

Aus der Medizinischen Klinik 2
des Klinikums der Stadt Leverkusen

Prospektive Studie zur Charakterisierung endoskopisch-detektierter Läsionen bei
Patienten mit Colitis ulcerosa mittels „Narrow Band Imaging“

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Martina Ivanoska
aus Prilep, Nordmazedonien

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms.....	3
2.2 Kolorektales Karzinom bei Colitis ulcerosa	3
2.3 Polypenmanagement	4
2.4 Endoskopische Untersuchungstechniken.....	4
2.4.1 NBI "Narrow band imaging"	7
2.4.2 NICE Klassifikation	8
2.5 SCENIC Leitlinien.....	9
3 Material und Methoden	11
3.1 Studiendesign	11
3.2 Ein-/Ausschlusskriterien	11
3.3 Datenerhebung	11
3.4 Studienziel.....	12
3.5 Trainingsphase.....	12
3.6 Durchführung	12
3.7 NICE Klassifikation.....	13
3.8 Endoskopische Ausrüstung.....	18
3.9 Pathologische Aufarbeitung/ Histologie.....	18
3.10 Statistische Methoden.....	19
4 Ergebnisse.....	20
4.1 Epidemiologie.....	20
4.2 Ausschluss	20
4.3 Anamnese	21
4.4 Koloskopievorbereitung.....	23
4.5 Läsionen.....	24
4.6 Endoskopische Einschätzung der Läsionen.....	26
4.6.1 Endoskopische Einschätzung anhand der NICE-Klassifikation	26
4.6.2 Endoskopische Einschätzung unabhängig von NICE-Klassifikation	26
4.7 Histologie	28
4.8 Vorhersage der Histologie anhand der NICE-Klassifikation	30
5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	33
6 Diskussion	34

6.1	Histologievorhersage/ NICE	34
6.2	Leitliniengerechte Überwachung von Patienten mit Colitis ulcerosa	39
6.2.1	Endoskopische Klassifikation kolorektaler Läsionen.....	39
6.2.2	Zufallsbiopsien.....	39
7	Zusammenfassung.....	41
8	Literaturverzeichnis	43
	Danksagung.....	49
	Lebenslauf	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADR	Adenomdetektionsrate
AmJG	American Journal of Gastroenterology
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CE	Chromoendoskopie
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRC	kolorektales Karzinom
CRF	Case Report Form
CU	Colitis ulcerosa
DALM	dysplasieassoziierte Läsion oder Masse
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
FICE	Fujinon Intelligent Color Enhancement
GIE	Gastrointestinal Endoscopy
HDE	High Definition Endoscopy
HDWLE	High Definition White Light Endoscopy
HE	Hämatoxylin-Eosin
HGIN	high grade intraepitheliale Neoplasie
HPP	hyperplastischer Polyp
IEN	intraepitheliale Neoplasie
Inflammat.	inflammatorisch
INR	International Normalized Ratio
I-SCAN	i-Scan digital contrast
KI	Konfidenzintervall
KRK	kolorektales Karzinom
LGIN	low grade intraepitheliale Neoplasie
LL	Leitlinien
m	männlich
mm	Millimeter

µl	Mikroliter
n	Anzahl
NBI	Narrow Band Imaging
NICE	NBI-International Colorectal Endoscopic Classification
nm	Nanometer
NPV	negativer prädiktiver Wert
Postinflamm.	postinflammatorisch
PP	Pseudopolyp
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
SCENIC	Surveillance for colorectal endoscopic neoplasia detection and management in inflammatory bowel disease patients
SD	standard deviation
SDWLE	Standard Definition White Light Endoscopy
SOP	Standard Operating Procedure
SSA	sessiles serratiertes Adenom
SSL	sessile serratierte Läsion
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
WLE	White Light Endoscopy
z.T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Polypensprosse nativ mit a) HDWLE und b) NBI, near focus: NICE Typ 1	15
Abbildung 2	Sigmapolyp nativ mit a) HDWLE und b) NBI, near focus (Histologisch: tubulovillöses Adenom mit HGIN)	16
Abbildung 3	Läsion im Rektum mit a) HDWLE und b) NBI, near focus mit Darstellung der pathologischen Mikrovaskularisation und aufgehobenen Oberflächenstruktur: NICE Typ 3	17
Abbildung 4	Ergebnisse der eingeschlossenen Patienten (intention-to-treat analysis)	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	SCENIC Terminologie für endoskopisch detektierte Läsionen bei Patienten mit CED (modifizierte Paris Klassifikation)	10
Tabelle 2	NICE Klassifikation	14
Tabelle 3	Patientenkollektive (Alle aufgenommenen Patienten)	20
Tabelle 4	Erkrankungsdauer, Befallsmuster, Dauermedikation der Colitis ulcerosa, Vorhandensein einer PSC	22
Tabelle 5	Kolonvorbereitung, Entzündungsaktivität, Läsionen, multiple Pseudopolypen	23
Tabelle 6	Lokalisation und Charakterisierung der Läsionen nach der Paris- und NICE-Klassifikation	25
Tabelle 7	Vergleich der endoskopischen Einschätzung mit der pathohistologischen Begutachtung (unabhängig der NICE-Kategorisierung)	27
Tabelle 8	Vergleich der NICE-Kategorisierung mit der pathohistologischen Begutachtung	29
Tabelle 9	Vergleich der NICE-Kategorisierung mit der pathohistologischen Begutachtung, Kreuztabelle und Sensitivität/Spezifität	31
Tabelle 10	Vergleich der endoskopischen Einschätzung mit der pathohistologischen Begutachtung (unabhängig der NICE-Kategorisierung), Kreuztabelle und Sensitivität/ Spezifität	32

1 Einleitung

Patienten mit einer langjährigen Colitis ulcerosa haben ein erhöhtes Karzinomrisiko. Entsprechend der deutschen Leitlinie von 2014 werden bei einer distalen Colitis, die länger als 15 Jahre besteht und bei einer Pancolitis, die länger als 8 Jahre besteht, jährliche Koloskopien empfohlen [1]. Als weitere Risikofaktoren gelten ein früher Beginn der Erkrankung, ein ausgedehnter Befall wie eine Pancolitis und eine zusätzliche PSC. Das Ziel dieser Überwachungskoloskopien ist die Detektion von Karzinomvorstufen. Diese können häufig endoskopisch kurativ entfernt werden. Frühe Läsionen sind meist schwer zu erkennen, da sie häufig flach sind. Die Chromoendoskopie hat zur Verbesserung der Detektion beigetragen. Studien konnten zeigen, dass mit der chromoendoskopischen Untersuchung des Dickdarms ca. 3-5-mal mehr neoplastische Läsionen entdeckt werden als mit der reinen Weißlichtendoskopie [2]. Die Chromoendoskopie ist ein relativ aufwendiges Verfahren. Hierbei wird die Farbe üblicherweise mittels Sprühkatheter abschnittsweise appliziert, und dann das Kolon abschnittsweise in gefärbtem Zustand endoskopisch inspiziert.

Seit ein paar Jahren steht die virtuelle Chromoendoskopie als integrierte Filtertechnik im Endoskop zur Verfügung. Hierbei reicht ein simples Umschalten am Handgriff des Endoskops aus, um vom Weißlichtmodus in die virtuelle Chromoendoskopie zu wechseln. Eine Technik ist das so genannte „Narrow band Imaging“, kurz NBI. Hierbei werden die Spektralfarben gefiltert und eingeeengt (der relative Anteil des roten Lichtes ist vermindert). Der Effekt führt zu einer verbesserten Erkennung der Vaskularisierung der Schleimhaut. Mikrogefäße erscheinen dunkler als die umgebende gesunde Schleimhaut.

Der hohe Kontrast zwischen den Gefäßen und der umgebenden Schleimhaut bedeutet, dass NBI den Nachweis und die Charakterisierung von Neoplasien erleichtert und sogar stark vaskularisierte, verdächtige Läsionen in tieferen Gewebeschichten darstellen kann. Auf aufwendige Anfärbetechniken kann verzichtet werden.

In der aktuellen Studie soll mit der neuesten zur Verfügung stehenden endoskopischen Technik der Stellenwert der Vorhersage der Histologie anhand der Gefäßanalyse mittels der „narrow band Imaging“-Technik überprüft werden. 2012 wurde die NICE-

Klassifikation als standardisiertes Verfahren zur Einschätzung „neoplastische versus nicht neoplastische Polypen“ im Kolon etabliert [3]. Die vorliegende Arbeit wendet diese Klassifikation zur Charakterisierung von Läsionen bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung an.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Das Kolorektale Karzinom (KRK) ist mit etwa 64.000 Neuerkrankungen und ca. 26.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren [4]. Weltweit gilt Darmkrebs als die dritthäufigste Krebserkrankung, und die vierthäufigste maligne Erkrankung, die zum Tode führt. [5-7]

2.2 Kolorektales Karzinom bei Colitis ulcerosa

Patienten mit einer langjährigen Colitis ulcerosa haben ein erhöhtes Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln. Während ältere Studien ein deutlich höheres Risiko zeigen (KRK-Risiko 10 Jahren nach Erstdiagnose ca. 2% und nach 30 Jahre knapp unter 20% [8] zeigen neuere Studien nur gering erhöhte Karzinomraten (KRK-Risiko nach 10 Jahren 0,6–1,2 % und nach 30 Jahren 4,7–7,5 %) [9,10]. Die neueste S3 Leitlinie von August 2020 sieht eine erste Kontrollkoloskopie bei allen CU-Patienten 6-8 Jahren nach Beginn der Symptomatik, unabhängig von der Krankheitsaktivität vor. Im weiteren Verlauf werden je nach Risikostratifizierung 1-4 jährliche Überwachungskoloskopien empfohlen. Als Hauptrisikofaktoren gelten die Entzündung des gesamten Dickdarmes (Pankolitis), die Dauer der chronischen Darmentzündung und das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis [11].

Die endoskopischen Überwachungsprogramme und die Verbesserung der entzündungshemmenden Therapien in den letzten Jahren haben zu einem Rückgang des KRK-Risikos beigetragen [12].

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist die Schleimhaut häufig alteriert. Gerade Entzündungen stellen eine Herausforderung bei der Schleimhautbeurteilung dar, da die vermehrte Durchblutung im Rahmen der entzündlichen Prozesse eine Beurteilung von Läsionen erschwert. Entzündliche Veränderungen können häufig nicht sicher von den neoplastischen Erscheinungsbildern differenziert werden. Die DGVS Leitlinien empfehlen daher auch die Überwachungskoloskopie im entzündungsfreien Intervall durchzuführen [1,11].

2.3 Polypenmanagement

Die häufigste Präkanzerose im Kolon stellen die adenomatösen Polypen dar. Das kolorektale Karzinom entwickelt sich meistens sehr langsam - über fünf bis siebzehn Jahre - und die Neoplasievorstufen können im Zuge der Koloskopie erkannt und kurativ entfernt werden. Durch die Abtragung von Adenomen kann die Entstehung von Karzinomen effektiv verhindert [13,14] und die KRK-bedingte Mortalität gesenkt werden [15].

Die vollständige Entfernung und Bergung (insbesondere bei Abtragung in Teilstücken bei sog. fraktionierter endoskopischer Mukosaresektion - EMR) eines Polypen ist immer zu fordern, denn in einem verbliebenen Polypenrest können noch eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie oder ein Karzinom vorhanden sein.

Je nach Polypengröße stehen unterschiedliche endoskopische Resektionsverfahren zur Verfügung, die hier beispielhaft genannt werden:

- Zangenabtragung kleiner Polypen bis 5 mm
- Polypektomie mit der Schlinge bei Polypen > 5 mm
- Endoskopische Mukosaresektion (EMR) bei flachen Läsionen
- Endoskopische Submukosadisektion (ESD)

Nach der Polypektomie ist die histologische Begutachtung aller Polypen obligat [4]. Biopsien von Adenomen im Colon sind nicht lege artis. Es ist immer eine komplette Polypektomie anzustreben.

2.4 Endoskopische Untersuchungstechniken

Der diagnostische Goldstandard mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Früherkennung kolorektaler Neoplasien ist die Koloskopie [4].

Die Voraussetzungen für eine gute endoskopische Diagnostik und Therapie sind eine optimale Kolonlavage und eine gute Auflösung und Bildqualität [16]. Früher wurde bei der Screening Koloskopie Standard-Weißlicht angewandt. Die Weißlichtendoskopie allein bietet keine ausreichend detaillierte Darstellung der Schleimhautgefäßarchitektur und der epithelialen Oberflächenstrukturen. Bis zu 24 % der pathologischen Läsionen des Gastrointestinaltraktes können bei der konventionellen Weißlicht-Endoskopie nicht erkannt werden [17].

Durch den Einsatz hochauflösender Weißlichtendoskope konnte die Detektionsrate kolorektaler Läsionen bereits gesteigert werden [18].

Zur besseren Abgrenzung von Polypen, insbesondere von kleinen und flachen Läsionen sowie serratierten Polypen wurden endoskopische Techniken weiterentwickelt. Dazu zählt die Kontrastmittelgabe. Eine Technik ist die konventionelle Chromoendoskopie unter Verwendung von Absorptivfarbstoffe wie beispielsweise Methylenblau und Kontrastfarbstoffe wie Indigokarmin. Bei diesen Verfahren werden die Farbstoffe mittels Sprühkatheter direkt auf die Darmschleimhaut appliziert, und dann das Kolon abschnittsweise in gefärbtem Zustand endoskopisch inspiziert.

Methylenblau wird vom Zytosol aktiv absorbierender Zellen der Darmschleimhaut aufgenommen und führt zu einer intensiven reversiblen Blaufärbung. Dysplastische und neoplastische Zellen nehmen durch die verschobene Kern-Plasma-Relation weniger Methylenblau auf. Dadurch lassen sich dysplastische und neoplastische Läsionen nur heterogen, hellblau oder gar nicht mit Methylenblau anfärben [19,20]. Erkennt der Untersucher Bereiche der Darmschleimhaut, welche die Farbe ungleichmäßig oder gar nicht absorbiert haben, kann er hier nun gezielt Biopsien entnehmen [17].

Der Farbstoff Indigokarmin wird von den Darmzellen nicht aufgenommen, sondern sammelt sich in den Grübchen und Falten der Schleimhaut an. Diese sogenannte Kontrastfärbung dient der besseren Erkennung des Schleimhautreliefs und hebt vorhandene Unregelmäßigkeiten der Schleimhaut hervor [21]. Eine von Kudo et al. eingeführte Klassifikation von mukosaler Oberfläche und Läsionen im Kolon („pit-pattern“) kann Hinweise auf eine mögliche Entartung der Läsionen geben. Bei der „Pit Pattern“ Klassifikation werden die kleinen Einsenkungen („Pits“) an der Oberfläche von Läsionen nach ihrer Form und Größe in 5 Gruppen eingeteilt („pit pattern“ I-V), wobei mit steigender Stufe die Häufigkeit maligner Veränderungen in den Läsionen zunimmt [22]. Kritisch muss erwähnt werden, dass Kudo et al. die Ausrichtung der Drüsenachsen als Kriterium nicht miteinbezogen haben. Dabei eignen sich Drüsenachsen sehr gut, um höhergradige Neoplasien von geringgradigen Neoplasien auf einen Blick zu unterscheiden (eigene nicht publizierte Daten). Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass mit der konventionellen chromoendoskopischen Untersuchung des Dickdarms ca.

3-5-mal häufiger neoplastische Läsionen entdeckt werden als mit der reinen Weißlichtendoskopie [2].

Heute steht die Chromoendoskopie ohne chemische Farbstoffe, die sogenannte virtuelle Chromoendoskopie mit integrierter optischer Kontrastverstärkung auf Knopfdruck im Endoskop zur Verfügung. Zu den virtuellen Chromoendoskopietechniken zählen zum Beispiel das Narrow Band Imaging - NBI, das Fujinon intelligent color enhancement-FICE, und das i-Scan. Diese Techniken nutzen die unterschiedliche Interaktion von Gewebestrukturen auf Licht unterschiedlicher Wellenlänge.

Diese farbstofflosen Methoden sind zunächst weniger zeitaufwendig, da das Einfärben und Spülen der Darmschleimhaut wegfällt [23].

NBI verwendet eine spezielle Filtertechnologie um bestimmte Wellenlängen des Lichts gezielt einzuengen und einen guten Kontrast zwischen Blutgefäß und umgebender Schleimhaut zu ermöglichen. Anhand der besseren Erkennung der Vaskularisierung können kleine und flache Läsionen besser entdeckt sowie erste Rückschlüsse auf die Dignität der Läsionen gezogen werden.

Die virtuellen Techniken FICE und i-Scan basieren auf dem Prinzip der digitalen Nachbearbeitung am Computer, dem sogenannten digitalen „Postprocessing“ und ermöglichen die Betrachtung des endoskopischen Bildes in vielen verschiedenen Farbkombinationen [24].

Im Gegensatz zur NBI-Technik, die physikalisch optische Lichtfilter verwendet, nutzt die FICE Technik bestimmte Wellenlängen aus digitalisierten Daten [25]. Mithilfe einer Software und eines speziellen Wellenlängenberechnungssystems werden die endoskopischen Weißlichtbilder virtuell rekonstruiert. Strukturen bestimmter Wellenlänge können hier anschließend farbig visualisiert werden. Ähnlich dem NBI-Verfahren können zum Beispiel bei der Auswahl der Grün- und Blauanteile des aufgezeichneten Bildes, die Oberflächenstruktur und die Gefäßarchitektur hervorgehoben werden.

Beim i-Scan können zusätzlich gewisse Voreinstellungen wie Hervorheben von Oberfläche, Farbton und Kontrast abgerufen werden [26].

Es gibt zwei wesentliche Metaanalysen zur Dysplasiedetektion bei Colitis ulcerosa, die die Effektivität der obengenannten endoskopischen Techniken einordnen. Diese haben

im Prinzip zum einheitlichen Ergebnis geführt, dass die HDWLE besser als die SDWLE, die Chromoendoskopie aber nicht unbedingt besser als die HDWLE ist [27,28].

2.4.1 NBI “Narrow band imaging“

NBI ist eine in neueren Endoskopen integrierte spezielle Filtertechnologie mit der Eigenschaft, bestimmte Wellenlängen des Lichts gezielt zu verstärken bzw. zu schwächen. Der Vorteil der gezielten Filterung einzelner Wellenlängen liegt an deren Eigenschaften, unterschiedlich tief in das Gewebe einzudringen. Licht wird dabei vom langwelligen in den kurzwelligen Bereich verschoben, dadurch wird aus rot blau oder grün (600-620 nm für rotes Licht, 530-550 nm für grünes Licht, und 400-430 nm für blaues Licht). Wenn das blaue und das grüne Licht auf das Gewebe treffen, werden beide vom Hämoglobin absorbiert, das in den Blutgefäßen enthalten ist. Die umgebenden Schleimhautbereiche reflektieren das Licht zurück ins Endoskop. Infolgedessen wird der Kontrast zwischen den Blutgefäßen und der Schleimhaut deutlich verstärkt und die Struktur der Schleimhaut und der Blutgefäße wird wesentlich klarer dargestellt. Mikrogefäße erscheinen dunkler als die umgebende Schleimhaut (siehe Abbildungen 1-3).

Die NBI Technik ist bislang im Wesentlichen mit zwei Fragestellungen im Kolon eingesetzt worden: 1. Kann die Detektionsrate dysplastischer Läsionen durch NBI im Vergleich zur Weißlichtendoskopie gesteigert werden? 2. Kann anhand der NBI-Darstellung die Histologie einer Läsion vorhergesagt werden? Die erste Frage wird bislang überwiegend verneint, da die Detektionsrate kolorektaler Läsionen durch den Einsatz hochauflösender Weißlichtendoskope bereits gesteigert werden konnte (van den Broek Endoscopy 2011; Dekker Endoscopy 2007; East GIE 2007; Ignjatovic AmJG 2012; Dinesen GIE 2012) [29-33]. Zur Prädiktion der Histologie wurde mit zwei unterschiedlichen Ansätzen gearbeitet: 1. Prädiktion der Histologie anhand der Oberflächenbeschaffenheit einer Läsion analog der Kudo-Klassifikation mittels NBI Darstellung. 2. Prädiktion der Histologie anhand der Gefäßdarstellung mittels NBI. Dieser zweite Ansatz scheint vielversprechend. So konnten verschiedene Kriterien herausgearbeitet werden, die charakteristisch für nicht-neoplastische und neoplastische Läsionen im Darm sind. Im gesunden Kolon zeigt sich üblicherweise ein reguläres

Netzwerk von kleinen Mikrogefäßen, die die Grübchen der Schleimhaut umgeben. Adenome sind im Vergleich zur umgebenden gesunden Schleimhaut häufig vermehrt vaskularisiert. Bei malignen Prozessen ist die Regularität aufgehoben, die Gefäße haben z.T. unterschiedliche Durchmesser. In einer japanischen Arbeit konnte bei neoplastischen Läsionen sogar die Eindringtiefe anhand der pathologischen Mikrovaskularisation in der virtuellen Chromoendoskopie mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden [34].

Unterschiedliche technische Studienbedingungen wie Prozessorwahl, der Einsatz von Standard- oder Magnifikationsendoskopen erschweren allerdings den Vergleich bzw. die Interpretation der Studienergebnisse. Zudem wurden die meisten Studien zur Vorsorge nicht bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt.

2.4.2 NICE Klassifikation

Die NICE-Klassifikation wurde 2012 validiert. Sie vereint die Beurteilung des Oberflächenmusters von kleinen Polypen mit der Gefäßanalyse im NBI-Modus. Sie ist einfacher als die Kudo-Klassifikation anzuwenden, die in vielen Studien zur Klassifikation neoplastischer Läsionen eingesetzt worden ist. Andere Klassifikationen wie die Wada-Klassifikation erscheinen zu komplex für den täglichen Routineeinsatz [35].

Das Ziel der Klassifikation ist die sichere Unterscheidung von hyperplastischen und adenomatösen Polypen, damit auch die Möglichkeit alleine aufgrund der endoskopischen Histologievorhersage auf eine histopathologische Analyse zu verzichten.

Mit Hilfe der NICE Klassifikation können verschiedene Kriterien hervorgehoben werden, die charakteristisch für nicht-neoplastische und neoplastische Läsionen im Darm sind. Die Charakterisierung erfolgt unter Einbeziehung von drei NBI Kriterien: Farbe, Gefäßarchitektur und Oberflächenrelief und wird in 3 Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 2). Die Histologievorhersage anhand der Gefäßdarstellung mittels NBI scheint ein vielversprechender Ansatz zu sein. Studien bei Patienten ohne chronisch-entzündliche Darmerkrankungen haben gezeigt, dass die Anwendung dieser

Klassifikation ausreichend präzise ist, um den „Resect and-Discard-Grundsatz“ bei kleinen Kolonpolypen zu erwägen, welcher wiederum einen vielversprechenden Ansatz zur Einsparung von Pathologiekosten darstellt [36-38].

2.5 SCENIC Leitlinien

Eine internationale Konsensuskonferenz (SCENIC Surveillance for colorectal endoscopic neoplasia detection and management in inflammatory bowel disease patients) entwickelte im Jahr 2015 eine einheitliche Terminologie in der Beschreibung von Veränderungen und Läsionen im Rahmen der CED Überwachungskoloskopie. Im Besonderen wird die Bezeichnung DALM nicht mehr verwendet und durch eine Modifikation der Paris-Klassifikation ersetzt [39]. Sichtbare Läsionen sollen zukünftig als polypoid oder nicht polypoid klassifiziert werden, jeweils mit Angabe des IEN/Dysplasiegrads (LGIEN oder HGIEN), da diese Aussage von therapeutischer Bedeutung ist [11]. Polypoide Läsionen sind in der Regel mittels endoskopischer Resektion entfernbar. Nicht polypoide Läsionen können wiederum nicht immer durch eine endoskopische Resektion entfernt werden [40].

Eine endoskopisch unsichtbare dysplastische Läsion bezeichnet eine histologisch festgestellte IEN/Dysplasie, die während der Koloskopie nicht sichtbar war (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 SCENIC Terminologie für endoskopisch detektierte Läsionen bei Patienten mit CED (modifizierte Paris Klassifikation)

Endoskopische Einschätzung	Beschreibung
Sichtbare Dysplasien	Läsionen, die durch gezielte Biopsien detektiert werden
Polypoid	Läsionen, die von der Mukosa ausgehend $\geq 2,5$ mm in das Lumen hervorragen
gestielt	Läsionen sind durch einen Stiel an der Schleimhaut befestigt
sessil	Die gesamte Basis der Läsion grenzt an die Schleimhaut
Nicht polypoid	Flache Läsionen, die wenig ($<2,5$ mm) oder gar nicht in das Lumen hervorragen
oberflächlich erhaben	Flache Läsionen mit leicht erhabenen Anteilen ($<2,5$ mm über das Schleimhautniveau)
flach	Flache Läsionen im Schleimhautniveau
eingesenkt	Flache Läsionen mit leicht eingesenkten Arealen
Allgemeine Läsionen	
ulceriert	Ulcerationen mit fibrinbelegter Basis in der Tiefe der Schleimhaut
abgrenzbare Läsionen	Läsionen lassen sich diskret von der umgebenden Schleimhaut abgrenzen
nicht abgrenzbare Läsionen	Läsionen lassen sich von der umgebenden Schleimhaut nicht abgrenzen
Nicht sichtbare Dysplasien	Endoskopisch nicht sichtbare Läsionen, welche im Rahmen der Zufallsbiopsien histologisch festgestellt werden

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung untersucht, die sich gemäß der DGVS-Leitlinien von 2014 einer Überwachungskoloskopie unterziehen [1]. Das Studiendesign ist eine monozentrische prospektive klinische Beobachtungsstudie. Es handelt sich um eine Untersucher-initiierte Studie.

3.2 Ein-/Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer langjährigen endoskopisch und histologisch gesicherten Colitis ulcerosa oder Colitis Crohn, die sich einer Überwachungskoloskopie unterziehen (Pancolitis > 8 Jahre, distale Colitis >10 Jahre, Colitis Crohn länger als 15 Jahre) und einer vorliegenden Einverständniserklärung.

Patienten mit einer aktiven CED-Erkrankung oder Schwangerschaft wurden ebenso wie Patienten mit einer Koagulopathie, bzw. Thrombozyten < 50.000/ μ l bzw. INR > 1,5, einer schlechten Koloskopie-Vorbereitung, Alter unter 18 Jahren oder einer Teilnahme an anderen interventionellen Prüfungen ausgeschlossen.

Nachträglich ausgeschlossen wurden Patienten mit schlechter Koloskopie-Vorbereitung und Patienten, bei denen sich während der endoskopischen Untersuchung eine aktive Entzündung in unmittelbarer Nähe der Läsion zeigte. Patienten mit segmentalen geringen entzündlichen Schleimhautveränderungen in nicht-läsion tragenden Bereichen wurden nicht ausgeschlossen.

Alle Patienten gaben eine Einverständniserklärung nach Aufklärung ab und die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein genehmigt.

3.3 Datenerhebung

Demographische und klinische Daten wurden von jedem Patienten durch direkte Befragung vor der Koloskopie durch einen Prüfarzt gesammelt und dokumentiert. Zu den gesammelten Variablen gehörten Alter, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Erkrankungsdauer in Jahren, ursprüngliche Befallsmuster, Medikamente zum Zeitpunkt

der Koloskopie (Dauer, Dosierung), Qualität der Darmvorbereitung und das gleichzeitige Bestehen einer primär sklerosierenden Cholangitis.

3.4 Studienziel

Das primäre Studienziel war die endoskopische Vorhersage der Histologie kolorektaler Läsionen (neoplastisch vs. nicht neoplastisch) bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mittels NBI. Als Evaluationskriterium der Effektivität der durchgeführten Untersuchungen diente der Vergleich mit dem Goldstandard Histologie.

3.5 Trainingsphase

Vor Durchführung der Studie erfolgte eine Trainingsphase mit den beiden hier eingesetzten hochauflösenden Videokoloskopen. In einem Zeitraum von 3 Monaten wurden die Koloskope von den 4 Untersuchern regelmäßig zur Koloskopie eingesetzt, um sich mit den neuen Endoskopen und den Zusatzfunktionen wie "near focus" und NBI vertraut zu machen. So gesammelte endoskopische Bilder von Polypen mit und ohne NBI/ "near focus" wurden exemplarisch nach der NICE-Klassifikation charakterisiert und mit der Histologie verglichen. Diese Ergebnisse wurden den Untersuchern in einem "PowerPoint" Vortrag vorgestellt und diskutiert.

3.6 Durchführung

Die eingeschlossenen Patienten unterzogen sich der in der Klinik gängigen Abführmaßnahmen, hauptsächlich 3-4 Liter einer hypertonen Polyethylenglykollösung (KLEAN-PREP®). Die Koloskopie selbst erfolgte mit oder ohne Sedierung mit Midazolam und/oder Propofol in individueller Dosierung.

Die Koloskopien wurden von 4 in der Endoskopie erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Die Untersucher machen jeweils mindestens 500 Untersuchungen/Jahr. Während der Koloskopie wurden Blutdruck und Puls sowie die Sauerstoffsättigung gemäß der klinikinternen SOP überwacht. Alle Patienten erhielten 2 Liter Sauerstoff über eine Nasensonde. Gemäß der CRFs wurden Säuberungsgrad des Kolons und eine eventuell vorhandene entzündliche Aktivität beurteilt. Beim Rückzug des

Koloskops wurde die Schleimhaut wie bei jeder Koloskopie zunächst im Weißlichtmodus beurteilt. Bei einer auffälligen Läsion erfolgte die makroskopische Beurteilung nach der Paris-Klassifikation. Anschließend wurde die Läsion mittels NBI-Technik untersucht.

Die so erzielten Bilder wurden sowohl nativ als auch mit NBI dokumentiert. Danach wurden je nach Größe der Läsion entweder Biopsien genommen oder polypektomiert. Zusätzlich erfolgte nach den 2014 geltenden Leitlinien die Entnahme von Stufenbiopsien.

Nach Beendigung der Untersuchung klassifizierte der Untersucher die Läsionen im CRF. In den angefertigten CRF Bögen fanden sich Tabellen zur Beurteilung der Koloskopievorbereitung, der Entzündungsaktivität während der Endoskopie, Anzahl und Lokalisation der Läsionen. Des Weiteren wurden die detektierten Läsionen einerseits nach der Paris Klassifikation, andererseits mittels NBI nach der NICE Klassifikation charakterisiert und tabellarisch dokumentiert.

3.7 NICE Klassifikation

Die NICE-Klassifikation (NBI-International Colorectal Endoscopic Classification) ist eine validierte, visuelle Graduierung kolorektaler Polypen, um mithilfe der NBI Technik Kolonpolypen zu charakterisieren und zu unterscheiden. Die Charakterisierung erfolgt unter Einbeziehung von drei NBI-Kriterien (Farbe, Gefäßarchitektur und Oberflächenrelief) und wird in 3 Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 2, Abbildungen 1-3).

Tabelle 2 NICE-Klassifikation

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Farbe	Schwaches/blasses Färbemuster	Dunkler im Vergleich zur umgebenden Schleimhaut	Deutlich dunkler im Vergleich zur umgebenden Schleimhaut
Gefäße	Keine, ein einzelnes Gefäß über die Läsion ziehend	Dunkle Gefäße, die weiße Strukturen umranden	Mit Arealen in den sich keine oder unterbrochene Gefäße finden
Oberflächenmuster	Dunkle oder helle Spots gleicher Größe oder homogenes Fehlen einer Struktur	Ovale, tubuläre oder verzweigte helle Strukturen, die von dunklen Gefäßen umgeben sind	Amorphes oder nicht vorhandenes Oberflächenmuster
Vermutliche Pathologie	Hyperplastischer Polyp	Adenom	Invasives Karzinom

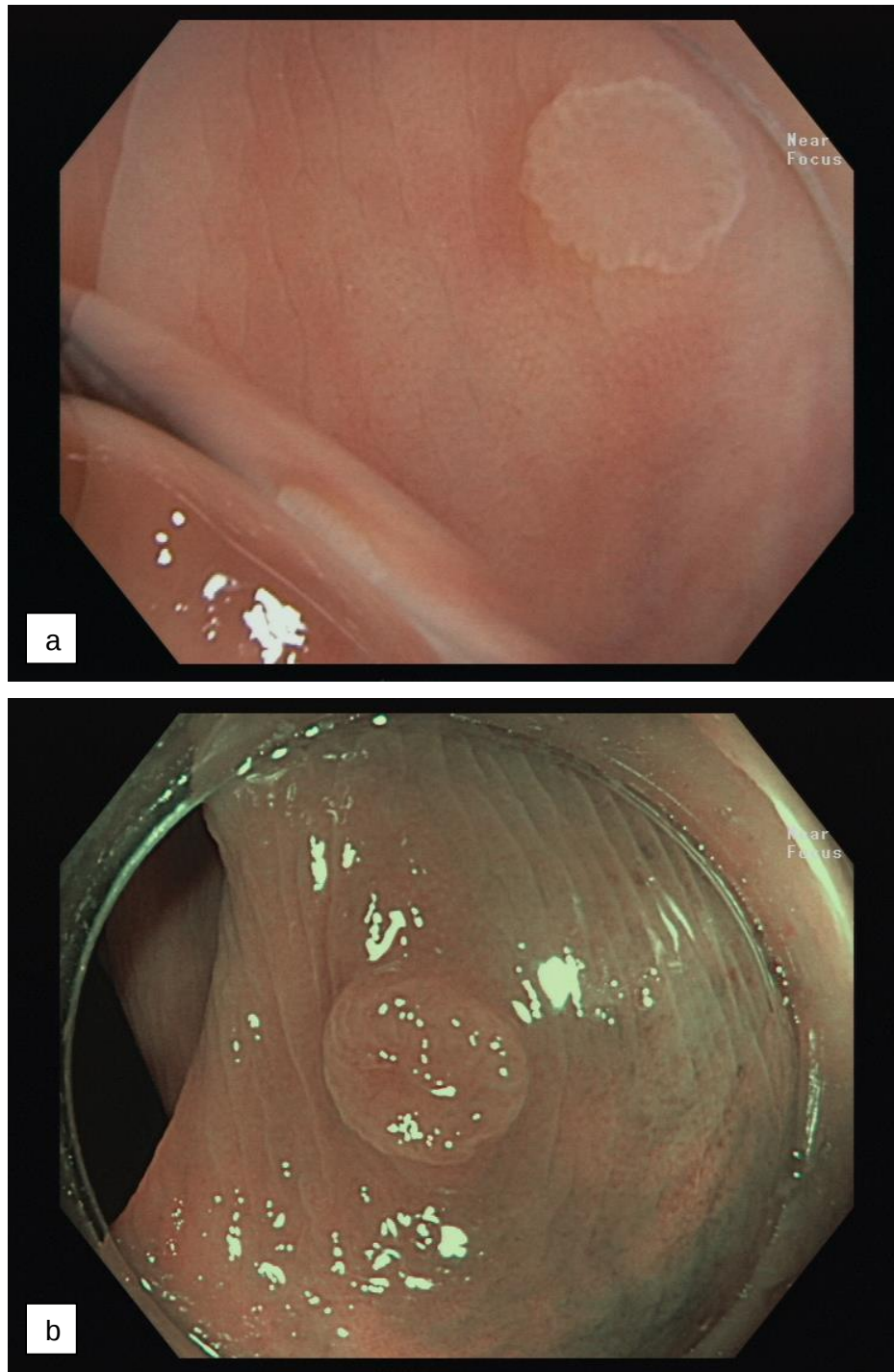


Abbildung 1 Polypensprosse nativ mit a) HDWLE und b) NBI, near focus: NICE Typ 1

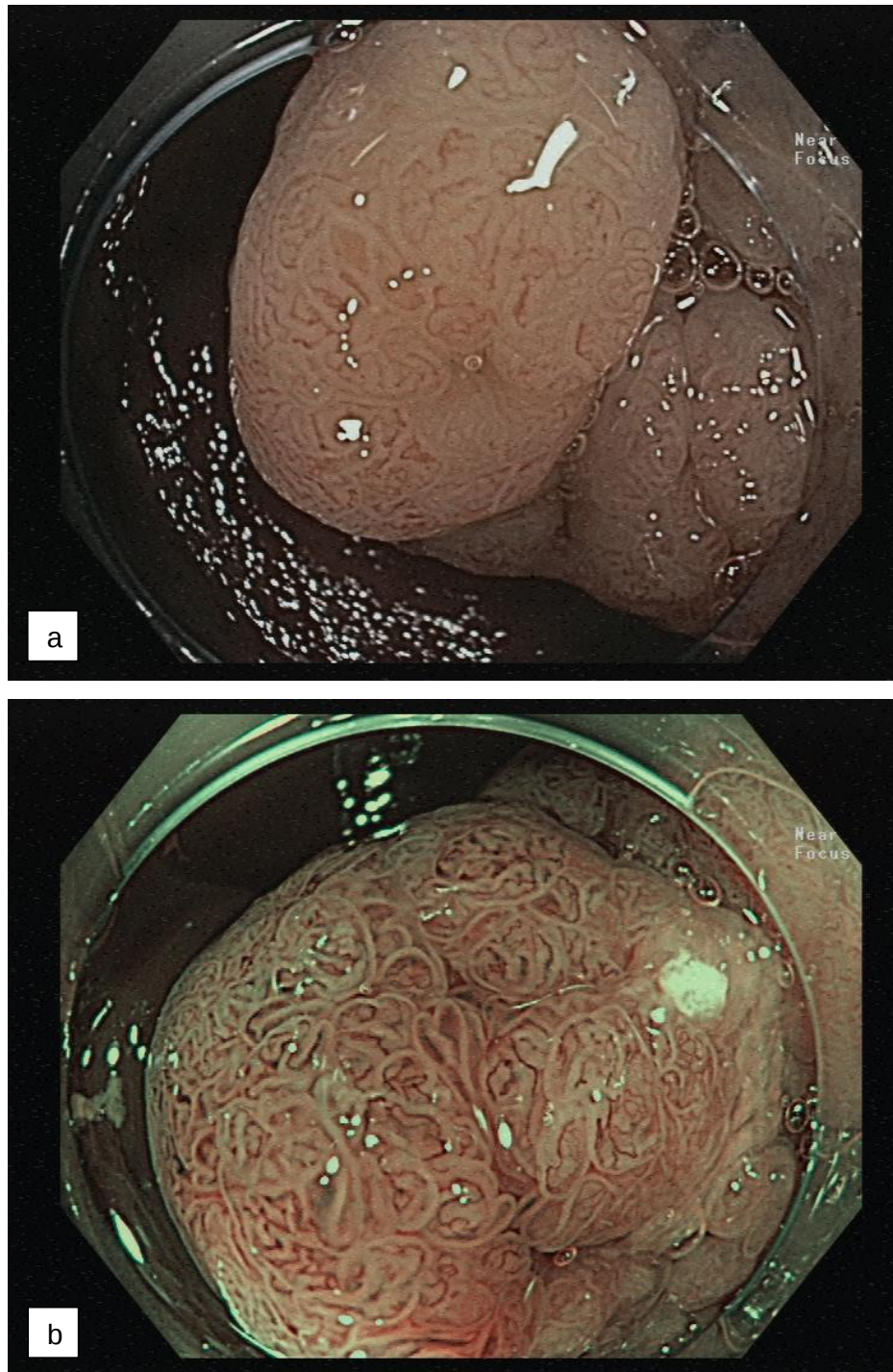


Abbildung 2 Sigmapolyp nativ mit a) HDWLE und b) NBI, near focus (Histologisch: tubulovillöses Adenom mit HGIN)

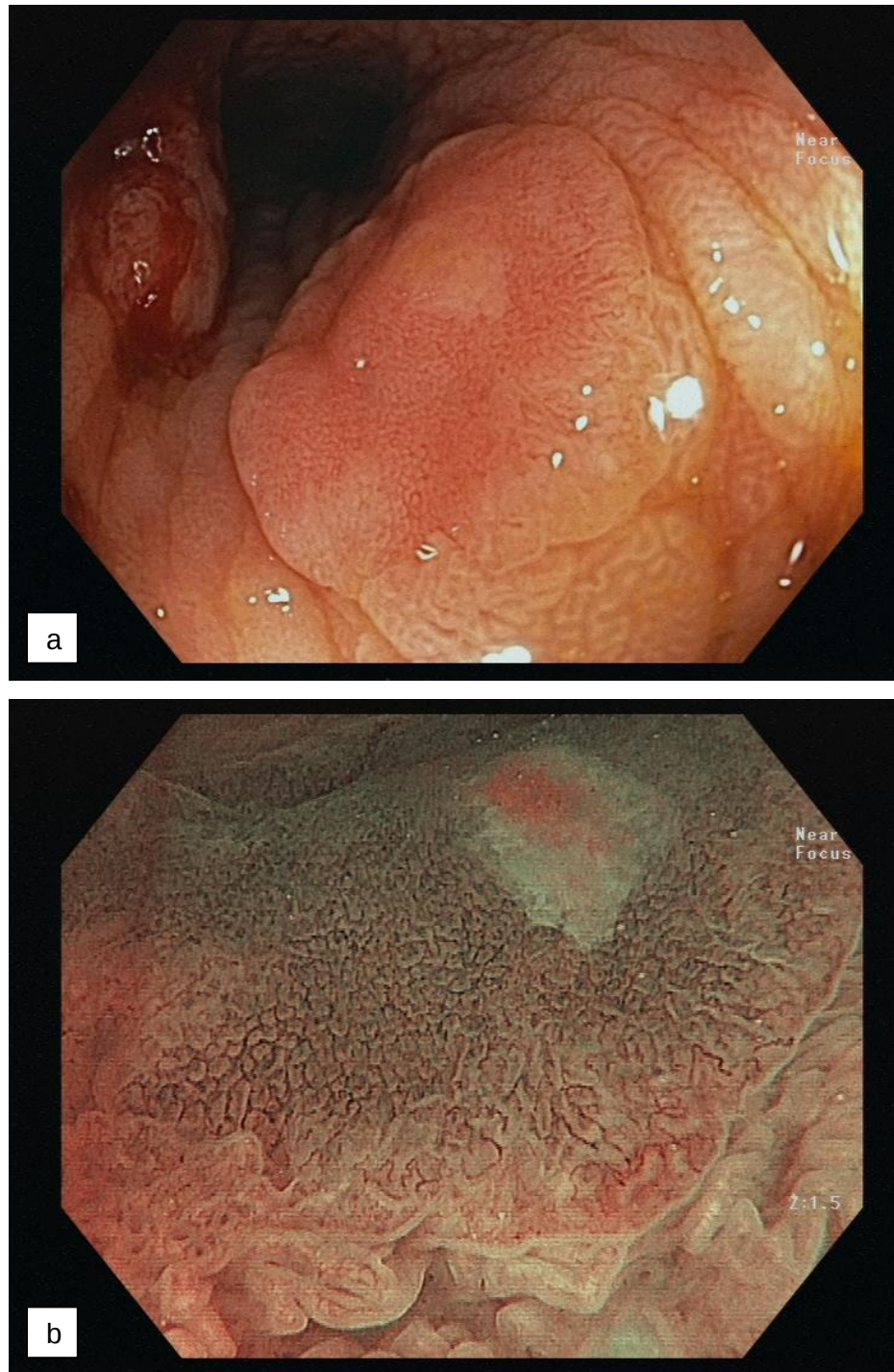


Abbildung 3 Läsion im Rektum mit a) HDWLE und b) NBI, near focus mit Darstellung der pathologischen Mikrovaskularisation und aufgehobenen Oberflächenstruktur: NICE Typ 3

Dabei kreuzten die Untersucher bei den Kategorien „Farbe“, „Gefäße“ und „Oberflächenmuster“ den jeweils zutreffenden Typ an. Als definitiv zutreffender Typ wurde der Typ gewählt, für den mindestens 2 gleiche Typen zutreffend waren. Die Läsionen wurden biopsiert oder in Abhängigkeit von der Größe polypektomiert und in Formalin gegeben. Die Läsionen wurden danach histopathologisch untersucht. Die endoskopischen Verdachtsdiagnosen wurden dann mit der Histologie, dem Goldstandard verglichen.

3.8 Endoskopische Ausrüstung

Die hoch auflösende Weißlichtendoskopie und NBI-Darstellung wurde mit einem Video-Koloskop der Firma Olympus durchgeführt (Modelle CF HQ 190L und CF HQ 190I) der Olympus EVIS EXERA III Serie.

Die NBI-Technik ist in die Olympus Koloskope integriert. Durch Umschalten per Knopfdruck kann vom Weißlichtmodus in den NBI Modus gewechselt werden. Zusätzlich können optische Hilfsmitteln wie die elektronische Strukturverstärkung und der elektronische Zoom verwendet werden.

3.9 Pathologische Aufarbeitung/ Histologie

Alle Biopsien und Resektate werden sofort nach Entnahme in 4% Formalin gegeben und über die Nacht fixiert. In einer aufsteigenden Alkohol- und Xylol Reihe erfolgt die Entwässerung und Entfettung. Die Präparate werden paraffiniert und Paraffinblöcke angefertigt. Mit einem Mikrotom werden 4 Mikrometer dicke Serienschnitte angefertigt. Bei hochgradiger Dysplasie werden zusätzlich nachträglich noch 8 tiefe Stufen im Abstand von ca. 20 Mikrometer angefertigt, um ein invasives Wachstum auszuschließen. Die Schnitte werden routinemäßig HE (Hämatoxylin-Eosin) gefärbt und eingedeckelt. Alle Präparate wurden von einem in der gastroenterologischen Pathologie erfahrenen Pathologen: Prof Dr. med. M. Vieth, Bayreuth durchgemustert und der Schweregrad der Neoplasie dokumentiert.

3.10 Statistische Methoden

Es wurden ausschließlich deskriptive statistische Verfahren angewendet:

- Merkmale mit stetigen Daten werden beschrieben durch Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum
- Merkmale mit kategorialen Daten werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt

Die primäre Zielgröße dieser Studie ist die Prüfung der Genauigkeit (Accuracy) der Neoplasievorhersage. Hierzu wurden neben den Häufigkeiten zusätzlich auch 95% Konfidenzintervalle bestimmt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der detektierten Läsionen.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

Wir haben von September 2015 bis Juni 2018 insgesamt 102 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine Colitis ulcerosa. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 53,5 Jahren. (26 – 82; SD 11,2). 56% der Patienten waren männlich, 44% weiblich.

Tabelle 3 Patientenkollektive (Alle aufgenommenen Patienten)

Statistik		Einbezogen (N=87)	Ausgeschlossen (N=15)	Alle (N=102)
Alter (Jahre)				
	n	87	15	102
	Mean	53,6	52,9	53,5
	SD	10,9	13,1	11,2
	Median	53,0	58,0	54,0
	Minimum	29	26	26
	Maximum	82	70	82
	Missing	0	0	0
Geschlecht				
m	n (%)	52 (59,8)	5 (33,3)	57 (55,9)
w	n (%)	35 (40,2)	10 (66,7)	45 (44,1)

4.2 Ausschluss

15 (15%) Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Grund für den Ausschluss war bei 6 Patienten eine schlechte Koloskopie Vorbereitung, bei 5 Patienten eine zu kurze Erkrankungsdauer, bei 3 Patienten eine manifeste Entzündung des Kolons, die eine Überwachung verhinderte. Bei einem Patienten fehlte der ausgefüllte CRF Bogen.

Die eingeschlossenen 87 Patienten litten im Durchschnitt 250 (96-540, SD 102,2) Monate bzw. 21 Jahre an der Erkrankung. 80 Patienten (93%) standen unter einer Dauermedikation bezüglich der CED: 85,1% nahmen dauerhaft ein Mesalazinpräparat ein, 5,7 % ein Sulfasalazinpräparat und 3,4 % standen unter einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin (siehe Tabelle 4).

Das Alter der eingeschlossenen Patienten betrug im Mittel 53,6 (29-82, SD 10,9) Jahre.

4.3 Anamnese

Das ursprüngliche Befallsmuster verteilte sich bei den Patienten wie folgt: Gut 2/3 der Patienten (65,7%) litten an einer Pancolitis, 29,4 % der Patienten an einer Linksseitencolitis oder einer Proktosigmoiditis. Bei 5 Patienten (4,9 %) war das ursprüngliche Befallsmuster zu Beginn ihrer Erkrankung nicht mehr eruierbar. Ein Patient litt gleichzeitig unter einer PSC (1,1%) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Erkrankungsdauer, Befallsmuster, Dauermedikation der Colitis ulcerosa, Vorhandensein einer PSC

Einbezogen		Ausgeschlossen	Alle	
Statistik		(N=87)	(N=15)	(N=102)
Dauer der Erkrankung				
(Monate)				
	n	87	14	101
	Mean	249,7	208,7	244,1
	SD	102,2	161,1	112,1
	Median	240,0	180,0	228,0
	Minimum	96	12	12
	Maximum	540	480	540
	Missing	0	1	1
Pankolitis				
ja	n (%)	59 (67,8)	8 (53,3)	67 (65,7)
nein	n (%)	24 (27,6)	6 (40,0)	30 (29,4)
nicht eruierbar	n (%)	4 (4,6)	1 (6,7)	5 (4,9)
Dauermedikation				
ja	n (%)	80 (92,5)	14 (93,3)	94 (92,1)
nein	n (%)	7 (8,0)	0 (0)	7 (6,9)
keine Angabe	n (%)	0 (0)	1 (6,7)	1 (1,0)
Spezifizierung der Dauermedikation:				
Mesalazin	n (%)	74 (85,1)	11 (73,3)	85 (83,3)
Sulfasalazin	n (%)	5 (5,7)	0 (0)	5 (4,9)
Azathioprin	n (%)	3 (3,4)	0 (0)	3 (2,9)
Andere	n (%)	15 (17,2)	5 (33,3)	20 (19,6)
PSC				
ja	n (%)	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,0)
nein	n (%)	86 (98,1)	15 (100)	101 (99,0)

4.4 Koloskopievorbereitung

Die Koloskopievorbereitung wurde bei 71% der Patienten als gut und bei 23% der Patienten als mäßig beurteilt. 6 Patienten (6%) wurden - wie oben berichtet - wegen schlechter Vorbereitung von der Studie ausgeschlossen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Kolonvorbereitung, Entzündungsaktivität, Läsionenzahl, multiple Pseudopolypen

		Einbezogen (N=87)	Ausgeschlossen (N=15)	Alle (N=102)
Statistik				
Kolonvorbereitung				
gut	n (%)	67 (77,0)	5 (33,3)	72 (70,6)
mäßig	n (%)	20 (23,0)	3 (20,0)	23 (22,5)
schlecht	n (%)	0 (0)	6 (40,0)	6 (5,9)
keine Angabe	n (%)	0 (0)	1 (6,7)	1 (1,0)
Entzündungsaktivität				
ja	n (%)	25 (28,7)	7 (46,7)	32 (32,0)
nein	n (%)	62 (71,3)	7 (46,7)	69 (67,6)
keine Angabe	n (%)	0 (0)	1 (6,7)	1 (1,0)
Läsionen				
ja	n (%)	30 (34,5)	2 (13,3)	32 (31,4)
nein	n (%)	57 (65,5)	12 (80,0)	69 (67,6)
keine Angabe	n (%)	0 (0)	1 (6,7)	1 (1,0)
Multiple Pseudopolypen				
ja	n (%)	19 (21,8)	1 (6,7)	20 (19,6)
nein	n (%)	68 (78,2)	13 (86,7)	81 (79,4)
keine Angabe	n (%)	0 (0)	1 (6,7)	1 (1,0)

Die Koloskopien wurden von 4 erfahrenen Untersuchern durchgeführt. 3 Patienten wurden wegen ausgeprägter Entzündungsaktivität während der Koloskopie von der Studie ausgeschlossen. Bei 25 der eingeschlossenen Patienten (28,7%) fand sich

während der Koloskopie zudem eine geringe segmentale Entzündungsaktivität (siehe Tabelle 5).

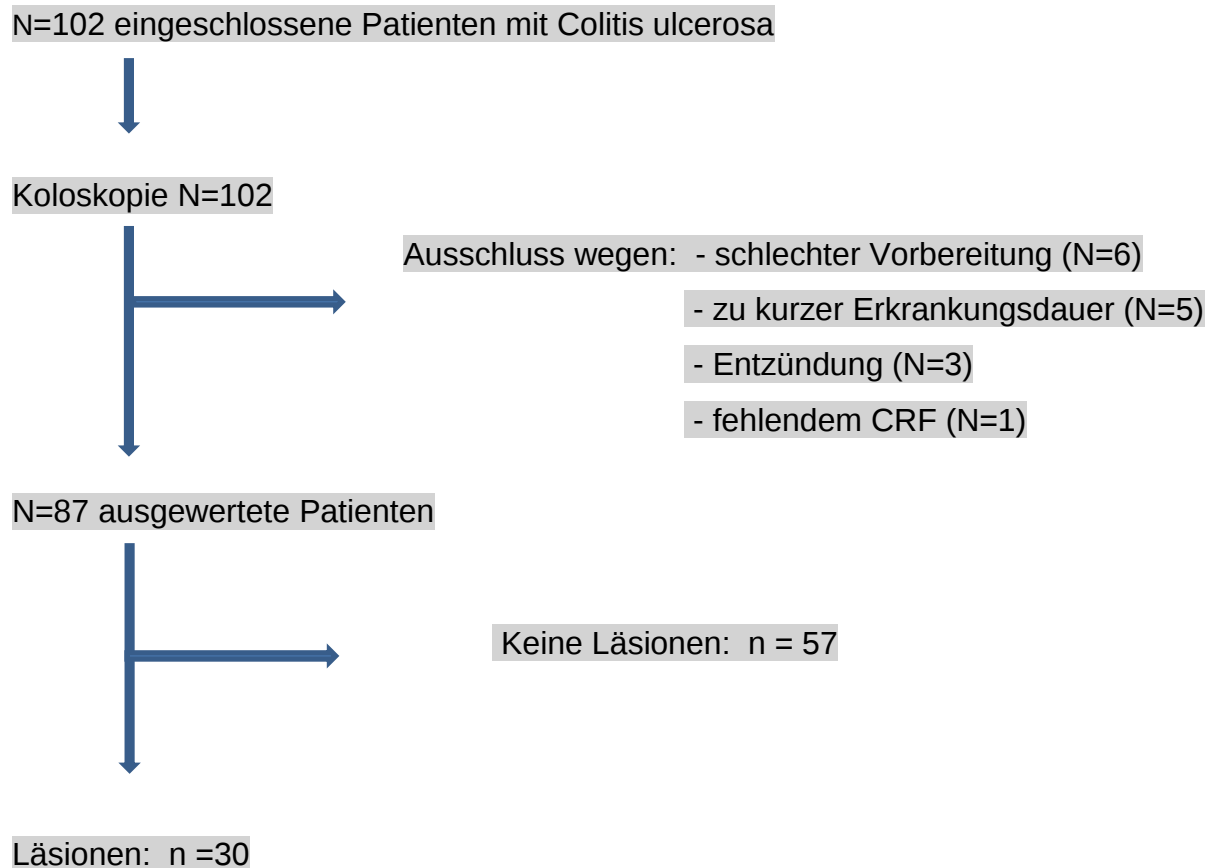


Abbildung 4 Ergebnisse der eingeschlossenen Patienten (intention-to-treat analysis)

4.5 Läsionen

Bei 30 von 87 Patienten (35%) fanden sich insgesamt 46 Läsionen, bei 21 Patienten (70%) eine singuläre, bei 9 Patienten (30%) mehrere Läsionen. 19 Patienten wiesen zudem multiple Pseudopolypen auf (21,8%) (siehe Tabelle 5). Diese Polypen waren von der Charakterisierung ausgeschlossen. Bei 9/19 Patienten mit multiplen Pseudopolypen wurden Läsionen detektiert. Die Gesamtläsionen verteilten sich wie folgt im Kolon (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Lokalisation und Charakterisierung der Läsionen nach der Paris- und NICE-Klassifikation

	Statistik	nicht- neoplastisch (N=32)	neoplastisch (N=14)	alle Läsionen (N=46)
Makroskopische Charakterisierung				
nach Paris				
1p	n (%)	3 (9,4)	0 (0)	3 (6,5)
1s	n (%)	7 (21,9)	2 (14,3)	9 (19,6)
2a	n (%)	18 (56,3)	10 (71,4)	28 (60,9)
2b	n (%)	2 (6,3)	2 (14,3)	4 (8,7)
2c	n (%)	1 (3,1)	0 (0)	1 (2,2)
2c+a	n (%)	1 (3,1)	0 (0)	1 (2,2)
Charakterisierung mittels NICE				
Typ 1	n (%)	26 (81,3)	2 (14,3)	28 (60,9)
Typ 2	n (%)	2 (6,3)	11 (78,6)	13 (28,3)
Typ 3	n (%)	2 (6,3)	1 (7,1)	3 (6,5)
Typ 2/3	n (%)	1 (3,1)	0 (0)	1 (2,2)
nicht klassifizierbar	n (%)	1 (3,1)	0 (0)	1 (2,2)
Lokalisation				
Coecum	n (%)	1 (3,1)	2 (14,3)	3 (6,5)
Proximales Colon ascendens	n (%)	3 (9,4)	3 (21,4)	6 (13,0)
Distales Colon ascendens	n (%)	2 (6,3)	1 (7,1)	3 (6,5)
Proximales Colon transversum	n (%)	3 (9,4)	0 (0)	3 (6,5)
Distales Colon transversum	n (%)	2 (6,3)	0 (0)	2 (4,3)
Colon descendes	n (%)	5 (15,6)	2 (14,3)	7 (15,2)
Sigma	n (%)	3 (9,4)	3 (21,4)	6 (13,0)
Rektum	n (%)	13 (40,6)	3 (21,4)	16 (34,8)

Die detektierten Läsionen wurden nach der Paris-Klassifikation charakterisiert. Tabelle 6 zeigt, dass die meisten Läsionen (61%) dem Typ 0-IIa, also flach-erhaben zuzuordnen waren.

Die Untersucher charakterisierten dann die Läsionen mittels NBI nach der NICE Klassifikation. Dazu wurden optische Hilfsmittel wie die elektronische Strukturverstärkung und der elektronische Zoom eingesetzt. Der überwiegende Teil der Läsionen (61%) wurde dem Typ 1 der NICE-Klassifikation zugeordnet, 28% entsprachen dem Typ 2 und 7% dem Typ 3. Zwei Läsionen konnten keinem klaren Typ der NICE-Klassifikation zugeordnet werden (4%).

4.6 Endoskopische Einschätzung der Läsionen

4.6.1 Endoskopische Einschätzung anhand der NICE-Klassifikation

Die Untersucher schätzten 62 Prozent der Läsionen als nicht neoplastisch, und 38 Prozent als neoplastisch ein. (nach NICE Tabelle 9). Zwei Läsionen konnten mittels NICE nicht einer klaren Kategorie eingeordnet werden.

4.6.2 Endoskopische Einschätzung unabhängig von NICE-Klassifikation

Die Untersucher wurden aufgefordert, unabhängig von der NICE-Klassifikation die Histologie einzuschätzen. Im Speziellen wurden 19 Läsionen als hyperplastische Polypen, 13 Läsionen als Adenome, 7 Läsionen als entzündlich, 4 Läsionen als Pseudopolypen, und 3 Läsionen als normale Schleimhaut klassifiziert. Keine der Läsionen wurde als Karzinom eingeschätzt. (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Vergleich der endoskopischen Einschätzung mit der pathohistologischen Begutachtung (unabhängig der NICE-Kategorisierung)

Endoskopische Einschätzung:							
	Statistik	Adenom	Entzündlich	HPP	Normale Schleimhaut	Pseudopolyp	Summe
Histologie:							
Adenom	n (%)	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	6 (100)
SSA (SSL mit Dysplasie)	n (%)	1 (50,0)	0 (0)	1 (50,0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Colitis-assoziierte LGIN	n (%)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Entzündung	n (%)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
HPP	n (%)	0 (0)	0 (0)	8 (88,9)	1 (11,1)	0 (0)	9 (100)
Inflammatorischer Pseudopolyp	n (%)	2 (40,0)	0 (0)	2 (40,0)	0 (0)	1 (20,0)	5 (100)
Postinflammatorischer Polyp	n (%)	1 (14,3)	3 (42,9)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	7 (100)
Pseudopolyp	n (%)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Unauffällig	n (%)	0 (0)	1 (10,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	10 (100)
Summe	n (%)	13 (28,3)	7 (15,2)	19 (41,3)	3 (6,5)	4 (8,7)	46 (100)

4.7 Histologie

Alle 46 Läsionen wurden entweder biopsiert oder polypektomiert. Zwölf der 46 detektierten Läsionen waren neoplastisch (26%) und 34 wurden als nicht-neoplastisch beurteilt (74%).

Die **histologische Begutachtung** der Läsionen (nach der 4. Auflage der WHO Klassifikation vom Jahr 2010) zeigte eine Entzündung in 4,3%, eine unauffällige Schleimhaut in 21,7%, einen Pseudopolypen in 2,2%, einen inflammatorischen Pseudopolypen in 10,9%, einen postinflammatorischen Pseudopolypen in 15,2%, einen hyperplastischen Polypen in 19,6%, ein SSA (sessile serratierte Läsion mit Dysplasie nach der 5. Auflage der WHO Klassifikation vom Jahr 2019) in 4%, ein Adenom in 13%, und eine Colitis assoziierte LGIN in 9 %. Ein Karzinom fand sich nicht.

Die Neoplasiedetektionsrate lag damit bei 8% (7 von 87 Patienten wiesen eine neoplastische Veränderung auf). Die 4 colitis-assoziierten LGIN fanden sich bei 2 Patienten. Damit errechnet sich eine Dysplasiedetektionsrate von 2,3%. Die Adenomdetektionsrate liegt bei 6,9% (6/87). Die SSA-Detektionsrate (dysplastische SSL-Rate) liegt bei 2,3 % (2/87).

In den zusätzlich entnommenen Zufallsbiopsien fand sich bei 2 der eingeschlossenen Patienten (2,3%) ein Adenom. Damit ergibt sich bei 1313 Zufallsbiopsien eine Rate von 0,15% Neoplasien pro Biopsie.

Tabelle 8 Vergleich der NICE-Kategorisierung mit der pathohistologischen Begutachtung

	Histologie									
	Histologie nicht-neoplastisch (n=34)						Histologie neoplastisch (n=12)			
NICE	Entzündung	Unauffällig	HPP	PP	Inflammat. Pseudopolyp	Postinflammat. Pseudopolyp	Adenom	SSA (SSL mit Dysplasie)	Colitis assoziierte LGIN	Summe
Typ 1		8	9		3	5	2	1	0	28
Typ 2	1			1	1	1	4	1	4	13
Typ 3	1	1				1	0	0	0	3
Typ 2/3					1		0	0	0	1
Nicht klassifizier- bar		1					0	0	0	1
Summe (n/%)	2 (4,3)	10 (21,7)	9 (19,6)	1 (2,2)	5 (10,9)	7 (15,2)	6 (13)	2 (4,3)	4 (8,7)	46 (100)

4.8 Vorhersage der Histologie anhand der NICE-Klassifikation

Die NICE-Klassifikation konnte bei einer Läsion nicht vorgenommen werden (2%). Alle anderen wurden entsprechend klassifiziert. 28/45 Läsionen wurden als nicht-neoplastisch (62%) und 17/45 (38%) als neoplastisch vorhergesagt. Damit wurden 9 von 12 richtig neoplastisch vorhergesagt (75%) und 3/12 falsch-negativ (25%). Auf der anderen Seite wurden 8/33 Läsionen falsch-neoplastisch vorhergesagt (24%) und 25 von 33 Läsionen (76%) richtig nicht-neoplastisch (siehe Tabelle 9).

In der NICE-Validierungsstudie ging es vor allem um die Unterscheidung zwischen HPP und Adenomen. Schaut man sich diese beiden Gruppen an, so wurden 4 von 6 Adenomen richtig vorhergesagt (67%). Alle der histologisch diagnostizierten hyperplastischen Polypen wurden mit der NICE Klassifikation richtig vorhergesagt (100%). Bei 2 Patienten fanden sich jeweils 2 Läsionen mit Colitis-assoziiierter LGIN. Diese wurden alle als NICE-Typ 2 klassifiziert (100%).

Die falsch-positiv vorhergesagten Läsionen, also die Läsionen, die dem NICE-Typ 2 oder 3 zugeordnet worden sind, entsprechen pathohistologisch überwiegend entzündlichen bzw. postentzündlichen Schleimhautveränderungen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 9 Vergleich der NICE-Kategorisierung mit der pathohistologischen Begutachtung, Kreuztabelle und Sensitivität/ Spezifität

		Histologie		
		Histologie	nicht	
		neoplastisch	neoplastisch	Summe
		Statistik		
NICE-Klassifikation				
Neoplastisch (Typ 2, 3)	n (%)	9 (75,0)	8 (24,2)	17 (37,8)
Nicht neoplastisch (Typ 1)	n (%)	3 (25,0)	25 (75,8)	28 (62,2)
Summe	n (%)	12 (100)	33 (100)	45 (100)
Sensitivität				
Sensitivität	%	75,00		
95%-KI untere Grenze	%	46,77		
95%-KI obere Grenze	%	91,11		
Spezifität				
Spezifität	%	75,76		
95%-KI untere Grenze	%	58,98		
95%-KI obere Grenze	%	87,17		

Tabelle 10 Vergleich der endoskopischen Einschätzung mit der pathohistologischen Begutachtung (unabhängig der NICE-Kategorisierung), Kreuztabelle und Sensitivität/ Spezifität

		Histologie		
		Histologie neoplastisch	nicht neoplastisch	Summe
Endoskopie				
Neoplastisch	n (%)	9 (75,0)	5 (14,7)	14 (30,4)
Nicht neoplastisch	n (%)	3 (25,0)	29 (85,3)	32 (69,6)
Summe	n (%)	12 (100)	34 (100)	46 (100)
Sensitivität				
Sensitivität	%	75,00		
95%-KI untere Grenze	%	46,77		
95%-KI obere Grenze	%	91,11		
Spezifität				
Spezifität	%	85,29		
95%-KI untere Grenze	%	69,87		
95%-KI obere Grenze	%	93,55		

5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend fanden sich bei 30 von 87 eingeschlossenen Patienten insgesamt 46 Läsionen. Sieben von 87 Patienten wiesen insgesamt 12 neoplastische Läsionen auf. Damit ergibt sich eine Neoplasiedetektionsrate von 8%. Unter den neoplastischen Läsionen fanden sich 4 colitis-assoziierte niedriggradige intraepitheliale Neoplasien bei 2 Patienten. Die Dysplasiedetektionsrate liegt daher bei 2,3%.

Mit Hilfe der NICE-Klassifikation wurden 75% der neoplastischen Läsionen als richtig neoplastisch vorhergesagt, 25% wurden falsch-positiv vorhergesagt. Bei der Beurteilung der nicht-neoplastischen Läsionen konnten 76% richtig nicht-neoplastisch und 24% falsch-neoplastisch vorhergesagt werden. Alle hyperplastischen Polypen wurden richtig vorhergesagt (100%). Die 4 colitis-assoziierten LGIN wurden alle als NICE-Typ 2 und damit richtig neoplastisch beurteilt (100%).

Unabhängig von der NICE-Klassifikation wurden 75% der neoplastischen Läsionen als richtig neoplastisch und 25% als falsch-positiv vorhergesagt. Die nicht-neoplastischen Läsionen wurden unabhängig von der NICE-Klassifikation in 85% richtig nicht-neoplastisch und in 15% falsch-neoplastisch beurteilt (Spezifität 85%) (siehe Tabelle 10). 9 von insgesamt 19 eingeschätzte hyperplastische Polypen im Weißlichtmodus wurden richtig vorhergesagt (47%) (siehe Tabelle 7).

In den entnommenen Zufallsbiopsien fanden sich histologisch 2 Adenome. Bei einer Gesamtanzahl von 1313 Zufallsbiopsien ergibt sich so eine Anzahl von 0,15% übersehenen kleinen neoplastischen Läsionen.

6 Diskussion

6.1 Histologievorhersage/ NICE

Die vorliegende Arbeit ist der Frage nachgegangen, ob sich die Histologie kolorektaler Läsionen bei Patienten mit CU anhand endoskopischer Bildkriterien mittels NBI vorhersagen lässt. Ausgangspunkt war die bekannt hohe Rate falsch positiver Läsionen beim Einsatz von NBI in der Überwachungskoloskopie bei Patienten mit CU [41]. Dazu wurde eine bereits etablierte endoskopische Klassifikation, die „NICE-Klassifikation“ eingesetzt [3]. Ziel war nicht, die Dysplasiedetektionsrate zu analysieren, sondern detektierte Läsionen zu klassifizieren.

Das Ziel der NICE-Klassifikation ist die sichere Unterscheidung von nicht-neoplastischen und neoplastischen Polypen. Das potentielle Ziel ist dabei, aufgrund der endoskopischen Histologievorhersage auf eine histopathologische Analyse zu verzichten. Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen zu der Überlegung einer endoskopischen Polypendiagnose („endoskopische Histologie“) [42] mit dem Ziel, kleinere abgetragene Polypen nicht mehr histologisch untersuchen zu lassen („Resect and Discard“ [32,38], zum Beispiel um Pathologiekosten zu ersparen [43,44]. Dazu ist allerdings ein negativer prädiktiver Wert von $> 90\%$ für die Vorhersage adenomatöser Polypen gefordert.

Eine verstärkte Vaskularisierung ist das Hauptmerkmal neoplastischer Transformationen, sie tritt jedoch auch bei Entzündungen auf. Die DGVS Leitlinien empfehlen daher auch die CED-Überwachungskoloskopie im entzündungsfreien Intervall durchzuführen [1]. Im vorliegenden Kollektiv von überwachungspflichtigen CED-Patienten mussten 3 Patienten aufgrund starker entzündlicher Veränderungen während der Koloskopie ausgeschlossen werden. Bei etwas mehr als einem Viertel der Patienten fanden sich residuelle leichte entzündliche Veränderungen, die aber nicht im Bereich einer Läsion waren.

In der aktuellen Studie wollten wir die Genauigkeit der Vorhersage der Histologie anhand der NICE-Klassifikation bei Patienten mit Überwachungskoloskopien bei CED prüfen. Wie genau ist die Vorhersage neoplastisch vs. nicht neoplastisch. Als „neoplastisch“ gelten Adenome, low- oder high grade Schleimhautveränderungen und

Karzinome. Als „nicht neoplastisch“ gelten entzündliche Veränderungen, hyperplastische Polypen und normale Kolonschleimhaut.

Insgesamt wurden 46 Läsionen bei 30 Patienten gefunden und während der Koloskopie beurteilt. Die NICE-Klassifikation konnte bei zwei Läsionen (4%) nicht vorgenommen werden. Alle anderen wurden entsprechend klassifiziert. Histopathologisch war ein Viertel der Läsionen (26%) neoplastisch. Ein Karzinom fand sich nicht. Im Einzelnen fanden sich 6 Adenome, 2 SSA (sessile serratierte Läsionen mit Dysplasie) und 4 colitis-assoziierte LGIN (diese bei 2 Patienten). Damit errechnen sich eine Dysplasiedetektionsrate von 2,3% und eine Adenomdetektionsrate von 6,9%.

Mit Hilfe der NICE-Klassifikation wurden 75% der Läsionen richtig-neoplastisch vorhergesagt. Die wenigen Kolitis-assoziierten niedrig-gradigen intraepithelialen Läsionen wurden mit der NICE-Klassifikation alle richtig neoplastisch vorhergesagt (100%). Aufgrund der niedrigen Rate dysplastischer Läsionen kann daraus keine Maßgabe abgeleitet werden. Der Einsatz lohnt sich aber in Bezug auf die Reduktion falsch positiver Läsionen.

Damit liegt die Sensitivität im Vergleich zu anderen Studien, die Patienten mit NBI zur Neoplasiedetektion untersucht haben höher: Bei Dekker fand sich 2007 eine Sensitivität von 17% [30], bei van den Broek 2011 [29] bei Bisschops 2018 [41] waren nur 16-17% der biopsierten Läsionen (und hier wurden keine Zufallsbiopsien entnommen) neoplastisch. Diese einzelnen Studien lassen sich schwer vergleichen, da unterschiedliche Kriterien bei der Definition einer makroskopisch neoplasieverdächtigen Läsion angewandt wurden. In der Studie von Bisschops [41] wurde jede auffällige Schleimhautläsion außer „pit pattern“ Typ 1 biopsiert. 21 von 129 so detektierten Läsionen waren neoplastisch. Es ergibt sich eine hohe Rate falsch-positiver Läsionen von ca. 84%.

Einzig bei van den Broek (2011) fand sich eine ähnlich hohe Sensitivität in der optischen Vorhersage der Neoplasie bei Einsatz der Kudo-Klassifikation [29]. Die Sensitivität lag bei 76%, die Spezifität bei 66%. Diese Arbeitsgruppe hat den sogenannten „Vascular pattern index“ als Stufenkriterium für die Gefäßbeurteilung im Kolon etabliert. Auch hier konnten relativ hohe Sensitivitäten bzw. Spezifitäten vorhergesagt werden (80%; 72%).

Trotzdem ist die Sensitivität mit 75% zu gering, die optische Diagnose zu ungenau, um eine Handlungsempfehlung abzuleiten. Die amerikanische Gesellschaft für Endoskopie fordert einen negativen prädiktiven Wert von $> 90\%$ für die adenomatöse Histologie [42]. Diese Aufforderung wurde mit 89% knapp verfehlt. Bei der geringen Anzahl von Polypen lassen die Ergebnisse jedoch Interpretationsspielraum.

Die Rate an dysplastischen Läsionen ist mit 2,3% deutlich geringer als in anderen Studien. Dekker [30] fand 2007 im Vergleich WLE mit NBI eine Neoplasiedetektionsrate von 17% bzw. 19%, Ignjatovic [32] 2012 im ähnlichen Vergleich 9% in beiden Armen und van den Broek [29] 2011 im Vergleich HDE mit NBI sogar 36 bzw. 35%. Bisschops hat 2018 bei einem Vergleich zwischen NBI und CE bei CU Patienten eine Neoplasiedetektionsrate von 22 bzw. 21% angegeben [41].

Trotz einer langen mittleren Erkrankungsdauer von 21 Jahren im Median spielen hier vielleicht zusätzliche Risikofaktoren wie das Vorhandensein einer PSC eine Rolle. Im eigenen Kollektiv hatte nur ein Patient eine PSC, bei Dekker et.al. war es ein Drittel der Patienten [30]. Zudem wurden in dieser Studie Patienten in chronologischer Reihenfolge der Vorstellung in unserer CED-Ambulanz untersucht, die programmiert eine Überwachungskoloskopie erhalten sollten. Es handelte sich nicht um Patienten, die gezielt zur Dysplasiedetektion zugewiesen worden waren.

Die Adenomdetektionsrate von 7% erscheint im Vergleich zu der Mindestanforderung von 20% im Vorsorgekollektiv [16] (SK 2 LL, Qualitätsanforderungen) ebenfalls gering. Es ist aber bekannt, dass Patienten mit CED seltener Adenome aufweisen als Patienten zur regulären Vorsorgekoloskopie. Ben-Horin et al. haben in einem 6 Jahres Zeitraum bei 206 Patienten mit Colitis ulcerosa versus 624 Kontrollen eine ADR von 6,3% versus 25,9% gefunden [45]. Bisschops fand 2018 in seinem NBI-Kollektiv bei 8/65 Patienten, also 12% sporadische Adenome [41]. In anderen Studien, die sich mit der Frage der optischen Biopsie beschäftigt haben, sind gar keine Adenome detektiert worden [30] Dekker 2007.

Die nicht-neoplastischen Läsionen wurden in 76% richtig nicht-neoplastisch beurteilt (Spezifität 76%). Interessanterweise wurden alle hyperplastischen Polypen richtig vorhergesagt (100%). Der negative prädiktive Wert für den NICE-Typ 1 beträgt 89%

Damit liegt minimal unter den geforderten 90% zur korrekten endoskopischen Vorhersage der Histologie.

Statistisch gesehen liegt die Stärke der NBI-Beurteilung in dieser Studie somit eher in der Vorhersage nicht neoplastischer Läsionen als in der Vorhersage der Neoplasie, klinisch gesehen mehr im Ausschluss der Neoplasie als in der Diagnose einer potentiellen Neoplasie.

Die Untersucher wurden im Rahmen der Studie aufgefordert, die potentielle Pathohistologie unabhängig von der NICE-Klassifikation einzuschätzen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Sensitivitäten mit 75% mit und ohne NICE-Klassifikation gleich sind. Die nicht-neoplastischen Läsionen wurden unabhängig von der NICE-Klassifikation von den Untersuchern aber genauer vorhergesagt: in 85% wurden sie richtig nicht-neoplastisch im Vergleich zu 75% mit der NICE-Klassifikation vorhergesagt. Falsch positiv wurden 24% (NICE) versus 15% (endoskopische Einschätzung) vorhergesagt. Damit liegt die Zahl der falsch positiven Läsionen bei der NBI Beurteilung höher als bei der Weißlicht- Beurteilung. Im Gegensatz dazu ist die Vorhersage der hyperplastischen Polypen im Weißlichtmodus nur halb so gut wie im NBI Modus.

Der Grund für die hohe Rate an falsch-positiven Läsionen ist in den entzündlichen bzw. postentzündlichen Schleimhautveränderungen zu vermuten. Entzündliche Veränderungen führen zu einer erhöhten und wahrscheinlich irregulären Gefäßdichte, die wiederum die Beurteilung der Gefäßarchitektur mittels NBI erschwert. Im eigenen Kollektiv fanden sich bei 7 von 8 falsch-positiv (NICE 2 oder 3) vorhergesagten Läsionen entzündliche bzw. postentzündliche Veränderungen.

Pseudopolypen stellen ebenfalls ein Problem bei der Überwachungskoloskopie dar. Pseudopolypen sind stehengebliebene Schleimhautinseln, von denen keine Malignität ausgeht. Sie erschweren aber die Neoplasiedetektion während der Koloskopie, insbesondere, wenn sie multipel vorhanden sind und von „echten Polypen“ wie Adenomen differenziert werden müssen, da diese als Präkanzerose gelten. Pseudopolypen können makroskopisch unterschiedlich wachsen, sie besitzen meistens einen Stiel, sind häufig hyperämisch und können eine fibrinöse Kappe aufweisen. Sie werden vom geübten Endoskopiker als solche erkannt. Diese Einschätzung ist aber subjektiv. Objektivierbare Kriterien beziehen sich mehr auf makroskopische

Erscheinungsformen als Oberflächenstrukturanalyse. Entzündliche Veränderungen verhindern diese Analyse. Daher ist die diagnostische Genauigkeit gering. In einer Validierungsstudie zur Diagnostik von Pseudopolypen mit WLE, NBI und Chromoendoskopie zeigt sich daher wenig überraschend eine geringere Genauigkeit von 42% in der NBI Gruppe als in der WLE mit 63% [46].

In unserer Studie waren daher typische Pseudopolypen von der Beurteilung mittels der NICE Klassifikation ausgeschlossen (*bei Bishops auch*). Die Definition „Pseudopolyp“ war dem Untersucher überlassen und erfolgte nach subjektiver Einschätzung. Knapp die Hälfte der Patienten mit multiplen Pseudopolypen wiesen weitere Läsionen auf. In der histopathologischen Analyse fand sich hierbei keine einzige neoplastische Läsion. Ein weiterer Punkt kann Einfluss auf die Beurteilungsqualität genommen haben: der Trainingseffekt. Alle Untersucher dieser Studie waren mit der NBI-Technik vertraut. Die Beurteilung nach der NICE-Klassifikation erfolgte aber nach einem Einführungsvortrag und einer dreimonatigen Trainingsphase. In einer niederländischen Studie konnte bei CRC Screening Patienten ein NPV > 90 % bei 60% der Endoskopiker nach einer entsprechenden Trainingsphase erreicht werden. Hier wurden allerdings deutlich mehr Patienten pro Untersucher koloskopiert. Die 27 Endoskopiker führten insgesamt 3144 Koloskopien durch, in denen 4504 Polypensprossen entfernt wurden [47].

6.2 Leitliniengerechte Überwachung von Patienten mit Colitis ulcerosa

6.2.1 Endoskopische Klassifikation kolorektaler Läsionen

Im Laufe der Studiendurchführung haben sich die endoskopischen Klassifikationen von kolorektalen Polypen geändert. Die hier in der Studie angewandte NICE Klassifikation, die im Jahr 2012 validiert wurde, dient zur Beurteilung von kleinen Polypen im Kolon. Später im Jahr 2015 wurde die SCENIC Terminologie (modifizierte Paris Klassifikation, siehe Tabelle 1) zur makroskopischen Beurteilung von Kolonpolypen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingeführt. Diese wurde in unserer Studie nicht angewandt, sollte aber nach Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie zukünftig bei Patienten mit CED eingesetzt werden [11].

6.2.2 Zufallsbiopsien

Zum Zeitpunkt der Prüfplanerstellung 2014 sahen die Leitlinien jährliche Überwachungskoloskopien bei Patienten mit einer distalen Colitis, die länger als 15 Jahre besteht und bei einer Pancolitis, die länger als 8 Jahre besteht, vor [DGVS S3 LL 2014]. Gezielte Biopsien sollten aus allen endoskopisch suspekten Läsionen entnommen werden. Zusätzlich sollten Zufallsbiopsien auch aus endoskopisch unauffälligen Abschnitten entnommen werden.

Zwischenzeitlich wurden die Leitlinien aktualisiert. Die neueste S3 Leitlinie von August 2019 sieht eine erste Kontrollkoloskopie bei allen CU-Patienten 6-8 Jahren nach Beginn der Symptomatik, unabhängig von der Krankheitsaktivität vor [11]. Die weiteren Überwachungsintervalle sollten individuell nach einer Risikostratifizierung abgestimmt werden. Nach dieser Risikostratifizierung sollte bei Patienten mit einem hohen Risiko (Stenose, IEN innerhalb der letzten 5 Jahre, primär sklerosierenden Cholangitis, ausgedehnte Colitis mit ausgeprägter Entzündung oder erstgradigem Verwandten mit KRK < 50 Jahren) jährlich, bei Patienten mit einem intermediären Risiko (Colitis mit milder oder mäßiger Entzündung, viele Pseudopolypen, erst-gradiger Verwandter mit KRK ≥ 50 Jahren) alle 2–3 Jahre und bei Patienten mit einem niedrigen Risiko (es liegen keine der genannten Faktoren vor) alle 4 Jahre eine Überwachungskoloskopie durchgeführt werden [11].

Durch technische Verbesserungen der Endoskope kann durch den Einsatz hochauflösender Weißlichtendoskopie (HDWLE) oder Durchführung einer Chromoendoskopie auf Stufenbiopsien verzichtet werden. Nur im Falle fehlender HDWL-Endoskopie sollten zusätzlich Stufenbiopsien entnommen werden. Auch bei gleichzeitigem Vorliegen einer PSC (primär sklerosierenden Cholangitis) sollten aufgrund des deutlich erhöhten Karzinomrisikos weiterhin neben gezielten auch Zufallsbiopsien entnommen werden [48,49].

In den zur Studienzeit geltenden LL war die Entnahme von Stufenbiopsien vorgesehen. Bei unseren Patienten wurden insgesamt 1313 Biopsien in 87 Patienten als Zufallsbiopsien entnommen. In 2 dieser Biopsien fand sich ein sporadisches Adenom. Das heißt, in 2,3% wurde ein kleines sporadisches Adenom übersehen und nur durch die Zufallsbiopsien entdeckt. Bezogen auf die Gesamt-Biopsierate fand sich daher in 0,15% aller Zufallsbiopsien ein Adenom.

Diese Rate ist wie auch in anderen Arbeiten (Dekker et al 0,07% (NBI vs. SWL 2007) [30], Ignjatovic 0,04% (NBI vs. WLE) [32], Moussata 0,2% pro Biopsie [50] niedrig und bestätigt die aktuellen Leitlinienempfehlungen, dass bei Nutzung von HDWL-Endoskopen auf Zufallsbiopsien verzichtet werden kann. Zudem fand sich kein Karzinom in den Zufallsbiopsien.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die NICE-Klassifikation in der Lage ist, 75% der während einer Überwachungskoloskopie bei Patienten mit CED detektierten Läsionen richtig neoplastisch vorherzusagen. Sie spiegelt damit die Schwierigkeiten in der optischen Diagnose, also der optischen Vorhersage der Histologie in diesem Fall mit der NICE-Klassifikation wieder. Obwohl alle colitis-assoziierten niedrig-gradigen intraepithelialen Läsionen richtig neoplastisch vorhergesagt wurden, ist doch die Aussagekraft bei einer Gesamt-Dysplasierate von 2,3% und einer ADR von 7% limitiert. Die NICE-Klassifikation wurde ausgewählt, da sie einfach während der Koloskopie anzuwenden ist und die beiden wichtigsten Kriterien, die Strukturanalyse und die Gefäßanalyse auf sinnvolle Art vereint.

Die Gründe für die moderate Vorhersage liegen am ehesten in der schlechten Differenzierbarkeit entzündlicher Läsionen mittels NBI. Im Gegensatz zum Vorsorgekollektiv zeigen sich bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auch in der Remissionsphase entzündliche Schleimhautveränderungen, die häufig als inflammatorischer oder postinflammatorischer Pseudopolyp bezeichnet werden. Sie sind mit der NBI Technik durch die vermehrte Vaskularisierung schlecht von neoplastischen Läsionen zu unterscheiden. Einzig die hyperplastischen Polypen können in dieser Studie sicher vorhergesagt werden. Sie sind die einzigen Polypen, die keine Gefäße bzw. nur ein einzelnes Gefäß aufweisen.

Ein weiterer Grund kann im geringen Trainingseffekt liegen. Alle Untersucher waren zwar mit der Technik vertraut, die Trainingsphase mit der NICE-Klassifikation war mit 3 Monaten allerdings kurz. Vleugels et al. konnten zeigen, dass der Trainingseffekt im Laufe der Zeit und mit der Anzahl der zu beurteilenden Läsionen zunimmt [47].

Im Rahmen der Studie wurde auch nach der individuellen Polypeneinschätzung unabhängig von der NICE-Klassifikation gefragt. Interessanterweise zeigte sich eine bessere endoskopische Vorhersage der nicht neoplastischen Polypen mit einer Differenz von knapp 10% im Vergleich zur NICE-Einschätzung. Zudem lag die Rate

falsch-positiver prädiktiver Vorhersagen mit der NICE-Klassifikation höher, als die Untersucher spezifische Einschätzung.

In dieser Studie wurden die Patienten nicht gezielt zur Dysplasiedetektion zugewiesen, sondern sie erhielten eine programmierte Überwachungskoloskopie. Die niedrige Neoplasiedetektionsrate von 8% bestätigt den Eindruck, dass das Darmkrebsrisiko bei Patienten mit Colitis ulcerosa wahrscheinlich geringer ist als bisher angenommen.

8 Literaturverzeichnis

1. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F et al. Aktualisierte S3-Leitlinie –Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn 2014 Z Gastroenterol 2014;52:1431–1484
2. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease, Aliment Pharmacol Ther. 2011 Feb;33(3):304-312
3. Hewitt DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. Gastroenterology 2012 Sep;143(3):599-607
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Stand: 1. Januar 2019
5. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality, Gut. 2017 Apr;66(4):683-691
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-1403
7. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg. 2009 Nov;22(4):191-197
8. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. 2001 Apr;48(4):526–535
9. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. Inflamm Bowel Dis 2006 Mar; 12(3):205–211
10. Soderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Broström O, Löfberg R et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2009 May;136(5):1561–1567; quiz 1818–1819

11. Kucharzik T, Dignaß AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa. *Z Gastroenterology* 2020;58:241–326
12. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr;(2):CD000279
13. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 1993 Dec;329(27):1977-1981.
14. Citarda, F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M, Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*, 2001 Jun;48(6):812-815
15. Zauber, AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012 Feb;366(8):687-696
16. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S et al. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie. *Z Gastroenterol* 2015;53:E1–E227
17. Trivedi PJ, Braden B. Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. *QJM* 2013 Feb;106(2):117-131
18. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, Mannath J, Jawhari AU, Hawkey CJ, Ragunath K. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Feb;19(2):350–355
19. Canto MIF, Setrakian S, Willis JE, Chak A, Petras RE, Sivak MV. Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. *Endoscopy* 2001 May;33(5):391-400
20. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):880-888

21. Högenauer C. Chromoendoskopie im Gastrointestinaltrakt, Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2005; 3(1):11-14
22. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endosc. 1996 Jul;44(1):8-14
23. Nass JP, Connolly SE. Current status of chromoendoscopy and narrow band imaging in colonoscopy. Clin Colon Rectal Surg 2010 Feb;23(1):21-30
24. Rey JW, Kiesslich R, Hoffman A. New aspects of modern endoscopy. World J Gastrointest Endosc. 2014 Aug;6(8):334-344
25. East JE, Vleugels JL, Roelandt P, Bhandari P, Bisschops R, Dekker E, Hassan C et al. Advanced endoscopic imaging: ESGE Technology Review. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-118087>
26. Neumann H, Fujishiro M, Wilcox CM, Monkemuller K. Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with i-scan and optical enhancement technology. Dig Endosc 2014;26 Suppl 1:43-51
27. Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, Yadav A, Foromera J, Grossberg L, Cheifetz AS. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer, Gastrointest Endosc. 2019 Aug;90(2):186-195.e1
28. Gondal B, Haider H, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Rubin DT, Sakuraba A. Efficacy of various endoscopic modalities in detecting dysplasia in ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis, World J Gastrointest Endosc. 2020 May 16;12(5):159–171
29. van den Broek FJC, Fockens P, van Eeden S, Stokkers PCF, Ponsioen CY, Reitsma JB, Dekker E. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. Endoscopy 2011 Feb;43(2):108-115
30. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, Hardwick JC, Offerhaus GJ, van Deventer SJ et al. Narrow band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. Endoscopy 2007 Mar;39(3):216-221

31. East EJ, Suzuki N, Saunders BP. Comparison of magnified pit pattern interpretation with narrow band imaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study, *Gastrointest Endosc.* 2007 Aug;66(2):310-316
32. Ignjatovic A, East JE, Subramanian V, Suzuki N, Guenther T, Palmer N et al. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jun;107(6):885–890
33. Dinesen L, Chua TJ, Kaffes AJ. Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection, *Gastrointest Endosc.* 2012 Mar;75(3):604-611
34. Hirata M, Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Yoshida S, Yoshihara M, Chayama K. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors, *Gastrointest Endosc.* 2007 Jun;65(7):988-995
35. Wada Y, Kudo S, Kashida H, Ikehara N, Inoue H, Yamamura F et al. Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system. *Gastrointest Endosc.* 2009 Sep;70(3):522-531
36. Repici A, Hassan C, Radaelli F, Occhipinti P, De Angelis C, Romeo F et al. Accuracy of narrow-band imaging in predicting colonoscopy surveillance intervals and histology of distal diminutive polyps: results from a multicenter, prospective trial, *Gastrointest Endosc.* 2013 Jul;78 (1):106-114
37. Kandel P, Wallace MB. Should We Resect and Discard Low Risk Diminutive Colon Polyps, *Clin Endosc* 2019 May;52(3):239–246
38. Hassan C, Repici A, Zullo A, Kanakadandi V, Sharma P. Colonic polyps: are we ready to resect and discard? *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2013;23(3):663-678
39. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid MR, Subramanian V, Soetikno R. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:489–501 e26
40. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004 Sep;60(3):334–339

41. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, Baert F, Ferrante M, Ballet V et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 2018 Jun;67(6):1087-1094
42. ASGE Technology Committee; Abu Dayyeh BK, Thosani N, Konda V, Wallace MB, Rex DK, Chauhan SS et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*, 2015 Mar. 81(3):p.502.e1-502.e16
43. Hassan C, Pickhardt PJ, Rex DK. A resect and discard strategy would improve cost effectiveness of colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. 8(10):p.865-9,869 e1-3.
44. Kessler WR, Imperiale TF, Klein RW, Wielage RC, Rex DK. A quantitative assessment of the risks and cost savings of forgoing histologic examination of diminutive polyps. *Endoscopy*, 2011;43(8): 683-691
45. Ben-Horin S, Izhaki Z, Haj-Natur O, Segev S, Eliakim R, Avidan B. Rarity of adenomatous polyps in ulcerative colitis and its implications for colonic carcinogenesis. *Endoscopy* 2016 Mar;48 (3):215-222
46. Sussmann DA, Barkin JA, Martin AM, Varma T, Clarke J, Quintero MA et al. Development of Advanced Imaging Criteria for the Endoscopic Identification of Inflammatory Polyps. *Clinical and Translational Gastroenterology* (2015);19; 6(11): e128.
47. Vleugels JLA, Dijkgraaf MGW, Hazewinkel Y, Wanders LK, Fockens P, Dekker E et al. Effects of Training and Feedback on Accuracy of Predicting Rectosigmoid Neoplastic Lesion and Selection of Surveillance Intervals by Endoscopists Performing Optical Diagnosis of Diminutive Polyps. *Gastroenterology* 2018;154 (6):1682-1693.e1.
48. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002 Jul;56(1):48–54

49. Claessen MMH, Lutgens MWMD, van Buuren HR, Oldenburg B, Stokkers PCF, van der Woude CJ et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1331–1336
50. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, Treton X, Laharie D, Reimund JM et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut*. 2018 Apr; 67(4): 616–624

Danksagung

Lebenslauf

