 Koloskopien durchgeführt) vorgenommen worden war.

Die demografischen Details sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1:

Demografie	
Patienten	74
Weiblich	44/74 (59,5%)
Männlich	30/74 (40,5%)
Durchschnittsalter	66 Jahre
Body mass index	26,2 (kg/m ²)

Als inkomplett wurde die Koloskopie gewertet, wenn das Zökum oder eine ileokolische Astomose nicht erreicht werden konnte. Ursachen hierfür konnten ein elongiertes Kolon, Knickstenosen, Adhäsionen, Entzündungen oder Komplikationen bei der Sedierung sein (Tabelle 2). Der mutmaßlich eingesehene Kolonabschnitt wurde dokumentiert, ebenso der Grund für den Abbruch, gesehene Polypen, Tumoren und weitere Darmpathologien. Patienten mit einer Stenose, unzureichender Vorbereitung oder nach einem Endoskopwechsel wurden ausgeschlossen.

Tabelle 2

Gründe für die Abbruch der Koloskopie	
Kolonschlinge [n (%)]	46 (62,2%)
Kolonangulation [n (%)]	11 (14,9%)
Adhäsionen [n (%)]	11 (14,9%)
Perforationsrisiko [n (%)]	2 (2,7%)
Sedierungsprobleme [n (%)]	4 (5,4%)

Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Dysphagie
- Herzinsuffizienz NYHA III und IV
- Niereninsuffizienz
- Vermutete intestinale Obstruktionen, z.B. nach abdominaler Chirurgie (nach Einschätzung des Untersuchers)

- Implantierter Herzschrittmacher oder andere implantierte elektromedizinische Geräte
- Allergien und Unverträglichkeiten gegen die Lavagelösung
- Geplante MRT Untersuchung innerhalb von sieben Tagen nach Kapsel-einnahme
- Hohes Risiko einer Kapselretention (z.B. M. Crohn, Dünndarntumore, Strahlenenteritis,
- Schwangere und stillende Frauen
- Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie

Generelle Ausschlusskriterien für eine Kapselendoskopie wurden bereits benannt (Hartmann et al., 2012, Güldütuna. S, 2009, Bandorski et al., 2016).

Alle Patienten wurden ausführlich schriftlich und mündlich aufgeklärt, die unterschriebenen Einverständniserklärungen liegen vor.

Zwischen 2010 und 2013 wurden in den neun teilnehmenden Zentren insgesamt 81 Patienten eingeschlossen. Die teilnehmenden Zentren wurden bereits oben genannt.

Sieben Patienten mussten aus der Auswertung herausgenommen werden. Gründe hierfür waren

- Technischer Defekt (ein Patient)
- Abweichung vom Protokoll oder falscher Zeitpunkt der Kapsel-Koloskopie (vier Patienten)
- Wechsel des Koloskops (ein Patient)
- Zu frühe Entfernung des Kapselrecorders durch den Patienten (ein Patient)

Die Gründe für die Koloskopie waren:

- Vorsorgeuntersuchung (22%)
- Anämie (15%)
- Hämatochezie (15%)
- Stuhlunregelmäßigkeiten (12%)
- Abdominelle Schmerzen (12%)
- B-Symptomatik (7%)

- Kolitis (5%)
- Andere (12%)

36 (48,6%) Patienten hatten in der Vergangenheit einen abdominalen chirurgischen Eingriff, 14 Patienten wurden öfter als einmal operiert. Die beiden häufigsten Eingriffe waren Appendektomie (23%) und Hysterektomie (19%). Nur bei drei Patienten wurde eine Kolonchirurgie durchgeführt, jeweils ein Patient hatte eine Ileo-Zökal- bzw. Billroth II Anastomose.

2.4 Studienprotokoll

Die Patienten wurden nach einer inkompletten Koloskopie entweder für den nächsten Tag (Protokoll A) zur Kapsel-Endoskopie einbestellt oder vereinbarten einen Termin innerhalb von 30 Tagen (Protokoll B) (Abbildung 3). Die Wahl oblag den Patienten.

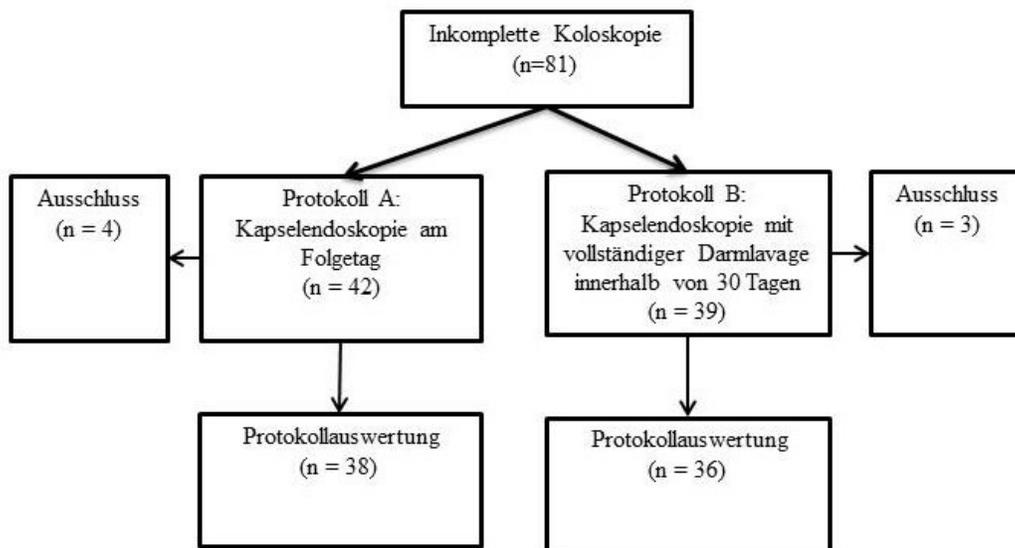


Abbildung 3: Protokoll A (Kapsel-Koloskopie am Folgetag der inkompletten Koloskopie) und Protokoll B (Kapselendoskopie innerhalb von 30 Tagen nach inkompletter Koloskopie)

Die Kapsel-Koloskopie wurde mittels PillCam™ Colon2 (Given Imaging, Yoqneam, Israel) durchgeführt. Die Lavage wurde mit einer PEG-Lösung und

Ascorbinsäure (Moviprep, Norgine, Marburg/Lahn, Deutschland) nach einem Niedrigvolumen-Regime durchgeführt.

Moviprep Boosts wurden nach Ingestion der Kapsel und der automatischen Dünndarmerkennung verabreicht (0,75l), bei Bedarf wurden weitere 0,25l gegeben, wenn die Kapsel nicht fünf Stunden nach Ingestion ausgeschieden wurde. 30ml Natriumpicosulfat (NaP, Fleet, Recordati, Ulm, Deutschland) wurden mit Wasser als zusätzlicher Boost verabreicht, wenn nach weiteren zwei Stunden die Kapsel nicht ausgeschieden wurde. In diesem Fall erfolgte zusätzlich das rektale Einführen eines Bisocodyl Suppositoriums durch den Patienten.

Im Protokoll A blieben die Patienten nach der Koloskopie nahrungskarent und durften klare Flüssigkeiten trinken. Am folgenden Morgen erhielten sie 0,75l Moviprep spätestens eine Stunde vor der Untersuchung.

Im Protokoll B hatten die Patienten keine Nahrungseinschränkungen und durften nach der Koloskopie essen. Innerhalb von 30 Tagen wurde eine erneute vollständige Darmlavage durchgeführt mit lediglich Flüssigkeit ab dem Morgen des Vortages und jeweils 1l Moviprep am Abend und Morgen vor der Untersuchung gefolgt von jeweils einem Liter Wasser.

Boosts mit Moviprep oder NaP waren in beiden Protokollen identisch (Tabelle 3).

Tabelle 3

Abend und Morgen vor der Koloskopie	Standard Darmlavage	
	Inkomplette Koloskopie	
Nach inkompletter Koloskopie	Wahl des Patienten für Protokoll A oder B für Kapsel-Koloskopie (CCE)	
	Protokoll A (CCE am Folgetag)	Protokoll B (innerhalb von 30 Tagen)
Nach inkompletter Koloskopie	Patient bleibt nahrungskarent, darf klare Flüssigkeiten trinken	Patient darf essen
2 Tage vor CCE	n.a.	Ballast- und faserarme Kost
1 Tag vor CCE		Nur klare Flüssigkeiten
Abend vor CCE		1 l Moviprep + 1 l Wasser
Morgen vor CCE		1 l Moviprep + 1 l Wasser
	Kolon-Kapsel Ingestion	
Automatisierte Dünndarmdetektion durch den Datenrekorder	0.75 l Moviprep + Wasser (1. Boost)	
5 Stunden nach Ingestion	0.5 l Moviprep + Wasser (2. Boost) *	
7 Stunden nach Ingestion	30 ml NaP + Wasser ('Rescue boost') *	
	Bisacodyl Supp *	
11 Stunden nach Ingestion	Entfernung des Recorders *	
Folgetag	Rückgabe des Datenrekorders und Überspielen der Daten	

* Wenn Kapsel noch nicht ausgeschieden

Die Kapselendoskopie wurde mit Hilfe der Rapid7™ oder Rapid8™ Software (Abbildung 4) im jeweiligen Zentrum durch einen erfahrenen Untersucher (>1000 Koloskopien, >100 Dünndarmkapselendoskopien, >25 Kolon-Kapselendoskopien) ausgewertet. Alle Untersucher hatten einen speziellen, zweitägigen Kolon-Kapselendoskopie Kurs absolviert. Die Polypengröße wurde mit Hilfe des integrierten Softwaretools ausgewertet.

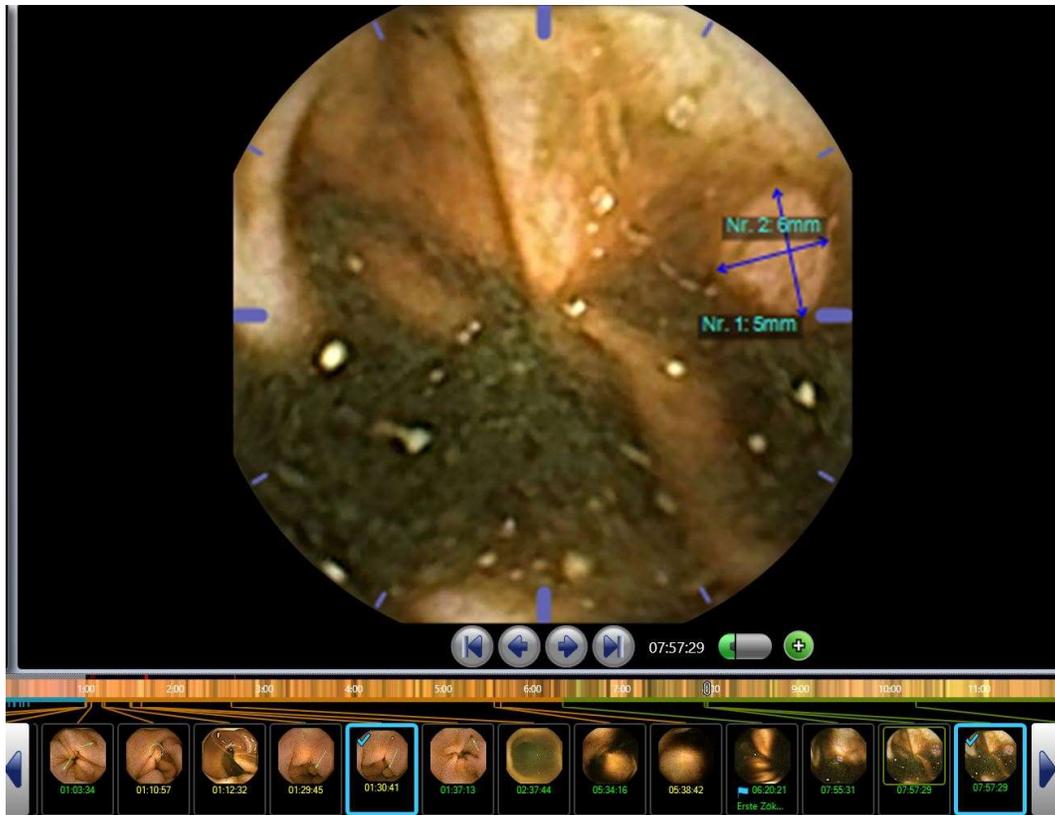


Abbildung 4 : Auswertungssoftware **RAPID**® mit Polypengrößenmessung

In beiden Protokollen wurden der Sauberkeitsgrad des Kolons und somit die Qualität der Darmlavage dokumentiert. Hierzu wurden, wie in vorangegangenen Studien (Van Gossum et al., 2009, Calderwood et al., 2014, Lai et al., 2009, Kim et al., 2014), vier Grade verwendet in Anlehnung an die Boston Bowel Preparation Scale:

1. Ausgezeichnet: keine Restverschmutzung, Feinbeurteilung der Mucosa möglich

2. Gut / ausreichend: minimale Restverschmutzung, ausreichende Mukosabeurteilbarkeit
3. Schlecht: deutliche Restverschmutzung, relevante Schleimhautareale nicht ausreichend beurteilbar
4. Keine Sicht.

Grad 1 und 2 wurden als adäquate, während 3 und 4 als inadäquate Beurteilbarkeit gewertet. Die Lavagequalität wurde für jedes Kolonsegment (Zökum, Kolon ascendens (AC), Kolon transversum (TC), linkes Kolon (LC) und Rektum) beurteilt sowie zusätzlich eine Gesamteinschätzung dokumentiert .

Es wurden alle eingesehenen Dickdarmabschnitte, Komplementierungen der vorangegangenen Koloskopie sowie unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Des Weiteren wurde angegeben, ob eine komplette Kapsel-Koloskopie erfolgte. Als komplett wurde die Kapsel-Koloskopie gewertet, wenn die Kapsel während der Aufzeichnungszeit ausgeschieden wurde oder der Hämorrhoidal-Plexus identifiziert werden konnte.

Entdeckte Polypen, signifikante Polypen, Tumore oder weitere relevante Befunde wurden für alle Abschnitte, sowohl die von der Koloskopie erreichten als auch nicht erreichten, dokumentiert. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien wurden signifikante Polypen entweder über die Größe ($\geq 6\text{mm}$) oder über die Gesamtanzahl (≥ 3) definiert (Pioche et al., 2012, Spada et al., 2010, Eliakim et al., 2009).

Nicht-polypöse oder –tumoröse Befunde wurden als signifikant gewertet, wenn sie die zur Koloskopie führenden Symptome oder Befunde erklären konnten oder weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen notwendig machten.

Das Follow-up dokumentierte unerwünschte Ereignisse und erfragte die Kapselexkretion. Hierzu wurden die Patienten telefonisch eine Woche nach der Untersuchung kontaktiert. Jedes unerwünschte Ereignis sowie die Zeit der Exkretion wurden vermerkt (Tabelle 4).

Tabelle 4

Ergebnisse der Kapselkoloskopie		
	Protokoll A Kapselendoskopie am Folgetag	Protokoll B Kapselendoskopie inner- halb von 30 Tagen
Komplementierung der Koloskopie [n (%)]	34/38 (89,5%)	35/36 (97,2%)
<i>P</i> = 0.350 (NS); χ^2 test		
Adäquate Lavagequali- tät [n (%)]	25/36 (69,4%)	23/36 (63,9%)
<i>P</i> = 0.820 (NS); χ^2 test		
Pat. mit signifikanten Kolonpolypen [n (%)]	10/38 (26,3%)	11/36 (30,6)
<i>P</i> = 0.500 (NS); χ^2 test		
Pat. mit anderen Ko- lonbefunden	0	Angiektasien (n=3) Divertikulitis (n=1)
Pat. mit Befunden im Dünndarm	Angiektasien (n=1) Morbus Crohn (n=1)	0
Pat. mit Befunden im oberen Gastrointesti- naltrakt	Refluxösophagitis (n=1) Obere GI-Blutung (n=1) Magenpolypen (n=1)	Refluxösophagitis (n=1) V.a. Barrett Ösophagus (n=1) Magenerosionen (n=1)

2.5 Endpunkte der Studie

2.5.1 Primärer Endpunkt

Komplementierungsrate durch die Kapsel-Koloskopie bei Patienten nach inkompletter Koloskopie dokumentiert durch Visualisierung der nicht erreichten Kolonsegmente

2.5.2 Sekundäre Endpunkte

- Zusätzliche diagnostische Gewinne verglichen mit der inkompletten Koloskopie (alle Polypen, signifikante Polypen definiert durch Größe oder Anzahl, weitere signifikante Befunde) in nicht erreichten Kolonsegmenten
- Rate der kompletten Kapsel-Koloskopie wie weiter oben definiert
- Qualität der Darmlavage (segmental und gesamt) nach einem Protokoll mit niedrigem Spülvolumen
- Einsehbarkeit der Z-Linie
- Unerwünschte Ereignisse (Anzahl, Art, Schwere)

2.6 Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnittswerte mit Standardabweichung, kategoriale Variablen prozentual erfasst. Für die Null-Hypothese (H_0) für den primären Endpunkt (Komplementierung der inkompletten Koloskopie) wurden Daten aus einer früheren PillCam Colon1 Studie verwendet mit einer Komplementierungsrate von 50% (Triantafyllou et al., 2009). Für die Hypothese wurde $\mu=0,5$ gesetzt mit einer Erwartung von $\mu=0,66$. Der Fisher-Exakttest hat für das Signifikanzniveau von 80% ($=1-\beta$) die Notwendigkeit errechnet, 74 komplett per Protokoll zu analysierende Patienten zu rekrutieren. Kategorische Werte wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests (χ^2) verglichen, während kontinuierliche Werte mit einer Standardverteilung in einem t-Test verglichen. P-Werte $<0,05$ galten als signifikant. Eine Intention-to-treat (ITT) Analyse wurde für die Komplementierungsrate, Sauberkeitslevel, Detektion von signifikanten Polypen und Sicherheit durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte gemeinsam mit Dr. Peter Wohlmuth (Biometry and Data Management, Asklepios Proresearch, Hamburg 2009) über Microsoft Excel.

3 Ergebnisse

Zwischen 2010 und 2013 wurden in den neun teilnehmenden Zentren insgesamt 81 Patienten eingeschlossen. Sieben Patienten mussten aus der Auswertung herausgenommen werden (siehe oben). Die Befunde von insgesamt 74 Patienten wurden per Protokoll ausgewertet.

3.1 Flexible Koloskopie

Ein erfahrener Untersucher (>1000 Koloskopien durchgeführt) führte die Untersuchung mit einem Standard-Koloskop im jeweiligen Zentrum durch. Die mittlere Untersuchungszeit betrug 45 ± 17 Minuten (15-101 Minuten).

Die Indikationen zu der Untersuchung waren:

- Vorsorgeuntersuchung (22%)
- Anämie (15%)
- Hämatochezie (15%)
- Stuhlnunregelmäßigkeiten (12%)
- Abdominelle Schmerzen (12%)
- B-Symptomatik (7%)
- Kolitis (5%)
- Andere (12%)

Ungünstige anatomische Bedingungen waren der Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch (92%). Das Kolon ascendens (AC) konnte in 8%, die rechte Flexur in 35%, das Kolon transversum (TC) in 14%, die linke Flexur in 12%, das Kolon descendens (DC) in 4% und das Kolon sigmoideum in 27% der Fälle erreicht werden.

Eine adäquate Darmlavage (gut und ausgezeichnet) wurde in 76% der Fälle dokumentiert. Bei 12 von 76 Patienten (16%) wurden Polypen mit einer mittleren Größe von 6 ± 4.2 mm nachgewiesen. Sechs Patienten wiesen mehr als einen Polypen (2-5 Polypen) auf.

Weitere Befunde umfassten Divertikulose, Divertikulitis, Erosionen, Angiek-tasien oder Erytheme.

3.2 Kolon Kapsel-Endoskopie (CCE)

Die Kapsel-Koloskopie wurde einen Tag nach der inkompletten Koloskopie bei 38 Patienten durchgeführt (Protokoll A; 51%), für die Untersuchung innerhalb der 30 Tage entschieden sich 36 Patienten (Protokoll B; 49%).

Von den zusätzlichen sieben ausgeschlossenen Patienten waren vier im Protokoll A und drei im Protokoll B eingruppiert.

3.2.1 Primärer Endpunkt: Komplementierung der inkompletten Koloskopie.

Die inkomplette Koloskopie konnte durch die Kapsel-Koloskopie bei 69 von 74 Patienten (94%) komplementiert werden. Eine vollständige Kapsel-Koloskopie gelang bei 48 von 74 Patienten (65%). Bei vier weiteren Patienten erreichte die Kapsel das Rektum, konnte aber den hämorrhoidalen Plexus nicht aufnehmen. Nach Protokoll A konnte in 89,5% der Fälle eine Komplementierung der Koloskopie mittels Kapsel-Koloskopie erreicht werden, im Protokoll B waren es 97,2% (nicht signifikant, $p=0,35$; Tabelle 2). Bei der Rate der vollständigen Kapsel-Koloskopie gab es in beiden Protokollen keinen Unterschied. Ebenso gab es keinen Unterschied in dem diagnostischen Zusatznutzen. Bei fünf Patienten konnten nicht alle zuvor nicht eingesehenen Kolonabschnitte visualisiert werden, hiervon konnte die linke Flexur bei zwei Patienten dargestellt werden. Bei einem Patienten kam es zu einer Kapselretention. Die Ursache war ein bis dahin nicht bekannter M. Crohn mit Dünndarmstenosen. Bei einem Patienten wurde das Kolon nicht während der Aufzeichnungszeit erreicht, bei einem weiteren war die Kolondarstellung unzureichend wegen Aufnahmelücken.

Im Protokoll A wurde die Kapsel innerhalb von sieben Stunden ohne weitere NaP Booster von 17 der 38 (44%) Patienten ausgeschieden, im Protokoll B war das bei 12 von 36 Patienten (33,3%) der Fall ($p=0,25$; kein signifikanter Unterschied).

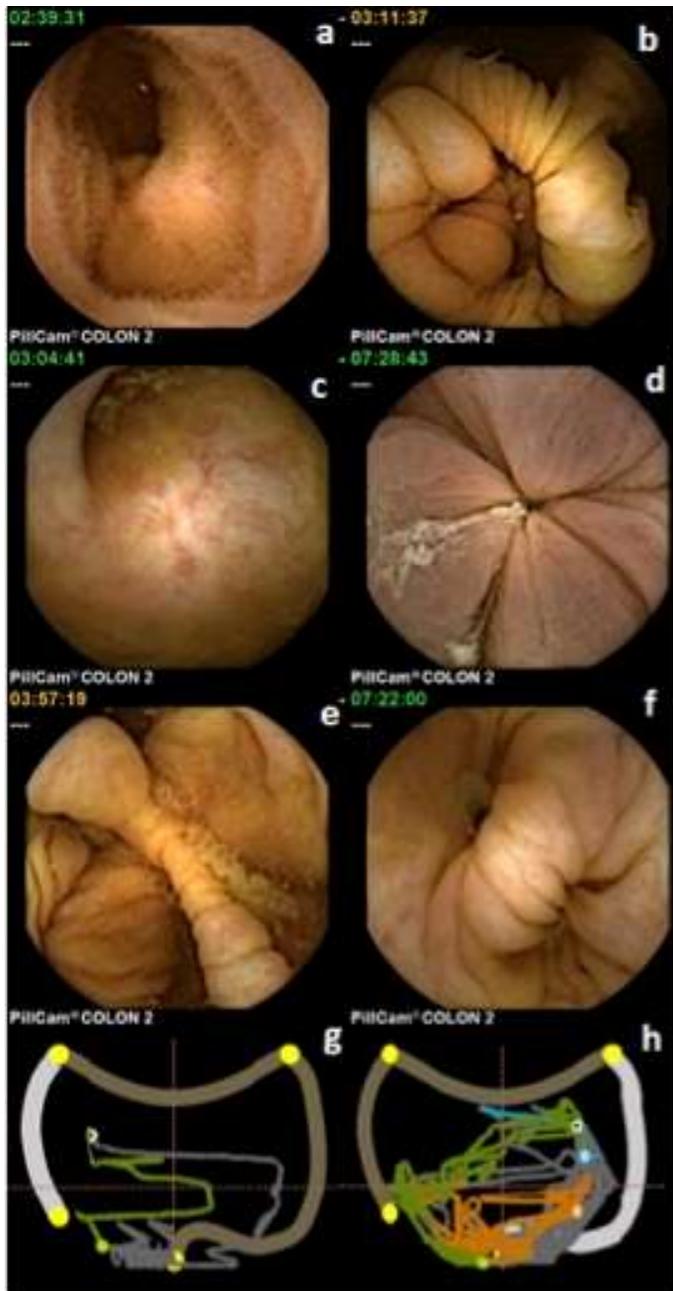


Abbildung 5: a-h. Anatomische Landmarken der Kapselendoskopie: a: Terminales Ileum. b: Ileo-Zökal-Klappe. c: Appendix. d: Hämorrhoidalplexus. e und g: Rechte Flexur mit dem korrespondierenden Lokalisierungsschema. f und h: Linke Flexur mit Lokalisierungsschema

3.2.2 Sekundäre Endpunkte

3.2.2.1 Qualität der Darmlavage

Die Gesamtqualität der Darmlavage bei der Kapsel-Koloskopie wurde bei 48/72 (67%) als adäquat beschrieben. In den einzelnen Darmabschnitten variierte die Qualität und wurde im Zökum am schlechtesten bewertet (58% adäquat), für das Kolon ascendens waren es 65%, 77% im Kolon transversum, 70% im linken Kolon und 63% im Rektum. Es gab keinen Unterschied zwischen den Protokollen. Zwei Kapseln haben das Kolon nicht erreicht. Die Rate an inadäquater Darmlavage ohne Beurteilbarkeit war mit 4 von 72 (5,6%) gering (Abbildung 6).

3.2.2.2 Polypendetektion und pathologische Befunde

Die Kapsel-Koloskopie konnte insgesamt 76 Polypen bei 35 von 74 Patienten nachweisen. 21 Patienten (28%) hatten signifikante Polypen, bei 14 Patienten waren die Polypen ohne Relevanz. Bei 9 von 21 Patienten wiesen die Polypen eine Größe von ≥ 6 mm auf, bei drei Patienten konnten mehr als drei Polypen detektiert werden, bei weiteren neun Patienten waren beide Kriterien erfüllt. Bei diesen Patienten wurden insgesamt 59 Polypen mit Signifikanz gefunden (mittlere Größe 8 ± 4.5 mm). Eine detaillierte Darstellung aller Befunde ist in der Tabelle 5 (Anhang) zu finden.

Signifikante Polypen wurden vorwiegend im Colon ascendens gefunden (86%). Der berechnete diagnostische Zusatznutzen lag bei 24% und war in beiden Protokollen gleich. Ein 26mm großer Zökopolyp stellte sich als ein Adenokarzinom heraus und bei dem betroffenen Patienten wurde eine onkologische rechtsseitige Hemikolektomie durchgeführt.

Die Z-Linie konnte bei 45/74 (60,8%) visualisiert werden. Weitere von der Kapsel erhobene Befunde waren Refluxösophagitis (n=2), Magenpolypen und eine obere GI-Blutung. Bei dem Patienten mit den Magenpolypen wurde einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) veranlasst. Dadurch konnte eine bis dahin nicht bekannte foveoläre Hyperplasie bei atrophischer Gastritis und konsekutivem Vitamin B12 Mangel diagnostiziert werden.

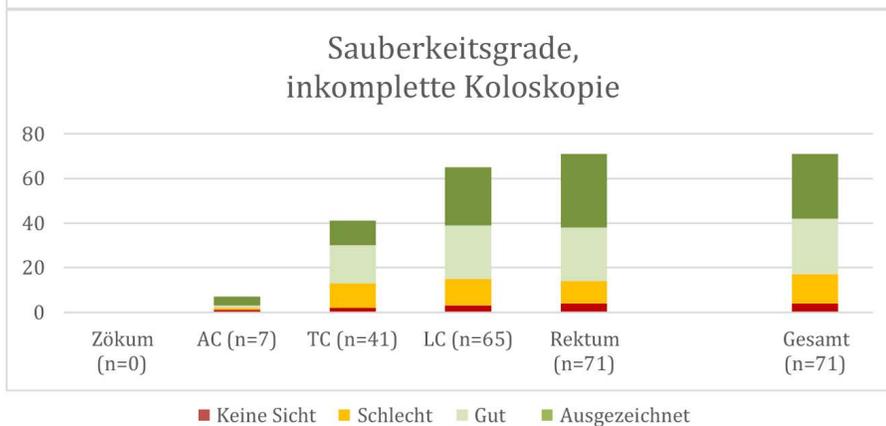
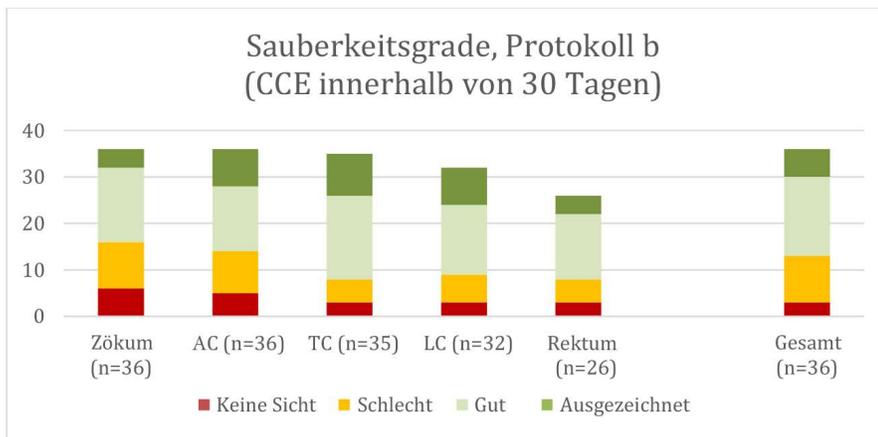
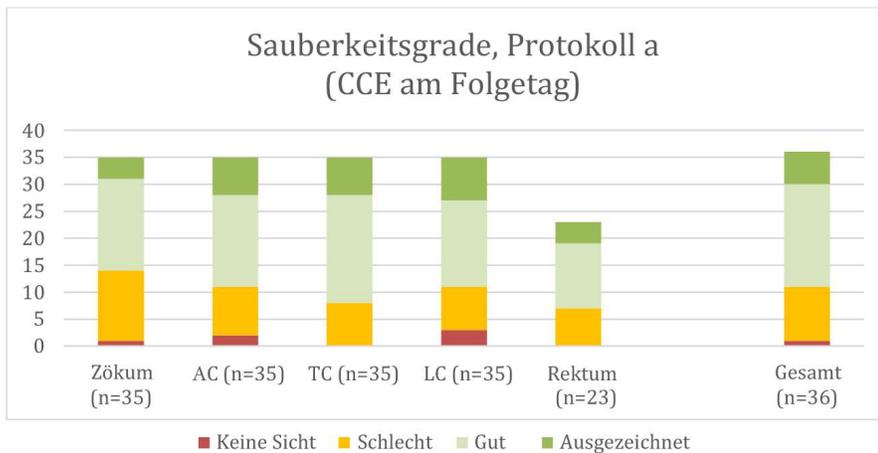


Abbildung 6 a-c. Sauberkeitsgrade für die Kolonsegmente: Zökum, Kolon ascendens (AC), Kolon transversum (TC), linkes Kolon (LC), Rektum und Gesamteinschätzung für alle Segmente. Patientenzahlen für jeden Sauberkeitsgrad (Keine Sicht, Schlecht, Gut, Ausgezeichnet) dargestellt für **a** für CCE mit Protokoll a (am Folgetag), **b** Protokoll b (innerhalb von 30 Tagen) und **c** für inkomplette Koloskopie.

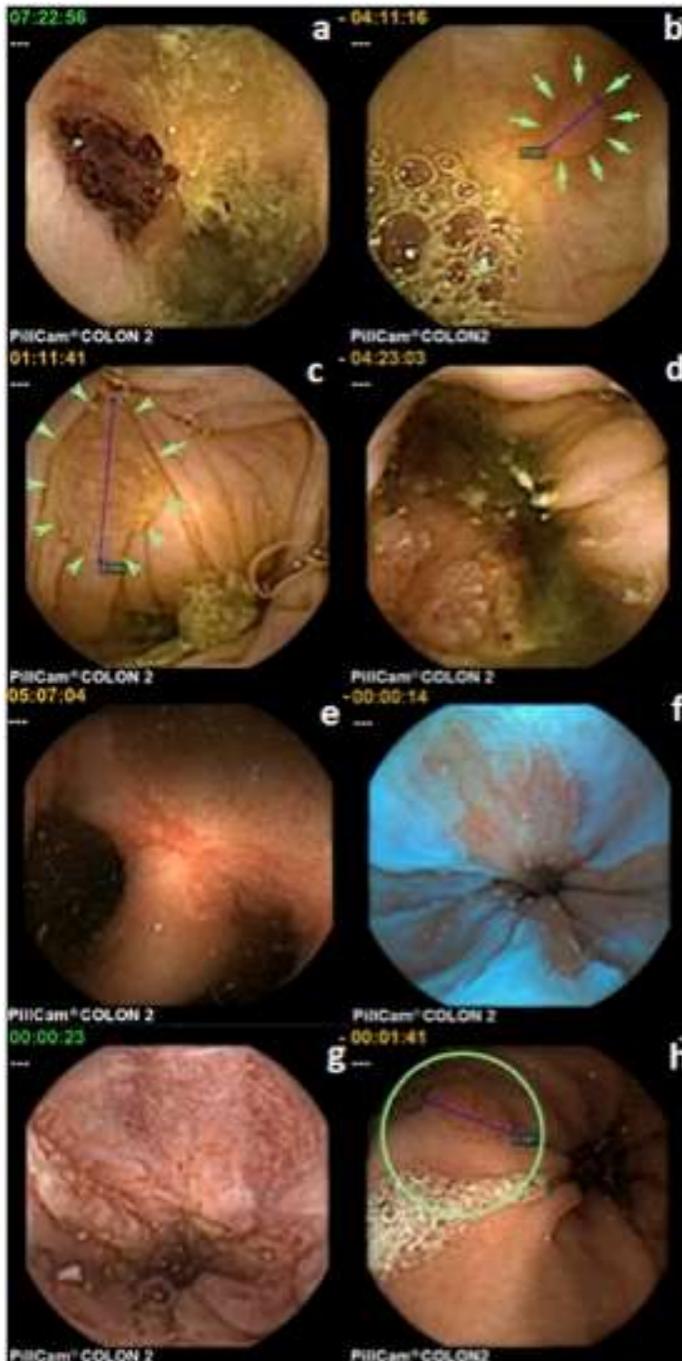


Abbildung 7: Beispiele für Befunde der Kapsel-Koloskopie: a: Biopsiewunde nach Koloskopie. b: Einer von drei Polypen im Colon ascendens (ca. 4mm groß). In konsekutiver Ballon-Endoskopie abgetragen, histologisch tubuläres Adenom. c: Signifikanter Polyp (7mm). d: Adenokarzinom am Zökum (bestätigt durch Chirurgie). e: Fistulierender und stenosierender M. Crohn im Ileum (bestätigt durch CT und Chirurgie). f: Irreguläre Z-Linie mit V.a. Barrett Ösophagus. g: Refluxösophagitis. h: Magenpolyp (in der konsekutiven Gastroskopie wurden eine foveoläre Hyperplasie und Autoimmun-gastritis mit Vitamin B12 Mangel diagnostiziert).

Im Dünndarm konnte bei jeweils einem Patienten eine Angiektasie und ein stenosierender M. Crohn diagnostiziert werden. Kolonangiektasien konnten bei drei, Divertikel bei einem Patienten festgestellt werden, und zwar jeweils in Kolonabschnitten, die zuvor nicht von der Koloskopie erreicht wurden.

3.2.2.3 Komplementierungsrate

Die Intention to treat (ITT) Analyse erbrachte eine Komplementierungsrate von 89% (72/81), adäquate Darmlavage in 65%, signifikante Polypen 26% der Fälle ohne weitere unerwünschte Ereignisse. Die niedrigere Rate in der Kohorte ist konsistent mit den Ausschlusskriterien: Technische Probleme (n=1), Verstoß gegen die Studienprotokolle (n=6).

3.2.2.4 Komplikationen

Bei einem Patienten (Protokoll A) kam es zu einer Kapselretention im Dünndarm, ohne dass weitere Symptome aufgetreten waren. Ursache war ein neu diagnostizierter stenosierender und fistulierender M. Crohn mit Eisenmangel. Letzterer war die Indikation für die initiale, inkomplette Koloskopie. Der Patient wurde aufgrund des Kolonkapsel Befundes nach radiologischer Bestätigung komplikationsfrei operiert, die Kapsel konnte dabei geborgen werden. Ein weiterer Patient (Protokoll B) litt unter selbstlimitierender Übelkeit mit Erbrechen nach NaP Boost.

4 Diskussion

4.1 Ileo-Koloskopie

Erkrankungen des Kolons stellen in ihrer Vielseitigkeit eine große Herausforderung an die behandelnden Ärzte dar. Sowohl in der Diagnostik von akuten oder chronischen abdominellen Beschwerden als auch in den Vorsorgeuntersuchungen im Hinblick auf das kolorektale Karzinom und dessen Vorstufen, werden entsprechend hohe Anforderungen an die Untersucher und die gewählten Verfahren gestellt.

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen und ist alleine in Deutschland für mehr als 25 000 Todesfälle (2012) verantwortlich (Robert Koch Institut 2015). Bereits Anfang der neunziger Jahre wurde für den amerikanischen Raum für 50-jährige Personen ein Risiko von 530/10000 für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms errechnet, 250/10000 würden ohne Vorsorgeuntersuchung daran versterben. Mathematische Modelle gaben an, dass Vorsorgeuntersuchungen, abhängig von der Screening-Methode, eine Risikoreduktion von 10-75% erreichen könnten (Eddy, 1990).

Die Koloskopie mittels eines flexiblen Endoskops stellt den Goldstandard in der Diagnostik der kolorektalen Erkrankungen dar, und hat sich als sicheres und risikoarmes Verfahren für Vorsorgeuntersuchungen im Hinblick auf kolorektale Tumore erwiesen (Pox et al., 2012). Das Ziel der Untersuchung ist die vollständige Visualisierung der Kolonschleimhaut bis zum Zökum. Obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass die vollständige Koloskopie die durch kolorektale Karzinome bedingte Mortalität senken konnte (Kahi et al., 2009, Huppe et al., 2008).

4.2 Inkomplette Koloskopie

Jedoch gelingt die vollständige Einsicht des Kolons nicht in allen Fällen. Bei Vorsorgekoloskopien werden Komplettierungsraten von 90-98% beschrieben (Brenner et al., 2011a, Sarwar et al., 2007, Koido et al., 2014, Neerincx et al., 2010, Rathgaber and Wick, 2006), in gemischten Patientenkollektiven sinkt die

Rate auf 81-94% (Dafnis et al., 2005, Shah et al., 2007, Loffeld and van der Putten, 2009, Hansel et al., 2009).

In Bayern wurden 2006 245.263 ambulante Koloskopien durchgeführt, davon waren 97,4% inkomplett. Auf der einen Seite bestätigen diese Daten die hohe Qualität, mit der die Standardkoloskopie vollzogen wird. Auf der anderen Seite bedeutet es, dass allein in Bayern die Koloskopie bei mehr als 6000 Patienten pro Jahr nicht vollständig ist (Crispin et al., 2009).

Risiken für eine inkomplette Koloskopie wurden im Absatz 1.3 benannt. 4,3% der Patienten nach einer inkompletten Koloskopie hatten eine fortgeschrittene Neoplasie im rechten Kolon (Neerincx et al., 2010). Nachbeobachtungen über 5 Jahre nach inkompletter Koloskopie zeigten ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (Britton et al., 2015).

Die Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit einer Komplementärmethode.

4.3 Kolon-Kapselendoskopie (CCE)

Eine relativ neue diagnostische Methode stellt die Kolon-Kapselendoskopie dar. Die Kapselkoloskopie ist zur Detektion von Dünndarmerkrankungen seit 2001 zugelassen und etabliert. Modifizierte Kapseln wurden für die Kolondiagnostik entwickelt und werden seit 2009 eingesetzt. Die Kapseln der ersten Generation PillCam Colon 1 hatten eine konstante Aufnahmerate von zwei Bildern pro Sekunde (frames per second, fps) und zeigten eine unterlegene Sensitivität gegenüber der flexiblen optischen Koloskopie (Spada et al., 2012, Triantafyllou et al., 2014, Van Gossum et al., 2009).

Die nachfolgende Kapselgeneration PillCam Colon 2 brachte relevante technische Fortschritte. Die Basis-Aufnahmerate wurde auf vier Bilder pro Sekunde erhöht, zudem wurde die Möglichkeit einer adaptiven Bildsteigerungsrate auf 35 fps eingebracht. Der Sichtwinkel wurde ebenfalls verbessert. Die Software bietet eine automatische Dünndarmerkennung, hierdurch können Darmlavage Boosts besser geplant werden, die Darmpassage wird beschleunigt und die Qualität der Lavage verbessert.

4.4 CCE und Darmlavage

Entscheidender Faktor für den Genauigkeitsgrad der Kolon-Kapselendoskopie ist die Qualität der Darmlavage. Verbesserte Darmlavage mit konsekutiv besserer Beurteilbarkeit der Kolonschleimhaut resultiert in einer höheren Sensitivität und höheren Polypdetektionsrate (Spada et al., 2016, Adler et al., 2012). Neuere Daten zeigten, dass modifizierte Vorbereitungen mit ascorbinhaltiger PEG Lösung und damit einem niedrigen Lavagevolumen einer Standardvorbereitung mit hohen Spülvolumina ebenbürtig sein können (Hartmann et al., 2012, Pioche et al., 2012).

Diese Studie hatte das Ziel, den Einfluss und Bedeutung einer Kolon-Kapselendoskopie der zweiten Generation nach einer inkompletten Koloskopie zu untersuchen. Hierzu wurden die Komplementierungsraten und die diagnostischen Benefits in zwei unterschiedlichen Lavageprotokollen mit niedrigerem Volumen beurteilt. Nach einer inkompletten Koloskopie konnten die Patienten wählen, ob sie nahrungskarent eine Kapselendoskopie am Folgetag durchführen oder ob sie eine vollständige neue Darmlavage mit folgender Kapselaufnahme innerhalb der folgenden 30 Tage wollten.

Wir konnten in der Studie zeigen, dass bei 93% der untersuchten Patienten ungesehene Abschnitte des Kolons visualisiert und beurteilt werden konnten.

Weiterhin wurden zwei unterschiedliche Vorbereitungsstrategien miteinander verglichen. 51% der Patienten entschieden sich für Protokoll A, 49% für Protokoll B. Die Komplementierungsrate war in der Gruppe B verglichen mit Gruppe A höher (97% vs. 89%) ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Die Rate der kompletten Kapsel-Koloskopie, die Qualität der Darmlavage, der diagnostische Zusatznutzen und Rate an unerwünschten Nebenwirkungen unterschieden sich nicht.

Die Komplementierungsrate korreliert mit Daten der Kapsel-Koloskopie der ersten Generation. Eine spanische Arbeit konnte eine Komplementierungsrate von 85,3% und den zusätzlichen diagnostischen Nutzen von 45% nach inkompletter Koloskopie nachweisen (Alarcon-Fernandez et al., 2013).

Eine französische multizentrische Studie mit 107 eingeschlossenen Patienten zeigte zwar eine höhere Rate an kompletten Kapsel-Koloskopien, von diesen Patienten hatten allerdings nur 77 zuvor eine inkomplette Koloskopie, bei den anderen 30 war die Untersuchung aus unterschiedlichen Gründen kontraindiziert (Pioche et al., 2012). Der Anteil an Patienten mit schwierigen anatomischen Verhältnissen dürfte dadurch deutlich geringer sein. Der diagnostische Zusatznutzen dieser Studie lag bei 33,6%.

Eine weitere italienische Studie zeigte eine für die PillCam Colon 2 eine Komplettierungsrate von 98% nach inkompletter Koloskopie (Spada et al., 2015a). Zur separaten Vorbereitung wurden Senna Tabletten, vier Liter einer PEG Lösung und zwei Boostern mit NaP und Gastrografin eingesetzt. Die Komplettierungsrate ist zwar höher als in unserer Studie mit geringem Volumen, diese wurde aber mit einer deutlich höheren Rate an lavagebedingten unerwünschten Nebenwirkungen erkaufte (28% vs. 1,4%). Des Weiteren waren in der italienischen Studie Schmerzen der Patienten der häufigste Grund (45%) für den Abbruch der Koloskopie, wohin gegen in unserer Studie alle Patienten mit Propofol sediert wurden und die Untersuchungen vor allem wegen anatomischer Schwierigkeiten (92%) abgebrochen wurden. Dieser Selektionsbias könnte eine weitere Rolle für den Unterschied gespielt haben. Eine neue Studie nach inkompletter Koloskopie zeigte nach Vorbereitung mit 4L Moviprep und NaP Boostern eine Komplettierungsrate von 71,9% (Nogales et al., 2017).

Verglichen mit Studien nicht-selektionierter Patienten ohne vorherige inkomplette Koloskopie konnte in unserer Studie eine geringere Rate an vollständigen Kapsel-Koloskopien erreicht werden. Die schwierigeren anatomischen Verhältnisse dürften die Hauptrolle gespielt haben. Bei nicht selektierten Patienten konnte in einer Arbeit bei ähnlichen Vorbereitungsprotokollen eine vollständige Kolonbeurteilung bei 76% der Patienten erreicht werden (76% vs. 65%)(Hartmann et al., 2012). In Protokollen mit PEG haltigen Lösungen konnten 88% (Spada et al., 2011) erreicht werden, mit NaP Lösungen 76% (Triantafyllou et al., 2014). Die beste Komplettierungsrate (98%) wurde mit der Kombination aus PEG, NaP und gastrografinhaltigen Regimen erreicht (Spada et al., 2015a).

Die Qualität der Kolonlavage wurde in 67% der Fälle als adäquat bewertet und war in beiden Protokollen ähnlich. Die Werte sind vergleichbar mit vorangegangenen Studien unter Nutzung der PillCamColon1. Vorbereitungen mit PEG Lösungen und NaP Boosts erreichten ein adäquates Vorbereitungslevel von 65%(Alarcon-Fernandez et al., 2013) bzw. 60-63%(Triantafyllou et al., 2014). In nicht vorselektionierten Kollektiven ohne anatomische Probleme konnte nach Vorbereitung mit ein bis zwei Litern Moviprep mit NaP Boosts eine Rate von 76% gezeigt werden (Pioche et al., 2012). Eine rezente spanische multizentrische Studie fand adäquate Sauberkeitslevel nach inkompletter Koloskopie in 75% unter Nutzung von vier Litern PEG mit NaP Boostern (Nogales et al., 2017). In dieser Studie kam es zu einem unerwarteten Todesfall aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie. Es bleibt zu bedenken, dass das höhere Lavagevolumen in Einzelfällen eine kardiale Belastung darstellen kann, welche unter Umständen mit niedrigeren Volumina verringert oder vermieden werden könnte. Andererseits zeigte sich in einer Studie, dass eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme von > 12 ml/min während der Untersuchung ausschlaggebend für eine komplette Kolonvisualisierung bei der CCE ist mit einer Odds Ratio von 46 (95% CI: 1.63-1341) war. (Sato et al., 2017). Die Einnahme von Rhizinusöl konnte ebenfalls die Komplettierungsrate der CCE steigern von 81% auf 97% (Ohmiya et al., 2019)

Die zusätzliche Gabe von Gastrografin zur einer Sulphat basierten Lavage führte zu einer Zunahme der Komplettierungsrate der CCE von 77 auf 91%. Dies wurde jedoch erkauft mit einer signifikant höheren Rate an Nebenwirkungen und zu rascher Kolonpassage (< 40 min) bei gleichbleibendem Reinigungsgrad (Kastenberg et al., 2017).

Welches Lavageprotokoll auch gewählt wird, es bleibt im Spannungsfeld zwischen der bestmöglichen Beurteilbarkeit des Kolons und des Patientenkomforts und unerwünschten Nebenwirkungen. Ein höheres Volumen scheint bei der Koloskopie die Beurteilbarkeit und die Adenomdetektionsrate zu steigern (Cheng et al., 2015). Neben der eingesetzten Präparate und des Volumens scheint der Zeitpunkt der Lavage einen erheblichen Einfluss zu haben(Parra-

Blanco et al., 2006). Die ESGE empfiehlt in der Leitlinie ein gesplittetes Vorgehen, wonach eine Hälfte der Flüssigkeit am Vorabend und der Rest am Morgen der Untersuchung getrunken wird (Hassan et al., 2013). Für die elektive Koloskopie sollten >90% Patienten ausreichend bis sehr gut vorbereitet sein (Denzer et al., 2015a). Diese Rate wird bei der Kapselkoloskopie nicht erreicht, wie alle aktuellen und oben zitierten Studien zeigten. In einer weiteren großen Studie, welche die Kapsel-Koloskopie als Screening-Methode untersucht hat, mussten 77 von 884 Patienten (9%) wegen einer unzureichenden Sauberkeit des Darms vorzeitig aus dem Protokoll ausgeschlossen werden (Rex et al., 2015).

In einer rezenten randomisierten prospektiven Arbeit wurden die Boosts modifiziert und es wurden niedrigdosierte hyperosmolare Lösungen verwendet. Mittels des neuen Protokolls konnte eine höhere Rate an kompletten Kapsel-Koloskopien erreicht werden, die Sauberkeit war aber ohne signifikanten Unterschied. Die unerwünschten Ereignisse waren in der Kontrollgruppe seltener. Die Lavage mit hyperosmolaren Lösungen zeigte eine Tendenz zu verbesserten Polypendetektion, diese blieb aber ohne Signifikanz (Rex et al., 2015). Diese Studie bestätigt die Ergebnisse der vorangegangenen Studien: Eine intensivere Vorbereitung führt zu einer höheren Rate an vollständigen Kapsel-Koloskopien (Spada et al., 2015a), aber nicht zu einer signifikant höheren Adenomdetektionsrate. Ob weiterentwickelte Lavageprotokolle die Qualität der Vorbereitung relevant verbessern werden, bleibt nach aktuellem Kenntnisstand fraglich.

Bei 24% der Patienten wurden zusätzliche relevante Befunde in der Kapsel-Koloskopie erhoben, welche zu weiteren diagnostischen oder therapeutischen Verfahren führten. Einen möglichen Algorithmus nach inkompletter Koloskopie hat eine spanische Studie mit der PillCam Colon1 untersucht (Alarcon-Fernandez et al., 2013).

Die meisten signifikanten Polypen sowie ein Karzinom wurden im Kolon ascendens gefunden. Unsere Daten bestätigten vorangegangene Untersuchungen, wonach die Kapsel-Koloskopie relevante Läsionen in Segmenten identifizieren konnte, die zuvor nicht von der Koloskopie erreicht worden sind (Neerincx et al., 2010).

4.5 Device unterstützte Koloskopie

Unterstützende Verfahren der Koloskopie wie die Spiral-, Single oder Doppelballon Endoskopie zeigten Komplettierungsraten von etwa 90% (Becx and Al-Toma, 2014, Sulz et al., 2016, Dzeletovic et al., 2012, Schembre et al., 2011, Kaltenbach et al., 2006).(Beyna et al., 2018). Des Weiteren bieten diese Eingriffe den Vorteil unmittelbarer therapeutischer Optionen. In der Doppelballon Endoskopie wurde in einer Arbeit bei 44.7% der Patienten eine endoskopische Polypektomie durchgeführt (Becx and Al-Toma, 2014), diese reichten von einer bioptischen Abtragung bis zu einer Mukosektomie (Kaltenbach et al., 2006). Milde Komplikationen traten lediglich bei der Therapie der Polypen auf. Bei der Spiralendoskopie wurden bei 77% der Patienten Polypen abgetragen, wobei in der Studie nicht genannt wird, wie viele davon in zuvor nicht erreichten Kolonabschnitten gefunden wurden (Schembre et al., 2011). Die Verfahren haben sich als sehr gute Komplementärmethoden zur Koloskopie herausgestellt. Vom Nachteil ist, dass diese Verfahren spezialisierten Zentren vorbehalten sind. Der personelle Aufwand ist deutlich höher, da zum einen die Sedierungszeiten verlängert sind, zum anderen eine zusätzliche Assistenz den Übertubus führen muss. Aufgrund des hohen Aufwands finden die Untersuchungen derzeit nur unter stationären Bedingungen statt. Die Kosten für eine Push-Pull Enteroskopie werden nach aktueller Kostenanalyse der DGVS (Rathmayer et al., 2017) mit 686,71Euro veranschlagt. Damit ist diese fast 2,5 mal teurer als eine Standardkoloskopie (276,23 Euro). Bedenkt man die zusätzlich entstehenden Kosten einer stationären Behandlung, würde die routinemäßige Ballonendoskopie nach inkompletter Koloskopie zu erheblichen Mehrausgaben im Gesundheitssystem führen.

Die Kapselendoskopie ist ebenfalls eine teure und aufwändige Untersuchung. Die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) veranschlagt für die Untersuchung 1.113,66 Euro, wobei sich diese auf 411,56 Euro für ärztliche Leistung und 702,10 für die Verbrauchsmittel aufteilen.

4.6 CCE und Künstliche Intelligenz (KI)

Neben den hohen Materialkosten schränkt auch die zeitaufwändige Auswertung einen breiten Einsatz der CCE ein. Verbesserte Softwarealgorithmen haben die Auswertung bereits beschleunigt, so kann die Software identische oder na-

hezu identische Bilder automatisch aussortieren, was die Betrachtungszeit verkürzt. Klinisch nicht validierte Algorithmen der kommerziellen Software (*'Collage Mode'*) schlagen mittlerweile bereits vermeintlich relevante Bildausschnitte auch im Kolon vor. Diese künstliche Intelligenz ist besonders durch die Entwicklung von automatisiertem Maschinenlernen (*deep learning*) z.B. durch *convolutional neural networks* in der Kapselendoskopie weiterentwickelt worden. Für den Dünndarm ist solch eine Software verfügbar, die in einer ersten großen Serie die Auswertungszeit deutlich verkürzen und die Sensitivität im Vergleich mit der manuellen Auswertung sogar erhöhen konnte (Ding et al., 2019). Betrachtet man die technische Entwicklung der letzten Jahre und den Fortschritt der künstlichen Intelligenz (KI), ist es nicht besonders abwegig, davon auszugehen, dass eine automatisierte Polypendetektion und Auswertung zukünftig möglich sein werden. In endoskopischen Untersuchungen wird die KI bereits angewandt (Schmitz et al., 2019). Aktuell ist eine vollständige Durchsicht des generierten Kapselendoskopie Films durch einen erfahrenen Endoskopiker noch unumgänglich.

Eine aktive Steuerung der Kapselbeweglichkeit mittels externer Magneten ist heute bereits für den Magen verfügbar. Systeme verwenden entweder manuell gesteuerte magnetische Handgriffe (Ching et al., 2019), einen speziell entwickelten Untersuchungsplatz mit computer-navigiertem Magnetarm (Zhao et al., 2018) oder einen umgerüsteten Magnetresonanz Tomographen (Denzer et al., 2015b). Für das Kolon existieren lediglich experimentelle Ansätze einer automatisierten Kapselbeweglichkeit und magnetgesteuerten Kapselnavigation (Slawinski et al., 2015).

4.7 CCE und kappenassistierte Koloskopie

Eine kappenassistierte Koloskopie kann sich durch die Sichtfelderweiterung vorteilhaft gegenüber der konventionellen Koloskopie erweisen. Hierbei wird auf das distale Ende des Endoskops eine durchsichtige Plastikcappe gesetzt. Durch den Einsatz der kappenassistenten Koloskopie konnte das Zökum nach einer schwierigen und/oder inkompletten Koloskopie in 94% der Fälle intubiert werden (Lee et al., 2006). In dieser Arbeit kam es mit dieser Technik zu einer Perforation nach inkompletter Koloskopie. Die hohe Komplettierungsrate überrascht, da in einer Metaanalyse die kappenassistierte Koloskopie einer Stan-

dardkoloskopie weder in der Intubation des Ileums noch des Zökums überlegen war (Mir et al., 2017). Es bleibt unklar, warum eine so hohe Komplettierungsrate erreicht werden konnte mit einer Methode, welche unter einem nicht vorselektierten Kollektiv der Standardmethode nicht überlegen war.

4.8 CCE und radiologische bildgebende Verfahren

Die computertomografische Kolonografie (CTC, virtuelle Koloskopie) bietet einen diagnostischen Gewinn und kann insbesondere dann vorteilhaft sein, wenn weitere Befunde außerhalb des Kolons vermutet werden (Pullens et al., 2013, Pox and Schmiegel, 2010). Insbesondere bei kleineren Polypen ist jedoch die CTC der Kapsel-Koloskopie unterlegen (Spada et al., 2015a). Die Strahlenbelastung der CTC ist nicht zu vernachlässigen, auch wenn diese durch den technischen Fortschritt reduziert wurde und aktuell bei 1-2 mSievert liegt. In Deutschland ist der Einsatz von ionisierender Strahlung streng reglementiert, die Strahlenanwendung ist bei Gesunden zu Vorsorgezwecken nur in Ausnahmefällen zugelassen, in erster Linie sei hier die Mammografie genannt.

Eine inkomplette Koloskopie wird oft als Indikation zu einer CT Kolonografie interpretiert. Insbesondere bei symptomfreien Patienten ist diese Argumentation zweifelhaft, da laut §80 StrlSchV Verfahren mit vergleichbarem gesundheitlichem Nutzen, die mit keiner oder einer geringeren Strahlenexposition verbunden sind, bei der Abwägung zu berücksichtigen sind. Da die Kapsel-Koloskopie in der Diagnostik überlegen zu sein scheint, wäre nicht nur aus Strahlenschutzgründen die Kapseluntersuchung der CT Diagnostik vorzuziehen.

Sind stenosierende Tumoren Ursache der inkompletten Koloskopie, stellt die CT-Kolonografie eine sinnvolle ergänzende Methode dar (Morrin et al., 2000) und wird aus diesem Grund in den gemeinsamen Leitlinien der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) und European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) empfohlen (Spada et al., 2015b).

Eine strahlungsfreie Alternative wäre die Magnetresonanztomografie. In einer Metaanalyse wurde dieser eine hohe Sensitivität (100%) bei kolorektalen Karzinomen bescheinigt und eine 88-99% Sensitivität bei Polypen über 10mm

gezeigt (Zijta et al., 2010). Für die Beurteilung der Sensitivität bei Polypen 6-9mm und 5mm und kleiner hat sich die Datenlage als nicht ausreichend erwiesen. Outcome-Studien im Bereich der Vorsorge liegen ebenfalls nicht vor. Bei symptomfreien Patienten kann diese Untersuchung daher nicht empfohlen werden.

Beim Vergleich der Kolonkapsel Endoskopie mit bildgebenden Verfahren zur Komplementierung einer inkompletten Koloskopie kann die Relevanz zusätzlicher Befunde außerhalb des Kolons eine Rolle spielen. Wir konnten zeigen, dass die Kapsel-Koloskopie pathologische Befunde auch außerhalb des Kolons finden kann, wie es bei acht der eingeschlossenen Patienten der Fall war. Diese intraluminalen Befunde waren vor allem im distalen Ösophagus und im Magen zu erheben. Bereits mit der PillCam Colon 1 konnte die Z-Linie in 60% der Fälle gesehen werden (Schoofs et al., 2006). Eine verbesserte Visualisierung wäre vermutlich durch Lagerungs- und Trinkmanöver nach Schlucken der Kapsel wie in speziellen Ösophaguskapsel- Protokollen (Gralnek et al., 2008) zu erwarten. Die klinische Relevanz solcher zusätzlichen Befunde im oberen und mittleren Gastrointestinaltrakt bleibt in entsprechenden Studien zu evaluieren.

4.9 CCE und M. Crohn

Die Beurteilung des oberen und mittleren Gastrointestinaltraktes kann einen zusätzlichen Nutzen bei der Diagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere des M. Crohn erbringen. Die Dünndarmkapselendoskopie ist hier ein etabliertes Verfahren. Insbesondere, wenn nur der Dünndarm betroffen ist, konnte gezeigt werden, dass die Kapseluntersuchung den anderen Verfahren in der Diagnostik überlegen ist (Albert et al., 2005, Golder et al., 2006). Die Kolon-Kapselendoskopie hat in der Diagnostik des M. Crohn bislang keinen Stellenwert (Preiss et al., 2014). In einer australischen Arbeit wurde bei bereits bekanntem M. Crohn die Krankheitsaktivität mittels einer Kolon-Kapselendoskopie überprüft. Hier konnte in den proximalen Kolonabschnitten eine gute Korrelation mit der Standardkoloskopie gezeigt werden. Proximal des Kolons wurde allerdings nur das terminale Ileum beurteilt, so dass eine Aussage, ob eine Kolon-Kapsel auch einen Mehrwert in der Dünndarmdarstellung liefert, hier nicht beantwortet werden kann (Tjandra et al., 2017). In einer weite-

ren Studie konnte zwar gezeigt werden, dass die Untersuchung bei M. Crohn Patienten sicher ist und die erhobenen Befunde mit der Koloskopie korrelieren, aber auch hier wurde der Dünndarm nicht beurteilt (D'Haens et al., 2015).

In einer weiteren Studie an pädiatrischen Patienten wurde die CCE mit der Ileo-Koloskopie, kontrastmittelverstärkten Ultraschalluntersuchung des Dünndarms sowie MRT verglichen. Im Kolon konnte für die CCE eine hohe Sensitivität (89%) und Spezifität (100%) gezeigt werden. Aber auch im Dünndarm wurde mittels der CCE eine Sensitivität von 90% und Spezifität von 94% nachgewiesen (Oliva et al., 2016). Damit kann die CCE eine nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Kindern darstellen. Ob diese Ergebnisse auf Erwachsene übertragbar sind, werden weitere Studien zeigen müssen.

In einer weiteren sehr kleinen Arbeit wurden 12 Patienten mit bekanntem Morbus Crohn mittels der PillCam Colon 2 untersucht. Die Erkrankung wurde mindestens ein Jahr therapiert und die Patienten befanden sich zu dem Zeitpunkt der Untersuchung in einer klinischen Remission. Die Beurteilbarkeit des Kolons und Dünndarms war bei 10/12 Patienten erfolgreich, bei neun Patienten wurden Crohn-typische Läsionen gefunden (Boal Carvalho et al., 2015). In einer einjährigen Verlaufsuntersuchung bei 46 Kindern wurde die Therapie mittels pan-intestinaler Kapselendoskopie (PCE), Biomarkern und zusätzlicher Bildgebung bei unauffälliger PCE angepasst. PCE beeinflusste die Therapie bei 71% (Oliva et al., 2019) Der *Capsule endoscopy Crohn's disease activity index* (CECDAI) wurde im Rahmen der PCE auch auf das Colon erweitert und zeigte eine gute Übereinstimmung mit dem fäkalen Calprotectin als Biomarker für intestinale Entzündung (Arieira et al., 2019).

Eine deutsche Arbeit hat untersucht, ob sich eine pan-intestinale Kapselendoskopie postoperativ bei Patienten mit einer Resektion wegen Crohn Erkrankung eignet. Hier konnte die Krankheitsaktivität im Dünndarm bei der Hälfte der Patienten nachgewiesen werden, während die Ileo-Koloskopie bei 2/3 der Patienten unauffällig blieb (Hausmann et al., 2017).

Wir konnten in unserem Kollektiv bei einem Patienten einen stenosierenden und fistulierenden und bis dahin nicht bekannten M. Crohn diagnostizieren. Die asymptomatische Kapselretention bei diesem Patienten kann als diagnostischer Zugewinn denn als Komplikation eingestuft werden, zeigt aber das Risiko einer Kapselendoskopie bei fortgeschrittenem M. Crohn auf.

Den zukünftigen Stellenwert der Kapsel-Koloskopie mit Beurteilung des Dünndarms in der Primärdiagnostik und Aktivitätsbeurteilung als pan-intestinale Kapselendoskopie müssen weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven zeigen.

4.10 CCE und Colitis ulcerosa

Da die Colitis ulcerosa fast immer das distale Kolon betrifft, ist sowohl zur Diagnosesicherung als auch zur Beurteilung der Inflammation eine Kolo- oder Sigmoidoskopie möglich und sollte einer Kolon-Kapselendoskopie vorgezogen werden. Einzelne Studien zeigen, dass die CCE für die Schweregradbeurteilung möglich ist. Eine Arbeit zeigt, dass die CCE sicher ist, das komplette Kolon aber in nur 69% dargestellt werden kann. Weiterhin wurde eine adäquate Vorbereitung mit guter oder ausgezeichneter Sicht in weniger als 50% der Fälle erreicht (Hosoe et al., 2013). In der Diagnostik und Behandlung der Colitis ulcerosa wird die CCE nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen. Mögliche Einsatzgebiete sind der endoskopische Ausschluss von makroskopischen Veränderungen bei entsprechendem klinischen und biochemischen Verdacht. Möglich ist auch die Komplementierung zur Ausdehnungsdiagnostik einer wegen schwerer Ulzeration mit Perforationsrisiko abgebrochenen Koloskopie. Zur initialen Diagnosestellung ist weiterhin die Biopsie unabdingbar, ebenso wie bei der Überwachung nach langjährigem Krankheitsverlauf auf der Suche nach Dysplasien.

4.11 CCE und oberer Gastrointestinaltrakt

Aktuell gibt es keine Erhebungen darüber, wie viele Patienten vor einer Vorsorgekoloskopie auch eine obere gastrointestinale Endoskopie erhalten haben. Da diese nicht zu den Vorsorgeleistungen gehört, dürfte sie lediglich eine Minderheit der symptomfreien Patienten erhalten haben. Ob die zusätzlich erhobenen Befunde mittels Kapselendoskopie bei symptomfreien Patienten eine statistische und klinische Relevanz aufweisen, lässt sich aufgrund mangelnder Datenlage derzeit nicht sagen. Von Vorteil könnte die Mitbeurteilung des Dünndarms sein, wenn die Koloskopie zur Anämieabklärung erfolgte und inkomplett blieb. Hierfür wäre die Verwendung der modifizierten Kolonkapsel als pan-intestinale

Kapsel ohne Stromsparmodus im oberen Gastrointestinaltrakt sinnvoll. In unserer Studie wurde bei einem Patienten der Verdacht auf Magenpolypen gestellt. Der Patient erhielt anschließend eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie bei der eine Autoimmungastritis mit foveolärer Hyperplasie und konsekutivem Vitamin B12 Mangel diagnostiziert werden konnte. Weiterhin wurde bei einem anderen Patienten der V.a. Barrett-Ösophagus geäußert, bei einem weiteren zeigte sich das Bild einer Refluxösophagitis. Die Bestätigung der Befunde war nicht Teil des Studienprotokolls und es ist nicht bekannt, ob dieses erfolgte.

4.12 Methodische Schwachpunkte

Wir konnten mit dieser Studie zeigen, dass die Kapsel-Koloskopie nach einer inkompletten Koloskopie einen diagnostischen Mehrwert aufweist, der unabhängig von dem gewählten Lavageverfahren blieb. Eine Schwäche des Studiendesigns war, dass die Patienten das weitere Verfahren selbst wählen konnten und nicht randomisiert wurden. Dadurch lässt sich ein Selektionsbias nicht ausschließen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls bestand die Sorge, nicht genügend Patienten rekrutieren zu können, wenn noch ein Randomisierungsprozess dazukäme.

Die Lavagequalität wurde von den Untersuchern beurteilt. Trotz der Anlehnung an die Boston Bowel Prep Scale wäre eine zweite, bestenfalls verblindete Beurteilung sinnvoll gewesen. Eine verblindete Zweitbeurteilung hätte einer weiteren Verblindung, Versand von Ergebnissen und Auswertungen bedurft. Der Aufwand wurde als zu hoch bewertet.

Weiterhin wurden bei der inkompletten Koloskopie unterschiedliche Endoskope verwendet. Auch dadurch könnte ein Selektionsbias beeinflusst worden sein. Wünschenswert wäre gewesen, die Gerätelänge und -dicke sowie die Möglichkeit, es zu partiell zu versteifen, zu benennen.

Des Weiteren ist die Beurteilbarkeit des maximal erreichten Kolonsegmentes nicht frei von Fehlern. Eine Markierung der maximal erreichten Segmente mit Tusche, Klipp oder Biopsie war aber nach Protokoll nur optional und wurde in den meisten Fällen nicht durchgeführt. Die Tuschemarkierung wäre in den meisten Fällen medizinisch nicht indiziert gewesen und hätte nur im Rahmen der geplanten Studienteilnahme erfolgt. Die Aufklärung über eine mögliche Studienteilnahme erfolgte allerdings erst nach der inkompletten Koloskopie, die

korrekte Aufklärung über die Studie aller Koloskopie Patienten vor einer Untersuchung war nicht machbar.

Das Follow Up bezog sich lediglich auf unerwünschte Ereignisse und auf die Kapselexkretion. Eine systematische Nachverfolgung der Patienten mit signifikanten Befunden bezüglich weiterer Untersuchungen und Therapien oder eine Langzeitbeobachtung der Patienten mit unauffälliger CCE war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Vielmehr fokussierte sich die Studie auf die primäre Fragestellung einer Komplementierung einer inkompletten Koloskopie mittels CCE. Eine Informationseinholung zu weiteren Untersuchungen, Histologien und Langzeitverlauf wäre sehr spannend gewesen. Dies hätte aber ein entsprechendes Protokoll und Einverständnis von Seiten des Patienten und ein entsprechendes Votum der Ethikkommission verlangt, letztlich auch mit der Verpflichtung diese Daten komplett zu erheben.

Die methodischen Schwächen beziehen sich allerdings nur auf die sekundären Endpunkte, der primäre Endpunkt wurde durch die Studie beantwortet.

5 Zusammenfassung

Die Ileo-Koloskopie stellt den Goldstandard in der Diagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, kolorektalen Tumoren dar und ist eine etablierte Vorsorgeuntersuchung im Hinblick auf das kolorektale Karzinom. In einigen Fällen gelingen die vollständige Untersuchung und Visualisierung des Kolons nicht.

Diese multizentrische und prospektive Studie aus neun Zentren hatte das Ziel, den Stellenwert einer Kolon-Kapselendoskopie nach inkompletter Koloskopie zu evaluieren. Die inkomplette Koloskopie musste von einem erfahrenen Untersucher (>1000 durchgeführte Koloskopien) durchgeführt worden sein. Es wurden insgesamt 81 Patienten eingeschlossen und 74 analysiert.

Abhängig von der Patientenpräferenz erfolgte die Untersuchung am Folgetag nach Nahrungskarenz und 0,75l Moviprep am Morgen (Protokoll A) oder innerhalb von 30 Tagen nach erneuter Darmlavage (Protokoll B).

Bei über 90% der Patienten (90% Protokoll A, 97% Protokoll B) konnten Kolonsegmente beurteilt werden, welche zuvor nicht von der Koloskopie erreicht wurden.

Signifikante Polypen sowie ein Adenokarzinom wurden in 24% der Fälle gefunden und waren in beiden Protokollen ähnlich, es gab bei der Polypendetektion keine signifikanten Unterschiede. Die Polypen wurden vor allem im rechten Kolon (86%) gefunden. Die Lavagequalität wurde in beiden Protokollen ähnlich beurteilt, eine adäquate Sauberkeit in 67% der Fälle konstatiert. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit älteren Vorbereitungsprotokollen mit höheren Volumina, auch wenn die Sauberkeit insgesamt verbesserungswürdig erscheint.

Eine Kapsel wurde retiniert, führt aber zur Diagnose und dadurch zur operativen Therapie, bei der die Kapsel komplikationslos mit entfernt wurde. Ansonsten wurde die CCE Prozedur bis auf einen Patienten mit selbstlimitierender passagerer Übelkeit gut toleriert. Neben den Befunden im Kolon konnten relevante und bis dahin nicht diagnostizierte Erkrankungen des Dünndarms und des oberen GI Trakts (wie z.B. ein stenosierender und fistulierender M. Crohn, Angiektasien, foveoläre Hyperplasie) bei 8 Patienten diagnostiziert werden.

Die Kapsel-Koloskopie der zweiten Generation nach einer Darmlavage mit niedrigem Volumen ist sinnvoll nach inkompletter Koloskopie und erlaubt die Erhebung von zusätzlichen signifikanten Befunden.

The ileo-colonoscopy is the gold standard for detection of chronic inflammatory colon diseases and colorectal tumors. Further it's an established method to prevent colorectal carcinomas. In some cases it may be incomplete, not reaching the cecum.

This prospective multicenter study included 81 patients from nine centres who underwent second-generation colon capsule endoscopy following incomplete optical colonoscopy performed by an experienced gastroenterologist (>1000 colonoscopies).

According to patient preferences, CCE was performed the following day (protocol A) after staying on clear liquids and 0.75 L Moviprep in the morning or within 30 d after new split-dose Moviprep (protocol B).

Seventy-four patients were analysed (51% of them in group A; 49% in group B). CCE could visualize colonic segments missed by incomplete colonoscopy in > 90% (90% group A, 97% group B).

Significant polyps including adenocarcinoma were detected in 24% of cases. Detection rates for all polyps and significant polyps per patient were similar in both protocols. Polyps were found predominantly in the right colon (86%) in segments that were not reached by OC. Bowel cleansing was adequate in 67% of cases.

The results are similar to earlier trials with high volume preparation protocols, but the cleansing efficiency could be improved.

CCE was well tolerated. One patient suffered from self-limiting vomiting after consuming the phospho-soda.

Extracolonic findings - such as reflux esophagitis, suspected Barrett esophagus, upper GI-bleeding, gastric polyps, gastric erosions and angiectasia and a stenosing unknown Crohn disease - were detected in eight patients.

Second-generation CCE using a low-volume preparation is useful after incomplete OC, and it allows for the detection of additional relevant findings.

6 Abkürzungsverzeichnis

AC Kolon ascendens

BMI Body mass Index

Ca. Circa

CCE Kolonkapselendoskopie (Colon capsule endoscopy)

CT Computertomografie

CTC Computertomografische Kolonografie (virtuelle Koloskopie)

COX Cyclooxygenase

DGEM Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin

DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

DNS Dexoxyribonukleinsäure

EKG Elektrokardiogramm

ESGAR European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology

ESGE European Society of Gastrointestinal Endoscopy

FAP Familiäre adenomatöse Polyposis

FDA Food and Drug Administration

FIT Fäkaler immunologischer Test

Fps frames per second

FOBT Fäkaler okkultter Bluttest

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GI Gastrointestinal(trakt)

GOÄ Gebührenordnung für Ärzte

HGIEN High Grade Intraepithelial Neoplasia = Hochgradige intraepitheliale Neoplasie

iFOBT Immunologischer fäkaler okkultter Bluttest

ITT Intention to treat

KI Künstliche Intelligenz

LC Linkes Kolon

LGIEN Low Grade Intraepithelial Neoplasia = Geringgradige intraepitheliale Neoplasie

M. Morbus

MRT Magnetresonanztomografie

NAP Natriumpicosulfat
NSAR Nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA New York Heart Association
ÖGD Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PC Personalcomputer
SSA Sessiles Serratiertes Adenom
TC Kolon transversum
VCE Videokapselendoskopie

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: PillCam® Colon 2 Kapsel	23
Abbildung 2: Datenrekorder mit Ladestation	25
Abbildung 3: Protokoll A (Kapsel-Koloskopie am Folgetag der unkompletten Koloskopie) und Protokoll B (Kapselendoskopie innerhalb von 30 Tagen nach unkompletter Koloskopie)	28
Abbildung 4 : Auswertungssoftware RAPID® mit Polypengrößenmessung	31
Abbildung 5: a-h. Anatomische Landmarken der Kapselendoskopie: a: Terminales Ileum. b: Ileo-Zökal-Klappe. c: Appendix. d: Hämorrhoidalplexus. e und g: Rechte Flexur mit dem korrespondierenden Lokalisierungsschema. f und h: Linke Flexur mit Lokalisierungsschema ..	37
Abbildung 6: Sauberkeitsgrade für die Kolonsegmente.....	39
Abbildung 7: Beispiele für Befunde der Kapsel-Koloskopie.....	40

8 Literaturverzeichnis

- ADLER, S., HASSAN, C., METZGER, Y., SOMPOLINSKY, Y. & SPADA, C. 2012. Accuracy of automatic detection of small-bowel mucosa by second-generation colon capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 76, 1170-4.
- AHLQUIST, D. A., MCGILL, D. B., FLEMING, J. L., SCHWARTZ, S., WIEAND, H. S., RUBIN, J. & MOERTEL, C. G. 1989. Patterns of occult bleeding in asymptomatic colorectal cancer. *Cancer*, 63, 1826-30.
- ALARCON-FERNANDEZ, O., RAMOS, L., ADRIAN-DE-GANZO, Z., GIMENO-GARCIA, A. Z., NICOLAS-PEREZ, D., JIMENEZ, A. & QUINTERO, E. 2013. Effects of colon capsule endoscopy on medical decision making in patients with incomplete colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 534-40.e1.
- ALBERT, J. G., MARTINY, F., KRUMMENERL, A., STOCK, K., LESSKE, J., GOBEL, C. M., LOTTERER, E., NIETSCH, H. H., BEHRMANN, C. & FLEIG, W. E. 2005. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut*, 54, 1721-7.
- ALEXANDER, D. D., WEED, D. L., MILLER, P. E. & MOHAMED, M. A. 2015. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. *J Am Coll Nutr*, 34, 521-43.
- ANDERSON, J. C., GONZALEZ, J. D., MESSINA, C. R. & POLLACK, B. J. 2000. Factors that predict incomplete colonoscopy: thinner is not always better. *Am J Gastroenterol*, 95, 2784-7.
- ARBER, N., EAGLE, C. J., SPICAK, J., RACZ, I., DITE, P., HAJER, J., ZAVORAL, M., LECHUGA, M. J., GERLETTI, P., TANG, J., ROSENSTEIN, R. B., MACDONALD, K., BHADRA, P., FOWLER, R., WITTES, J., ZAUBER, A. G., SOLOMON, S. D. & LEVIN, B. 2006. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*, 355, 885-95.

- ARETZ, S. 2010. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Dtsch Arztebl Int*, 107, 163-73.
- ARIEIRA, C., MAGALHAES, R., DIAS DE CASTRO, F., BOAL CARVALHO, P., ROSA, B., MOREIRA, M. J. & COTTER, J. 2019. CECDALic - a new useful tool in pan-intestinal evaluation of Crohn's disease patients in the era of mucosal healing. *Scand J Gastroenterol*, 54, 1326-1330.
- ATKIN, W. S., EDWARDS, R., KRALJ-HANS, I., WOOLDRAGE, K., HART, A. R., NORTHOVER, J. M., PARKIN, D. M., WARDLE, J., DUFFY, S. W. & CUZICK, J. 2010. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 375, 1624-33.
- BANDORSKI, D., IRNICH, W., BRUCK, M., BEYER, N., KRAMER, W. & JAKOBS, R. 2008. Capsule endoscopy and cardiac pacemakers: investigation for possible interference. *Endoscopy*, 40, 36-9.
- BANDORSKI, D., IRNICH, W., BRUCK, M., KRAMER, W. & JAKOBS, R. 2009. Do endoscopy capsules interfere with implantable cardioverter-defibrillators? *Endoscopy*, 41, 457-61.
- BANDORSKI, D., KURNIAWAN, N., BALTES, P., HOELTGEN, R., HECKER, M., STUNDER, D. & KEUCHEL, M. 2016. Contraindications for video capsule endoscopy. *World J Gastroenterol*, 22, 9898-9908.
- BARDOU, M., BARKUN, A. & MARTEL, M. 2010. Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut*, 59, 1572-85.
- BECX, M. C. & AL-TOMA, A. 2014. Double-balloon endoscopy: an effective rescue procedure after incomplete conventional colonoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26, 519-22.
- BEYNA, T., SCHNEIDER, M., PULLMANN, D., GERGES, C., KANDLER, J. & NEUHAUS, H. 2018. Motorized spiral colonoscopy: a first single-center feasibility trial. *Endoscopy*, 50, 518-523.

- BOAL CARVALHO, P., ROSA, B., DIAS DE CASTRO, F., MOREIRA, M. J. & COTTER, J. 2015. PillCam COLON 2 in Crohn's disease: A new concept of pan-enteric mucosal healing assessment. *World J Gastroenterol*, 21, 7233-41.
- BOTTERI, E., IODICE, S., RAIMONDI, S., MAISONNEUVE, P. & LOWENFELS, A. B. 2008. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134, 388-95.
- BRENNER, H., ALTENHOFEN, L., KATALINIC, A., LANSDORP-VOGELAAR, I. & HOFFMEISTER, M. 2011a. Sojourn time of preclinical colorectal cancer by sex and age: estimates from the German national screening colonoscopy database. *Am J Epidemiol*, 174, 1140-6.
- BRENNER, H., CHANG-CLAUDE, J., SEILER, C. M., RICKERT, A. & HOFFMEISTER, M. 2011b. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*, 154, 22-30.
- BRITTON, E. J., SIDHU, S., GERAGHTY, J., PSARELLI, E. & SARKAR, S. 2015. The 5-year outcome of patients having incomplete colonoscopy. *Colorectal Dis*, 17, 298-303.
- CAI, S., LI, Y., DING, Y., CHEN, K. & JIN, M. 2014. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 23, 532-9.
- CALDERWOOD, A. H., SCHROY, P. C., 3RD, LIEBERMAN, D. A., LOGAN, J. R., ZURFLUH, M. & JACOBSON, B. C. 2014. Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness. *Gastrointest Endosc*, 80, 269-76.
- CHAN, D. S., LAU, R., AUNE, D., VIEIRA, R., GREENWOOD, D. C., KAMPMAN, E. & NORAT, T. 2011. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 6, e20456.

- CHENG, C. L., KUO, Y. L., LIU, N. J., LIN, C. H., TANG, J. H., TSUI, Y. N., LEE, B. P., SU, M. Y. & CHIU, C. T. 2015. Impact of Bowel Preparation with Low-Volume (2-Liter) and Intermediate-Volume (3-Liter) Polyethylene Glycol on Colonoscopy Quality: A Prospective Observational Study. *Digestion*, 92, 156-64.
- CHING, H. L., HALE, M. F., KURIEN, M., CAMPBELL, J. A., CHETCUTI ZAMMIT, S., HEALY, A., THURSTON, V., HEBDEN, J. M., SIDHU, R. & MCALINDON, M. E. 2019. Diagnostic yield of magnetically assisted capsule endoscopy versus gastroscopy in recurrent and refractory iron deficiency anemia. *Endoscopy*, 51, 409-418.
- CHO, E., SMITH-WARNER, S. A., RITZ, J., VAN DEN BRANDT, P. A., COLDITZ, G. A., FOLSOM, A. R., FREUDENHEIM, J. L., GIOVANNUCCI, E., GOLDBOHM, R. A., GRAHAM, S., HOLMBERG, L., KIM, D. H., MALILA, N., MILLER, A. B., PIETINEN, P., ROHAN, T. E., SELLERS, T. A., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C., WOLK, A. & HUNTER, D. J. 2004. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*, 140, 603-13.
- CITARDA, F., TOMASELLI, G., CAPOCACCIA, R., BARCHERINI, S. & CRESPI, M. 2001. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*, 48, 812-5.
- COREMANS, G., RUTGEERTS, P., GEBOES, K., VAN DEN OORD, J., PONETTE, E. & VANTRAPPEN, G. 1984. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*, 30, 167-72.
- CRISPIN, A., BIRKNER, B., MUNTE, A., NUSKO, G. & MANSMANN, U. 2009. Process quality and incidence of acute complications in a series of more than 230,000 outpatient colonoscopies. *Endoscopy*, 41, 1018-25.
- D'HAENS, G., LOWENBERG, M., SAMAN, M. A., FRANCHIMONT, D., PONSIOEN, C., VAN DEN BRINK, G. R., FOCKENS, P., BOSSUYT, P., AMININEJAD, L., RAJAMANNAR, G., LENSINK, E. M. & VAN GOSSUM, A. M. 2015. Safety and Feasibility of Using the Second-

Generation Pillcam Colon Capsule to Assess Active Colonic Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13, 1480-6.e3.

DAFNIS, G., GRANATH, F., PAHLMAN, L., EKBOM, A. & BLOMQUIST, P. 2005. Patient factors influencing the completion rate in colonoscopy. *Dig Liver Dis*, 37, 113-8.

DENZER, U., BEILENHOF, U., EICKHOFF, A., FAISS, S., HUTTL, P., IN DER SMITTEN, S., JAKOBS, R., JENSSEN, C., KEUCHEL, M., LANGER, F., LERCH, M. M., LYNEN JANSEN, P., MAY, A., MENNINGEN, R., MOOG, G., ROSCH, T., ROSIEN, U., VOWINKEL, T., WEHRMANN, T. & WEICKERT, U. 2015a. [S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022]. *Z Gastroenterol*, 53, E1-227.

DENZER, U. W., RÖSCH, T., HOYTAT, B., ABDEL-HAMID, M., HEBUTERNE, X., VANBIERVIELT, G., FILIPPI, J., OGATA, H., HOSOE, N., OHTSUKA, K., OGATA, N., IKEDA, K., AIHARA, H., KUDO, S. E., TAJIRI, H., TRESZL, A., WEGSCHEIDER, K., GREFF, M. & REY, J. F. 2015b. Magnetically guided capsule versus conventional gastroscopy for upper abdominal complaints: a prospective blinded study. *J Clin Gastroenterol*, 49, 101-7.

DING, Z., SHI, H., ZHANG, H., MENG, L., FAN, M., HAN, C., ZHANG, K., MING, F., XIE, X., LIU, H., LIU, J., LIN, R. & HOU, X. 2019. Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology*, 157, 1044-1054 e5.

DZELETOVIC, I., HARRISON, M. E., PASHA, S. F., CROWELL, M. D., DECKER, G. A., GURUDU, S. R. & LEIGHTON, J. A. 2012. Comparison of single- versus double-balloon assisted-colonoscopy for colon examination after previous incomplete standard colonoscopy. *Dig Dis Sci*, 57, 2680-6.

EDDY, D. M. 1990. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*, 113, 373-84.

- ELIAKIM, R., FIREMAN, Z., GRALNEK, I. M., YASSIN, K., WATERMAN, M., KOPELMAN, Y., LACHTER, J., KOSLOWSKY, B. & ADLER, S. N. 2006. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy*, 38, 963-70.
- ELIAKIM, R., YASSIN, K., NIV, Y., METZGER, Y., LACHTER, J., GAL, E., SAPOZNIKOV, B., KONIKOFF, F., LEICHTMANN, G., FIREMAN, Z., KOPELMAN, Y. & ADLER, S. N. 2009. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*, 41, 1026-31.
- FLOSSMANN, E. & ROTHWELL, P. M. 2007. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*, 369, 1603-13.
- FRIEDENREICH, C., NORAT, T., STEINDORF, K., BOUTRON-RUAULT, M. C., PISCHON, T., MAZUIR, M., CLAVEL-CHAPELON, F., LINSEISEN, J., BOEING, H., BERGMAN, M., JOHNSEN, N. F., TJONNELAND, A., OVERVAD, K., MENDEZ, M., QUIROS, J. R., MARTINEZ, C., DORRONSORO, M., NAVARRO, C., GURREA, A. B., BINGHAM, S., KHAW, K. T., ALLEN, N., KEY, T., TRICHOPOULOU, A., TRICHOPOULOS, D., ORFANOU, N., KROGH, V., PALLI, D., TUMINO, R., PANICO, S., VINEIS, P., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., PEETERS, P. H., MONNINKHOF, E., BERGLUND, G., MANJER, J., FERRARI, P., SLIMANI, N., KAAKS, R. & RIBOLI, E. 2006. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 2398-407.
- FU, Z., SHRUBSOLE, M. J., SMALLEY, W. E., WU, H., CHEN, Z., SHYR, Y., NESS, R. M. & ZHENG, W. 2012. Lifestyle factors and their combined impact on the risk of colorectal polyps. *Am J Epidemiol*, 176, 766-76.
- FUNK, C. D. & FITZGERALD, G. A. 2007. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol*, 50, 470-9.

- GIOVANNUCCI, E. 1998. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol*, 147, 1043-52.
- GIOVANNUCCI, E. 2003. Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. *J Womens Health (Larchmt)*, 12, 173-82.
- GOLDER, S. K., SCHREYER, A. G., ENDLICHER, E., FEUERBACH, S., SCHOLMERICH, J., KULLMANN, F., SEITZ, J., ROGLER, G. & HERFARTH, H. 2006. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis*, 21, 97-104.
- GONG, J., HUTTER, C., BARON, J. A., BERNDT, S., CAAN, B., CAMPBELL, P. T., CASEY, G., CHAN, A. T., COTTERCHIO, M., FUCHS, C. S., GALLINGER, S., GIOVANNUCCI, E., HARRISON, T., HAYES, R., HSU, L., JIAO, S., LIN, Y., LINDOR, N. M., NEWCOMB, P., PFLUGEISEN, B., PHIPPS, A. I., ROHAN, T., SCHOEN, R., SEMINARA, D., SLATTERY, M. L., STELLING, D., THOMAS, F., WARNICK, G., WHITE, E., POTTER, J. & PETERS, U. 2012. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21, 1974-85.
- GRALNEK, I. M., ADLER, S. N., YASSIN, K., KOSLOWSKY, B., METZGER, Y. & ELIAKIM, R. 2008. Detecting esophageal disease with second-generation capsule endoscopy: initial evaluation of the PillCam ESO 2. *Endoscopy*, 40, 275-9.
- GÜLDÜTUNA, S., K. M. 2009. *Praktischer Leitfaden der Kapselendoskopie (UNI-MED Science)*, UNI-MED.
- HAMILTON, W., ROUND, A., SHARP, D. & PETERS, T. J. 2005. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*, 93, 399-405.
- HANSEL, S. L., PRECHEL, J. A., HORN, B., CROWELL, M. D. & DIBAISE, J. K. 2009. Observational study of the frequency of use and perceived

usefulness of ancillary manoeuvres to facilitate colonoscopy completion. *Dig Liver Dis*, 41, 812-6.

HARTMANN, D., KEUCHEL, M., PHILIPPER, M., GRALNEK, I. M., JAKOBS, R., HAGENMULLER, F., NEUHAUS, H. & RIEMANN, J. F. 2012. A pilot study evaluating a new low-volume colon cleansing procedure for capsule colonoscopy. *Endoscopy*, 44, 482-6.

HASSAN, C., BRETTHAUER, M., KAMINSKI, M. F., POLKOWSKI, M., REMBACKEN, B., SAUNDERS, B., BENAMOUZIG, R., HOLME, O., GREEN, S., KUIPER, T., MARMO, R., OMAR, M., PETRUZZIELLO, L., SPADA, C., ZULLO, A. & DUMONCEAU, J. M. 2013. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*, 45, 142-50.

HAUSMANN, J., SCHMELZ, R., WALLDORF, J., FILMANN, N., ZEUZEM, S. & ALBERT, J. G. 2017. Pan-intestinal capsule endoscopy in patients with postoperative Crohn's disease: a pilot study. *Scand J Gastroenterol*, 52, 840-845.

HEWITSON, P., GLASZIOU, P., IRWIG, L., TOWLER, B. & WATSON, E. 2007. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd001216.

HOLME, O., LOBERG, M., KALAGER, M., BRETTHAUER, M., HERNAN, M. A., AAS, E., EIDE, T. J., SKOVLUND, E., SCHNEEDE, J., TVEIT, K. M. & HOFF, G. 2014. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *Jama*, 312, 606-15.

HOSOE, N., MATSUOKA, K., NAGANUMA, M., IDA, Y., ISHIBASHI, Y., KIMURA, K., YONENO, K., USUI, S., KASHIWAGI, K., HISAMATSU, T., INOUE, N., KANAI, T., IMAEDA, H., OGATA, H. & HIBI, T. 2013. Applicability of second-generation colon capsule endoscope to ulcerative colitis: a clinical feasibility study. *J Gastroenterol Hepatol*, 28, 1174-9.

- HUPPE, D., HARTMANN, H., FELTEN, G., KEMEN, M., TANNAPFEL, A., GILLESSEN, A. & KATALINIC, A. 2008. [Effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study]. *Z Gastroenterol*, 46, 193-200.
- INSTITUT, R. K. 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012*, Robert Koch Institut.
- KAHI, C. J., IMPERIALE, T. F., JULIAR, B. E. & REX, D. K. 2009. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 770-5; quiz 711.
- KALTENBACH, T., SOETIKNO, R. & FRIEDLAND, S. 2006. Use of a double balloon enteroscope facilitates caecal intubation after incomplete colonoscopy with a standard colonoscope. *Dig Liver Dis*, 38, 921-5.
- KASHFI, S. M., NAZEMALHOSSEINI MOJARAD, E., POURHOSEINGHOLI, M. A., ASADZADEH AGHDAEI, H., ANARAKI, F. & ZALI, M. R. 2015. Evaluation of the left-to-right shift of colon tumors in Iran: Is the trend changing? *J Res Med Sci*, 20, 978-86.
- KASTENBERG, D., BURCH, W. C., JR., ROMEO, D. P., KASHYAP, P. K., POUND, D. C., PAPAGEORGIOU, N., SAINZ, I. F., SOKACH, C. E. & REX, D. K. 2017. Multicenter, randomized study to optimize bowel preparation for colon capsule endoscopy. *World J Gastroenterol*, 23, 8615-8625.
- KIM, E. J., PARK, Y. I., KIM, Y. S., PARK, W. W., KWON, S. O., PARK, K. S., KWAK, C. H., KIM, J. N. & MOON, J. S. 2014. A Korean experience of the use of Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Saudi J Gastroenterol*, 20, 219-24.
- KIM, Y. I. & MASON, J. B. 1996. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev*, 54, 259-79.
- KOIDO, S., OHKUSA, T., NAKAE, K., YOKOYAMA, T., SHIBUYA, T., SAKAMOTO, N., UCHIYAMA, K., ARAKAWA, H., OSADA, T., NAGAHARA, A., WATANABE, S. & TAJIRI, H. 2014. Factors associated

with incomplete colonoscopy at a Japanese academic hospital. *World J Gastroenterol*, 20, 6961-7.

KULLMANN, F. 2011. *Polypen und Polyposis-Syndrome*, Thieme.

KURNIAWAN, N. & KEUCHEL, M. 2017. Flexible Gastro-intestinal Endoscopy - Clinical Challenges and Technical Achievements. *Comput Struct Biotechnol J*, 15, 168-179.

LAI, E. J., CALDERWOOD, A. H., DOROS, G., FIX, O. K. & JACOBSON, B. C. 2009. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*, 69, 620-5.

LANZA, G., MESSERINI, L., GAFA, R. & RISIO, M. 2011. Colorectal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis*, 43 Suppl 4, S344-55.

LAUGESEN, K. B. & TOTTRUP, A. 2014. [Colorectal cancer in ulcerative colitis]. *Ugeskr Laeger*, 176, V07130441.

LEE, Y. T., HUI, A. J., WONG, V. W., HUNG, L. C. & SUNG, J. J. 2006. Improved colonoscopy success rate with a distally attached mucosectomy cap. *Endoscopy*, 38, 739-42.

LEUFKENS, A. M., VAN DUIJNHOFEN, F. J., SIERSEMA, P. D., BOSCHUIZEN, H. C., VRIELING, A., AGUDO, A., GRAM, I. T., WEIDERPASS, E., DAHM, C., OVERVAD, K., TJONNELAND, A., OLSEN, A., BOUTRON-RUAULT, M. C., CLAVEL-CHAPELON, F., MOROIS, S., PALLI, D., GRIONI, S., TUMINO, R., SACERDOTE, C., MATTIELLO, A., HERMAN, S., KAAKS, R., STEFFEN, A., BOEING, H., TRICHOPOULOU, A., LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., PEETERS, P. H., VAN GILS, C. H., VAN KRANEN, H., LUND, E., DUMEAUX, V., ENGESET, D., RODRIGUEZ, L., SANCHEZ, M. J., CHIRLAQUE, M. D., BARRICARTE, A., MANJER, J., ALMQUIST, M., VAN GUELPEN, B., HALLMANS, G., KHAW, K. T., WAREHAM, N., TSILIDIS, K. K., STRAIF, K., LEON-ROUX, M., VINEIS, P., NORAT, T., RIBOLI, E. & BUENO-DE-MESQUITA, H. B. 2011. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in

- the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 137-44.
- LOFFELD, R. J. & VAN DER PUTTEN, A. B. 2009. The completion rate of colonoscopy in normal daily practice: factors associated with failure. *Digestion*, 80, 267-70.
- MAJUMDAR, S. R., FLETCHER, R. H. & EVANS, A. T. 1999. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol*, 94, 3039-45.
- MARJORIBANKS, J., FARQUHAR, C. M., ROBERTS, H. & LETHABY, A. 2018. Cochrane corner: long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Heart*, 104, 93-95.
- MILLER, P. E., LESKO, S. M., MUSCAT, J. E., LAZARUS, P. & HARTMAN, T. J. 2010. Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer*, 62, 413-24.
- MIR, F. A., BOUMITRI, C., ASHRAF, I., MATTESON-KOME, M. L., NGUYEN, D. L., PULI, S. R. & BECHTOLD, M. L. 2017. Cap-assisted colonoscopy versus standard colonoscopy: is the cap beneficial? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol*, 30, 640-648.
- MOIEL, D. & THOMPSON, J. 2011. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J*, 15, 30-8.
- MORENO, C. C., MITTAL, P. K., SULLIVAN, P. S., RUTHERFORD, R., STALEY, C. A., CARDONA, K., HAWK, N. N., DIXON, W. T., KITAJIMA, H. D., KANG, J., SMALL, W. C., OSHINSKI, J. & VOTAW, J. R. 2016. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*, 15, 67-73.

- MORRIN, M. M., FARRELL, R. J., RAPTOPOULOS, V., MCGEE, J. B., BLEDAY, R. & KRUSKAL, J. B. 2000. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum*, 43, 303-11.
- MOSKAL, A., NORAT, T., FERRARI, P. & RIBOLI, E. 2007. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*, 120, 664-71.
- NEERINCX, M., TERHAAR SIVE DROSTE, J. S., MULDER, C. J., RAKERS, M., BARTELSMAN, J. F., LOFFELD, R. J., TUYNMAN, H. A., BROHET, R. M. & VAN DER HULST, R. W. 2010. Colonic work-up after incomplete colonoscopy: significant new findings during follow-up. *Endoscopy*, 42, 730-5.
- NING, Y., WANG, L. & GIOVANNUCCI, E. L. 2010. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*, 11, 19-30.
- NOGALES, O., GARCIA-LLEDO, J., LUJAN, M., NICOLAS, D., JUANMARTINENA, J. F., GONZALEZ-SUAREZ, B., SANCHEZ CEBALLOS, F., COUTO, I., OLMEDO, J., GARFIA, C., CARRETERO, C., FERNANDEZ URIEN, I., RODRIGUEZ, S., ASTEINZA, M., OLIVENCIA, P., MASEDO, A., MUNOZ-NAVAS, M., MERINO, B. & GONZALEZ ASANZA, C. 2017. Therapeutic impact of colon capsule endoscopy with PillCam COLON 2 after incomplete standard colonoscopy: a Spanish multicenter study. *Rev Esp Enferm Dig*, 109, 322-327.
- OHMIYA, N., HOTTA, N., MITSUFUJI, S., NAKAMURA, M., OMORI, T., MAEDA, K., OKUDA, K., YATSUYA, H. & TAJIRI, H. 2019. Multicenter feasibility study of bowel preparation with castor oil for colon capsule endoscopy. *Dig Endosc*, 31, 164-172.
- OLIVA, S., ALOI, M., VIOLA, F., MALLARDO, S., CIVITELLI, F., MACCIONI, F., HASSAN, C., PAPOFF, P., CUCCHIARA, S. & COHEN, S. A. 2019. A Treat to Target Strategy Using Panenteric Capsule Endoscopy in

Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17, 2060-2067 e1.

OLIVA, S., CUCCHIARA, S., CIVITELLI, F., CASCIANI, E., DI NARDO, G., HASSAN, C., PAPOFF, P. & COHEN, S. A. 2016. Colon capsule endoscopy compared with other modalities in the evaluation of pediatric Crohn's disease of the small bowel and colon. *Gastrointest Endosc*, 83, 975-83.

ORLICH, M. J., SINGH, P. N., SABATE, J., FAN, J., SVEEN, L., BENNETT, H., KNUTSEN, S. F., BEESON, W. L., JACELDO-SIEGL, K., BUTLER, T. L., HERRING, R. P. & FRASER, G. E. 2015. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med*, 175, 767-76.

OTHMAN, M. O., BRADLEY, A. G., CHOUDHARY, A., HOFFMAN, R. M. & ROY, P. K. 2009. Variable stiffness colonoscope versus regular adult colonoscope: meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy*, 41, 17-24.

OTT, C., OBERMEIER, F., THIELER, S., KEMPTNER, D., BAUER, A., SCHOLMERICH, J., ROGLER, G. & TIMMER, A. 2008. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20, 917-23.

PARRA-BLANCO, A., NICOLAS-PEREZ, D., GIMENO-GARCIA, A., GROSSO, B., JIMENEZ, A., ORTEGA, J. & QUINTERO, E. 2006. The timing of bowel preparation before colonoscopy determines the quality of cleansing, and is a significant factor contributing to the detection of flat lesions: a randomized study. *World J Gastroenterol*, 12, 6161-6.

PICKHARDT, P. J., HASSAN, C., HALLIGAN, S. & MARMO, R. 2011. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 259, 393-405.

PIOCHE, M., DE LEUSSE, A., FILOCHE, B., DALBIES, P. A., ADENIS LAMARRE, P., JACOB, P., GAUDIN, J. L., COULOM, P., LETARD, J.

- C., BOROTTO, E., DURIEZ, A., CHABAUD, J. M., CRAMPON, D., GINCUL, R., LEVY, P., BEN-SOUSSAN, E., GARRET, M., LAPUELLE, J. & SAURIN, J. C. 2012. Prospective multicenter evaluation of colon capsule examination indicated by colonoscopy failure or anesthesia contraindication. *Endoscopy*, 44, 911-6.
- POX, C. P., ALTENHOFEN, L., BRENNER, H., THEILMEIER, A., VON STILLFRIED, D. & SCHMIEGEL, W. 2012. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*, 142, 1460-7.e2.
- POX, C. P. & SCHMIEGEL, W. 2010. Role of CT colonography in colorectal cancer screening: risks and benefits. *Gut*, 59, 692-700.
- PREISS, J. C., BOKEMEYER, B., BUHR, H. J., DIGNASS, A., HAUSER, W., HARTMANN, F., HERRLINGER, K. R., KALTZ, B., KIENLE, P., KRUIS, W., KUCHARZIK, T., LANGHORST, J., SCHREIBER, S., SIEGMUND, B., STALLMACH, A., STANGE, E. F., STEIN, J. & HOFFMANN, J. C. 2014. [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol*, 52, 1431-84.
- PULLENS, H. J., VAN LEEUWEN, M. S., LAHEIJ, R. J., VLEGGAR, F. P. & SIERSEMA, P. D. 2013. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield? *Dis Colon Rectum*, 56, 593-9.
- RATHGABER, S. W. & WICK, T. M. 2006. Colonoscopy completion and complication rates in a community gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc*, 64, 556-62.
- RATHMAYER, M., HEINLEIN, W., REISS, C., ALBERT, J. G., AKOGLU, B., BRAUN, M., BRECHMANN, T., GOLDER, S. K., LANKISCH, T., MESSMANN, H., SCHNEIDER, A., WAGNER, M., DOLLHOPF, M., GUNDLING, F., ROHLING, M., HAAG, C., DOHLE, I., WERNER, S., LAMMERT, F., FLESSA, S., WILKE, M. H., SCHEPP, W. & LERCH, M. M. 2017. [Cost assessment for endoscopic procedures in the German diagnosis-related-group (DRG) system - 5 year cost data analysis of the

German Society of Gastroenterology project]. *Z Gastroenterol*, 55, 1038-1051.

REX, D. K., ADLER, S. N., AISENBERG, J., BURCH, W. C., JR., CARRETERO, C., CHOWERS, Y., FEIN, S. A., FERN, S. E., FERNANDEZ-URIEN SAINZ, I., FICH, A., GAL, E., HORLANDER, J. C., SR., ISAACS, K. L., KARIV, R., LAHAT, A., LEUNG, W. K., MALIK, P. R., MORGAN, D., PAPAGEORGIOU, N., ROMEO, D. P., SHAH, S. S. & WATERMAN, M. 2015. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology*, 148, 948-957.e2.

REX, D. K., AHNEN, D. J., BARON, J. A., BATTS, K. P., BURKE, C. A., BURT, R. W., GOLDBLUM, J. R., GUILLEM, J. G., KAHN, C. J., KALADY, M. F., O'BRIEN, M. J., ODZE, R. D., OGINO, S., PARRY, S., SNOVER, D. C., TORLAKOVIC, E. E., WISE, P. E., YOUNG, J. & CHURCH, J. 2012. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*, 107, 1315-29; quiz 1314, 1330.

ROGLER, G. 2014. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett*, 345, 235-41.

ROTHWELL, P. M., FOWKES, F. G., BELCH, J. F., OGAWA, H., WARLOW, C. P. & MEADE, T. W. 2011. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 377, 31-41.

SALTZSTEIN, S. L. & BEHLING, C. A. 2007. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol*, 41, 173-7.

SARWAR, S., ANWAR, M. M., RYAN, B. & O'MORAIN, C. 2007. Colonoscopy completion rates--are we prepared for a national screening programme? *Ir Med J*, 100, 585-7.

- SATO, J., NAKAMURA, M., WATANABE, O., YAMAMURA, T., FUNASAKA, K., OHNO, E., MIYAHARA, R., KAWASHIMA, H., GOTO, H. & HIROOKA, Y. 2017. Prospective study of factors important to achieve observation of the entire colon on colon capsule endoscopy. *Therap Adv Gastroenterol*, 10, 20-31.
- SCHEMBRE, D. B., ROSS, A. S., GLUCK, M. N., BRANDABUR, J. J., MCCORMICK, S. E. & LIN, O. S. 2011. Spiral overtube-assisted colonoscopy after incomplete colonoscopy in the redundant colon. *Gastrointest Endosc*, 73, 515-9.
- SCHMIEGEL, W., BUCHBERGER, B., FOLLMANN, M., GRAEVEN, U., HEINEMANN, V., LANGER, T., NOTHACKER, M., PORSCHEN, R., RODEL, C., ROSCH, T., SCHMITT, W., WESSELMANN, S. & POX, C. 2017. *Z Gastroenterol*, 55, 1344-1498.
- SCHMIT, S. L., RENNERT, H. S., RENNERT, G. & GRUBER, S. B. 2016. Coffee Consumption and the Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25, 634-9.
- SCHMITZ, R., WERNER, R. & ROSCH, T. 2019. [Artificial Intelligence in Endoscopy: Deep Neural Nets for Endoscopic Computer Vision - Methods & Perspectives]. *Z Gastroenterol*, 57, 767-780.
- SCHMOLL H.-J., A. D., LANG A., GRAEVEN U. 2007. *Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms* [Online]. ONKODIN. [Accessed].
- SCHOOFS, N., DEVIERE, J. & VAN GOSSUM, A. 2006. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy*, 38, 971-7.
- SCHULMANN, K., POX, C., TANNAPFEL, A. & SCHMIEGEL, W. 2007. The patient with multiple intestinal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 21, 409-26.

- SEYDAOGLU, G., OZER, B., ARPACI, N., PARSAK, C. K. & ERAY, I. C. 2013. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993-2008. *Turk J Gastroenterol*, 24, 521-31.
- SHAH, H. A., PASZAT, L. F., SASKIN, R., STUKEL, T. A. & RABENECK, L. 2007. Factors associated with incomplete colonoscopy: a population-based study. *Gastroenterology*, 132, 2297-303.
- SIEG, A., FRIEDRICH, K. & SIEG, U. 2009. Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol*, 104, 848-54.
- SINHA, R., CROSS, A. J., DANIEL, C. R., GRAUBARD, B. I., WU, J. W., HOLLENBECK, A. R., GUNTER, M. J., PARK, Y. & FREEDMAN, N. D. 2012. Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study. *Am J Clin Nutr*, 96, 374-81.
- SLATTERY, M. L., BOUCHER, K. M., CAAN, B. J., POTTER, J. D. & MA, K. N. 1998. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol*, 148, 4-16.
- SLAWINSKI, P. R., OBSTEIN, K. L. & VALDASTRI, P. 2015. Capsule endoscopy of the future: What's on the horizon? *World J Gastroenterol*, 21, 10528-41.
- SPADA, C., HASSAN, C., BARBARO, B., IAFRATE, F., CESARO, P., PETRUZZIELLO, L., MINELLI GRAZIOLI, L., SENORE, C., BRIZI, G., COSTAMAGNA, I., ALVARO, G., IANNITTI, M., SALSANO, M., CIOLINA, M., LAGHI, A., BONOMO, L. & COSTAMAGNA, G. 2015a. Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut*, 64, 272-81.
- SPADA, C., HASSAN, C., GALMICHE, J. P., NEUHAUS, H., DUMONCEAU, J. M., ADLER, S., EPSTEIN, O., GAY, G., PENNAZIO, M., REX, D. K., BENAMOUIZIG, R., DE FRANCHIS, R., DELVAUX, M., DEVIERE, J.,

ELIAKIM, R., FRASER, C., HAGENMULLER, F., HERRERIAS, J. M., KEUCHEL, M., MACRAE, F., MUNOZ-NAVAS, M., PONCHON, T., QUINTERO, E., RICCIONI, M. E., RONDONOTTI, E., MARMO, R., SUNG, J. J., TAJIRI, H., TOTH, E., TRIANTAFYLLOU, K., VAN GOSSUM, A. & COSTAMAGNA, G. 2012. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 44, 527-36.

SPADA, C., HASSAN, C., MARMO, R., PETRUZZIELLO, L., RICCIONI, M. E., ZULLO, A., CESARO, P., PILZ, J. & COSTAMAGNA, G. 2010. Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, 516-22.

SPADA, C., HASSAN, C., MUNOZ-NAVAS, M., NEUHAUS, H., DEVIERE, J., FOCKENS, P., CORON, E., GAY, G., TOTH, E., RICCIONI, M. E., CARRETERO, C., CHARTON, J. P., VAN GOSSUM, A., WIENTJES, C. A., SACHER-HUVELIN, S., DELVAUX, M., NEMETH, A., PETRUZZIELLO, L., DE FRIAS, C. P., MAYERSHOFER, R., AMININEJAD, L., DEKKER, E., GALMICHE, J. P., FREDERIC, M., JOHANSSON, G. W., CESARO, P. & COSTAMAGNA, G. 2011. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 74, 581-589.e1.

SPADA, C., PASHA, S. F., GROSS, S. A., LEIGHTON, J. A., SCHNOLL-SUSSMAN, F., CORREALE, L., GONZALEZ SUAREZ, B., COSTAMAGNA, G. & HASSAN, C. 2016. Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14, 1533-1543.e8.

SPADA, C., STOKER, J., ALARCON, O., BARBARO, F., BELLINI, D., BRETTHAUER, M., DE HAAN, M. C., DUMONCEAU, J. M., FERLITSCH, M., HALLIGAN, S., HELBREN, E., HELLSTROM, M., KUIPERS, E. J., LEFERE, P., MANG, T., NERI, E., PETRUZZIELLO, L., PLUMB, A., REGGE, D., TAYLOR, S. A., HASSAN, C. & LAGHI, A. 2015b. Clinical indications for computed tomographic colonography:

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Eur Radiol*, 25, 331-45.

SPEIGHTS, V. O., JOHNSON, M. W., STOLTENBERG, P. H., RAPPAPORT, E. S., HELBERT, B. & RIGGS, M. 1991. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*, 84, 575-8.

SULZ, M. C., FREI, R., SEMADENI, G. M., SAWATZKI, M., BOROVICKA, J. & MEYENBERGER, C. 2016. The role of single-balloon colonoscopy for patients with previous incomplete standard colonoscopy: Is it worth doing it? *Surg Endosc*, 30, 1876-82.

TANNAPFEL, A., NEID, M., AUST, D. & BARETTON, G. 2010. The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int*, 107, 760-6.

TANTAMANGO, Y. M., KNUTSEN, S. F., BEESON, L., FRASER, G. & SABATE, J. 2011. Association between dietary fiber and incident cases of colon polyps: the adventist health study. *Gastrointest Cancer Res*, 4, 161-7.

TERRY, P., GIOVANNUCCI, E., MICHELS, K. B., BERGKVIST, L., HANSEN, H., HOLMBERG, L. & WOLK, A. 2001. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 93, 525-33.

TJANDRA, D., KHESLAT, H. H., AMICO, F. & MACRAE, F. 2017. Colon Capsule Endoscopy: Looking Beyond the Colon in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 23, E43-e44.

TOYODA, Y., NAKAYAMA, T., ITO, Y., IOKA, A. & TSUKUMA, H. 2009. Trends in colorectal cancer incidence by subsite in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 39, 189-91.

TRIANAFYLLOU, K., TSIBOURIS, P., KALANTZIS, C., PAPAXOINIS, K., KALLI, T., KALANTZIS, N. & LADAS, S. D. 2009. PillCam Colon capsule

endoscopy does not always complement incomplete colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 69, 572-6.

TRIANTAFYLLOU, K., VIAZIS, N., TSIBOURIS, P., ZACHARAKIS, G., KALANTZIS, C., KARAMANOLIS, D. G. & LADAS, S. D. 2014. Colon capsule endoscopy is feasible to perform after incomplete colonoscopy and guides further workup in clinical practice. *Gastrointest Endosc*, 79, 307-16.

TSAI, M. S., SU, Y. H., LIANG, J. T., LAI, H. S. & LEE, P. H. 2008. Patient factors predicting the completion of sedation-free colonoscopy. *Hepatogastroenterology*, 55, 1606-8.

VAN GOSSUM, A., MUNOZ-NAVAS, M., FERNANDEZ-URIEN, I., CARRETERO, C., GAY, G., DELVAUX, M., LAPALUS, M. G., PONCHON, T., NEUHAUS, H., PHILIPPER, M., COSTAMAGNA, G., RICCIONI, M. E., SPADA, C., PETRUZZIELLO, L., FRASER, C., POSTGATE, A., FITZPATRICK, A., HAGENMULLER, F., KEUCHEL, M., SCHOOF, N. & DEVIERE, J. 2009. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med*, 361, 264-70.

VAN ROSSUM, L. G., VAN RIJN, A. F., LAHEIJ, R. J., VAN OIJEN, M. G., FOCKENS, P., VAN KRIEKEN, H. H., VERBEEK, A. L., JANSEN, J. B. & DEKKER, E. 2008. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*, 135, 82-90.

VAN ROSSUM, L. G., VAN RIJN, A. F., VERBEEK, A. L., VAN OIJEN, M. G., LAHEIJ, R. J., FOCKENS, P., JANSEN, J. B., ADANG, E. M. & DEKKER, E. 2011. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer*, 128, 1908-17.

WEBENDORFER, S., MESSERER, P., EBERLE, F. & ZOBEL, A. 2004. [Precautions for intestinal cancer in the workplace. An initiative for

secondary prevention in the BASF joint-stock company]. *Dtsch Med Wochenschr*, 129, 239-43.

WOLIN, K. Y., YAN, Y. & COLDITZ, G. A. 2011. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 104, 882-5.

WOLIN, K. Y., YAN, Y., COLDITZ, G. A. & LEE, I. M. 2009. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 100, 611-6.

XIE, Q., CHEN, B., LIU, L. & GAN, H. 2012. Does the variable-stiffness colonoscope makes colonoscopy easier? A meta-analysis of the efficacy of the variable stiffness colonoscope compared with the standard adult colonoscope. *BMC Gastroenterol*, 12, 151.

YASHIRO, M. 2014. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 20, 16389-97.

ZAUBER, A. G., WINAWER, S. J., O'BRIEN, M. J., LANSDORP-VOGELAAR, I., VAN BALLEGOIJEN, M., HANKEY, B. F., SHI, W., BOND, J. H., SCHAPIRO, M., PANISH, J. F., STEWART, E. T. & WAYE, J. D. 2012. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*, 366, 687-96.

ZHAO, A. J., QIAN, Y. Y., SUN, H., HOU, X., PAN, J., LIU, X., ZHOU, W., CHEN, Y. Z., JIANG, X., LI, Z. S. & LIAO, Z. 2018. Screening for gastric cancer with magnetically controlled capsule gastroscopy in asymptomatic individuals. *Gastrointest Endosc*, 88, 466-474 e1.

ZIJTA, F. M., BIPAT, S. & STOKER, J. 2010. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. *Eur Radiol*, 20, 1031-46.

9 Anhang

Tabelle 5: Alle Polypen im Detail

Nr	Signifikanz auf dem Boden von:	Größter Polyp (mm)	Anzahl der Polypen	Lokalisation der Polypen	Weitester er-reicherter Kolon-abschnitt in der Koloskopie	Alle Segmen-te mit Poly-pen in der Koloskopie erreicht
1	Größe/Anzahl	6	5	Rektum	Rechte Flexur	ja
2	Größe	8	2	Sigmoid	Linke Flexur	ja
3	Größe/Anzahl	8	3	Sigmoid	AC	ja
4	Größe/Anzahl	8	3	2x Zökum, 1x AC	TC	nein
5	Größe	14	1	AC	Rechte Flexur	nein
6	Größe	26	1	AC	Linke Flexur	nein
7	Größe	6	2	AC	Sigma	nein
8	Größe/Anzahl	10	3	2x AC, 1x TC	Linke Flexur	nein
9	Größe/Anzahl	10	3	2x LC, 1x AC	Sigma	nein
10	Größe	10	1	AC	Linke Flexur	nein
11	Größe/Anzahl	9	3	2x AC, 1x LC	Rechte Flexur	nein
12	Größe	6	1	AC	Sigma	Nein
13	Größe	8	2	1x AC, 1x LC	Rechte Flexur	nein
14	Größe	7	1	Rechte Flexur	Sigma	nein
15	Anzahl	5	4	AC, TC, 2 Sigmoid	Sigma	nein

16	Größe/Anzahl	12	4	1x Zökum, 1x AC, 1x LC, 1x Rektum	Sigma	nein
17	Anzahl	4	3	1x Zökum 2x Rektum	TC	nein
18	Anzahl	5	5	2x AC, 1x TC, 2x LC	Rechte Flexur	nein
20	Größe/Anzahl	10	7	4x AC, 3x LC	TC	nein
20	Größe	9	2	2x Zökum	LC	nein
21	Größe/Anzahl	12	3	AC	LC	nein

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während der Arbeit an der Promotion unterstützt haben.

Herrn Prof. Rösch danke ich für die Möglichkeit, eine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen und für die finale Supervision.

Herrn Dr. Groth danke ich für die sorgfältige Prüfung und Unterstützung.

Großer Dank gebührt Herrn Prof. Keuchel, der mich in der gesamten Zeit immer wieder angetrieben hat, dieses Projekt zum Ende zu bringen.

Ohne das engagierte Endoskopie Team des Bethesda Krankenhauses wäre diese Studie kaum möglich geworden.

Der sprachliche Feinschliff wäre ohne die Ratschläge meiner Schwester Alice Bota mir in der Form nicht möglich gewesen.

Nicht in Worte zu fassen ist der Dank an meine Eltern, die ihr bekanntes Leben aufgegeben haben, um ihren Kindern ein besseres zu bieten und die nie aufhörten, mich zu unterstützen.

11 Lebenslauf

Lebensauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: