



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
- Fakultät für Medizin -

II. Medizinische Klinik am Klinikum rechts der Isar

Einsatz der Kapselendoskopie als Notfalluntersuchung bei schwerer akuter gastrointestinaler Blutung nach negativer Ösophagogastroduodenoskopie

Christoph Georg MENZEL

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan J. von Delius
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 29.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.10.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Vorveröffentlichung.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	6
1.1 Gastrointestinale Blutungen.....	6
1.1.1 Einteilung.....	6
1.1.2 Epidemiologie.....	7
1.1.3 Ätiologie.....	7
1.1.4 Klinisches Bild.....	8
1.1.5 Risikostratifizierung.....	8
1.1.6 Management der akuten GI-Blutung.....	9
1.2 Einsatz der Kapselendoskopie bei GI-Blutung.....	11
1.3 Fragestellung.....	12
2 Methodik.....	15
2.1 Verwendete Methoden.....	15
2.1.1 Kapselendoskopie.....	15
2.1.1.1 Entwicklungsgeschichte.....	15
2.1.1.2 Funktionsweise.....	15
2.1.1.3 Applikation des Kapselendoskops.....	17
2.1.1.4 Einsatzgebiete der Kapselendoskopie.....	17
2.1.1.5 Limitationen der Kapselendoskopie.....	18
2.1.2 Weitere endoskopische Verfahren.....	18
2.1.2.1 Ösophago-Gastro-Duodenoskopie.....	18
2.1.2.2 Koloskopie.....	19
2.1.2.3 Enteroskopie.....	19
2.2 Konzeption der Studie.....	21
2.2.1 Studienart und Fallzahlplanung.....	21
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.3 Durchführung der Studie.....	22
2.3.1 Patientenrekrutierung.....	22
2.3.2 Ablauf der Studie.....	23
2.4 Nachbeobachtung.....	26
2.5 Datenerhebung.....	26
2.6 Auswertung.....	27
2.6.1 Endpunkte.....	27
2.6.2 Verfahren zur Auswertung.....	28
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Patientencharakteristika.....	29
3.2 Ergebnisse der ÖGD.....	31
3.3 Durchführung der Kapselendoskopie.....	33
3.4 Befunde der Kapselendoskopie.....	33
3.5 Weiteres Prozedere.....	34
3.6 Nachbeobachtung.....	35
3.7 Primärer Endpunkt.....	36
3.8 Sekundäre Endpunkte.....	37
3.8.1 Detektionsrate.....	37
3.8.2 Häufigkeit mittlerer GI-Blutungen.....	37

3.8.3 Sauberkeit bei Kapselendoskopie.....	38
3.8.4 Überwachungsdauer der Patienten mit Kapselendoskopie.....	38
3.8.5 Krankenhausverweildauer der Patienten mit Kapselendoskopie.....	38
3.8.6 Mortalität der Patienten mit Kapselendoskopie.....	39
3.8.7 Bedarf an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen.....	39
4 Diskussion.....	40
4.1 Studienkonzept.....	40
4.1.1 Fragestellung der Studie	40
4.1.2 Ein- /Ausschlusskriterien.....	40
4.1.3 Fallzahl und Studienart.....	41
4.2 Ergebnisse.....	42
4.2.1 Technische Durchführbarkeit und Komplikationen.....	42
4.2.2 Sauberkeit des Darms.....	44
4.2.3 Diagnostische Ausbeute.....	45
4.2.4 Befunde der ÖGD.....	46
4.2.5 Befunde der Kapselendoskopie.....	46
4.2.6 Unterschiede von Patienten mit und ohne Kapselendoskopie.....	47
4.2.7 Krankenhausverweildauer.....	49
4.3 Beurteilung.....	49
4.3.1 Erfolgsquote der vorgezogenen Kapselendoskopie.....	49
4.3.2 Verzögerung der Koloskopie.....	51
4.3.3 Alternativen.....	52
4.3.4 Ökonomische Aspekte.....	53
4.4 Schlussfolgerung.....	55
5 Zusammenfassung.....	56
6 Literaturverzeichnis.....	57
7 Danksagung.....	65
Anhang 1: Case Report Form.....	66
Anhang 2: Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung.....	67

Vorveröffentlichung

Einzelne Ergebnisse, die im Rahmen dieser Dissertation beschrieben werden, wurden im Einklang mit § 6 Absatz 1 Satz 2 der Promotionsordnung der Technischen Universität München vom 12. März 2012 und im Sinne von § 15 Absatz 5 des Statuts der TUM Graduate School in der Fassung vom 1. September 2013 bereits in der internationalen Fachpresse publiziert.

Dies geschah unter folgender Referenz:

Schlag C, Menzel C, Nennstiel S, Neu B, Phillip V, Schuster T, Schmid RM, von Delius S. Emergency video capsule endoscopy in patients with acute severe GI bleeding and negative upper endoscopy results. Gastrointest Endosc. 81(2015) 889-895

Weiterhin wurde die Studie auf Fachtagungen präsentiert:

- 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Nürnberg, 11. – 14. September 2013

C Schlag, B Neu, C Menzel, S Nennstiel, V Phillip, RM Schmid, S von Delius. Notfall-Videokapsel-Endoskopie nach negativer Gastroskopie bei akuter gastrointestinaler Blutung (NOKA-Studie). Z Gastroenterol 2013; 51 - K268

- 41. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V., München, 25. Oktober 2013

C Schlag, B Neu, C Menzel, S Nennstiel, V Phillip, RM Schmid, S von Delius. Notfall-Video-Kapsel-Endoskopie bei akuter GI-Blutung (NOKA-Studie). Z Gastroenterol 2013; 51 - PP2.

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95-prozentiges Konfidenzintervall
ADP	Adenosin-Diphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductors (Metalloxid-Halbleiter)
CT	Computertomographie
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie
EK	Erythrozytenkonzentrat
g / dl	Gramm pro Deziliter
GI-Blutung	Blutung aus dem Gastrointestinaltrakt
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Internationale Klassifikation von Krankheiten und Gesundheitsproblemen
INR	international normalized ratio
i.v.	intravenös
m	männlich
M.	Morbus (Krankheit)
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen / mittleres Erythrozytenvolumen
mg	Milligramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Größe der Stichprobe
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
PEG	Polyethylenglykol
sec	Sekunde
Std.abw.	Standardabweichung
w	weiblich

1 Einleitung

1.1 Gastrointestinale Blutungen

1.1.1 Einteilung

Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt (kurz: GI-Blutungen) lassen sich unter verschiedenen Gesichtspunkten einteilen.

Zunächst kann nach dem Zeitverlauf in eine akute und in eine chronische GI-Blutung unterschieden werden. Akute GI-Blutungen machen sich sowohl durch den plötzlichen Blutverlust in Form von Bluterbrechen oder blutigem Stuhl, als auch durch hämodynamische Veränderungen bemerkbar, die zur stationären Aufnahme in ein Krankenhaus oder zumindest zur Vorstellung in einer Notaufnahme führen [Hreinsson JP et al., 2013a, 2013b]. Chronische GI-Blutungen hingegen bestehen über einen längeren Zeitraum und fallen dem Patienten häufig gar nicht auf, da meist kein sichtbarer Blutabgang eintritt (sog. okkulte Blutung); jedoch entwickelt sich oft eine Eisenmangelanämie [Orlandi M et al., 2006], deren Symptome wegen die Patienten dann den Arzt aufsuchen. Im Folgenden sollen vorwiegend akute GI-Blutungen betrachtet werden.

Weiterhin kann nach der Lokalisation der Blutungsquelle differenziert werden [Raju GS et al., 2007]. Liegt die Blutungsquelle oralwärts der Papilla duodeni major, so handelt es sich um eine obere GI-Blutung, liegt sie aboral des terminalen Ileums, so spricht man von einer unteren GI-Blutung. Eine mittlere GI-Blutung liegt vor, wenn die Blutungsquelle im Bereich dazwischen liegt.

Ein ähnliches Konzept verfolgt der Begriff der obskuren GI-Blutung [Raju GS et al., 2007]: Um eine obskure GI-Blutung handelt es sich demnach dann, wenn trotz ÖGD und Koloskopie eine Blutungsquelle nicht auffindbar ist; dies liegt mit 75 % am häufigsten daran, dass es sich um eine mittlere GI-Blutung handelt, die mit ÖGD und Koloskopie gar nicht detektiert werden kann. In den restlichen Fällen kann entweder gar keine Blutungsquelle entdeckt werden oder die initiale ÖGD oder Koloskopie haben eine obere bzw. untere GI-Blutung übersehen. Letzteres kommt häufig bei Cameron-Läsionen, Dieulafoy-Ulcera, Fundusvarizen oder schlechter Sauberkeit vor [Raju GS et al., 2007]. Neuere Leitlinien beschränken den Begriff der obskuren GI-Blutung durch die breitere Verfügbarkeit von Verfahren zur Darstellung des mittleren GI-Traktes mittlerweile auf die Fälle, bei denen nach Abklärung des gesamten GI-

Traktes keine Blutungsquelle zu finden war [Gerson L et al., 2015]. Diese Neudefinition ist derzeit noch wenig verbreitet und wird daher auch im Folgenden nicht weiter verwendet.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz akuter oberer GI-Blutungen liegt im Bereich von 100 / 100.000 Einwohnern pro Jahr [Rockall TA et al., 1995; Manning-Dimmitt LL et al., 2005; Hearnshaw SA et al., 2011], während akute untere GI-Blutungen in etwa 25 / 100.000 jährlichen Fällen pro Einwohner vorkommen [Manning-Dimmitt LL et al., 2005; Longstreth GF, 1997; Lanas A et al., 2009]. Inzidenzangaben zur mittleren GI-Blutung sind rar, der Anteil mittlerer GI-Blutungen an allen akuten GI-Blutungen wird mit 1 % bis 5 % angegeben [Raju GS et al., 2007; Leighton JA et al., 2003; Okazaki H et al., 2009], was einer Inzidenz von ca. 1 bis 6 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr entspräche.

1.1.3 Ätiologie

Die Häufigkeit der Blutungsursachen wird weltweit, abhängig von lokal gehäuften Risikofaktoren, unterschiedlich angegeben. In der westlichen Welt kann folgende Ursachenverteilung beobachtet werden [Manning-Dimmitt LL et al., 2005]:

Bei oberen GI-Blutungen handelt es sich am häufigsten um peptische Ulcera (40 - 79 %), erosive Gastritiden (5 - 30 %), Ösophagusvarizen (6 - 21 %), Mallory-Weiß-Risse (3 - 15 %) und Ösophagitiden (2 - 8%) .

Varizenblutungen werden aufgrund einer besonders hohen Letalität und anderen pharmakologischen und endoskopischen Therapiemöglichkeiten als besondere Blutungsform im Gegensatz zu allen anderen Ursachen (nicht-variköse-Blutungen) gesehen.

Im unteren GI-Trakt sind meistens Divertikel (17 - 40 %), arteriovenöse Malformationen (2 - 30 %), Colitiden bzw. chronisch entzündliche Darmerkrankungen (9 - 21 %), Tumore (11 - 14 %) und anorektale Erkrankungen (4 - 10 %) verantwortlich.

Bei den seltenen mittleren GI-Blutungen findet sich in 70 bis 80 % der Fälle eine Angiodysplasie als Ursache; weitere mögliche Auslöser umfassen Dünndarmdivertikel (incl. Meckel-Divertikel), Enteritiden bzw. M. Crohn sowie Neoplasien und Lymphome.

1.1.4 Klinisches Bild

Die Symptome und Befunde bei akuter GI-Blutung können relativ variabel sein. Meistens ist der Austritt von Blut sichtbar, welches als overte GI-Blutung bezeichnet wird. Tritt dabei Hämatemesis auf, so handelt es sich sehr häufig um eine obere GI-Blutung, hellrotes Blut im Stuhl (Hämatochezie) deutet auf eine untere GI-Blutung hin. Bei Auftreten von dunklem Blut im Stuhl oder Teerstuhl kann es sich sowohl um eine obere GI-Blutung, eine mittlere GI-Blutung, als auch eine untere GI-Blutung handeln [Kerlin MP et al., 2013]. Nur selten ist mit bloßem Auge kein Blut erkenntlich, was einer sogenannten okkulten GI-Blutung entspricht und eher bei chronischer GI-Blutung zu erwarten ist.

Zusätzlich führt der akute Blutverlust zu individuell unterschiedlich stark ausgeprägten hypovolämischen Symptomen, wie Tachykardie, arterieller Hypotension, Schwindel, Synkope, Blässe und im schlimmsten Fall gar zum hämorrhagischen Schock [Kerlin MP et al., 2013].

1.1.5 Risikostratifizierung

Um abschätzen zu können, welche Patienten ein höheres Risiko für einen letalen Ausgang oder eine erneute Blutung haben, wurden verschiedene Scoring-Systeme entwickelt. Weit verbreitet sind zum einen der Rockall-Score [Rockall TA et al., 1996], der aus zwei Teilen besteht: Direkt bei Aufnahme wird aus Alter, systolischem Blutdruck, Puls und Begleiterkrankungen ein initialer Score berechnet, der nach endoskopischer Diagnostik um die Blutungsquelle und die Blutungszeichen zum kompletten Score erweitert wird. Zum anderen gibt es den Glasgow-Blatchford-Score [Blatchford O et al., 2000], in den Laborwerte, hämodynamische Parameter und Begleiterkrankungen einfließen. Beide Scores werden eingesetzt, um Patienten zu identifizieren, die eine stationäre Aufnahme bzw. Notfallendoskopie benötigen, wobei der Blatchford-Score hierfür eine höhere Aussagekraft besitzt [Stanley AJ et al., 2017].

Eine weitere Möglichkeit der Risikostratifizierung stellt die Einführung einer nasalen Magensonde dar. Lässt sich aus dieser hellrotes Blut aspirieren, so geht dies mit einer schlechteren Prognose einher und erfordert daher ein intensiviertes und beschleunigtes Vorgehen [Barkun AN et al., 2003]. Andererseits besteht ein nicht unerhebliches Risiko einer pulmonalen Aspiration.

Die durchschnittliche Letalität der akuten oberen wie unteren GI-Blutung liegt im Bereich von 5 bis 10 %, wobei die Letalität bereits hospitalisierter Patienten deutlich höher liegt, als bei ambulanten Notfallpatienten [Hearnshaw SA et al., 2011; Strate LL, 2005].

1.1.6 Management der akuten GI-Blutung

Zunächst erfolgt in allen Fällen die Stabilisierung der Vitalparameter im Rahmen der generellen leitliniengerechten Notfallversorgung und im Anschluss, bzw. parallel, Anamnese, körperliche Untersuchung und Blutentnahme. Besonders der Gerinnungsstatus als potenziell begünstigender Faktor der Blutung sowie der Hämoglobin-Wert als Teil der Risikoabschätzung müssen zusammen mit der Blutgruppe als Vorbereitung für mögliche Transfusionen umgehend bestimmt werden. Da der Blutverlust immens sein kann, müssen zwei großlumige periphervenöse Zugänge angelegt werden, über die eine Infusionstherapie begonnen wird. Dabei werden zunächst isotone, kristalloide Flüssigkeitsersatzmittel verwendet. Auch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten muss umgehend vorbereitet werden. Grundsätzlich richtet sich deren Einsatz immer nach der Anämie-Toleranz des Patienten, für akute GI-Blutungen wird die Gabe jedoch bei Hämoglobinwerten unterhalb von 7,0 g / dl empfohlen [Barkun AN et al., 2010a].

Nun können mittels der oben beschriebenen Risikostratifizierungen Patienten selektiert werden, die besonders vital bedroht sind und daher intensivmedizinische Maßnahmen sowie eine besonders rasche endoskopische Abklärung benötigen [Barkun AN et al., 2010a].

Als nächstes wird eine Pharmakotherapie eingeleitet, wobei eine klinische Unterscheidung zwischen Varizen- und Nonvarizenblutung notwendig, aber bisher nicht sicher möglich ist [Matei D et al., 2013]. Ist eher von einer Varizenblutung auszugehen, so wird eine antibiotische Abdeckung und die Applikation eines Vasokonstriktors wie Somatostatin oder Terlipressin empfohlen [Tripathi D et al., 2015]. Wird eher von einer nicht-varikösen-Blutung ausgegangen, die wiederum meist durch ein Ulcus bedingt ist, so ist die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors indiziert [Barkun AN et al., 2010a].

Zusätzlich sollte schnellstmöglich eine Endoskopie durchgeführt werden, die sowohl die Ursache klären kann, als auch gezielte Blutstillung erlaubt. Zur Vorbereitung wird hierfür die Gabe von Erythromycin als Prokinetikum für sinnvoll erachtet, um den Magen von Blut und Speiseresten zu befreien; allerdings wirkt sich dies nicht auf das klinische Ergebnis

(Transfusionsbedarf, Aufenthaltsdauer) aus [Barkun AN et al., 2010b].

Besteht Hämatemesis, welches ein exklusives Zeichen einer oberen GI-Blutung darstellt, so ist umgehend eine ÖGD durchzuführen, um die Blutungsquelle endoskopisch zu therapieren [Barkun AN et al., 2010a].

Liegen Hämatochezie, dunkelblutiger Stuhl oder Teerstuhl vor, so sollte ebenfalls zunächst eine ÖGD durchgeführt werden, da insbesondere in den letzten beiden Fällen die Blutungsquelle häufiger im oberen als im unteren GI-Trakt zu finden ist und dann entsprechend schnell therapiert werden kann. Parallel sollte mit der Reinigung des Darms durch Zufuhr von mindestens einem Liter Polyethylenglykol-Abföhlrlösung pro Stunde, evtl. per nasogastraler Sonde begonnen werden und baldmöglichst eine Koloskopie zum Ausschluss bzw. zur Therapie einer unteren GI-Blutung erfolgen, falls sich im oberen GI-Trakt keine Ursache finden lässt [Davila RE et al., 2005].

Erbringen weder ÖGD noch Koloskopie einen positiven Befund, liegt nach klassischer Definition eine obskure GI-Blutung vor, die häufig durch eine mittlere GI-Blutung verursacht ist. Zu deren weiterer Abklärung stehen mehrere Möglichkeiten offen [ASGE Standards of Practice Committee et al., 2010; Gerson L et al. 2015]:

Mithilfe der konventionellen Angiographie kann der Ort des Blutaustrittes in den Darm relativ genau dargestellt werden, zumindest wenn die Blutungsrate mehr als 0,5 ml / min beträgt, außerdem können schwerwiegende Blutungen per superselektiver Embolisation umgehend behandelt werden. Die CT-Angiographie gestaltet sich bei vergleichbarer diagnostischer Ausbeute in der Durchführung einfacher und schneller als die konventionelle Angiographie, da sie nicht invasiv ist, erlaubt aber deswegen auch keine unmittelbare Therapie. Für die Erythrozyten-Szintigraphie sind zwar schon Blutungsraten ab 0,1 bis 0,4 ml / min ausreichend, jedoch ist die Genauigkeit der Lokalisation sehr grob und daher meist nicht zielföhlrend; lediglich bei jüngereren Patienten kann die Verdachtsdiagnose eines Meckel-Divertikels gut abgeklärt werden. Eine Abklärung per Push-Enteroskopie besitzt eine gute diagnostische Ausbeute und erlaubt auch eine umgehende Therapie, kann jedoch nur den oberen Anteil des Dünndarms betrachten. Dieser Nachteil kann durch die Ballonenteroskopie behoben werden, wodurch deutlich höhere Trefferquoten bei ebenfalls vorhandener Therapiemöglichkeit erzielt werden, jedoch ist das Verfahren aufwändig und benötigt einige Zeit. Weiterhin steht die intraoperative Endoskopie zur Verfügung, die aufgrund der sehr hohen Invasivität jedoch nur in schweren Fällen zum Einsatz kommt. Schließlich kann die Videokapselendoskopie

angeführt werden, die wenig invasiv und zügig durchführbar ist, sowie eine hohe diagnostische Ausbeute besitzt; im Gegenzug sind hierbei keine Therapiemaßnahmen möglich. Die Anfertigung einer Dünndarmdoppelkontraströntgenaufnahme hat aufgrund der niedrigen Trefferquoten keinen Stellenwert mehr. Bleibt die Suche nach einer GI-Blutung im mittleren GI-Trakt erfolglos, so sollte auch über die Wiederholung der ÖGD oder der Koloskopie nachgedacht werden, da eine obscure GI-Blutung auch durch übersehene obere und untere GI-Blutungen bedingt sein kann.

1.2 Einsatz der Kapselendoskopie bei GI-Blutung

Bisher ist der Einsatz der Kapselendoskopie vor allem bei nicht vital-bedrohlicher obskurer GI-Blutung evaluiert. So zeigte sich die diagnostische Ausbeute der Kapselendoskopie, die etwa im Bereich von 47 bis 76 % liegt [Teshima CW et al., 2011], überlegen zu Dünndarmdoppelkontraströntgen [Triester SL et al., 2005], Angiographie und CT-Angiographie [Saperas E et al., 2007] sowie Push-Enteroskopie [Triester SL et al., 2005] und gleichwertig zur Doppelballon-Enteroskopie [Teshima CW et al., 2011] als auch zur intraoperativen Enteroskopie [Hartmann D et al., 2005]. Daher wird die Kapselendoskopie wegen der geringeren Invasivität in europäischen Leitlinien auch als Verfahren der Wahl bei obskurer GI-Blutung genannt, wobei auch die Ballonenteroskopie wegen der Möglichkeit zur sofortigen Therapie bei Detektion einer Blutungsquelle als gleichwertig betrachtet wird [Ladas SD et al., 2010].

Zunehmend wird in Studien jedoch auch der Einsatz der Kapselendoskopie bei vital-bedrohlicher akuter obskurer GI-Blutung untersucht. Zunächst zeigte sich, dass bei Patienten mit obskurer GI-Blutung eine frühzeitige Kapselendoskopie bessere Ergebnisse liefert als eine spätere [Pennazio M et al., 2004; Hartmann D et al., 2005; Carey EJ et al., 2007; Singh A et al., 2013]. In mehreren Studien konnte dann gezeigt werden, dass eine notfallmäßige Kapselendoskopie direkt nach negativer ÖGD und Koloskopie in 73 bis 92 % eine Blutungsquelle findet [Apostolopoulos P et al., 2007; Almeida N et al., 2009; Lecleire S et al., 2012] und der Angiographie überlegen ist, zumindest im Hinblick auf die diagnostische Ausbeute, nicht jedoch bezüglich des weiteren klinischen Verlaufs [Leung Wk et al., 2012].

Ein weiterer, aktuell untersuchter Ansatz ist der Einsatz der Kapselendoskopie zur sofortigen Inspektion der Speiseröhre und des Magens bei akuter GI-Blutung, um in der Notaufnahme

vor Durchführung einer ÖGD eine obere GI-Blutung bestätigen oder ausschließen zu können und so teils sogar auf eine stationäre Aufnahme zu verzichten. Dies gelingt besser als die sonst gelegentlich zu Risikostratifizierung durchgeführte, umstrittene Aspiration aus einer nasogastralen Sonde [Rubin M et al., 2011; Gralnek IM et al., 2013; Sung JJ et al., 2016].

1.3 Fragestellung

Wie oben ausgeführt, erfolgt der Einsatz der Kapselendoskopie bisher immer erst dann, wenn nicht nur die ÖGD sondern auch die Koloskopie kein Ergebnis geliefert haben. Zeitlich betrachtet ist dies jedoch etwas ungünstig, da sich der Patient für die Koloskopie erst einer Darmreinigungsprozedur unterziehen muss, was mehrere Stunden in Anspruch nimmt. Im Falle einer möglichen mittleren GI-Blutung geht dann weitere Zeit dadurch verloren, dass die Kapsel erst bis zur Blutungsquelle gelangen muss, was je nach Lage auch einige Stunden dauern kann (s. Abb. 1-1).

Um in Fällen einer schweren akuten GI-Blutung Zeit zu sparen, könnte es sinnvoll sein, die Kapselendoskopie bereits direkt nach negativer ÖGD zu starten. Die notwendige Wartezeit würde dann nämlich parallel ausgenutzt: zum einen für die Darmreinigung zur Koloskopie, zum anderen für das Absuchen des Dünndarms nach einer Blutungsquelle mit der Kapselendoskopie. Würde das Kapselendoskop unmittelbar mit dem Gastroskop hinter den Pylorus gebracht, so könnte die Zeit der Magenpassage abgekürzt werden, was die Diagnosestellung weiter beschleunigen würde (s. Abb. 1-2). Zusätzlich könnte auch das rechtsseitige Kolon schon vor Koloskopie beurteilt werden, zumindest in den Fällen, in denen die Kapselendoskopie die Dünndarmpassage zügig absolviert. Zudem würde eine möglichst zeitnahe Durchführung der Kapselendoskopie - in Anbetracht der bereits erwähnten Studienergebnisse - auch deren Trefferquote erhöhen.

Besonders geeignet für dieses Prozedere wären insbesondere diejenigen Patienten, welche keine Anzeichen aufweisen, die klar für eine obere oder untere GI-Blutung sprechen, also Patienten, die weder Hämatemesis noch hellrotes Blut im Stuhl haben und damit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine mittlere GI-Blutung besitzen.

Im Rahmen der durchgeführten Studie sollte nun prospektiv untersucht werden, ob dieses modifizierte Vorgehen prinzipiell sinnvoll ist und welche klinischen Ergebnisse sich damit erzielen lassen. Insbesondere sollte festgestellt werden, welchen Einfluss die vorgezogene Kapselendoskopie auf das nachfolgende diagnostische und vor allem therapeutische Management hat.

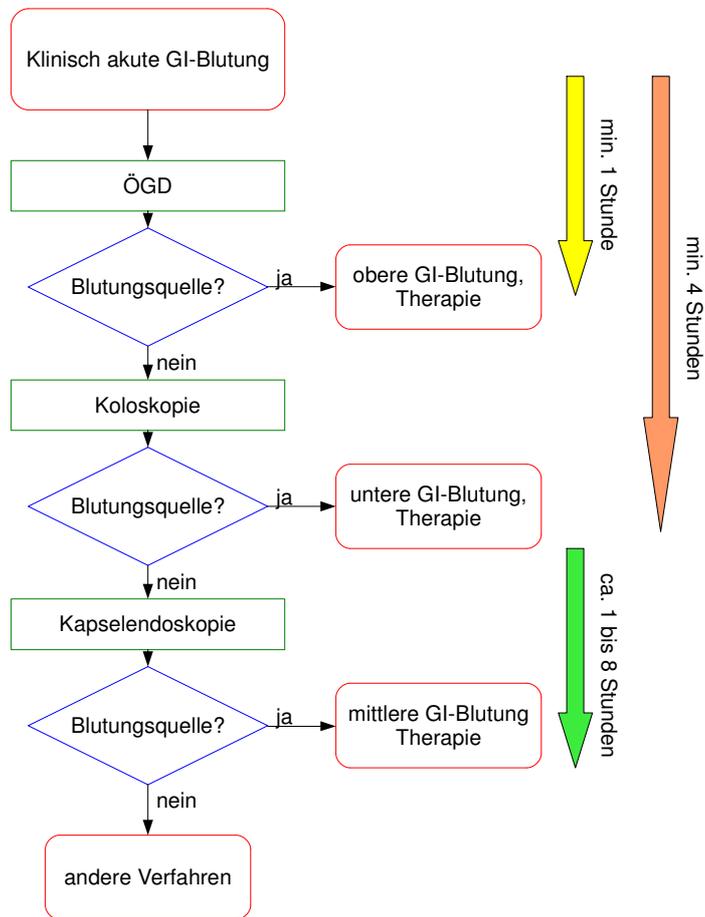
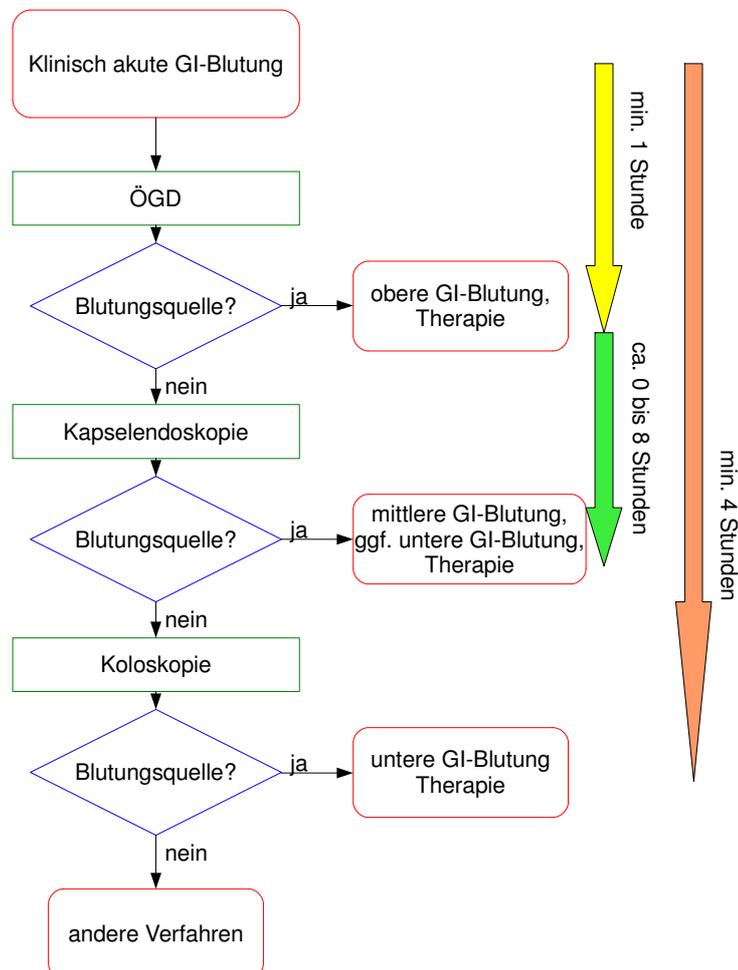


Abb. 1-1: gegenwärtig übliches Vorgehen zur Abklärung einer akuten GI-Blutung

Abb. 1-2: zu untersuchendes, modifiziertes Vorgehen zur Abklärung einer akuten GI-Blutung



2 Methodik

2.1 Verwendete Methoden

2.1.1 Kapselendoskopie

2.1.1.1 Entwicklungsgeschichte

Die Videokapselendoskopie ist ein relativ neuartiges Verfahren, welches im Jahr 2001 erstmals für den Einsatz am Menschen zugelassen wurde. Die Entwicklung wurde deshalb vorangetrieben, da damals kaum ein Verfahren zur Darstellung des gesamten Dünndarms existierte. Mittels Gastroskopie und Koloskopie lässt sich lediglich das Duodenum, sowie das terminale Ileum darstellen. Ab den 1960er Jahren entwickelte sich daher die Push-Enteroskopie, mit der es möglich ist, zumindest das oralseitige erste Drittel des Dünndarms einzusehen. Auch andere Verfahren, die in diesen Jahrzehnten Eingang in den klinischen Alltag fanden, wie die Computertomographie oder hochqualitative Ultraschallgeräte, können den verbliebenen Dünndarm nur unzureichend genau abbilden [Glukhovskiy A et al., 2004].

Entscheidend für die technische Realisierung der Kapselendoskopie waren erhebliche Fortschritte im Bereich der Miniaturisierung elektronischer Bauteile, insbesondere bei Photosensoren, Leuchtdioden und integrierten Schaltkreisen [Iddan G et al., 2000]. Diese erlauben es, die hochkomplexe Technik auf so kleinem Raum zu vereinen, dass die Kapsel den Gastrointestinaltrakt problemlos passieren kann.

2.1.1.2 Funktionsweise

Das System Videokapselendoskopie besteht aus drei wesentlichen Bauteilen: dem Kapselendoskop selbst, dem Rekordersystem und einer Analysesoftware. Für die Studie wurde das System „Pillcam SB2-4“ der Firma Given Imaging Ltd., Yoqneam/Israel verwendet, dessen Elemente im Folgenden vorgestellt werden.

Kapselendoskop:

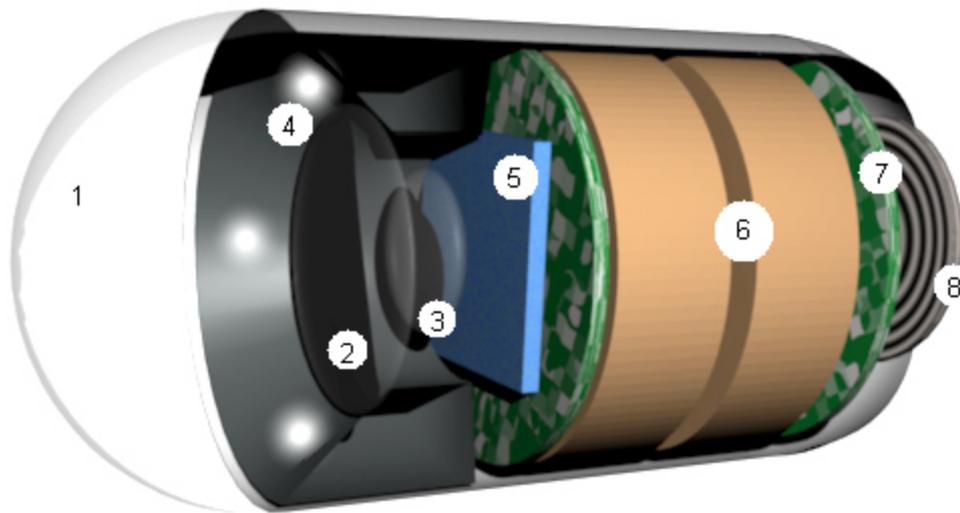


Abb. 2-1: Aufbau der Videokapsel von innen, zur Erläuterung der Nummerierung, s. Text [eigene Darstellung, nach Glukhovsky A et al., 2004]

Das Kapselendoskop (s. Abb. 2-1) besteht aus einem 11 * 26 mm messenden zylindrischen biokompatiblen Kunststoffgehäuse, dessen vorderer Pol (Nr. 1 in Abb. 2-1) transparent gestaltet ist. Hinter diesem liegt ein Linsensystem (2, 3), welches das einfallende Licht auf den dahinterliegenden Photosensor (5) aus einem Halbleitermetall (CMOS) bündelt. Dadurch wird eine Auflösung von 0,1 mm bei einem Blickwinkel von 156° erreicht. Pro Sekunde werden vier Bilder angefertigt. Die notwendige Beleuchtung des dunklen Darmlumens erfolgt über vier weiß-emittierende Leuchtdioden (4), welche zur Energieoptimierung ebenfalls nur vier mal pro Sekunde eingeschaltet werden. Das angefertigte Bild wird laufend über Transmitter (7) und Antenne (8) an das Rekordersystem via Ultra-Hochfrequenztechnik übermittelt. Die erforderliche Energie erhält das Kapselendoskop aus zwei Silberoxidbatterien (6), mit denen eine Betriebsdauer von ca. neun Stunden möglich ist. Damit lässt sich häufig nicht nur der Dünndarm, sondern auch der orale Teil des Dickdarms mit darstellen. [Glukhovsky A et al., 2004; ASGE Technology Committee et al., 2013].

Rekorder:

Die übermittelten Bilder werden vom Rekordersystem DR-3 (Given Imaging) aufgefangen. Dieses besteht aus acht Klebeelektroden auf dem Bauch des Patienten, die als Antenne fungieren, und dem Rekorder selbst, der die Bilder abspeichert. Zudem ist es möglich, die Bilder dort in Echtzeit zu betrachten (live-viewer-Funktion).

Software:

Vom Rekorder werden die Bilder nach Abschluss der Untersuchung dann auf einen Computer überspielt und mittels der Analysesoftware RapidReader 7 (Given Imaging) anschließend durch den Arzt im Zeitraffer begutachtet. Zusätzlich bestehen eine Reihe von Funktionen, die beispielsweise Blut auf den Bildern automatisch detektieren können.

2.1.1.3 Applikation des Kapselendoskops

Für die meisten Einsätze wird das Kapselendoskop direkt vom Patienten wie eine große Tablette geschluckt und via naturalis meist unbemerkt vom Patienten wieder ausgeschieden; eine Sedierung ist nicht erforderlich.

Um die Zeit der Magenpassage abzukürzen, wurde es bei dieser Studie aber mithilfe einer Platzierhilfe (PillCam Express, Given Imaging (Patienten 1 bis 10, dann Produktrückruf seitens der Firma) oder AdvanCE, US Endoscopy, Mentor/USA (Patienten 11 bis 20)), die vorne an ein Gastroskop angebracht wird, gezielt hinter dem Pylorus abgeworfen. Kurz zuvor wurde ein halber Liter einer Polyethylenglykol-Abföhlrlösung (PEG-Lösung) endoskopisch ins Duodenum appliziert, mit dem Ziel, die Sauberkeit des Darms zu verbessern und die Passage der Videokapsel zu beschleunigen.

2.1.1.4 Einsatzgebiete der Kapselendoskopie

Gegenwärtig wird das Verfahren insbesondere zur Darstellung des Dünndarms genutzt, bei dem sie das am geringsten invasive Verfahren darstellt. Gut untersuchte Indikationen sind die Abklärung chronisch-obskurer GI-Blutungen, die Ausbreitungsdiagnostik eines Morbus Crohn, die Suche nach Tumoren und die Darstellung der Mukosa bei Verdacht auf Zöliakie.

Mittlerweile werden aber auch speziell konstruierte Kapselendoskope angeboten, die für die gezielte Untersuchung der Speiseröhre oder des Dickdarms geeignet sein sollen; der Einsatz

erfolgt derzeit nur in ausgewählten Fällen [ASGE Technology Committee et al., 2013; Hale MF et al., 2014].

Gegenwärtig wird daran geforscht, die Manövrierbarkeit des Kapselendoskops und die Entnahme von Biopsien zu ermöglichen [Singear AM et al., 2016].

2.1.1.5 Limitationen der Kapselendoskopie

Ein grundsätzlicher Nachteil dieser endoskopischen Methode besteht darin, dass sie rein diagnostischer Natur ist. Für Blutstillung, Biopsieentnahme oder therapeutische Maßnahmen bedarf es eines nachfolgenden anderen endoskopischen Verfahrens.

Die Kapselendoskopie darf bei Patienten mit Verdacht auf eine Stenose des GI-Traktes nicht eingesetzt werden, da es in diesem Fall zur Retention der Kapsel mit nachfolgendem mechanischen Ileus kommen kann. Auch Patienten mit Herzschrittmachern oder implantierbaren Defibrillatoren sollten aufgrund nicht-auszuschließender Interferenzen keine Kapselendoskopie erhalten. Schließlich wird auch bei Schwangeren vom Einsatz abgeraten, da die Ungefährlichkeit des Verfahrens gegenwärtig nicht belegt ist [ASGE Technology Committee et al., 2013].

2.1.2 Weitere endoskopische Verfahren

2.1.2.1 Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

Die Ösophagogastroduodenoskopie, kurz ÖGD, ist ein endoskopisches Verfahren, mit dem sich der obere GI-Trakt erreichen lässt. Mit einem flexiblen Endoskop erfolgt der Zugang über den Mund des Patienten. Nach Passage der Speiseröhre und des Magens kann auch noch der proximale Teil des Duodenums, meistens bis zur Flexura inferior eingesehen werden. Der Patient wird für diese Untersuchung im Regelfall sediert, in Deutschland erfolgt dies meist mittels Propofol-Infusion. Neben der Inspektion und Probenentnahme erlaubt die ÖGD auch therapeutische Interventionen, wie beispielsweise die Blutstillung bei oberer GI-Blutung.

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die ÖGD als Notfalluntersuchung bei allen Patienten zum Ausschluss bzw. zur Therapie einer oberen GI-Blutung. Zur Vorbereitung wurden 250 mg Erythromycin i.v. als Prokinetikum sowie 40 mg Pantoprazol i.v. appliziert. Die Sedierung

erfolgte mittels repetitiver Gabe von Propofol unter Monitorüberwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und peripherer Sauerstoffsättigung.

2.1.2.2 Koloskopie

Die Koloskopie dient der Darstellung des unteren GI-Traktes. Über den Anus wird ein flexibles Endoskop eingeführt. Einsehbar ist der gesamte Dickdarm und im Normalfall nach Passage der Valva ileocaecalis auch noch das terminale Ileum. Auch für diese Untersuchung wird der Patient meistens mit Propofol sediert. Da sich im Dickdarm physiologischerweise ausgeprägte Stuhlverschmutzungen finden, die eine Sicht auf die Darmwand verhindern, ist es erforderlich, dass der Patient vor der Untersuchung abführt. Dies gelingt durch die orale Zufuhr mehrerer Liter einer hyperosmolaren, nicht resorbierbaren Abführlösung. Wie die ÖGD erlaubt auch die Koloskopie nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Interventionen.

Für diese Studie wurde die Koloskopie dann eingesetzt, wenn sich durch die Kapselendoskopie der Verdacht auf eine untere GI-Blutung ergab, oder durch die Kapselendoskopie gar keine Blutungsquelle geortet werden konnte. Da es sich um eine Notfallsituation handelte, wurden dem Patienten über 4 Stunden ca. 4 bis 6 Liter einer Polyethylenglykol-Abführlösung oral zugeführt. Wie bei der ÖGD erfolgte die Sedierung mittels repetitiver Gabe von Propofol unter Monitorüberwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und peripherer Sauerstoffsättigung.

2.1.2.3 Enteroskopie

Das Erreichen des Dünndarms mit flexiblen Endoskopen stellt eine grundsätzliche Herausforderung dar, für die sich mehrere Techniken entwickelt haben [May A, 2010]. In dieser Studie wurden, in Abhängigkeit von der Position des Befundes, die folgenden zwei Verfahren eingesetzt, um von der Kapselendoskopie im Dünndarm lokalisierte Blutungsquellen zu erreichen und zu versorgen.

Push-Enteroskopie

Bei der Push-Enteroskopie erfolgt analog der ÖGD ein Zugang von oral. Im Unterschied zur ÖGD ist das (flexible) Endoskop mit bis zu 2 Metern jedoch deutlich länger. Dies erlaubt einen Blick auch über die Flexura duodeni inferior hinaus. Allerdings kann mit diesem Verfahren lediglich der aborale Teil des Duodenum sowie das proximale Jejunum erreicht werden. Mithilfe eines Overtubes, der die Gerätespitze etwas rigider macht, kann die Eindringtiefe noch etwas erweitert werden, jedoch treten dann auch vermehrt Verletzungen des proximalen Dünndarms auf. Die Anwendung der Push-Enteroskopie von anal zur Darstellung weiterer Teile des terminalen Ileums hat sich nicht durchgesetzt [May A, 2010].

Singleballon-Enteroskopie

Die Singleballon-Enteroskopie, die eine Vereinfachung der Doppelballon-Enteroskopie darstellt, kann deutlich größere Anteile des Dünndarms darstellen. Da ein Einsatz sowohl antegrad von oral als auch retrograd von anal her möglich ist, kann vom Prinzip der gesamte Dünndarm dargestellt werden, was jedoch nicht immer gelingt. In jedem Fall wird mit einem ca. 2 Meter langen flexiblen Endoskop eingegangen, auf welches noch ein verschieblicher aufblasbarer Ballon aufgesetzt ist. Nach Erreichen des Dünndarms wird dieser Ballon aufgeblasen und verblockt sich durch zirkulären Druck auf die Darmwand gegen Verrutschen. Anschließend wird die Endoskopspitze durch den Ballon geschoben und per Abknicken in der weiter distal gelegenen Darmwand eingehakt. Durch Deflation des Ballons kann dieser nun weiter nach distal geschoben werden; durch erneute Inflation des Ballons beginnt der Arbeitszyklus wieder von vorne. Auf diese Art wird der Dünndarm quasi aufgerafft und ein deutlich tieferes Eindringen als bei der Push-Enteroskopie wird ermöglicht [Kawamura T et al., 2008].

2.2 Konzeption der Studie

2.2.1 Studienart und Fallzahlplanung

Zur Analyse der Fragestellung, ob eine notfallmäßige Kapselendoskopie bereits nach negativer ÖGD bei akuter Blutung aus dem Gastrointestinaltrakt eine sinnvolle Maßnahme darstellt, wurde eine klinisch-prospektive Studie durchgeführt. Mit dieser sollten anhand einer kleineren Fallserie Beobachtungen über die Ergebnisse der Kapselendoskopie und den weiteren Verlauf der jeweiligen Patienten gemacht werden.

Die Studie wurde am 6. September 2011 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München unter der Projektnummer 5099/11 genehmigt. Des Weiteren wurde sie bei ClinicalTrials.gov unter dem Identifier NCT01584869 registriert.

Die Fallzahlplanung wurde zusammen mit Herrn Dr. Tibor Schuster vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München erstellt. Dabei wurde die Power auf 90 % festgesetzt, da es primär darum ging, relevante Befunde auch wirklich zu entdecken.

Weiterhin wurde festgelegt, dass eine Blutungsursache als klinisch relevant gelten soll, wenn diese in mindestens 10 % der untersuchten Population auftritt. Anhand einer Berechnung mit dem Programm nQuery Advisor 7.0 (Statistical Solutions Ltd., Cork/Irland) ergab sich so eine Fallzahl von 20 Patienten. Damit sollten Ereignisse, die mit mehr als 10,9 % in der Grundgesamtheit vorkommen, durch die vorliegende Stichprobe von 20 Fällen mit einer Sicherheit von 90 % mindestens einmal beobachtet werden können.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten, die eine schwere GI-Blutung nach Ausschluss einer oberen GI-Blutung hatten.

Als schwer wurde die Erfüllung mindestens eines der folgenden Merkmale definiert:

- hämodynamische Instabilität: MAP < 65 mmHg oder Herzfrequenz > 110 / Minute
- Abfall des Hämoglobin-Wertes um ≥ 2 g / dl in 24 Stunden
- Transfusionsbedarf bei Aufnahme von ≥ 2 Erythrozytenkonzentraten in 24 Stunden

Der Ausschluss einer oberen GI-Blutung erfolgte durch eine ÖGD ohne Nachweis einer Blutungsursache.

Ausgeschlossen wurden Patienten:

- die nicht mit der Teilnahme an der Studie einverstanden waren
- die schwanger waren
- die hellrotes Blut im Stuhl (Hämatochezie) oder Bluterbrechen (Hämatemesis) zeigten
- die eine vorbekannte definitive Blutungsquelle in Dünn- oder Dickdarm hatten
- bei denen ein Morbus Crohn oder eine Colitis ulcerosa bekannt waren
- bei denen Stenosen im Dünn- oder Dickdarm bekannt oder zu erwarten waren
- die eine plausible Blutungsquelle in der ÖGD zeigten

2.3 Durchführung der Studie

2.3.1 Patientenrekrutierung

Die Studie wurde im Zeitraum von Dezember 2011 bis Februar 2014 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

Patienten, die sich unter der Verdachtsdiagnose einer akuten Blutung aus dem GI-Trakt in der medizinischen Notaufnahme des Klinikums oder in der Abteilung für gastroenterologische Endoskopie vorstellten, wurden im Hinblick auf eine Studienteilnahme näher evaluiert.

Zunächst erfolgte die leitliniengerechte Erstversorgung der Patienten mittels Anamnese, Messung der Vitalparameter sowie körperlicher Untersuchung inklusive digital-rektaler Untersuchung. Parallel wurden zwei peripher-venöse Zugänge gelegt und Routine-Blutwerte über das Institut für klinische Chemie der Technischen Universität München bestimmt. Anschließend erfolgte die Vorbereitung der ÖGD durch Gabe von 40 mg Pantoprazol i.v. und 250 mg Erythromycin i.v.

Patienten, die entweder keine schwere Blutung im Sinne der Einschlusskriterien aufwiesen, oder bei denen Hämatochezie als Hinweis auf eine untere bzw. Hämatemesis als Hinweis auf eine obere GI-Blutung bestand, wurden nicht eingeschlossen. Ergaben sich auch im Patientengespräch keine weiteren der unter 2.2.2 aufgeführten Ausschlussgründe, wurden die Patienten ausführlich über die Studienteilnahme aufgeklärt und mussten ihre schriftliche

Einwilligung dafür abgeben (siehe auch entsprechende Unterlagen im Anhang). Weitere Aufklärungsgespräche, beispielsweise über die kapselendoskopische Untersuchung selbst, wurden gemäß den üblichen rechtlichen Vorgaben (u.a. §§ 630d f. BGB) durchgeführt.

2.3.2 Ablauf der Studie

Alle potenziellen Studienkandidaten erhielten dann eine leitliniengerecht durchgeführte ÖGD zur Suche nach einer möglichen Blutungsquelle im oberen GI-Trakt.

Ließ sich hier eine wahrscheinliche Ursache für die Blutung finden, oder wurde frisches Blut gesehen, so erfolgte der Ausschluss und es wurde eine leitliniengerechte Blutstillung vorgenommen. Andernfalls wurden die Patienten endgültig in die Studie eingeschlossen und zunächst ein halber Liter einer PEG-Lösung endoskopisch ins Duodenum appliziert. Anschließend wurde das Kapselendoskop ebenfalls per Gastroskop hinter den Pylorus eingebracht. Zeitgleich wurde dem Patienten das Rekordersystem angelegt.

Im Anschluss befand sich der Studienteilnehmer auf einer Überwachungsstation, wo bis zur Diagnose einer Blutungsquelle eine symptomatische Therapie durchgeführt und er durch orale Zufuhr von ca. 4 bis 6 Litern einer PEG-Lösung auf eine mögliche nachfolgende Koloskopie vorbereitet wurde.

Nach 30 Minuten und nach zwei Stunden erfolgte über die „live-viewer“-Funktion des Rekorders eine Begutachtung der Kapsellage und ein eventuell vorzeitiger Abbruch bei Detektion von Blut. Alternativ wurde die Aufzeichnung gestoppt, wenn im „live-viewer“ nach mehreren Stunden festgestellt wurde, dass sich die Kapsel im Kolon befand.

Die Bilddaten wurden anschließend auf einen Computer überspielt und mit der Analysesoftware durch einen von zwei erfahrenen Gastroenterologen ausgewertet. Dabei wurde primär nach einer möglichen Blutungsursache gesucht. Als positiver Befund wurde hierbei sowohl der Nachweis einer möglichen Blutungsquelle, wie auch der Nachweis einer aktiven Blutung gewertet. Zusätzlich erfolgte die Einschätzung der Sauberkeit des Darms anhand einer qualitativen ordinalskalierten vierstufigen Skala (s. Tabelle 2-1).

Ergab die Kapselendoskopie einen positiven Befund im Bereich des Dünndarms, so erfolgte je nach Lokalisation im Anschluss eine Singleballon-Enteroskopie, eine Push-Enteroskopie oder, falls erforderlich, ein operatives Vorgehen zur Therapie der Blutungsquelle.

Zeigte sich in der Kapselendoskopie ein positiver Befund im Bereich des Dickdarms, so

erfolgte umgehend eine therapeutische Koloskopie.

Konnte die Kapselendoskopie gar keine Blutungsquelle ausfindig machen, erfolgte analog dem leitliniengerechten Vorgehen ohne Kapselendoskopie eine routinemäßige Koloskopie zum Ausschluss einer unteren GI-Blutung. Siehe auch Abb. 2-2.

Bezeichnung	Merkmale
Exzellente	<p>≥ 90 % der Mukosa sichtbar</p> <p>keine oder minimale Flecken von Speiseresten, Luftblasen, Galle oder Lymphe</p> <p>normal ausgeprägter oder minimal reduzierter Glanz der Mukosa</p>
Gut	<p>≥ 90 % der Mukosa sichtbar</p> <p>wenige Flecken von Speiseresten, Luftblasen, Galle oder Lymphe</p> <p>wenig reduzierter Glanz der Mukosa</p>
Ausreichend	<p>< 90 % der Mukosa sichtbar</p> <p>mäßig viele Flecken von Speiseresten, Luftblasen, Galle oder Lymphe</p> <p>mäßig reduzierter Glanz der Mukosa</p>
Mangelhaft	<p>< 80 % der Mukosa sichtbar</p> <p>ausgeprägte Flecken von Speiseresten, Luftblasen, Galle oder Lymphe</p> <p>stark reduzierter Glanz der Mukosa</p>

Tabelle 2-1: Qualitative Evaluation der Sauberkeit (nach Brotz C et al., 2009)

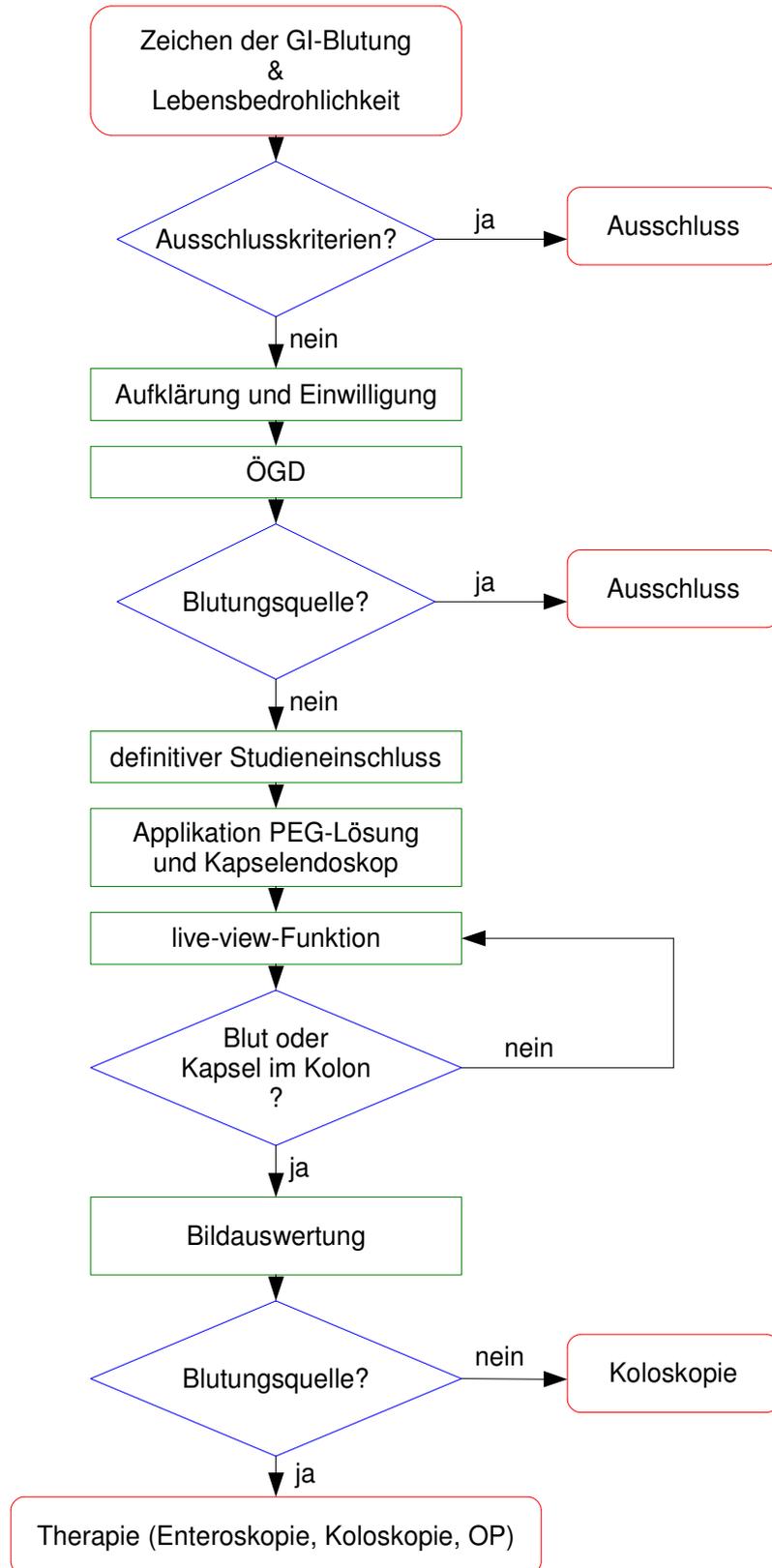


Abb. 2-2: Detaillierter Ablaufplan der Studie

2.4 Nachbeobachtung

Alle Studienteilnehmer wurden zunächst bis zur Krankenhausentlassung oder bis zum Todeszeitpunkt nachbeobachtet. Einen Monat nach Entlassung erfolgte eine telefonische Befragung des Studienteilnehmers, ob eine erneute Blutung stattgefunden hatte. Dies erfolgte mit dem Ziel festzustellen, ob die erkannte und therapierte Blutungsquelle auch die ursächliche war, oder ob es innerhalb kurzer Zeit zu einer Nachblutung gekommen war.

2.5 Datenerhebung

Direkt bei der Studiendurchführung anfallende Parameter jedes Studienteilnehmers wurden auf einem Datenerhebungsbogen in Papierform (Case Report Form, siehe Anhang) erfasst und anschließend in elektronische Form überführt. Dies umfasste:

- Geburtsdatum, Geschlecht und fortlaufende Teilnehmernummer des Patienten
- Aufnahmezeitpunkt und Aufnahmebefund:
 - klinische Zeichen der GI-Blutung (Hämatemesis, Teerstuhl, dunkelblutiger Stuhl oder Hämatochezie)
 - Zeichen des Schweregrads der Blutung (Blutdruck, Herzfrequenz, Abfall der Hämoglobinkonzentration, Anzahl initial transfundierter EK)
 - Art der Anämie (gemessen am MCV-Altersnormbereich des Instituts für klinische Chemie der Technischen Universität München)
- Daten zur durchgeführten ÖGD: Zeitpunkt, Befund (Art und Ort der Blutungsquelle)
- Daten zur Kapselendoskopie: Aufzeichnungsdauer, Zeitpunkt des Übertritts ins Kolon, mögliche Blutungsquellen, Sauberkeit, Zeitdauer bis zur Blutungsquellendetektion
- weiteres Vorgehen: Art, Zeitpunkt und Befund von Anschlussuntersuchungen
- Hämoglobin-Wert und Anzahl transfundierter EK jeweils nach 24, 48 und 72 Stunden
- Aufenthaltsdauer an einem Überwachungsmonitor für Vitalparameter und Krankenhausverweildauer, jeweils gemessen ab Aufnahme
- Entlassdiagnose

Folgende Daten wurden direkt aus dem Krankenhausinformationssystem elektronisch erfasst:

- Vorliegen schwerwiegender Begleiterkrankungen (nach ICD-10 der Patientendiagnosen):
 - Herzinsuffizienz (I50), chronisches Nierenversagen (N18), maligne Erkrankung (C00 bis C97), Leberzirrhose (K74, K70.2, K70.3, K70.4)
- Gerinnungsstatus bei Aufnahme (Quick-Wert, INR-Wert, aPTT)
- Einnahme gerinnungshemmender Medikamente:
 - Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure oder ADP-Antagonisten
 - Antikoagulanzen wie Phenprocoumon oder direkte orale Antikoagulanzen

Folgende Daten wurden im Rahmen der Nachbeobachtung erhoben:

- Auftritt eines Blutungsereignisses innerhalb 4 Wochen ab Entlassung (vom Patienten)
- im Falle eines Ereignisses aus dem Krankenhausinformationssystem: klinische Zeichen der GI-Blutung (s.o.), Zeichen des Schweregrads der Blutung (s.o.), Ursache und Therapie der erneuten Blutung

2.6 Auswertung

2.6.1 Endpunkte

Der primäre Studienendpunkt bestand in der Feststellung, in wie vielen Fällen die Durchführung der Kapselendoskopie nach negativer ÖGD und vor eventuell benötigter Koloskopie das nachfolgende klinische Prozedere richtig beeinflusst hat. Als richtig soll ein Fall dann gewertet werden, wenn:

- der Kapselendoskopie-Befund eine Blutungsquelle so lokalisiert, dass ein anschließend durchgeführtes therapeutisches Verfahren zielgenau die Blutungsquelle erreichen kann oder
- der Kapselendoskopie-Befund zwar keine Blutungsquelle zeigt, dafür jedoch die routinemäßig anschließend durchgeführte Koloskopie eine Blutungsquelle findet.

Folglich wird ein Fall dann als falsch gewertet, wenn der Kapselendoskopie-Befund dazu führt, dass ein nachfolgendes Verfahren an der falschen Stelle nach einer Blutung sucht oder insgesamt gar keine Blutungsquelle detektiert werden konnte, was mit einem anderen Vorgehen gegebenenfalls gelungen wäre.

Sekundäre Endpunkte waren:

- die Anzahl der durch die Kapselendoskopie detektierten Blutungsquellen, überprüft durch nachfolgende Verfahren (diagnostische Ausbeute)
- die Häufigkeit der mittleren GI-Blutung im untersuchten Kollektiv
- die Sauberkeit von Dünn- und Dickdarm bei der Kapselendoskopie
- die Zeit der Monitorpflichtigkeit der Patienten mit Kapselendoskopie
- die Krankenhausverweildauer der Patienten mit Kapselendoskopie
- die Mortalität der Patienten mit Kapselendoskopie
- der Bedarf an Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten

2.6.2 Verfahren zur Auswertung

Die Daten wurden zunächst mit Hilfe des Programms Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) weiterverarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte dann mit dem Programm PSPP 0.8.3 (Free Software Foundation, Boston, MA, USA). Zum einen wurden Verfahren der deskriptiven Statistik angewandt, wie die Bildung von arithmetischem Mittelwert und Median zur Beschreibung der Lage, als auch von Standardabweichung, Interquartilbereich und Spannweite zur Beschreibung der Streuung. Zum anderen erfolgten Vergleiche mittels statistischer Tests aus dem Gebiet der induktiven Statistik. Für qualitative Messgrößen wurde dabei der χ^2 -Test, für quantitativ-normalverteilte der t-Test unverbundener Stichproben und für quantitativ-nicht-normalverteilte der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Alle Tests erfolgten zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5 %. Bei Häufigkeitsangaben wurden zudem mit Hilfe des Clopper-Pearson-Verfahrens die 95%-Konfidenzintervalle geschätzt. Qualitativ-nominalskalierte Messgrößen wurden im Regelfall in Kreisdiagrammen illustriert, qualitativ-ordinalskalierte in Balkendiagrammen. Quantitative Messgrößen wurde in Tabellen und Säulendiagrammen dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Während der Laufzeit der Studie über 2 Jahre und 2 Monate kamen 88 Patienten als potenzielle Studienkandidaten in Betracht. Anschließend wurde bei allen 88 Patienten eine ÖGD durchgeführt, die bei 68 von ihnen (77 %) den Nachweis einer Blutungsquelle im oberen GI-Trakt ergab, sodass kein Studieneinschluss erfolgte.

Bei den verbliebenen 20 Studienteilnehmern (23 %) wurde im Anschluss die Kapselendoskopie durchgeführt.

Somit ergaben sich zwei Gruppen von Patienten, deren klinische Charakteristika in Tabelle 3-1 dargestellt sind.

Es zeigt sich, dass zwischen beiden Gruppen einzelne Merkmale signifikante Unterschiede aufwiesen. So waren die Patienten, bei denen die Blutungsquelle nicht im oberen GI-Trakt lag, häufiger männlich und als Blutungszeichen lag eher dunkelblutiger Stuhl als Teerstuhl vor. Auch waren diese Patienten ausgeprägter vital bedroht, was sich an einem niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruck, einem niedrigerem Hämoglobin-Wert bei Aufnahme, sowie einem erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen zeigt. Weiterhin lag signifikant häufiger eine Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer vor; eine insgesamt häufigere Anwendung gerinnungshemmender Medikamente war auch zu beobachten, jedoch nicht signifikant. Trotzdem befand sich das Gerinnungssystem in dieser Gruppe, gemessen an INR und aPTT, (wenn auch nicht signifikant) näher am physiologischen Zustand.

Ebenfalls als nicht signifikant erwies sich die Beobachtung, dass Patienten, bei denen eine Kapselendoskopie notwendig wurde, häufiger an einer mikrozytären und seltener an einer normozytären Anämie litten als die der anderen Gruppe, während makrozytäre Anämien gleich verteilt waren.

Die Häufigkeit schwerer chronischer Begleiterkrankungen war zwischen beiden Gruppen ausgeglichen, ebenso die Altersverteilung.

Merkmal	Patienten ohne Kapselendoskopie (n=68)	Patienten mit Kapselendoskopie (n=20)	p-Wert (Test*)
Alter {Jahre} <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	71,6 ± 12,8	74,2 ± 10,6	0,37 (a)
Geschlecht <i>Anzahl w/m</i>	27 / 41	3 / 17	0,04 (b)
Blutungszeichen <i>Anzahl Teerstuhl / dunkelblutiger Stuhl</i>	56 / 12	12 / 8	0,04 (b)
mittlerer arterieller Blutdruck bei Aufnahme {mmHg}, <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	88 ± 18	77 ± 16	0,01 (a)
Herzfrequenz bei Aufnahme {/min} <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	87 ± 22	81 ± 16	0,19 (a)
Hämoglobin bei Aufnahme {g/dl} <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	8,7 ± 1,9	7,0 ± 1,8	<0,01 (a)
INR-Wert bei Aufnahme <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	1,53 ± 0,81	1,35 ± 0,40	0,18 (a)
aPTT bei Aufnahme {sec} <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	38 ± 20	33 ± 7	0,10 (a)
Anämietyp {%} <i>normo- / mikro- / makrozytär</i>	71 / 16 / 13	50 / 40 / 10	0,07 (b)
Einnahme gerinnungshemmender Medikamente <i>Anzahl (%)</i>	40 (58,8)	16 (80,0)	0,08 (b)
Aggregationshemmer <i>Anzahl (%)</i>	26 (38,2)	14 (70,0)	0,01 (b)
Antikoagulanzen <i>Anzahl (%)</i>	19 (27,9)	6 (30,0)	0,86 (b)
Beides <i>Anzahl (%)</i>	5 (7,4)	4 (20,0)	0,10 (b)
Vorhandensein schwerer Begleiterkrankungen <i>Anzahl (%)</i>	46 (67,7)	15 (75,0)	0,53 (b)
Herzinsuffizienz <i>Anzahl (%)</i>	9 (13,2)	4 (20,0)	0,45 (b)
chronisches Nierenversagen <i>Anzahl (%)</i>	24 (35,3)	8 (40,0)	0,70 (b)
Leberzirrhose <i>Anzahl (%)</i>	13 (19,1)	3 (15,0)	0,67 (b)
maligne Erkrankung <i>Anzahl (%)</i>	11 (16,2)	3 (15,0)	0,90 (b)
Zeit von Aufnahme bis ÖGD {h} <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	12,4 ± 9,0	9,8 ± 6,6	0,16 (a)
Anzahl transfundierter EK vor ÖGD <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	1,5 ± 1,3	2,8 ± 1,5	0,05 (c)
Anzahl transfundierter EK insgesamt <i>Mittelwert ± Std.abw.</i>	2,5 ± 2,2	5,2 ± 3,8	<0,01 (c)

Tabelle 3-1: Vergleich klinischer Charakteristika von Patienten mit und ohne Kapselendoskopie

**) verwendetes statistisches Testverfahren:*

b: Chi-Quadrat-Test

a: t-Test für unverbundene Stichproben

c: Mann-Whitney-U-Test

3.2 Ergebnisse der ÖGD

Die Zeitdauer von der Aufnahme bis zur ÖGD betrug bei allen 88 Patienten im Mittel $11,8 \pm 8,6$ Stunden, es lag kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen vor.

Die Ursachen der 68 oberen GI-Blutungen sind in Abb. 3-1 zu sehen, die Lokalisation im GI-Trakt in Abb. 3-2.

Die mit Abstand häufigste Ursache stellt mit 42 Fällen (62 %) das Ulcus dar, welches in 21 Fällen als Ulcus duodeni, in 18 Fällen als Ulcus ventriculi und in 3 Fällen als Ulcus oesophagei vorlag.

Die 7 Angiodysplasien (10 %) fanden sich in 4 Fällen im Magen und in 3 Fällen im Duodenum. Außer in zwei Fällen im Pharynx lagen sämtliche 6 (9 %) diffuse Blutungen im Magen. Die 5 (7 %) Erosionen waren in Ösophagus und Magen lokalisiert. Alle 4 Tumore (6 %) lagen im Magen (1 Adenokarzinom, 1 Gastrointestinaler Stromatumor (GIST), 1 hyperplastischer Magenpolyp, 1 Metastase eines bekannten Melanoms). Von den 3 Varizen (4 %) befanden sich 2 in der distalen Speiseröhre und eine im Magenfundus. Die iatrogene Manipulation war zurückzuführen auf eine zuvor erfolgte Papillotomie im Rahmen einer endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP).

Bei den beiden Funden im Pharynx handelte es sich um diffuse Blutungen; sie wurden durch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte weiter abgeklärt und versorgt.

Von den 68 Blutungsquellen zeigten 19 (28 %) noch eine aktive Blutung, in 44 Fällen (65 %) waren eindeutige Zeichen einer stattgehabten Blutung zu sehen (wie beispielsweise Hämatinreste). In 5 Fällen (7 %) wurde der ÖGD-Befund auch ohne Blutungszeichen als wahrscheinliche Blutungsursache gewertet und auf eine weiterführende Kapselendoskopie verzichtet.

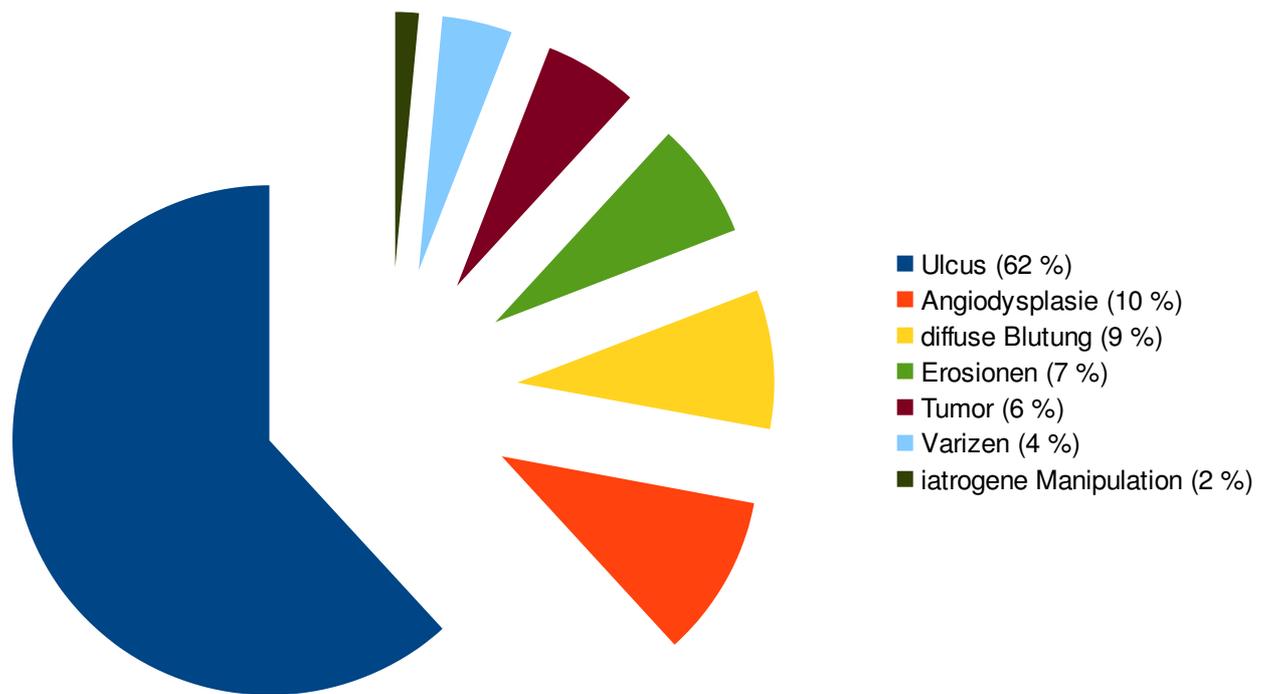


Abb. 3-1: Verteilung der von der ÖGD detektierten Blutungsursachen (n=68)

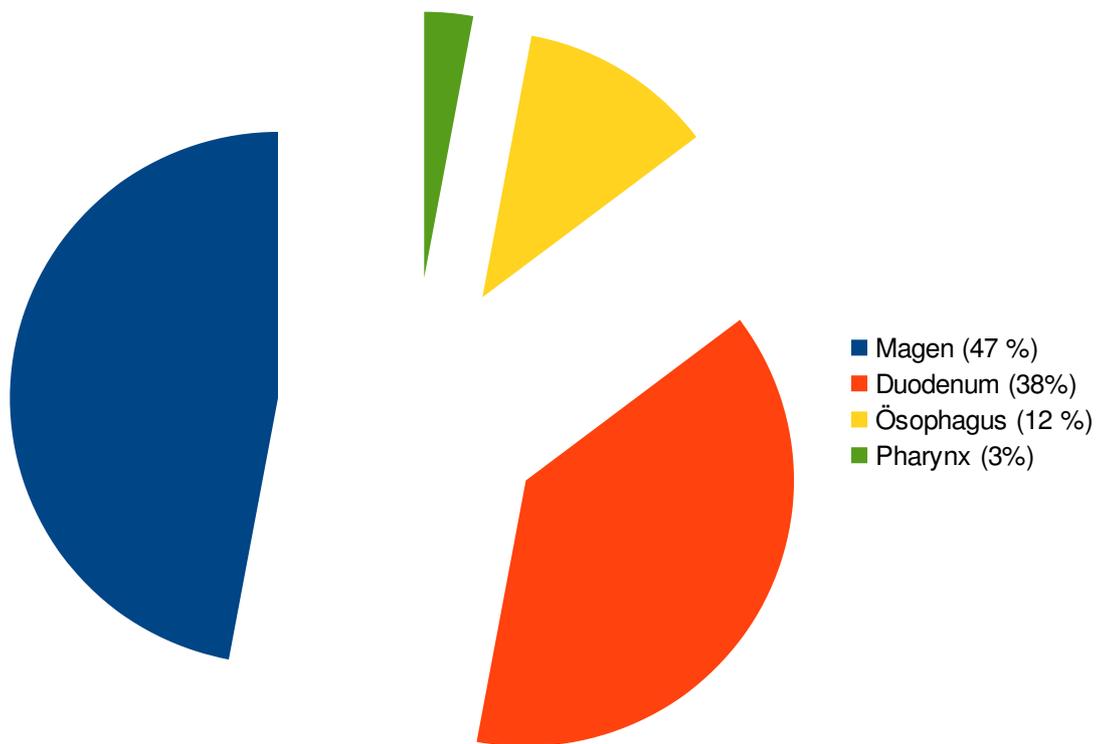


Abb. 3-2: Verteilung der Lokalisationen der Blutungsquellen, die von der ÖGD entdeckt wurden (n=68)

3.3 Durchführung der Kapselendoskopie

Alle 20 Patienten, bei denen die ÖGD keinen Nachweis einer Blutungsquelle ergab, erhielten die kapselendoskopische Untersuchung.

Abweichend vom Studienprotokoll konnte bei einem Patienten (5 %) das Kapselendoskop nicht mittels Platzierhilfe hinter dem Pylorus abgeworfen werden, da eine Pylorusstenose vorlag. Daraufhin wurde die Videokapsel in den Magen eingebracht, wo sie auch während der gesamten Aufzeichnungsdauer von 9,0 Stunden verblieb ohne eine Blutungsquelle zu zeigen. In einer nach zwei Wochen durchgeführten Computertomographie war das Kapselendoskop jedoch nicht mehr im GI-Trakt nachweisbar und es bestand auch keine Notwendigkeit einer Intervention.

Bei zwei Studienteilnehmern (10 %) wurde die Aufzeichnung manuell bereits vor Übertritt ins Kolon abgebrochen, da sich in der Echtzeitbetrachtung auf dem Rekorder bereits Blut zeigte. Die verbliebenen 17 Aufzeichnungen wurden erst nach Übertritt ins Kolon beendet. Die mittlere Passagezeit des gesamten Dünndarms betrug dabei $4,6 \pm 2,2$ Stunden.

3.4 Befunde der Kapselendoskopie

In 15 Fällen (75 %; 95%-Konfidenzintervall: [51% ; 91%]) lieferte die Kapselendoskopie einen positiven Befund. Art und Lokalisation der Befunde sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Die häufigste Blutungsursache waren mit 9 Fällen (45 %) Angiodysplasien, die sich vorwiegend (in 7 Fällen) im Jejunum befanden. Da sich auch zwei der vier aktiven Blutungen des Dünndarms später als blutende Angiodysplasie herausstellten, lag deren Anteil an den 11 mittleren GI-Blutungen bei 82 %.

Lokalisation / Art	<i>Anzahl (%) [95%-Konfidenzintervall der Häufigkeit]</i>
Dünndarm	11 (55) [32 ; 77]
Angiodysplasie	7 (35)
Aktive Blutung ohne Läsion	4 (20)
Colon caecum	4 (20) [6 ; 44]
Angiodysplasie	2 (10)
Ulcus	1 (5)
Blut ohne Läsion	1 (5)
Kein positiver Befunde	5 (25) [9 ; 49]

Tabelle 3-2: Art und Lokalisation der Befunde der Kapselendoskopie

3.5 Weiteres Prozedere

Bei den 11 Patienten mit mittlerer GI-Blutung wurde wie folgt vorgegangen: In 7 Fällen wurde die Blutungsquelle durch eine antegrade Singleballon-Enteroskopie, in 3 Fällen durch eine Push-Enteroskopie erreicht. Dabei wurden alle 7 Angiodysplasien als solche bestätigt, außerdem erwiesen sich 2 der aktiven Blutungen ebenfalls als Angiodysplasie. Alle 9 Angiodysplasien wurden per Argon-Plasma-Beamer koaguliert. Eine der aktiven Blutungen erwies sich als Ulcus und wurde mit Clips versorgt. Die vierte aktive Blutung war so schwerwiegend, dass eine operative Dünndarmteilresektion erfolgen musste, ohne dass ein anderes endoskopisches Verfahren vorgeschaltet wurde. Als Ursache wurden hier multiple Erosionen der Darmschleimhaut festgestellt.

Alle 4 Blutungsquellen im Colon wurden per Koloskopie erreicht. Die beiden Angiodysplasien konnten als solche bestätigt werden und wurden per Laser koaguliert. Das Ulcus wurde ebenfalls bestätigt und mit Clips versorgt. Die Blutungsursache des Patienten, bei dem die Kapselendoskopie lediglich Blut ohne Läsion ergab, konnte auch durch die Koloskopie nicht gefunden werden. Eine erneut durchgeführte ÖGD zeigte jedoch ein kleines Ulcus duodeni, das bei der ersten Untersuchung übersehen wurde.

In allen 5 Fällen, in denen die Kapselendoskopie weder Blut noch Blutungsquelle finden konnte, wurde eine Koloskopie durchgeführt. Diese konnte in 3 Fällen eine Blutungsquelle im Colon descendens finden, wobei es sich zweimal um Divertikel und einmal um ein Ulcus handelte, welches entsprechend versorgt wurde. In den verbliebenen 2 Fällen (10 %), die auch den Fall der technisch gescheiterten Untersuchung beinhalten, konnten weder die Koloskopie, noch eine nachfolgend wiederholte ÖGD die Blutungsquelle feststellen.

Abschließend fanden sich also 11 Blutungsquellen (55 %) im Dünndarm und 6 (30 %) im Dickdarm, während zweimal (10 %) gar keine Ursache festgestellt werden konnte und in einem Falle (5 %) doch eine obere GI-Blutung vorlag.

Zur Illustration siehe auch Abb. 3-3.

3.6 Nachbeobachtung

Alle 20 Studienteilnehmer, die eine Kapselendoskopie erhalten hatten, konnten während des Krankenhausaufenthaltes nachbeobachtet werden. Ein Patient verstarb neun Tage nach Durchführung der Kapselendoskopie an einer Herzerkrankung, ohne dass eine erneute GI-Blutung aufgetreten wäre.

Alle anderen 19 Patienten (95 %) konnten telephonisch dazu befragt werden, ob in den ersten vier Wochen eine erneute Blutung stattgefunden hatte. Lediglich eine mit Phenprocoumon antikoagulierte Patientin (5 %), bei der die Kapselendoskopie keinen Befund, die anschließende Koloskopie jedoch eine Divertikelblutung im Colon descendens ergeben hatte, stellte sich nach 28 Tagen erneut mit einer GI-Blutung vor, die der Transfusion zweier Erythrozytenkonzentrate bedurfte. Die endoskopische Abklärung ergab erneut eine Divertikelblutung des Colon descendens, woraufhin die Antikoagulation reduziert wurde.

Bei allen anderen 18 Patienten (90 %) trat kein erneutes GI-Blutungsereignis innerhalb von vier Wochen nach Krankenhausentlassung auf.

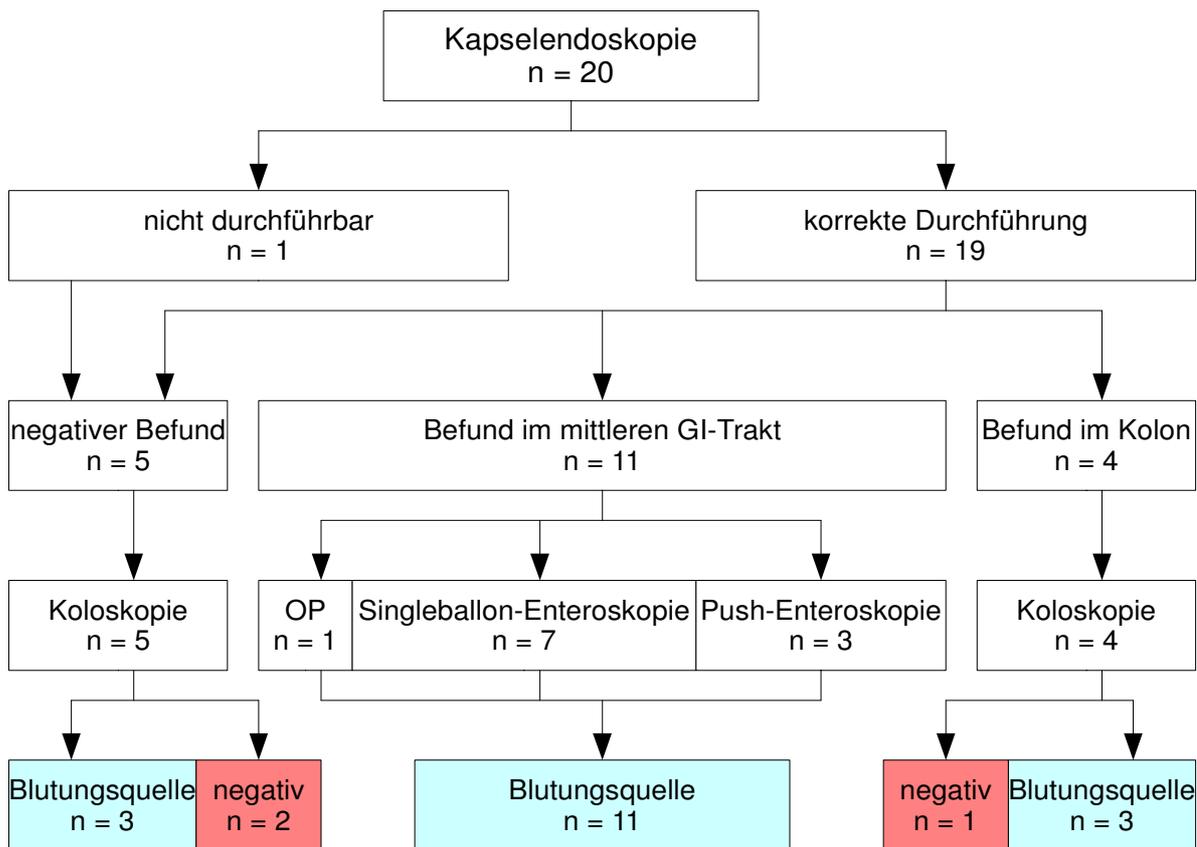


Abb. 3-3: Ergebnisse der Kapselendoskopie und Messung des primären Endpunktes

3.7 Primärer Endpunkt

In 15 Fällen (75 %) konnte die Kapselendoskopie eine Blutungsquelle lokalisieren, woraufhin ein nachfolgendes Verfahren durchgeführt wurde. Dieses konnte in 14 (70 %) Fällen die Lokalisation der Blutungsquelle bestätigen (s. Abb. 3-3)

In 5 Fällen (25 %) konnte die Kapselendoskopie keine Blutungsquelle feststellen, jedoch wurde die für diesen Fall vorgesehene Koloskopie in 3 Fällen (15 %) fündig.

Somit ergibt sich für die Anzahl der Fälle, in denen die vorgezogene Kapselendoskopie das nachfolgende Prozedere richtig beeinflusst hat, 17 (85 %, 95%-KI: [62% ; 97%]).

3.8 Sekundäre Endpunkte

3.8.1 Detektionsrate

Wie bereits oben aufgeführt, konnte die Kapselendoskopie in 15 Fällen (75 %, 95%-KI: [51% ; 91%]) eine Blutungsquelle detektierten (diagnostische Ausbeute).

In 14 Fällen (70 %, 95%-KI: [46% ; 88%]) konnte das nachfolgend eingeleitete therapeutische Verfahren diese Blutungsquelle als korrekt lokalisiert bestätigen.

3.8.2 Häufigkeit mittlerer GI-Blutungen

Von 88 Patienten, die sich mit schwerer akuter GI-Blutung ohne spezifische Zeichen einer oberen oder unteren GI-Blutung (Hämatemesis oder Hämatochezie) vorstellten, konnte in 68 Fällen (77 %, 95%-KI: [67% ; 86%]) mittels ÖGD eine obere GI-Blutung festgestellt werden.

Die Kapselendoskopie ergab unter den verbliebenen 20 Patienten in 11 Fällen eine mittlere GI-Blutung, die in allen Fällen durch ein nachfolgendes Verfahren bestätigt wurde.

Somit beträgt der Anteil mittlerer GI-Blutungen im untersuchten Kollektiv 12 % (95%-KI: [6% ; 21%]) und unter den Patienten mit negativer ÖGD 55 % (95%-KI: [32% ; 77%]).

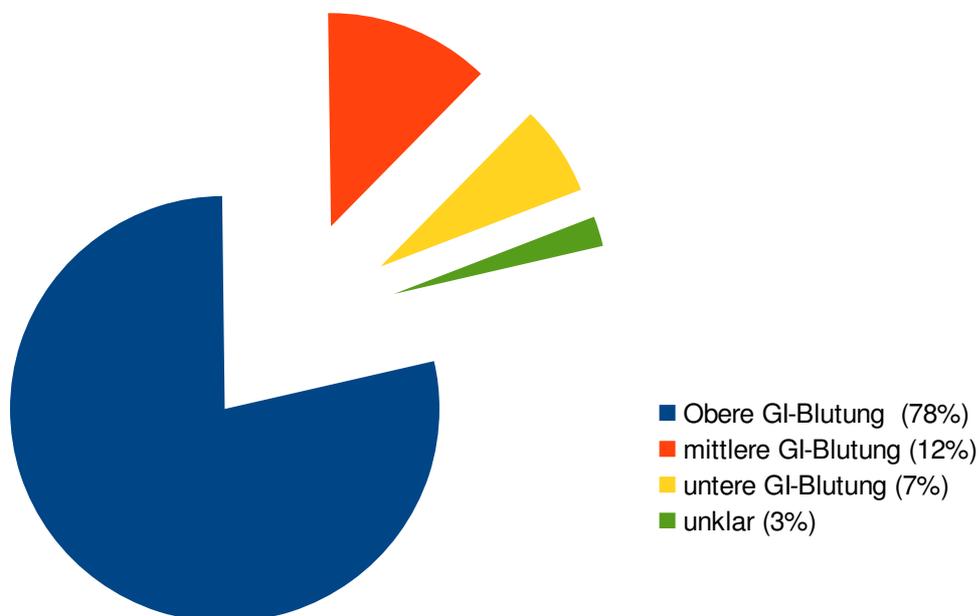


Abb. 3-4: Verteilung der Blutungsquellen auf den GI-Trakt im Studienkollektiv nach Bestätigung durch therapeutisches Verfahren (n = 88)

3.8.3 Sauberkeit bei Kapselendoskopie

Die Sauberkeit des Darms in den kapselendoskopischen Aufzeichnungen konnte in 19 Fällen (95 %) gemessen werden. Dabei ergab sich in 14 Fällen (74 %) eine gute oder sehr gute Sauberkeit und in 18 Fällen (95 %) war die Sauberkeit mindestens ausreichend (s. Abb. 3-5).

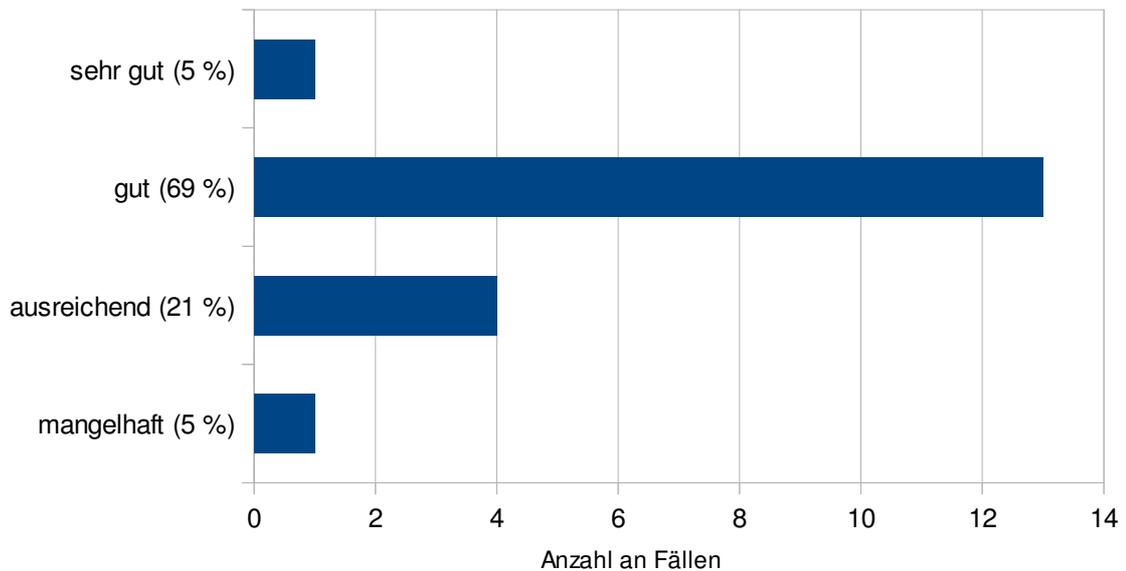


Abb. 3-5: Verteilung der Darmsauberkeit während der Kapselendoskopie (n = 19)

3.8.4 Überwachungsdauer der Patienten mit Kapselendoskopie

Die Zeitdauer, die Patienten mit negativem ÖGD-Befund auf einer Überwachungsstation oder Intensivstation verbrachten, war breit gestreut. Im Mittel betrug sie 78 ± 117 Stunden, der Median betrug 42 Stunden bei einem Interquartilsbereich von 26 bis 65 Stunden.

3.8.5 Krankenhausverweildauer der Patienten mit Kapselendoskopie

Patienten mit negativem ÖGD-Befund verblieben im Mittel $8,9 \pm 5,8$ Tage im Krankenhaus (Median: 7,5 Tage, Interquartilsbereich: [6 Tage : 10 Tage]).

3.8.6 Mortalität der Patienten mit Kapselendoskopie

Ein Patient verstarb während der 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase neun Tage nach Kapselendoskopie an einer Herzerkrankung. Dadurch ergibt sich eine Mortalität in dieser Gruppe von 5 % (95%-KI: [0% : 25%]).

3.8.7 Bedarf an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen

Der Bedarf an Transfusionen nahm in beiden Gruppen in der Zeit von 72 Stunden nach Aufnahme degressiv zu, wobei Patienten ohne Nachweis einer oberen GI-Blutung einen durchgehend höheren Bedarf hatten. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich jedoch erst für den letzten Messwert nach 72 Stunden (entspricht der Anzahl insgesamt transfundierter Erythrozytenkonzentrate) (s. Abb. 3-6 und Tabelle 3-1).

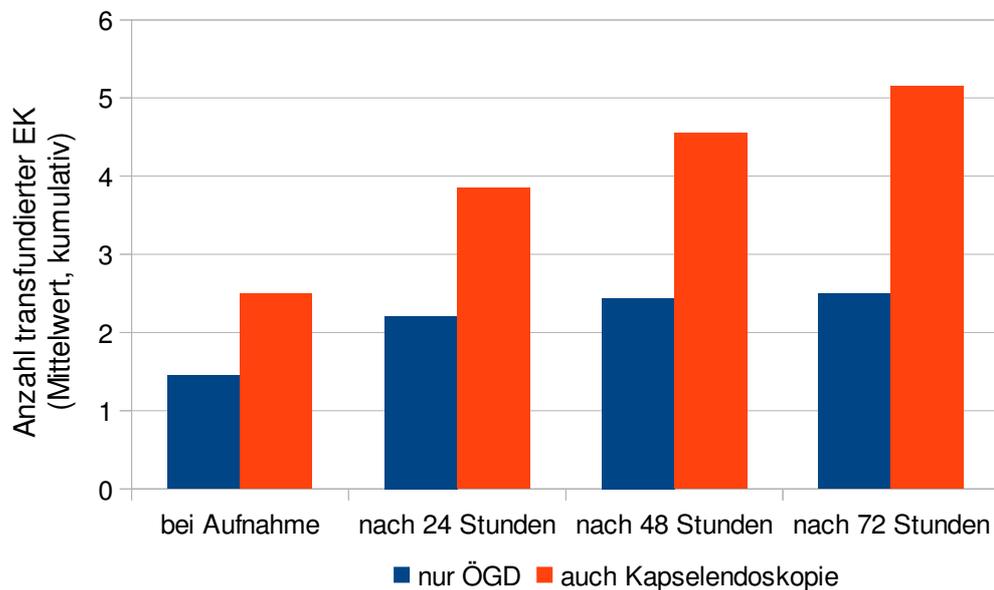


Abb. 3-6: Vergleich der kumulativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate (Mittelwerte) im Zeitverlauf zwischen beiden Patientengruppen

4 Diskussion

4.1 Studienkonzept

4.1.1 Fragestellung der Studie

Die vorliegende Studie unterscheidet sich deutlich von der bisherigen Literatur zu dieser Thematik. Bisher wurde der Einsatz der Kapselendoskopie bei gastrointestinalen Blutungen, neben der Anwendung bei chronisch-obskurer GI-Blutung, nur bei akut-obskurer GI-Blutung evaluiert, also bei akuten GI-Blutungen, deren Blutungsquelle auch nach notfallmäßig durchgeführter ÖGD und Koloskopie unklar blieb. Da sich jedoch in mehreren Studien zeigte, dass es einen inversen Zusammenhang zwischen der diagnostischen Ausbeute und dem zeitlichen Abstand zwischen Blutungsmanifestation und Durchführung der Kapselendoskopie gibt [Pennazio M et al., 2004; Hartmann D et al., 2005; Carey EJ et al., 2007; Singh A et al., 2013], bot sich das hier untersuchte, neuartige Konzept an. Erstmals wurde dabei bereits direkt nach negativer ÖGD das Kapselendoskop platziert, ohne das Ergebnis der Koloskopie abzuwarten. Dies erfolgte primär mit dem Gedanken, die sowieso anfallende Wartezeit bis zur kompletten Darmreinigung für die Koloskopie sinnvoll für die Diagnostik zu verwenden (s.a. Abschnitt 1.3), aber eben auch, um die diagnostische Ausbeute der Kapselendoskopie durch zeitnahe Durchführung zu verbessern.

4.1.2 Ein- /Ausschlusskriterien

Sinnvoll ist dieses Vorgehen jedoch nur dann, wenn auch mit einer mittleren GI-Blutung gerechnet werden kann. Im unselektierten Patientengut derjenigen, die sich mit akuter GI-Blutung vorstellen, beträgt die Häufigkeit einer mittleren GI-Blutung ca. 1 bis 5 % [Raju GS et al., 2007; Leighton JA et al., 2003; Okazaki H et al., 2009]. Geht man nun noch vom besten Fall einer möglichst hohen Häufigkeit aus, so müssten im Mittel zwanzig Patienten eine Kapselendoskopie erhalten, um einmal eine mittlere GI-Blutung zu detektieren. Daher muss eine Vorselektion stattfinden, die nur noch Patienten mit einem erhöhten Risiko für mittlere GI-Blutungen hinterlässt.

Konkret erfolgte dies durch den Ausschluss aller Patienten mit eindeutigen Zeichen für eine obere (Hämatemesis oder positive ÖGD) oder untere (hellrotes Blut im Stuhl) GI-Blutung.

Weiterhin sollten nur Notfallpatienten mit schwerer GI-Blutung untersucht werden, da gerade bei diesen Patienten ein besonders hohes Interesse an einer optimierten und schnell ablaufenden Diagnostik besteht.

4.1.3 Fallzahl und Studienart

Die Studie wurde als klinisch-prospektive Fallserie von 20 Patienten angelegt. Wie in 2.2.1 beschrieben, sollten damit Befunde, die mit einem Vorkommen von mehr als 10 % in der Grundgesamtheit als klinisch relevant gelten sollen, in mindestens einem Fall einmal von der Kapsel erfasst werden.

Eine größere Fallzahl wäre selbstverständlich wünschenswert, denn nur so lassen sich die gefundenen Ergebnisse mit größerer Sicherheit (also engeren Konfidenzintervallen) angeben, zum anderen steigt die Wahrscheinlichkeit, auch seltenere, aber vielleicht trotzdem wichtige Befunde zu erfassen oder Erfahrungen mit den relativ seltenen Komplikationen der Kapselendoskopie zu sammeln. Diesem Wunsch steht, neben ökonomischen Aspekten, vor allem die Tatsache entgegen, dass mittlere GI-Blutungen, die mit der Videokapsel ja primär erkannt werden können, mit 1 bis 6 pro 100.000 Einwohnern im Jahr (s. Abschnitt 1.1.2) doch sehr selten sind und auch von diesen nicht alle schwerwiegend verlaufen. So konnten im Zeitraum von 26 Monaten trotz breiter Erfassung der Patientenzugänge im Klinikum rechts der Isar nur 88 Patienten gefunden werden, die keine klinischen Zeichen einer oberen oder unteren GI-Blutung präsentierten und somit überhaupt als potenzielle Studienkandidaten in Betracht kamen. 77 % von ihnen wiesen dann jedoch trotzdem eine obere GI-Blutung auf.

Dieser Tatsache ist auch die Konzeption als Fallserie geschuldet. Natürlich wäre es auch hier von Vorteil, größere Fallzahlen zu erreichen, denn dann wäre es möglich, eine randomisierte Vergleichsgruppe zu bilden, die nach dem bisher etablierten Prozedere behandelt würde. Dies würde den Evidenzgrad der Aussagen erhöhen.

Um das in dieser Pilotstudie ausgetestete modifizierte Prozedere fundierter zu evaluieren, wird dies Aufgabe zukünftiger Studien sein.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Technische Durchführbarkeit und Komplikationen

Es konnte gezeigt werden, dass es von technischer Seite keine wesentlichen Hindernisse oder Einschränkungen bei der Durchführbarkeit der Kapselendoskopie in der untersuchten Notfallsituation gibt. Lediglich bei einem Patienten gelang es aufgrund einer Pylorusstenose nicht, das Kapselendoskop korrekt zu platzieren und auch eine verzögerte Pyloruspassage erfolgte nicht, sodass in diesem einen Fall (5 %) ein technisch bedingtes Versagen vorlag.

Kapselretentionen, die definiert werden als ein Verbleiben des Kapselendoskops im GI-Trakt für mehr als zwei Wochen oder die Erfordernis, die Videokapsel interventionell zu bergen [ASGE Technology Committee et al., 2013], sind insgesamt selten und es gibt eine starke Abhängigkeit von der Indikation, aufgrund derer die Untersuchung durchgeführt wird. So wurde in einer Metaanalyse aus 227 Studien mit insgesamt 22840 Kapselendoskopien eine durchschnittliche Retentionsrate von 1,4 % beschrieben [Liao Z et al., 2010]. Bei einem vorliegenden M. Crohn ist die Rate mit 2,6 % dabei jedoch doppelt so hoch wie bei obskurer GI-Blutung mit 1,2 %.

Ein älteres Konzept unterscheidet noch nach temporären Retentionen, die definiert sind als ein Passagestopp für mehr als 60 Minuten und in einer kleineren Studie von Patienten mit chronisch-obskurer GI-Blutung in bis zu 13 % auftraten [Sears DM et al., 2004].

In der vorliegenden Studie wurde gar keine Retention im Sinne der neueren Definition beobachtet, hingegen trat eine (5 %) temporäre Retention auf. Allerdings wurden Patienten mit bekanntem M. Crohn, klinischem Verdacht auf Subileus oder stattgefundenen Abdominal-OPs auch nicht eingeschlossen.

Prinzipiell bestünde bei diesen Patienten mit hohem Risiko für eine Kapselretention die Möglichkeit, eine vorherige Patency-Kapsel zu applizieren, die aus Lactose und röntgenpositivem Kontrastmittel besteht und sich im Falle einer Retention auflösen kann. Passiert die Patency-Kapsel den GI-Trakt problemlos, so ist eine Retention der Videokapsel deutlich weniger wahrscheinlich [Postgate AJ et al., 2008]. Aufgrund der Notfallindikation besteht diese zeitaufwendige Möglichkeit im untersuchten Setting jedoch nicht.

Ein weiteres in der Literatur beschriebenes Problem der Kapselendoskopie stellt die inkomplette Untersuchung des Dünndarms dar, bei der innerhalb der Aufzeichnungsdauer keine komplette Passage bis zur Valva ileocaecalis erfolgt. Diese Häufigkeit liegt im Bereich von 15 bis 20 % [Rondonotti E et al., 2005; Liao Z et al., 2010; Höög CM et al., 2012].

Die durchgeführte Studie zeigte dieses Problem, abgesehen vom Falle der temporären Retention im Magen, nicht: In zwei Fällen (10 %) wurde die Untersuchung vom Ärzteteam vorzeitig abgebrochen, da die Blutungsquelle bereits im Dünndarm per live-view lokalisiert werden konnte, alle anderen 17 Kapselendoskope gelangten nach durchschnittlich 4,6 Stunden Aufzeichnungsdauer ins Colon und konnten so noch einen Teil des Colon ascendens untersuchen.

Dieser günstige Umstand ist natürlich auch auf den besonderen Applikationsweg des Kapselendoskops zurückzuführen. Während im Regelfall eine orale Ingestion erfolgt, die zwangsläufig mit einer längeren Verweildauer im Magen assoziiert ist und dann die für den Dünndarm zur Verfügung stehende Zeit verkürzt, wurde in dieser Studie eine endoskopische Platzierhilfe verwendet. Diese werden normalerweise dann eingesetzt, wenn eine orale Aufnahme der Videokapsel wegen Dysphagie oder Aspirationsgefahr nicht möglich ist, eine Gastroparese mit langer Verweildauer im Magen bekannt ist oder die Anatomie des GI-Traktes durch Operationen stark verändert ist, sowie bei Kindern und Intensivpatienten [Holden JP et al., 2007]. Der hier beschriebene Einsatz bewirkte stattdessen, dass die Kapselendoskopie gleich hinter dem Pylorus an dem Punkt starten konnte, der das aborale Ende der Einsehbarkeit per ÖGD markiert, was nicht nur Wartezeit erspart, sondern eben auch mehr Aufnahmedauer für den Dünndarm übrig lässt.

Mit der zunehmenden weltweiten Anwendung der Kapselendoskopie häufen sich auch Berichte über seltene Komplikationen wie die Aspiration des Kapselendoskops. Ein Review von 37 Fallberichten zeigte, dass dies besonders ältere männliche Patienten mit schweren Begleiterkrankungen betrifft, wobei die allgemeine Ereignishäufigkeit auf < 0,1 % geschätzt wird. In fast allen Fällen war eine problemlose Bergung per Bronchoskopie möglich, wenn das Kapselendoskop nicht abgehustet werden konnte [Yung DE et al., 2017].

Da Notfallpatienten im Durchschnitt schwerer erkrankt sind als andere Patienten, bei denen eine Kapselendoskopie durchgeführt wird, wäre es denkbar, dass die Aspirationsraten hier höher lägen und somit ein relevantes Problem darstellen könnten. Insofern bietet auch hier die

direkte Applikation des Kapselendoskops per Gastroskop direkt hinter den Pylorus einen besseren Schutz davor als die verzögerte orale Ingestion.

4.2.2 Sauberkeit des Darms

Voraussetzung für eine valide Beurteilung des Darms und die Suche nach Blutungsquellen ist eine von Nahrungs- und Stuhlresten freie Darmwand. Bei elektiven Kapselendoskopien ist es routinemäßig üblich, lediglich eine Karenz fester Nahrung für 10 bis 12, in manchen Zentren auch bis 24 Stunden einzuhalten [ASGE Technology Committee et al., 2013]. In klinischen Studien wird jedoch immer wieder untersucht, ob sich die Ergebnisse der Kapselendoskopie durch eine gezielte Vorbereitung des Darms verbessern lässt.

Zunächst wurden dabei analog zur Koloskopie relativ große Mengen an Polyethylenglykol-Abführlösung (PEG-Lösung) zugeführt, je nach Studie zwischen 2 und 4 Litern in den 12 Stunden vor Kapselendoskopie. Es zeigte sich eine Verbesserung der Bildqualität, eine Erhöhung des Anteils kompletter Dünndarmpassagen und eine Verkürzung der Dünndarmtransitzeit zur Kontrollgruppe ohne Präparation [Fireman Z et al., 2004; Dai N et al., 2005], es wurde aber auch über fehlende Effekte berichtet [Ben-Soussan E et al., 2005]. Neuere Studien zeigten, dass auch schon die Anwendung eines halben Liters PEG-Lösung direkt nach dem Schlucken des Kapselendoskops die genannten positiven Auswirkungen hat [Endo H et al., 2008; Ito T et al., 2012]. In koreanischen Leitlinien von 2013 wird die Anwendung von PEG-Lösung vor Durchführung einer Kapselendoskopie empfohlen, wobei Mengen über 2 Liter keinen zusätzlichen Nutzen aufweisen sollen [Song HJ et al., 2013].

Für diese Studie wurde daher die Applikation von 0,5 l PEG-Lösung ins Duodenum direkt vor Abwurf des Kapselendoskops gewählt. Damit konnte in 74 % eine gute oder sehr gute Bildqualität erreicht werden. Die Dünndarmtransitzeit lag mit durchschnittlich 276 Minuten jedoch höher als in anderen Studien, bei denen der halbe Liter direkt vor oraler Ingestion des Kapselendoskops getrunken wurde, wo sie sich zwischen 171 und 218 Minuten bewegte [Endo H et al., 2008; Ito T et al., 2012].

4.2.3 Diagnostische Ausbeute

Die bereits zitierte Metaanalyse zeigte bei 12369 analysierten Kapselendoskopien eine mittlere Detektionsrate von 59 % und bei der Indikation der obskuren GI-Blutung von 61 % [Liao Z et al., 2010]. Zwei andere Metaanalysen mit 651 und 396 Untersuchungen ergaben bei obskurer GI-Blutung eine durchschnittliche Detektionsrate von 62 % und 63 % [Teshima CW et al., 2011; Triester SL et al., 2005].

Wird die Kapselendoskopie jedoch zeitnah nach Manifestation einer obskuren Blutung eingesetzt oder handelt es sich um overte Blutungen, so erhöht sich die diagnostische Ausbeute wesentlich, es wurden Werte bis 87 und 92 % beschrieben [Carey EJ et al., 2007; Pennazio M et al., 2004]. In einer anderen Studie konnte in 55 % eine Blutungsquelle detektiert werden, wenn die Untersuchung am ersten Tag nach Manifestation durchgeführt wurde, nach 3 Tagen jedoch nur in 29 % [Singh A et al., 2013].

Einige Studien beschreiben den Einsatz der Kapselendoskopie bei vital-bedrohlicher GI-Blutung nach negativer ÖGD und Koloskopie. Eine griechische Studie mit 37 Patienten ergab eine Detektionsrate von 92 %, wenn die Kapselendoskopie bei akuter GI-Blutung innerhalb von 48 Stunden eingesetzt wird [Apostolopoulos P et al., 2007]. In einer portugiesischen Studie konnte bei 15 Patienten bei Einsatz der Kapsel nach im Schnitt 4 Tagen in 73 % eine Blutungsursache gefunden werden [Almeida N et al., 2009]. Bei sofortigem Einsatz der Kapsel innerhalb von 24 bis 48 Stunden bei schwerwiegender GI-Blutung in 55 Fällen fand die Kapselendoskopie in einer französischen Studie in 89 % den Ort der Blutung [Lecleire S et al., 2012].

In der vorliegenden Studie konnte in 15 von 20 Fällen eine Blutungsquelle identifiziert werden, was einer diagnostischen Ausbeute von 75 % entspricht und damit im Bereich der vorbeschriebenen Werte liegt. Besonders daran ist jedoch, dass darin, im Gegensatz zu den anderen Studien, auch Blutungsquellen im Dickdarm enthalten sind, da die Kapselendoskopie hier ja erstmals schon vor der Koloskopie durchgeführt wurde. Beschränkt man sich auf Blutungsquellen des Dünndarms, so ergäbe sich eine Detektionsrate von 55 %. Diese läge dann niedriger als in der Literatur, was dadurch erklärt werden kann, dass die zusätzliche Information aus der Koloskopie fehlt und die Vortestwahrscheinlichkeit der Kapselendoskopie im Sinne des Bayes-Theorem daher niedriger liegt. Die Vergleichbarkeit mit den bisher durchgeführten Studien ist demnach also nur bedingt gegeben.

4.2.4 Befunde der ÖGD

Die Verteilung der Lokalisation der Blutungsquelle im oberen GI-Trakt wird in einer großen Studie wie folgt angegeben [Okazaki H et al., 2009]: Magen (58,6 %), Ösophagus (22,7 %) und Duodenum (18,7 %). Die vorliegende Studie ergab häufiger einen Befund im Duodenum (38 %), dafür weniger Fundstellen im Magen (47 %) und Ösophagus (12 %).

Auch bei der Art der Blutungsquelle gibt es trotz prinzipieller Übereinstimmung einzelne Unterschiede. Eine repräsentative Verteilung aus Großbritannien ergab bei 4139 positiven ÖGD-Befunden [Hearnshaw et al., 2011]: Ulcus (44 %), Erosionen (22 %), Varizen (13 %), Tumor (4,5 %), Mallory-Weiß-Riss (2,6 %). Im Unterschied dazu waren bei der vorliegenden Studie Ulzera (62 %) und Angiodysplasien (10 %) häufiger, Erosionen (7 %) und Varizen (4 %) seltener.

Die Abweichungen lassen sich wohl dadurch erklären, dass Patienten mit Hämatemesis ausgeschlossen wurden, sodass weiter oral gelegene Blutungsquellen im Magen und Ösophagus, und hierbei insbesondere Varizen, ausselektiert wurden. Zum anderen wurden nur vital-bedrohte Patienten betrachtet, weswegen wahrscheinlich weniger Erosionen beobachtet werden konnten.

4.2.5 Befunde der Kapselendoskopie

In dieser Studie konnte die Kapselendoskopie in 55 % eine Blutungsquelle im Dünndarm finden, was der Häufigkeit mittlerer GI-Blutungen unter allen Patienten mit negativer ÖGD entspricht. Bezogen auf alle 88 Patienten, die sich ohne klare Zeichen einer oberen oder unteren GI-Blutung präsentierten, lag diese Häufigkeit noch immer bei 12 %. Durch geeignete Vorselektion lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer mittleren GI-Blutung also deutlich von den allgemeinen 1 bis 5 % steigern, was für den sinnvollen Einsatz jedes diagnostischen Verfahrens wesentlich ist.

Von diesen mittleren GI-Blutungen waren bereits in der Kapselendoskopie 64 %, nach nachfolgendem Verfahren 82 % Angiodysplasien. Dieser Befund deckt sich mit Befunden aus anderen Studien: So ergab eine Metaanalyse von 7114 Kapselendoskopien bei obskurer GI-Blutung in 50 % eine Angiodysplasie als Ursache [Liao Z et al., 2010], eine Studie über akute

Blutungen vor Einführung der Kapselendoskopie gab deren Häufigkeit mit 41 % an [Prakash C et al., 2003]. Die Häufigkeit von Angiodysplasien bei mittlerer GI-Blutung wird generell (also unabhängig vom Verfahren ihrer Aufdeckung) mit 70 bis 80 % angegeben [Manning-Dimmitt LL et al., 2005].

Zu Befunden der Kapselendoskopie im Dickdarm findet sich keine Literatur, was daran liegen kann, dass dies die erste Studie ist, die die Kapselendoskopie vor Koloskopie einsetzt oder daran, dass der Dickdarm bei üblicher oraler Ingestion der Kapsel im Regelfall nur sehr begrenzt weit einsehbar ist.

4.2.6 Unterschiede von Patienten mit und ohne Kapselendoskopie

Im Rahmen der Studie zeigte sich, dass es statistisch signifikante Unterschiede in einigen klinischen Parametern zwischen den Patienten gibt, in Abhängigkeit davon, ob sich in der ÖGD eine obere GI-Blutung zeigte.

Zum einen waren Patienten ohne Nachweis einer oberen GI-Blutung häufiger männlich, ohne dass dafür eine Erklärung gefunden werden kann.

Zum anderen zeigten diese Patienten eher dunkelblutigen als Teerstuhl, was dadurch erklärt werden kann, dass die Blutungsquelle weiter aboral liegt, das Blut verglichen mit einer oberen GI-Blutung weniger lang im Magen-Darm-Trakt verweilt und daher auch nicht so stark bakteriell zersetzt wird. Dies wurde auch in der Literatur so beobachtet [Prakash C et al., 2003].

Weiterhin stellte sich heraus, dass Medikamente zur Hemmung der Thrombozytenaggregation deutlich häufiger von den Patienten eingenommen wurden, die eine Blutungsquelle hatten, welche nicht im oberen GI-Trakt lag. Dieser Effekt wurde schon in der Literatur beschrieben: Freiwillige, die zwei Wochen lang täglich 100 mg Acetylsalicylsäure einnahmen, entwickelten in 50 % der Fälle mukosale Petechien, Erosionen oder gar Ulzera im Dünndarm [Smecuol E et al., 2009]. In einer anderen Studie zeigte sich, dass bei Einnahme einer doppelten Antiaggregation zusammen mit Protonenpumpeninhibitoren aus koronarer Indikation GI-Blutungen eher aus dem mittleren und unteren GI-Trakt erfolgten als aus dem oberen [Casado Arroyo R et al., 2012]. Bei mittlerer und unterer GI-Blutung scheinen Medikamente, die die Blutgerinnung beeinflussen, also einen größeren ursächlichen Anteil zu haben als bei oberer

GI-Blutung, wo der schleimhautschädliche Effekt einiger dieser Substanzen durch Protonenpumpeninhibitoren reduziert werden kann und unter anderem auch *Helicobacter pylori*, sowie die Existenz von Ösophagusvarizen wesentlich sind [Strate LL, 2014]. Für die häufigste Ursache der mittleren GI-Blutung, die Angiodysplasie, konnte jedoch keine ätiologische Assoziation mit der Einnahme von Aggregationshemmern gezeigt werden [Holleran G et al., 2013]. Profundere Aussagen aus der vorliegenden Studie sind aufgrund begrenzter Fallzahl und unvollständiger Erfassung der Einnahme von NSAR jedoch nicht möglich.

Am interessantesten ist jedoch das Ergebnis, dass Patienten ohne obere GI-Blutung ausgeprägter vital bedroht sind. Mittlerer arterieller Blutdruck und initial gemessener Hämoglobin-Wert lagen signifikant erheblich niedriger. Der Bedarf an Bluttransfusionen lag ebenfalls signifikant höher, wobei der Unterschied zwischen beiden Gruppen im Verlauf von 3 Tagen nach Vorstellung im Krankenhaus sogar noch stieg, was daran liegen könnte, dass mittlere GI-Blutungen seltener spontan sistieren.

Auch eine Studie aus der Zeit vor der Kapselendoskopie zeigte, dass Patienten mit akuter mittlerer GI-Blutung erheblich mehr Bluttransfusionen benötigten, länger im Krankenhaus verweilten und aufwendigere Prozeduren erforderlich waren [Prakash C et al., 2003]. Verlässliche Daten zur Letalität mittlerer GI-Blutungen sind aufgrund der Seltenheit dieser Entität nicht zu finden.

Daneben fällt auf, dass die Patienten ohne obere GI-Blutung häufiger eine mikrozytäre Anämie aufwiesen, was gegebenenfalls auch den bei Aufnahme niedrigeren Hämoglobin-Wert erklären könnte. Dies wäre bei den dann häufigeren Angiodysplasien auch nicht verwunderlich, schließlich bestehen diese meist schon seit längerer Zeit und könnten so neben der akuten Blutung auch für eine parallel bestehende chronisch-okkulte Blutung verantwortlich sein.

Es ist trotzdem davon auszugehen, dass akute mittlere GI-Blutungen für Patienten noch deutlich gefährlicher sind als akute obere oder untere GI-Blutungen. Diesen Patienten kommt das vorgeschlagene modifizierte Vorgehen mit vorgezogener Kapselendoskopie deswegen aufgrund der beschleunigten Diagnostik besonders zu Gute.

4.2.7 Krankenhausverweildauer

Bei akuter oberer GI-Blutung betrug die Krankenhausverweildauer in einer landesweiten Erhebung in Großbritannien im Jahr 2007 im Median 5 Tage für notfallmäßig eingewiesene Patienten [Hearnshaw SA et al., 2011], für akute untere GI-Blutungen schwanken die Angaben um durchschnittliche Aufenthaltsdauern von 4 bis 6 Tagen [Strate LL, 2005].

Zu akut-obskuren GI-Blutungen finden sich aufgrund der Seltenheit des Ereignisses kaum entsprechende Daten, lediglich in einer Studie mit Patienten von 1995 bis 1998 zeigte sich eine mittlere Verweildauer von 18,2 Tagen, während die Ergebnisse bei oberer oder unterer GI-Blutung den heutigen Werten entsprachen [Prakash C et al., 2003].

In der vorliegenden Studie betrug die Krankenhausverweildauer der Patienten mit Kapselendoskopie im Median 7,5 Tage und im Mittel 8,9 Tage. Auch wenn in dieser Gruppe auch Patienten mit unterer GI-Blutung enthalten sind, zeigt sich doch, dass allein der Ausschluss einer oberen GI-Blutung durch ÖGD mit einem deutlich längeren Aufenthalt assoziiert ist, selbst wenn die Aufenthaltsdauer verglichen mit der Zeit vor Einführung moderner endoskopischer Verfahren zur Dünndarmdiagnostik zurückgegangen ist.

4.3 Beurteilung

4.3.1 Erfolgsquote der vorgezogenen Kapselendoskopie

Um den Erfolg der vorgezogenen Kapselendoskopie zu bewerten, stehen mehrere Verfahren offen. Zunächst konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Ausbeute bei 75 % lag. Bei Kontrolle durch ein nachfolgendes therapeutisch-orientiertes Verfahren zeigte sich eine Fehldiagnose, sodass die Anzahl richtig erkannter Blutungsquellen bei 70 % lag.

Entscheidend für die Bewertung ist jedoch, in wie weit das Ergebnis der Kapselendoskopie dazu geführt hat, dass das korrekte therapeutische Verfahren eingeleitet wurde, denn genau darin besteht ja das Ziel dieser rein diagnostischen Untersuchung. Wie in Abb. 3-3 aufgezeigt, war dies in 85 % der Fall. Dies bedeutet, dass zu einem Zeitpunkt, zu dem im bisher üblichen Verfahren gerade erst einmal die Koloskopie starten kann, bereits mit einer 85-prozentigen Sicherheit die korrekte Therapie eingeleitet werden kann.

Auf der anderen Seite kann argumentiert werden, dass lediglich 55 % der Blutungsquellen im

Dünndarm lagen, also in dem Darmabschnitt, für den die Kapselendoskopie exklusiv notwendig ist, sodass ein echter Mehrwert durch das neue Vorgehen nur in diesen 55 % besteht. Wird aber in Betracht gezogen, dass bereits durch die Vorselektion der Patienten die Wahrscheinlichkeit einer mittleren GI-Blutung von den in der Literatur beschriebenen 1 bis 5 % auf 12 % ansteigt und durch das negative Ergebnis der ÖGD nochmals auf 55 % zunimmt und dass gerade die Patienten, die eine aktive Blutung aus dem Dünndarm haben, zu denjenigen gehören, die schwerer vital bedroht sind, so ist auch dieser niedrigere Wert angesichts des Zeitgewinns in der Diagnose als vorteilhaft zu sehen. Die Number-needed-to-screen für die rasche Erkennung einer Blutungsquelle im Dünndarm liegt damit bei 1,8; angesichts der seltenen Komplikationen einer Kapselendoskopie bei obskurer GI-Blutung und vernünftigem Ausschluss von Patienten mit hohem Risiko für Kapselretentionen ein niedriger Wert, der aufgrund des essenziell wichtigen Zeitgewinns für mehr als die Hälfte der Patienten günstig erscheint.

Trotzdem muss erwähnt werden, dass solch gute Werte nur dann zu erreichen sind, wenn die Patienten vorselektiert werden, um die Vortestwahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der Kapselendoskopie zu erhöhen. Dies sollte, wie in der Studie, durch Ausschluss von Patienten mit klaren klinischen Zeichen einer oberen und unteren GI-Blutung oder Blutungsquellennachweis per ÖGD erfolgen. Weiterhin sollte das Verfahren auf akute Blutungen beschränkt bleiben, da der Nutzen des Zeitgewinns dann besonders hoch ist.

Die vorgezogene Kapselendoskopie erscheint in diesen Fällen demnach sehr sinnvoll.

Liegen hingegen klare Zeichen einer unteren GI-Blutung vor, so sollte, wie bisher üblich, direkt nach negativer ÖGD eine Koloskopie erfolgen, da die Blutungsquelle wahrscheinlicher im Kolon liegt. Da Hämatochezie, anders als Hämatemesis für den oberen GI-Trakt, kein sicheres Zeichen einer Blutungsquelle im Kolon darstellt [Prakash C et al., 2003], erfolgt nach negativem Koloskopiebefund auch dann, aber erst dann, eine Kapselendoskopie. Ein empfehlenswertes Vorgehen ist in Abb. 4-1 dargestellt.

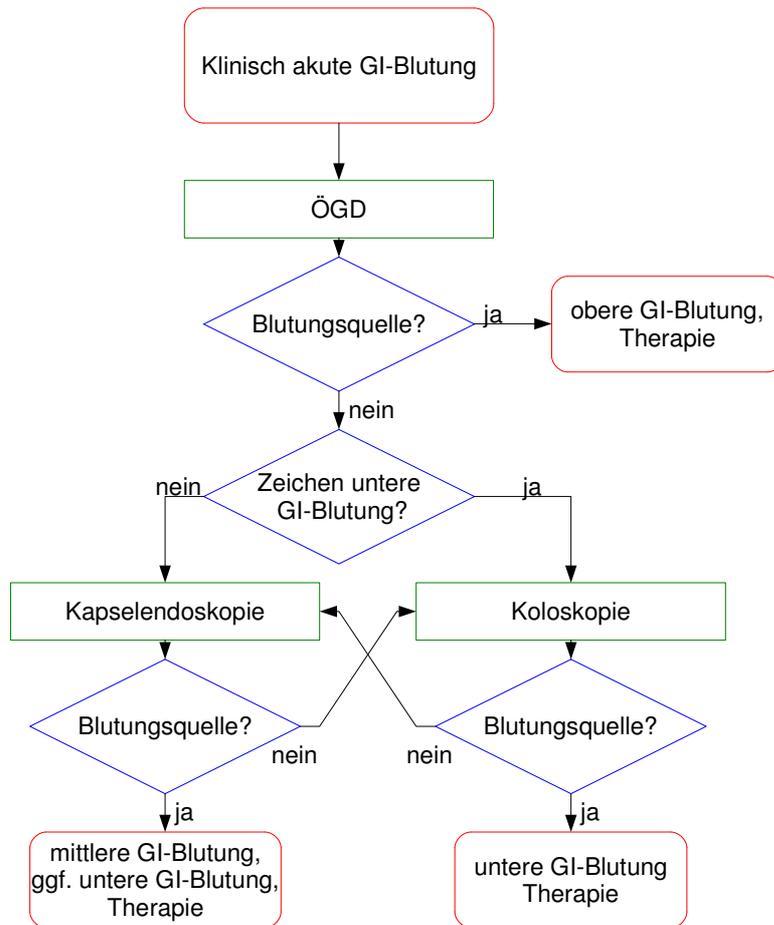


Abb. 4-1: vorgeschlagenes, neues Schema zum Vorgehen bei akuter GI-Blutung

4.3.2 Verzögerung der Koloskopie

Liefert die Kapsel, wie hier in 45 % der Fälle, entweder kein Ergebnis oder liegt die Blutungsquelle im Dickdarm, so wird anschließend eine Koloskopie durchgeführt. Nach dem bisherigen Verfahren würde dies gleich erfolgen. Dadurch, dass die Kapselendoskopie jedoch während der Zeit durchgeführt wird, die für die Vorbereitung der Koloskopie sowieso vergeht, ist nicht davon auszugehen, dass die Durchführung der vorgezogenen Kapselendoskopie die Koloskopie verzögert.

Darüberhinaus ist auch bei starkem Verdacht auf eine untere GI-Blutung die unverzügliche Durchführung einer Gastroskopie wesentlich wichtiger als eine Notfall-Koloskopie [Davila RE et al., 2005]. Eine möglichst schnell durchgeführte Koloskopie erbringt zwar häufiger einen Blutungsquellennachweis als eine elektiv durchgeführte im Verlauf; bezüglich des klinischen Ergebnisses, gemessen an der Krankenhausverweildauer, der Anzahl an Bluttransfusionen oder der Letalität, ergeben sich in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien jedoch keine signifikanten Unterschiede [Angtuaco TL et al., 2001; Green BT et al., 2005; Laine L et al., 2010]. In allen Studien zeigte sich dabei, dass untere GI-Blutungen eine hohe Tendenz haben, von selbst zum Stillstand zu kommen.

Insofern könnte auch eine geringe Verzögerung der Koloskopie durch die vorherige Kapselendoskopie bei Vorliegen einer unteren GI-Blutung akzeptiert werden.

4.3.3 Alternativen

Nachteilig am Verfahren der Kapselendoskopie ist grundsätzlich, dass auch bei Detektion einer Blutungsquelle diese nicht umgehend therapiert werden kann. Da alle mittleren GI-Blutungen in dieser Studie durch Push-Enteroskopie oder antegrade Singleballon-Enteroskopie erreicht werden konnten, wäre prinzipiell auch ein sofort nach negativer ÖGD durchgeführtes enteroskopisches Verfahren denkbar.

Hierbei sind jedoch mehrere Probleme zu erwarten. Eine komplette Darstellung des Dünndarms nur von oral gelingt in gut einem Drittel der Fälle nicht [Kawamura T et al., 2008], sodass die Diagnostik entweder unvollständig bleibt oder ebenfalls gewartet werden muss, bis der Dickdarm sauber ist, um von anal einzugehen. Zu dem ist das Verfahren deutlich invasiver und hat eine Komplikationsrate von 1 bis 2 % mit Gefahr von Blutungen, Perforationen und Pankreatitiden [Möschler O et al., 2011]. Das Hauptproblem stellt neben der eingeschränkten Verfügbarkeit aber sicherlich die lange Untersuchungsdauer dar, die für alle Patienten, die doch eine untere (oder übersehene obere) GI-Blutung haben, inakzeptabel ist.

Andere Verfahren, wie die Push-Enteroskopie oder radiologische Verfahren zur Dünndarm- und Blutungsdarstellung sind der Kapselendoskopie im Hinblick auf die diagnostische Ausbeute unterlegen [Triester SL et al., 2005; Saperas E et al., 2007] und stellen deswegen keine Alternative dar.

Ein großer Zeitverlust in der klinischen Praxis besteht jedoch noch immer in der Zeit zwischen

Klinikeinlieferung und Beginn der ÖGD, insbesondere außerhalb der Kernarbeitszeiten. So vergingen auch bei dieser Studie im Median 10,5 Stunden. Um diese Zeit abzukürzen wird in Studien vereinzelt bei akuter GI-Blutung umgehend nach Vorstellung in der Notaufnahme und nach Ausschluss typischer Kontraindikationen sofort eine oral zugeführte Kapselendoskopie durchgeführt, um innerhalb von Minuten den oberen GI-Trakt beurteilen zu können und somit Patienten für eine Notfall-ÖGD zu triagieren [Rubin M et al., 2011; Gralnek IM et al., 2013; Sung JJ et al., 2016]. Dabei wurden spezielle Kapselendoskope für Speiseröhre und Magen eingesetzt, die nur eine Aufzeichnungsdauer von 30 bis 90 Minuten hatten. Denkbar wäre jedoch auch, eine länger aufzeichnende Videokapsel einzusetzen und etwas PEG-Lösung zu applizieren, um im gleichen Verfahren auch Dünn- und ggf. sogar Dickdarm mitbeurteilen zu können. Ein weiterer Zeitgewinn wäre die Folge, andererseits liegt in diesem Setting kein vorselektiertes Patientengut vor, sodass die Vortestwahrscheinlichkeit für die Entdeckung einer mittleren GI-Blutung durch die Kapselendoskopie sehr gering wäre und damit der Nutzen fraglich.

4.3.4 Ökonomische Aspekte

Ein neues Verfahren sollte neben medizinischen Vorteilen auch ökonomische Vorteile haben. Unter ökonomischen Vorteilen sollte dabei jedoch nicht ein rein monetärer Vorteil verstanden werden, sondern es muss das Ziel sein, unnötige Untersuchungen möglichst zu vermeiden - auch aus monetären Gründen, aber vor allem zum Schutz des Patienten. Denn auch wenn endoskopische Verfahren relativ komplikationsarm sind und bei Notfallpatienten grundsätzlich ein größerer Nutzen besteht, sollte auch hier rational vorgegangen werden.

Eine ÖGD bei allen Patienten durchzuführen, erscheint sinnvoll, da der Nutzen erheblich ist [Barkun AN et al., 2010a; Davila RE et al., 2005]. Wird bei negativem Befund anschließend nach bisheriger Routine eine Koloskopie durchgeführt, so erfolgt dies unnötigerweise, wenn die Blutungsquelle im Dünndarm lag. Wird hingegen eine vorgezogene Kapselendoskopie durchgeführt, ist dies dann überflüssig, wenn es sich um eine untere GI-Blutung handelte. Somit hängt die Frage nach dem ökonomischeren Verfahren davon ab, wie oft es sich um eine mittlere und wie oft um eine untere GI-Blutung handelte. In der Studie lagen diese Anteile bei 55 % bzw. 30 %, die restlichen 15 % waren unklar oder eine übersehene obere GI-Blutung.

Da die Blutungsquellen nach negativer ÖGD im mittleren GI-Trakt demnach häufiger sind als

im unteren, wäre die vorgezogene Kapselendoskopie ökonomischer als das bisherige Verfahren, da sie häufiger zur Einsparung einer Koloskopie führt, als sie selbst ungerechtfertigterweise durchgeführt wird.

Weiterhin kann die schneller erfolgte Diagnosestellung und damit korrekt eingeleitete Therapie Komplikationen vermeiden und Krankenhausverweildauern verkürzen; auch dies ist ökonomisch vorteilhaft.

Um eine tiefgehende Analyse zur Kosteneffektivität durchzuführen, sind zahlreiche weitere Parameter notwendig [Weinstein MC et al., 1977]. So müsste auf der einen Seite bekannt sein, ob sich die ältere und die neuere Vorgehensweise bezüglich der Lebensqualität unterscheiden, und dies insbesondere auch im Langzeitverlauf. Zum anderen müsste eine genaue Analyse aller direkten und indirekten Kosten für beide Fälle erfolgen. Dies ist im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht möglich.

Eine profunde gesundheitsökonomische Analyse könnte hier in Zukunft vielleicht für mehr Klarheit sorgen.

4.4 Schlussfolgerung

Patienten mit mittlerer GI-Blutung sind, verglichen mit anderen Lokalisationen, ausgeprägter vital bedroht. Eine rasche Feststellung dieser mittleren GI-Blutung als Grundlage für therapeutisches Eingreifen ist daher essenziell. Mittels vorgezogener Kapselendoskopie kann bisher vorhandene, nicht genutzte Wartezeit bis zur Koloskopie überbrückt werden, was die Diagnose bei genau den Patienten beschleunigt, die in höherem Ausmaß gefährdet sind.

Eine Vorselektion ist wesentlich. So kommen Patienten mit klar vorliegender oberer oder sehr wahrscheinlicher unterer GI-Blutung für das modifizierte Vorgehen nicht in Betracht, was die Wahrscheinlichkeit einer mittleren GI-Blutung in der verbleibenden Gruppe erhöht. Werden weiterhin Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Kapselretention ausgeschlossen, treten Komplikationen selten auf. Patienten, die nicht vital bedroht sind, bedürfen der vorgezogenen Kapselendoskopie zunächst nicht.

Bei der so vorselektierten Patientengruppe ist die umgehende Durchführung der Kapselendoskopie nach negativer ÖGD mit direkter retropylorischer Platzierung sinnvoll und im Regelfall technisch möglich. In 85 % der Fälle liefert die Kapselendoskopie einen Befund, der das nachfolgende therapeutische Verfahren korrekt leitet; in 55 % der Fälle wird eine mittlere GI-Blutung entdeckt, was im bisherigen Verfahren erst deutlich später erfolgt wäre.

Aufgrund begrenzter Fallzahl und einer fehlenden randomisierten Kontrollgruppe ist die Evidenzlage dieser Studie jedoch limitiert. Die vielversprechenden Ergebnisse dieser Fallserie sollten aber zu weiteren Untersuchungen auf diesem Feld führen.

5 Zusammenfassung

Akute Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt sind ein relativ häufiges Ereignis mit relevanter Letalität. Eine besondere Subgruppe stellen die Blutungen aus dem mittleren GI-Trakt dar, die zwar maximal 5 % der akuten GI-Blutungen verursachen, jedoch gefährlicher für den Patienten sind.

Im Falle einer akuten GI-Blutung wird nach notfallmedizinischer Versorgung eine ÖGD durchgeführt, da die Blutungsquelle meist im oberen GI-Trakt liegt. Liefert diese ein negatives Ergebnis, so folgte bisher die Koloskopie; bleibt auch diese negativ, handelt es sich um eine obskure GI-Blutung, die mittels Kapselendoskopie abgeklärt wird.

Um Zeit einzusparen erscheint es sinnvoll, die Kapselendoskopie nach Ausschluss einer oberen GI-Blutung schon vor der Koloskopie durchzuführen, in der Zeit, die ohnehin für deren Vorbereitung anfällt.

Die vorliegende Studie sollte zeigen, welche Ergebnisse eine derart vorgezogene Kapselendoskopie liefert und wie diese das therapeutische Vorgehen beeinflusst.

Dazu wurde eine prospektive Fallserie von 20 Patienten untersucht, die an einer schweren akuten GI-Blutung litten, bei denen eine obere GI-Blutung mittels ÖGD ausgeschlossen wurde und die keine klinischen Anzeichen für eine untere GI-Blutung aufwiesen. Sodann wurde das Kapselendoskop direkt nach negativer ÖGD per Gastroskop hinter dem Pylorus im Dünndarm platziert.

Es zeigte sich, dass die Kapselendoskopie nur in einem Fall technisch nicht möglich war, Komplikationen traten nicht auf. Eine Blutungsquelle wurde in 75 % (95%-KI: [51% ; 91%]) der Fälle detektiert, in insgesamt 70 % (95%-KI: [46% ; 88%]) handelte es sich um die korrekte Blutungsquelle. In 85 % (95%-KI: [62% ; 97%]) der Fälle führte der Befund der Kapselendoskopie zum korrekten therapeutischen Handeln. Bei 55 % (95%-KI: [32% , 77%]) der Patienten lag die Blutungsquelle im Dünndarm, sodass bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Befund deutlich frühzeitiger entdeckt werden konnte als im bisherigen Schema.

Somit erscheint die Durchführung der Kapselendoskopie nach negativer ÖGD bereits vor der Koloskopie in der vorselektierten Gruppe sinnvoll. Aufgrund der geringen Fallzahl und des Studiendesigns sollten jedoch weitere Untersuchungen der Thematik erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

1. **Almeida N**, Figueiredo P, Lopes S, Freire P, Lérias C, Gouveia H, Leitão MC. Urgent capsule endoscopy is useful in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc.* 21(**2009**) 87-92
2. **Angtuaco TL**, Reddy SK, Drapkin S, Harrell LE, Howden CW. The utility of urgent colonoscopy in the evaluation of acute lower gastrointestinal tract bleeding: a 2-year experience from a single center. *Am J Gastroenterol.* 96(**2001**) 1782-1785
3. **Apostolopoulos P**, Liatsos C, Gralnek IM, Kalantzis C, Giannakoulopoulou E, Alexandrakis G, Tsibouris P, Kalafatis E, Kalantzis N. Evaluation of capsule endoscopy in active, mild-to-moderate, overt, obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 66(**2007**) 1174-1181
4. **ASGE Standards of Practice Committee**, Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Fanelli RD, Friis C, Fukami N, Harrison ME, Ikenberry SO, Jain R, Jue T, Khan K, Maple JT, Strohmeyer L, Sharaf R, Dominitz JA. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 72(**2010**) 471-479
5. **ASGE Technology Committee**, Wang A, Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, Chauhan S, Gottlieb KT, Konda V, Maple JT, Murad F, Pfau PR, Pleskow DK, Siddiqui UD, Tokar JL, Rodriguez SA. Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 78(**2013**) 805-815
6. **Barkun AN**, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. *Ann Intern Med.* 152(**2010a**) 101-113
7. **Barkun AN**, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 72(**2010b**) 1138-1145
8. **Ben-Soussan E**, Savoye G, Antonietti M, Ramirez S, Ducrotté P, Lerebours E. Is a 2-liter PEG preparation useful before capsule endoscopy? *J Clin Gastroenterol.* 39(**2005**) 381-384
9. **Blatchford O**, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 356(**2000**) 1318-1321

10. **Brotz C**, Nandi N, Conn M, Daskalakis C, DiMarino M, Infantolino A, Katz L, Schroeder T, Kastenber D. A validation study of 3 grading systems to evaluate small-bowel cleansing for wireless capsule endoscopy: a quantitative index, a qualitative evaluation, and an overall adequacy assessment. *Gastrointest Endosc.* 69(2009) 262-270
11. **Carey EJ**, Leighton JA, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK, Post JK, Fleischer DE. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 102(2007) 89-95
12. **Casado Arroyo R**, Polo-Tomas M, Roncalés MP, Scheiman J, Lanás A. Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart.* 98(2012) 718-723
13. **Dai N**, Gubler C, Hengstler P, Meyenberger C, Bauerfeind P. Improved capsule endoscopy after bowel preparation. *Gastrointest Endosc.* 61(2005) 28-31
14. **Davila RE**, Rajan E, Adler DG, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Baron TH, Faigel DO. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 62(2005) 656-660
15. **Endo H**, Kondo Y, Inamori M, Ohya TR, Yanagawa T, Assayama M, Hisatomi K, Teratani T, Yoneda M, Nakjima A, Matsushashi N. Ingesting 500 ml of Polyethylene Glycol Solution During Capsule Endoscopy Improves the Image Quality and Completion Rate to the Cecum. *Dig Dis Sci.* 53(2008) 3201-3205
16. **Fireman Z**, Kopelman Y, Fish L, Sternberg A, Scapa E, Mahaina E. Effect of oral purgatives on gastric and small bowel transit time in capsule endoscopy. *Isr Med Assoc J.* 6(2004) 521-523
17. **Gerson L**, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol.* 110(2015) 1265-1287
18. **Glukhovskiy A**, Jacob H. The development and application of wireless capsule endoscopy. *Int J Med Robot Comput Assist Surg.* 1(2004) 114-123

19. **Gralnek IM**, Ching JY, Maza I, Wu JC, Rainer TH, Israelit S, Klein A, Chan FK, Ephrath H, Eliakim R, Peled R, Sung JJ. Capsule endoscopy in acute upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective cohort study. *Endoscopy*. 45(2013) 12-19

20. **Green BT**, Rockey DC, Portwood G, Tarnasky PR, Guarisco S, Branch MS, Leung J, Jowell P. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 100(2005) 2395-2402

21. **Hale MF**, Sidhu R, McAlindon ME. Capsule endoscopy: Current practice and future directions. *World J Gastroenterol*. 20(2014) 7752-7759

22. **Hartmann D**, Schmidt H, Bolz G, Schilling D, Kinzel F, Eickhoff A, Huschner W, Möller K, Jakobs R, Reitzig P, Weickert U, Gellert K, Schultz H, Guenther K, Hollerbuhl H, Schoenleben K, Schulz HJ, Riemann JF. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 61(2005) 826-832

23. **Hearnshaw SA**, Logan RF, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 60(2011) 1327-1335

24. **Höög CM**, Bark LÅ, Arkani J, Gorsetman J, Broström O, Sjöqvist U. Capsule retentions and incomplete capsule endoscopy examinations: an analysis of 2300 examinations. *Gastroenterol Res Pract*. 2012 518718

25. **Holden JP**, Dureja P, Pfau PR, Schwartz DC, Reichelderfer M, Judd RH, Danko I, Iyer LV, Gopal DV. Endoscopic placement of the small-bowel video capsule by using a capsule endoscope delivery device. *Gastrointest Endosc*. 65(2007) 842-847

26. **Holleran G**, Hall B, Hussey M, McNamara D. Small bowel angiodysplasia and novel disease associations: a cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 48(2013) 433-438

27. **Hreinsson JP**, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol*. 48(2013a) 439-447

28. **Hreinsson JP**, Gudmundsson S, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Lower gastrointestinal bleeding: incidence, etiology, and outcomes in a population-based setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 25(2013b) 37-43

29. **Iddan G**, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*.405 (2000) 417
30. **Ito T**, Ohata K, Ono A, Chiba H, Tsuji Y, Sato H, Matsuhashi N. Prospective controlled study on the effects of polyethylene glycol in capsule endoscopy. *World J Gastroenterol*. 18(2012) 1789-1792
31. **Kawamura T**, Yasuda K, Tanaka K, Uno K, Ueda M, Sanada K, Nakajima M. Clinical evaluation of a newly developed single-balloon enteroscope. *Gastrointest Endosc*.68(2008) 1112-1116
32. **Kerlin MP**, Tokar JL. Acute gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 159(2013) 793-794
33. **Ladas SD**, Triantafyllou K, Spada C, Riccioni ME, Rey JF, Niv Y, Delvaux M, de Franchis R, Costamagna G. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy*. 42(2010) 220–227
34. **Laine L**, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol*. 105(2010) 2636-2641
35. **Lanas A**, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 104(2009) 1633–1641
36. **Lecleire S**, Iwanicki-Caron I, Di-Fiore A, Elie C, Alhameedi R, Ramirez S, Hervé S, Ben-Soussan E, Ducrotté P, Antonietti M. Yield and impact of emergency capsule enteroscopy in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 44(2012) 337-342
37. **Leighton JA**, Goldstein J, Hirota W, Jacobson BC, Johanson JF, Mallery JS, Peterson K, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harbaugh J, Baron TH, Faigel DO. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 58(2003) 650-655
38. **Leung WK**, Ho SS, Suen BY, Lai LH, Yu S, Ng EK, Ng SS, Chiu PW, Sung JJ, Chan FK, Lau JY. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 107(2012) 1370-1376

39. **Liao Z**, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 71(2010) 280-286
40. **Longstreth GF**. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 92(1997) 419-424
41. **Manning-Dimmitt LL**, Dimmitt SG, Wilson GR. Diagnosis of gastrointestinal bleeding in adults. *Am Fam Physician.* 71(2005) 1339-1346
42. **Matei D**, Groza I, Furnea B, Puie L, Levi C, Chiru A, Cruciat C, Mester G, Vesa SC, Tantau M. Predictors of variceal or nonvariceal source of upper gastrointestinal bleeding. An etiology predictive score established and validated in a tertiary referral center. *J Gastrointest Liver Dis.* 22(2013) 379-384
43. **May A**. How to Approach the Small Bowel with Flexible Enteroscopy. *Gastroenterol Clin North Am.* 39(2010) 797-806
44. **Möschler O**, May A, Müller MK, Ell C. Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. *Endoscopy.* 43(2011) 484-489
45. **Okazaki H**, Fujiwara Y, Sugimori S, Nagami Y, Kameda N, Machida H, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Watanabe T, Oshitani N, Arakawa T. Prevalence of mid-gastrointestinal bleeding in patients with acute overt gastrointestinal bleeding: multi-center experience with 1,044 consecutive patients. *J Gastroenterol.* 44(2009) 550-555
46. **Orlandi M**, Inauen W. Die chronische gastrointestinale Blutung. *Ther Umschau.* 63(2006) 327-332
47. **Pennazio M**, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology.* 126(2004) 643-653
48. **Postgate AJ**, Burling D, Gupta A, Fitzpatrick A, Fraser C. Safety, reliability and limitations of the given patency capsule in patients at risk of capsule retention: a 3-year technical review. *Dig Dis Sci.* 53(2008) 2732-2738

49. **Prakash C**, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. *Gastrointest Endosc.* 58(2003) 330-335
50. **Raju GS**, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology.* 133(2007). 1697-1717
51. **Rockall TA**, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the UK. *BMJ.* 311(1995) 222-226
52. **Rockall TA**, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 38(1996) 316-321
53. **Rondonotti E**, Herrerias JM, Pennazio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, de Franchis R. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc.* 62(2005) 712-716
54. **Rubin M**, Hussain S, Shalomov A, Cortes R, Smith M, Kim S. Live view video capsule endoscopy enables risk stratification of patients with acute upper GI bleeding in the emergency room: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 56(2011) 786-791
55. **Saperas E**, Dot J, Videla S, Alvarez-Castells A, Perez-Lafuente M, Armengol JR, Malagelada JR. Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 102(2007) 731-737
56. **Sears DM**, Avots-Avotins A, Culp K, Gavin MW. Frequency and clinical outcome of capsule retention during capsule endoscopy for GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc.* 60(2004) 822-827
57. **Singepap AM**, Stanciu C, Trifan A. Capsule endoscopy: The road ahead. *World J Gastroenterol.* 22(2016) 369-378
58. **Singh A**, Marshall C, Chaudhuri B, Okoli C, Foley A, Person SD, Bhattacharya K, Cave DR. Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: implications from a retrospective study. *Gastrointest Endosc.* 77(2013) 761-766

59. **Smecuol E**, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H, Litwin N, Piazuolo E, Meddings JB, Bai JC, Lanan A. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 7(2009) 524-529
60. **Song HJ**, Moon JS, Do JH, Cha IH, Yang CH, Choi MG, Jeon YT, Kim HJ. Guidelines for Bowel Preparation before Video Capsule Endoscopy. *Clin Endosc.* 46(2013) 147-154
61. **Stanley AJ**, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study *BMJ* 356(2017) i6432
62. **Strate LL**. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 34(2005) 643-664
63. **Strate LL**. Nonsteroidal anti-inflammatory and antiplatelet drugs and risk of GI bleeding: don't forget the colon. *Gastrointest Endosc.* 80(2014) 1132-1134
64. **Sung JJ**, Tang RS, Ching JY, Rainer TH, Lau JY. Use of capsule endoscopy in the emergency department as a triage of patients with GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 84(2016) 907-913
65. **Teshima CW**, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PB. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 26(2011) 796-801
66. **Triester SL**, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 100(2005) 2407-2418
67. **Tripathi D**, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 64(2015) 1680-1704
68. **Weinstein MC**, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 31(1977) 716-721

69. **Yung DE**, Plevris JN, Koulaouzidis A. Short article: Aspiration of capsule endoscopes: a comprehensive review of the existing literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 29(2017) 428-434

7 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan von Delius für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit sowie die in allen Aspekten exzellente Koordination des gesamten Dissertationsvorhabens. Eine fachlich wie menschlich bessere Betreuung ist wahrlich nur schwer vorstellbar.

Gleichfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schlag für die immer reibungslose und hervorragende Zusammenarbeit bei allen drei Studienprojekten.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch Frau Dr. med. Manuela Götzberger für gute Beratung und wertvolle Empfehlungen.

Mein weiterer Dank gilt den zahlreichen in irgendeiner Art beteiligten Mitarbeitern am Klinikum rechts der Isar, besonders Herrn Dr. med. Simon Nennstiel und Herrn Dr. med. Veit Phillip.

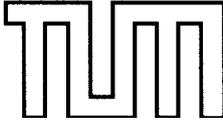
Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern; ohne sie wäre mir eine derartig gute Ausbildung nicht möglich gewesen.

Besten Dank auch an meine Freundin Madeleine für die treue Begleitung auf all meinen Wegen.

Anhang 1: Case Report Form

Case Report Form		
Notfall-Video-Kapselendoskopie bei schwerer GI-Blutung (NoKa-Studie)		
Subject No. __	Subject Initials __	Date of Birth __ . __ . __
Einschlußkriterien <input type="checkbox"/>	Ausschlußkriterien <input type="checkbox"/>	
Einverständniserklärung unterschrieben am __ . __ . __		
Größe: __ , __ m	Gewicht: __ kg	Geschlecht: m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> O
Aufnahmetag __ . __ . __ Uhr: __		
1. Zeichen der GI-Blutung: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O		
Hämatemesis <input type="checkbox"/> O	Teerstuhl <input type="checkbox"/> O	(dunkel)blutiger Stuhl <input type="checkbox"/> O hellrotes Blut im Stuhl <input type="checkbox"/> O
2.1. Hämodynamische Instabilität: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O (bei Aufnahme/Eintreffen NAW/RTW)		
Präsynkope <input type="checkbox"/> O	Synkope <input type="checkbox"/> O	HF __ /min (>110/min) RR __ / __ MAP: __ (<65)
2.2. Hb-Abfall ≥ 2 g/dl/d: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O oder EK-Bedarf von ≥ 2 /Tag: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O		
Hb bei Aufnahme: __ g/dl	Hb 1d vor Aufnahme: __ g/dl	EK-Bedarf bei Aufnahme __ /d
Anämie: normozytär <input type="checkbox"/> O mikrozytär <input type="checkbox"/> O makrozytär <input type="checkbox"/> O		
ÖGD am __ : __ : __ Uhrzeit: __ : __		
Blutungsquelle: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O Lokalisation: Ösophagus <input type="checkbox"/> O Magen <input type="checkbox"/> O Duodenum <input type="checkbox"/> O		
Varizen mit Blutungsstigmata <input type="checkbox"/> O Refluxösophagitis (Grad C od. D) <input type="checkbox"/> O Blut im Magen <input type="checkbox"/> O		
Mallory-Weiss-Riss <input type="checkbox"/> O Ulcus (Forrest I od. II) <input type="checkbox"/> O Angiodysplasien (mit Blutungsstigmata) <input type="checkbox"/> O		
Sonstige Blutungsquelle: _____		
Applikation der Kapsel am __ : __ : __ Uhrzeit: __ : __ (+ 0,5 l PEG-Lösung + 4-6 l)		
„live-view“ nach 30 min: Lokalisation: _____ Blut: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O		
„live-view“ nach 2 h: Lokalisation: _____ Blut: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O		
Aufzeichnungsstopp am __ : __ : __ Uhrzeit: __ : __ Lokalisation: _____		
Auswertung Kapselendoskopie:		
Aufzeichnungsdauer: __ h __ min __ s Kolonpassage: __ h __ min __ s		
Blutungsquelle: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O bei __ h __ min __ s Lokalisation: Dünndarm <input type="checkbox"/> O Kolon <input type="checkbox"/> O		
Vermutete Ursache: _____ Sauberkeit: gut <input type="checkbox"/> O mäßig <input type="checkbox"/> O schlecht <input type="checkbox"/> O		
Weiteres Procedere:		
Koloskopie <input type="checkbox"/> O Push-Enteroskopie <input type="checkbox"/> O Doppelballonenteroskopie <input type="checkbox"/> O Angiographie <input type="checkbox"/> O OP <input type="checkbox"/> O		
Blutungsursache: _____		
Verlauf:		
Hb nach 24h: __ g/dl	Hb nach 48h: __ g/dl	Hb nach 72h: __ g/d
EK-Bedarf: _____	EK-Bedarf: _____	EK-Bedarf: _____
Monitorüberwachung bis __ . __ . __ Uhr: __ Entlassung am __ . __ . __ Uhr: __		
Entlassdiagnose: _____		
Zusammenfassung:		
Blutungsquellendetektion durch Kapselendoskopie: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> O		
Zeitdauer bis zur Detektion (in h): _____		
Zeitdauer der Monitorpflichtigkeit (in h): _____		
Transfusionsbedarf (Anzahl der EKs): _____		
Krankenhausverweildauer (in d): _____		

Anhang 2: Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung



II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
des Klinikums rechts der Isar



Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Briefanschrift: 81664 München
Telefon: (089) 41 40-2251
Telefax: (089) 41 40-4968

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

nachstehend werden Sie über eine mögliche Teilnahme an folgender wissenschaftlicher Studie informiert:

“Notfall-Video-Kapsel-Endoskopie bei schwerer GI-Blutung”

Studienleiter:

Dr. med. Christoph Schlag
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Ihre Entscheidung über die Teilnahme an dieser Studie hängt davon ab, ob Sie ausreichend über die Studieninhalte und die möglichen Risiken aufgeklärt wurden. Diese nachfolgende Information soll Ihnen das Verständnis für die Studie erleichtern. Sie können selbstverständlich jederzeit weitere Fragen an Ihren behandelnden Arzt richten.

Hintergrund der Studie:

Bei Ihnen besteht der hochgradige Verdacht auf eine schwere Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt. Es gilt nun, die genaue Blutungsquelle möglichst schnell zu lokalisieren und einer geeigneten Therapie zuzuführen. Beides gelingt in der Regel durch Spiegelungen des Magen-Darm-Trakts. Durch eine „Magenspiegelung“ lässt sich der obere Anteil des Magen-Darm-Trakts, d.h. Speiseröhre, Magen und Zwölffingerdarm beurteilen, durch eine „Dickdarmspiegelung“ der untere Anteil, d.h. der Enddarm, Dickdarm und evtl. letzter Abschnitt des Dünndarms.

Der größte Teil des Dünndarms (= mittlerer Magen-Darm-Trakt) kann durch diese beiden Untersuchungen jedoch nicht eingesehen werden. Für dessen Beurteilung hat sich in den letzten Jahren die Videokapselendoskopie etabliert. Hierbei handelt es sich um eine 11 x 26 mm große Kapsel mit darin integrierter Kamera, welche auf natürlichem Wege den Verdauungstrakt passiert und dabei ununterbrochen Einzelbilder anfertigt. Diese Bilder werden über Klebeelektroden auf einen Recorder (Speicher) übertragen, der an einem Gürtel um die Hüfte angebracht ist. Die gespeicherten Bilder können dann nach der Untersuchung über einen Monitor als Film betrachtet und ausgewertet werden. Den wichtigsten Stellenwert besitzt die Kapselendoskopie bisher zur weiteren Abklärung einer vermuteten chronischen (=langsamen und lang andauernden) Blutung aus dem Dünndarm, bei der sie bereits standardmäßig eingesetzt wird.

In der aktuellen Studie soll nun der Einsatz einer „Notfall-Kapselendoskopie“ bei akuter schwerer Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt, welche bei Ihnen vermutet wird, untersucht werden.

Da bei einer Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt die häufigsten Blutungsquellen im oberen Bereich (= Speiseröhre, Magen, Zwölffingerdarm) liegen, sollte bei Ihnen zunächst studienunabhängig eine „Magenspiegelung“ durchgeführt werden, um eine solche mögliche Blutungsquelle schnell zu erkennen und therapieren zu können.

Falls sich bei der „Magenspiegelung“ jedoch keine Ursache für Ihren Blutverlust findet, wären weitere Untersuchungen zur Blutungsquellensuche notwendig. Der bisherige Standard wäre zunächst die Durchführung einer „Dickarmspiegelung“. Diese bedarf jedoch einer gewissen Vorbereitungszeit, da der Darm zunächst mittels Abführlösung von Stuhl und Blutresten gesäubert werden muss, um eine ausreichende Untersuchungsqualität zu gewährleisten.

Im Falle einer Teilnahme an dieser Studie würden wir bei Ihnen nach Ausschluss einer Blutung aus dem oberen Bereich mittels „Magenspiegelung“ zunächst eine „Kapselendoskopie“ durchführen. Hierfür würden wir noch während der „Magenspiegelung“ am Ende der Untersuchung 0,5 Liter einer Abführlösung in den Zwölffingerdarm verabreichen und dann über eine spezielle endoskopische Einführhilfe die Videokapsel in den Zwölffingerdarm einbringen. Für die gesamte Dauer der „Magenspiegelung“ bekommen Sie standardmäßig eine „Schlafspritze“ verabreicht.

Die Videokapsel würde dann in der oben beschriebenen Art und Weise Ihren Darm passieren und dabei ununterbrochen Bilder anfertigen. Mittels einer „live-viewer“ (=Echtzeitseher)-Funktion des Kapselrekorders würde die Lokalisation der Kapsel zu festgelegten Zeitpunkten, nämlich nach 30 Minuten und nach 2 Stunden bestimmt werden. Frühestens nachdem die Kapsel den Dickdarm erreicht hat, bzw. nachdem Sie die Kapsel wieder mit dem Stuhl ausgeschieden haben, würde die Aufzeichnung gestoppt und die aufgezeichneten Bilder sofort analysiert werden.

Auch im Falle einer Studienteilnahme würden bei Ihnen standardmäßig die notwendigen Vorbereitungen für eine „Dickarmspiegelung“ durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass Sie zur kompletten Darmreinigung weitere 4-6 l einer Abführlösung trinken müssen, bzw. falls dieses nicht möglich ist, über eine Magensonde verabreicht bekommen.

Sollte bei Ihnen die Kapselendoskopie die Blutungsquelle im mittleren Magen-Darm-Trakt (=Dünndarm) zeigen, so würden wir unmittelbar eine geeignete therapeutische Maßnahme einleiten (z.B. Doppelballonenteroskopie). Eine Dickarmspiegelung würden wir nur bei weiterhin bestehendem Verdacht auf eine untere Magen-Darm-Trakt-Blutung durchführen.

Durchführung der Studie:

Ihr behandelnder Arzt wird im Rahmen einer Routineuntersuchung nach festgelegten Kriterien beurteilen, ob die Studie bei Ihnen durchgeführt werden kann. Zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden Sie über Ihre Teilnahme an der Studie. Fällt die Entscheidung positiv aus, werden Sie nach Unterschreiben der Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen.

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine Kosten.

Freiwillige Teilnahme:

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können die Teilnahme an der Studie ablehnen oder zu jedem beliebigen Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen von Ihrer Zusage zur Teilnahme zurücktreten. Dadurch entstehen Ihnen keine Nachteile und Ihre Entscheidung hat keinen Einfluss auf Ihre nachfolgende medizinische Betreuung.

Datenverarbeitung und Datenschutz:

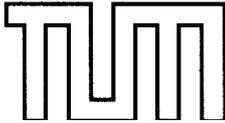
Alle Personen, von denen Sie im Rahmen dieser klinischen Prüfung betreut werden, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz. Die während der Studie von Ihnen erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt und ohne Angabe Ihres Namens zur Auswertung und Veröffentlichung von Studienergebnissen verwendet.

Zur Überprüfung der Richtigkeit dieser anonymisierten Daten kann ein Abgleich mit Ihrer Krankenakte erforderlich sein. Nur Angehörige von in- und/oder ausländischen Behörden oder der zuständigen Ethikkommission dürfen diese Überprüfung vornehmen. Alle diese Personen sind verpflichtet, Ihre Daten vertraulich zu behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen haben oder Unklarheiten auftreten, wird Herr/Frau

Dr.Tel. Sie jederzeit gerne und ausführlich informieren.

Sie erhalten eine Ausfertigung dieser Patienteninformation/Einverständniserklärung für Ihre Unterlagen. Bitte lesen Sie die Patienteninformation aufmerksam durch und unterschreiben Sie erst dann die nachfolgende Erklärung.



II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
des Klinikums rechts der Isar

Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Briefanschrift: 81664 München
Telefon: (089) 41 40-2251
Telefax: (089) 41 40-4968

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie:

“Notfall-Video-Kapsel-Endoskopie bei schwerer GI-Blutung”

Nummer der/des Patientin/Patienten:

Name der/des Patientin/Patienten: Geb.-Datum:

Ich bin durch den/die Arzt/Ärztin, Herrn/Frau Dr. med. am..... über Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt und eingehend über die bekannten oder zu erwartenden Risiken informiert worden. Ich hatte Gelegenheit, dem Studienarzt Fragen zu stellen und habe zufriedenstellende Antworten erhalten. Ich habe verstanden, dass ich den Studienarzt bei weiteren Fragen jederzeit erneut ansprechen kann. Mir wurde genügend Zeit für die Entscheidung über die Teilnahme an der Studie eingeräumt.

Mit der Teilnahme an der klinischen Studie erkläre ich mich einverstanden, behalte mir jedoch vor, jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass mir daraus Nachteile entstehen, aus der Prüfung auszusteigen. Ich wurde informiert, dass alle Personen, von denen ich im Rahmen dieser klinischen Prüfung betreut werden, der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz unterliegen. Die während der Studie von mir erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt und ohne Angabe meines Namens zur Auswertung und Veröffentlichung von Studienergebnissen verwendet. Zur Überprüfung der Richtigkeit dieser anonymisierten Daten kann ein Abgleich mit meiner Krankenakte erforderlich sein. Nur Angehörige von in- und/oder ausländischen Behörden oder der zuständigen Ethikkommission dürfen diese Überprüfung vornehmen. Alle diese Personen sind verpflichtet, meine Daten vertraulich zu behandeln.

Jeweils ein Exemplar der Patienteninformation und der Einverständniserklärung sind mir ausgehändigt worden. Ich habe beide sorgfältig gelesen und inhaltlich verstanden.

..... Datum der Unterschrift
Unterschrift der/des Patientin/Patienten
bzw. des gesetzlichen Vertreters

Ich bestätige, dass ich obengenannte(n) Patientin/(en), die/der ihr/sein Einverständnis für die Teilnahme gegeben hat, bezüglich Zweck, Nutzen, Art und Risiken der Studie aufgeklärt habe.

..... Datum der Unterschrift
Unterschrift des aufklärenden Arztes