

Diplomarbeit

Effektivität von Octreotid bei Blutungen durch Angiodysplasien des Dünndarms

eingereicht von

Andrea Schachner

Mat.Nr.: 0311336

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

der Univ. Klinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer

Graz, Juli 2009

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Juli 2009

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Jedoch möchte die Verfasserin ausdrücklich festhalten, dass die bei Personen verwendete maskuline Form für beide Geschlechter zu verstehen ist.

I. Danksagungen

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben und mir zur Seite standen.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Christoph Högenauer, Professor an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin, der mich beim Schreiben angeleitet und unterstützt und immer Zeit für meine Anliegen gefunden hat.

Ein herzlicher Dank gilt Frau OA Dr. Karin Amrein für ihre bedeutende Hilfe bei der Erhebung meiner Daten.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Univ.-Doz. Dr. Cord Langner, der mich bei der Wahl meines Diplomarbeitsthemas beraten und mir den Kontakt zu meinem Betreuer vermittelt hat.

Ein Dankeschön an die Patientin Frau H.M., welche mir erlaubte sie während der Kapselendoskopie-Untersuchung zu fotografieren und die Bilder für meine Arbeit zu verwenden.

Besonders dankbar bin ich meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir in jeglicher Hinsicht immerzu Rückhalt und Unterstützung gaben.

Weiters möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mir während der Studienzeit zur Seite standen und diesen Abschnitt meines Lebens zu einem besonderen machten.

II. Zusammenfassung

Hintergrund: Transfusionspflichtige Dünndarmblutungen stellen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Die Abklärung dieser Blutungen erfolgt zumeist mittels Kapselendoskopie. Als häufigste Ursache von Dünndarmblutungen werden Angiodysplasien angesehen, welche bei diffuser Verteilung endoskopisch oder chirurgisch häufig nur unzureichend therapiert werden können. Medikamentöse Therapieversuche mit Östrogenen oder β -Blockern waren ineffektiv. Vielversprechend sind jedoch Ergebnisse von Fallberichten und kleinen Studien, welche die Therapie mit Octreotid und Thalidomid untersuchten.

Ziel: Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität von Octreotid und Thalidomid in der Therapie der gastrointestinalen Blutung durch Dünndarmangiodysplasien zu evaluieren.

Material und Methoden: Eine retrospektive Datenanalyse von insgesamt 230 Kapselendoskopien der Universitätsklinik Graz in den Jahren 2003-2008 wurde durchgeführt. Bei jenen Patienten mit der Diagnose Gefäßmalformation und einer medikamentösen Therapie mit Octreotid oder Thalidomid wurde die Effektivität der Behandlung anhand des Erythrozytenkonzentrat-Verbrauchs beurteilt.

Ergebnisse: Von 73 Patienten mit der Diagnose Gefäßmalformation in der Kapselendoskopie erhielten 12 eine medikamentöse Therapie. 9 Patienten wurden mit Octreotid, einer mit Thalidomid und 2 Patienten mit beiden Medikamenten behandelt. Bei 10 Patienten (83%) kam es unter dieser Therapie zu einem Rückgang des Erythrozytenkonzentrat-Verbrauchs. Unter Octreotid wurde ein durchschnittlicher Minderverbrauch an Blutkonserven um 81%, unter Thalidomid um 97% festgestellt. Die gleichzeitige Gabe beider Substanzen bei einem Patienten reduzierte den Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch um 50%. Die Hämoglobinwerte unter Octreotid stiegen durchschnittlichen um 20% und unter Thalidomid um 11% an. **Schlussfolgerung:** Sowohl mit Octreotid als auch mit Thalidomid können Rezidivblutungen aus Dünndarmangiodysplasien bei der Mehrzahl an Patienten reduziert und der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch gesenkt werden. Diese medikamentöse Therapie ist eine Option für Patienten mit endoskopisch nicht therapierbaren Dünndarmangiodysplasien.

Background: Small bowel bleeding with the need for blood transfusions represent a clinical challenge in diagnosis and therapy. The clarification of obscure gastrointestinal bleeding is mostly carried out by capsule endoscopy. The most frequent cause for small bowel bleeding deemed to be angiodysplasia, which are difficult to treat by endoscopic or surgical methods, particularly in patients with diffuse dissemination. Medicamentous attempts for the treatment with estrogens or beta-blockers have been ineffective. However, the findings of publicated case-reports and small studies show a great promise for the therapy with octreotide as well as with thalidomide.

Aim: Aim of this study was to evaluate the efficacy of octreotide and thalidomide in the therapy of gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the small bowel.

Methods: A retrospective data analysis of 230 wireless capsule endoscopies on the University Hospital of Graz from 2003 to 2008 was carried out. In those patients with the diagnosis vascular malformation and medicamentous therapy with octreotide or thalidomide the efficacy of the treatment was evaluated by means of the transfusional requirement.

Results: 12 of 73 patients with the diagnosis vascular malformation administered medicamentous therapy. 9 Patients were treated with octreotide, one with thalidomide and two patients with both drugs. In 10 patients (83%) a decrease in transfusional requirement was registered. We observed an average under-consumption of blood preservation of 81% under octreotide and of 97% under thalidomide. The simultaneous administration of the drug in one patient decreased blood transfusion by 50%. Haemoglobin-levels in all patients increased on average about 20% under octreotide and about 11% under thalidomide.

Conclusion: Octreotide as well as thalidomide have the ability to avoid recurrent small bowel bleeding in most patients and to reduce the average transfusional requirement. This medicamentous therapy is an option for patients with endoscopic untreatable small bowel angiodysplasia.

IV. Inhaltsverzeichnis

I. Danksagungen.....	3
II. Zusammenfassung.....	4
III. Abstract.....	5
IV. Inhaltsverzeichnis.....	6
V. Glossar und Abkürzungen.....	8
VI. Abbildungsverzeichnis.....	10
VII. Tabellenverzeichnis.....	13
1. Einleitung.....	15
1.1 Unklare gastrointestinale Blutung.....	15
1.1.1 Definition.....	15
1.1.2 Ursachen.....	16
1.1.3 Evaluation und Diagnostik.....	19
1.1.4 Therapieoptionen.....	22
1.1.4.1 endoskopisch.....	22
1.1.4.2 angiographisch.....	22
1.1.4.3 chirurgisch.....	22
1.1.4.4 medikamentös.....	23
1.1.4.5 supportive Therapie.....	25
1.2 Kapselendoskopie.....	26
1.2.1 Geschichte der Entwicklung.....	26
1.2.2 Technischer Aufbau und Funktion der Kapsel.....	28
1.2.3 Durchführung der Untersuchung.....	30
1.2.4 Lesen und Interpretieren der Bilder.....	32
1.2.5 Indikationen.....	34
1.2.6 Komplikationen und Kontraindikationen.....	37
1.3 Octreotid.....	39
1.3.1 Substanz.....	39
1.3.2 Wirkung.....	40
1.3.3 Nebenwirkungen.....	40
1.3.4 Indikationen.....	41
1.3.5 Kontraindikationen.....	41
1.3.6 Darreichungsformen und Verabreichung.....	42
1.4 Thalidomid.....	43
1.4.1 Substanz.....	43
1.4.2 Wirkung.....	44
1.4.3 Nebenwirkungen.....	44
1.4.4 Indikationen.....	45
1.4.5 Kontraindikationen.....	45

2. Material und Methoden.....	46
3. Ergebnisse – Resultate	48
3.1 Kapselergebnisse.....	48
3.2 Gefäßmissbildungen.....	56
3.3 Therapie mit Octreotid und Thalidomid.....	60
3.3.1 Patient 1: EJ, männlich, 58a.....	61
3.3.2 Patient 2: FE, männlich, 76 a	64
3.3.3 Patient 3: GR, männlich, 87a.....	67
3.3.4 Patient 4: GR, männlich, 77a.....	71
3.3.5 Patient 5: HG, männlich, 70a.....	74
3.3.6 Patient 6: KF, männlich, 58a.....	77
3.3.7 Patient 7: PW, männlich, 69a.....	80
3.3.8 Patient 8: RA, weiblich, 86a	83
3.3.9 Patient 9: SH, männlich, 64a	86
3.3.10 Patient 10: SF, männlich, 70a	89
3.3.11 Patient 11: VF, männlich, 82a	92
3.3.12 Patient 12: WC, weiblich, 69a.....	95
3.4 Wirksamkeit der Therapie mit Octreotid und/oder Thalidomid.....	98
4. Diskussion	106
4.1 Kapselergebnisse.....	106
4.2 Medikamentöse Therapie der Gefäßmalformationen.....	110
5. Literaturverzeichnis.....	114
Curriculum vitae.....	124

V. Glossar und Abkürzungen

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AKE	Aortenklappenersatz
APC	Argonplasmakoagulation
ASIC	application specific integrated circuit
AVM	arteriovenöse Malformation
BB	Blutbild
CA	Karzinom
CCD	charge-coupled device
CMOS	complementary metal-oxide silicone
CMP	Cardiomyopathie
CT	Computertomographie
DBE	Doppelballonenteroskopie
EGF	endothelial growth factor
EK	Erythrozytenkonzentrat
FAP	familiäre adenomatöse Polypose
FGF	fibroblast growth factor
GAVE	gastrale antrale venöse Ektasie
GI	Gastrointestinal-
Hb	Hämoglobin
HNPCC	hereditäres non-polypöses Colonkarzinom
ICH	intracerebrales Hämatom
IGF	insuline-like growth factor
IOE	intraoperative Endoskopie
KHK	koronare Herzkrankheit
LAR	long-acting release
LED	light-emitting diode
MCI	Myokardinfarkt

MINS	Mitralinsuffizienz
MKE	Mitralklappenersatz
MR(T)	Magnetresonanztomographie
N.	Neoplasie
NINS	Niereninsuffizienz
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OAK	orale Antikoagulation
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PE	Push-Enteroskopie
PHG	portal hypertensive Gastropathie
PJS	Peutz-Jeghers Syndrom
PTCA	perkutane transluminale Coronarangiographie
TGF	transforming growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VCE	Videokapselendoskopie
VEGF	vascular endothelial growth factor
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie

VI. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	aktive Blutung.....	15
Abbildung 2:	Angiodysplasie.....	17
Abbildung 3:	Entstehung einer Gefäßmissbildung. ⁽⁸⁾	18
Abbildung 4:	AVM des Dünndarms.....	19
Abbildung 5:	AVM des Dünndarms.....	19
Abbildung 6:	Algorithmus für Diagnostik und Management der unklaren GI-Blutung ⁽⁶⁾ ...	21
Abbildung 7:	Gefäßmalformation vor und nach Koagulation.....	22
Abbildung 8:	Schema der M2A®-Kapsel ⁽³¹⁾	28
Abbildung 9:	Pillcam SB-Kapsel.....	29
Abbildung 10:	auf die Bauchdecke geklebte Sensoren	30
Abbildung 11:	Anordnung der Sensoren	30
Abbildung 12:	Schlucken der Kapsel	31
Abbildung 13:	Arbeitsstation	32
Abbildung 14:	Angiodysplasien (oben) und AVM (unten) in der Kapselendoskopie	33
Abbildung 15:	Strukturformel von Octreotid ⁽⁶⁹⁾	39
Abbildung 16:	biochemische Struktur von Thalidomid ⁽⁸²⁾	43
Abbildung 17:	Anzahl der Untersuchungen pro Jahr.....	48
Abbildung 18:	Geschlechterverteilung aller VCE von 2003-2008	48
Abbildung 19:	Altersverteilung aller VCE.....	49
Abbildung 20:	Indikationen zur VCE	50
Abbildung 21:	Dünndarmpassage	51
Abbildung 22:	Ausscheidungsdauer der Kapsel.....	51
Abbildung 23:	Hauptdiagnosen im Dünndarm	53
Abbildung 24:	Hauptdiagnosen außerhalb des Dünndarms	54
Abbildung 25:	Anteil der Diagnose AVM an allen VCE bezogen auf das Jahr	56
Abbildung 26:	Geschlechterverteilung aller Patienten mit der Diagnose AVM	56
Abbildung 27:	Altersverteilung der Patienten mit der Diagnose AVM	57
Abbildung 28:	Indikationen zur VCE bei AVM-Patienten	58
Abbildung 29:	verschiedene Therapien der arteriovenösen Malformationen	59
Abbildung 30:	Geschlechterverteilung der Octreotid/Thalidomid- Patienten	60

Abbildung 31:	Altersverteilung der Octreotid/Thalidomid- Patienten	60
Abbildung 32:	Pat. 1, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie	62
Abbildung 33:	Pat. 1, Hb-Werte	63
Abbildung 34:	Pat. 1, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen auf die Therapie mit Octreotid	63
Abbildung 35:	Pat. 2, durchschnittliche EK-Verbrauch pro Monat bezogen auf die Therapie.....	65
Abbildung 36:	Pat. 2, Hb-Werte	65
Abbildung 37:	Pat. 2, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen auf die Therapie mit Octreotid	66
Abbildung 38:	Pat. 3, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat bezogen auf die Therapie.....	68
Abbildung 39:	Pat. 3, einzelne Therapiezeiträume bezogen auf den EK-Verbrauch	69
Abbildung 40:	Pat. 3, Hb-Werte	69
Abbildung 41:	Pat. 3, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen auf die Therapie mit Octreotid und Thalidomid	70
Abbildung 42:	Pat. 4, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie	72
Abbildung 43:	Pat. 4, Hb-Werte	72
Abbildung 44:	Pat. 4, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid.....	73
Abbildung 45:	Pat. 5, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie	75
Abbildung 46:	Pat. 5, Hb-Werte	75
Abbildung 47:	Pat. 5, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Thalidomid	76
Abbildung 48:	Pat.6, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie	78
Abbildung 49:	Pat. 6, Hb-Werte	78
Abbildung 50:	Pat.6, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid.....	79
Abbildung 51:	Pat.7, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie	81
Abbildung 52:	Pat.7, Hb-Werte	81
Abbildung 53:	Patient 7, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid	82
Abbildung 54:	Pat.8, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	84
Abbildung 55:	Pat.8, Hb-Werte	84
Abbildung 56:	Pat. 8, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid.....	85
Abbildung 57:	Pat. 9, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	87

Abbildung 58:	Pat. 9, Hb-Werte	87
Abbildung 59:	Pat. 9, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid.....	88
Abbildung 60:	Pat. 10, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	90
Abbildung 61:	Pat. 10, Hb-Werte	90
Abbildung 62:	Pat. 10, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid.....	91
Abbildung 63:	Pat. 11, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	93
Abbildung 64:	Pat. 11, Hb-Werte	93
Abbildung 65:	Pat. 11, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid.....	94
Abbildung 66:	Pat. 12, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	96
Abbildung 67:	Pat. 12, Hb-Werte	96
Abbildung 68:	Pat. 12, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid.....	97
Abbildung 69:	durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat vor und unter Therapie bei Patienten, welche mit Octreotid behandelt wurden (Vergleichszeiträume)....	99
Abbildung 70:	durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat vor und unter Therapie bei Patienten, welche mit Thalidomid und mit der Kombination aus Octreotid und Thalidomid behandelt wurden (Vergleichszeiträume)	100
Abbildung 71:	durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat vor und unter Therapie bei Patienten, welche mit Octreotid behandelt wurden (Gesamtzeiträume).....	101
Abbildung 72:	durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat vor und unter Therapie bei Patienten, welche mit Thalidomid und mit der Kombination aus Octreotid und Thalidomid behandelt wurden (Gesamtzeiträume).....	101
Abbildung 73:	durchschnittlicher Hb-Verlauf pro Monat unter und nach/ohne Therapie bei Patienten, welche mit Octreotid behandelt wurden (Vergleichszeiträume)..	102
Abbildung 74:	durchschnittlicher Hb-Verlauf pro Monat unter und nach/ohne Therapie bei Patienten, welche mit Thalidomid und mit der Kombination aus Octreotid und Thalidomid behandelt wurden (Vergleichszeiträume)	102
Abbildung 75:	durchschnittlicher Hb-Verlauf ohne, unter und nach Therapie mit Octreotid...	104
Abbildung 76:	durchschnittlicher Hb-Verlauf ohne, unter und nach Therapie mit Thalidomid beziehungsweise der Kombination aus Octreotid und Thalidomid	104

VII. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufige Ursachen unklarer gastrointestinaler Blutungen.....	17
Tabelle 2:	Indikationen zur medikamentösen Therapie bei unklarer GI-Blutung.....	23
Tabelle 3:	Kontraindikationen der VCE.....	38
Tabelle 4:	Nebenwirkungen aus klinischen Studien	40
Tabelle 5:	Anzahl der Untersuchungen, Geschlechterverteilung.....	49
Tabelle 6:	Indikationen zur VCE.....	50
Tabelle 7:	Limitationen und Komplikationen bei der VCE	52
Tabelle 8:	Hauptdiagnosen im Dünndarm	53
Tabelle 9:	Hauptdiagnosen außerhalb des Dünndarms	54
Tabelle 10:	Nebendiagnosen	54
Tabelle 11:	Mehrmalige Untersuchungen	55
Tabelle 12:	Patient 1, Zusammenfassung.....	61
Tabelle 13:	Pat. 1, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	61
Tabelle 14:	Patient 2, Zusammenfassung.....	64
Tabelle 15:	Pat. 2, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	64
Tabelle 16:	Patient 3, Zusammenfassung.....	67
Tabelle 17:	Pat. 3, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat - Gesamtübersicht.....	67
Tabelle 18:	Pat.3, einzelne Therapiezeiträume bezogen auf den EK-Verbrauch.....	68
Tabelle 19:	Pat. 3, Zwischenzeiträume bezogen auf den EK-Verbrauch.....	69
Tabelle 20:	Patient 4, Zusammenfassung.....	71
Tabelle 21:	Pat. 4, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	71
Tabelle 22:	Patient 5, Zusammenfassung.....	74
Tabelle 23:	durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat.....	74
Tabelle 24:	Patient 6, Zusammenfassung.....	77
Tabelle 25:	Pat. 6, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	77
Tabelle 26:	Patient 7, Zusammenfassung.....	80
Tabelle 27:	Pat.7, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	81
Tabelle 28:	Patient 8, Zusammenfassung.....	83
Tabelle 29:	Pat. 8, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	83
Tabelle 30:	Patient 9, Zusammenfassung.....	86

Tabelle 31:	Pat. 9, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	86
Tabelle 32:	Patient 10, Zusammenfassung.....	89
Tabelle 33:	Pat. 10, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	89
Tabelle 34:	Patient 11, Zusammenfassung.....	92
Tabelle 35:	Pat. 11, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	92
Tabelle 36:	Patient 12, Zusammenfassung.....	95
Tabelle 37:	Pat. 12, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat	95
Tabelle 38:	Therapie mit Octreotid (Vergleichszeiträume)	98
Tabelle 39:	Therapie mit Thalidomid (Vergleichszeiträume).....	98
Tabelle 40:	Therapie mit der Kombination Thalidomid + Octreotid (Vergleichszeiträume)..	99
Tabelle 41:	durchschnittlicher Hb-Verlauf vor, unter und nach/ohne Therapie.....	103

1.1 Unklare gastrointestinale Blutung

1.1.1 Definition

Die unklare gastrointestinale Blutung ist definiert als wiederkehrende oder persistierende Blutung, ohne Anhaltspunkt einer erkennbaren Ursache in der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), der Ileocoloskopie und der radiologischen Evaluation des Dünndarms.⁽¹⁾ Sie kann unterteilt werden in die unklar-offene und die unklar-okkulte Blutung, je nachdem, ob der Patient Blutungssymptome, wie Melaena oder Hämatochezie, zeigt, oder eine Eisenmangelanämie beziehungsweise einen positiven Hämoccult aufweist.^(2,3)

Als schwerwiegend wird die unklare gastrointestinale Blutung dann beurteilt, wenn sie sich als offen (*Abbildung 1*) mit Melaena, Hämatochezie oder Hämatemesis präsentiert, wiederkehrende Blutungsepisoden auftreten, Bluttransfusionen benötigt werden oder ein stationärer Aufenthalt im Krankenhaus notwendig ist.⁽⁴⁾

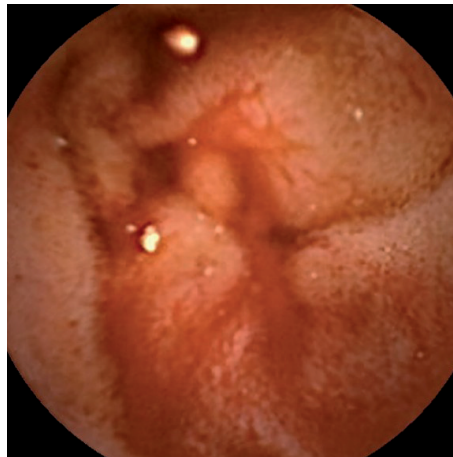


Abbildung 1: aktive Blutung

Von allen gastrointestinalen Blutungen haben 5% eine unklare Ursache.⁽⁵⁾

Seit Einführung der Kapselendoskopie und der Ballonenteroskopie kann die gastrointestinale Blutung nun in drei Kategorien unterteilt werden: die obere, die mittlere und die untere gastrointestinale Blutung.

Unter einer oberen GI-Blutung versteht man alle Blutungen oral der Ampulla Vateri, welche in der Reichweite der Ösophagogastroduodensoskopie liegen. Die mittlere GI-Blutung betrifft alle Blutungen zwischen der Ampulla Vateri und der Valva ileocecalis, welche mittels Kapselendoskopie oder Ballonenteroskopie entdeckt werden können und die untere GI-Blutung schließt alle Blutungen aus dem Colon mit ein, welche coloskopisch diagnostiziert werden.⁽¹⁾

Die Diagnose unklare GI-Blutung kann auch darauf zurückzuführen sein, dass Läsionen bei den initialen Untersuchungen übersehen worden sind. Gründe dafür können zum Beispiel sein, dass die Läsion nur intermittierend oder wenig blutet, oder Hypovolämie und Anämie die Entdeckung erschweren.⁽⁶⁾

1.1.2 Ursachen

Ursachen der unklaren GI-Blutung können sämtliche Läsionen von der Mundhöhle bis zum Anus sein. Die häufigsten sind in *Tabelle 1* aufgelistet.⁽³⁾

Die Inzidenz der verschiedenen Ursachen ist alterabhängig.

Bei Patienten unter 40 Jahren sind Dünndarntumore, Morbus Crohn, Meckel-Divertikel, Polyposesyndrome und Dieulafoy-Läsionen hauptverantwortlich für die Blutung. Bei Patienten über 40 Jahren sind vaskuläre Läsionen wie Angiodysplasien, gastrale antrale venöse Ektasien (GAVE) und medikamentös induzierte Verletzungen der Mukosa überwiegende Ursache für den Blutverlust.^(1,7)

<p>Magen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cameron-Erosionen/Ulzera ▶ Dieulafoy-Läsionen ▶ Angiodysplasien ▶ Gastrale antrale venöse Ektasie (GAVE) ▶ portal hypertensive Gastropathie (PHG) 	<p>Ösophagus</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ösophagitis
<p>Dünndarm</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Angiodysplasien ▶ primäre Neoplasien (Leiomyom, Leiomyosarkom, Karzinoid) ▶ Metastasen (Lungen-CA, Mamma-CA, Nirenzell-CA, Melanom) ▶ Polypose Syndrome ▶ Meckel-Divertikel ▶ medikamentös induzierte Mukosaläsionen (NSAR, KCl) ▶ Morbus Crohn ▶ portal hypertensive Enteropathie 	<p>Kolon</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Angiodysplasien ▶ portal hypertensive Kolopathie
	<p>Duodenum</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Neoplasien ▶ aortoenterische Fistel ▶ Hämosuccus pancreaticus ▶ Hämobilie
	<p>Andere</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Amyloidose ▶ Morbus Osler ▶ Blue-Rubber-Bleb-Nävus Syndrom ▶ Ehlers Danlos Syndrom ▶ Radiatio

Tabelle 1: Häufige Ursachen unklarer gastrointestinaler Blutungen

Gefäßmissbildungen

Eine sehr häufige Ursache für gastrointestinale Blutungen sind Gefäßmissbildungen. Sie können einzeln oder multipel auftreten, benigne oder maligne, isoliert oder Teil eines Syndroms oder einer systemischen Funktionsstörung sein.⁽⁸⁾

Die zahlreichste vaskuläre Missbildung ist die Angioektasie oder auch Angiodysplasie genannt. (Abb. 2) Sie ist wahrscheinlich die häufigste Ursache für die wiederkehrende oder chronische untere gastrointestinale Blutung bei Patienten über 60 Jahren, entsteht im Laufe des Alterns und kommt bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor.

Loco typico für die Angioektasien ist das Coecum und das Colon ascendens, jedoch kommen sie auch im Dünndarm vor.⁽⁸⁾



Abbildung 2: Angiodysplasie

Die Blutung aus Angiodysplasien ist typischerweise geringgradig und rezidivierend und stellt sich in den meisten Fällen spontan wieder ein. Dennoch präsentieren annähernd 15% der Patienten eine schwere Blutung.⁽⁸⁾

In der Endoskopie stellen sich Angioektasien flach dar und heben sich von der Mukosaoberfläche nur wenig ab. Sie haben eine rote Farbe und sind ungefähr 2-10mm groß. Ihre Form kann rund, sternförmig oder farnförmig sein und sie können sowohl einzeln als auch multipel auftreten.⁽⁹⁾

Die wahrscheinliche Entstehungsursache für Angioektasien ist eine intermittierende niedriggradige Obstruktion der submukösen Venen an der Stelle, an der die Gefäße die Muskelschicht des Darms durchdringen. Folge des transienten höheren Drucks während der muskulären Kontraktion und Dehnung des Darms über viele Jahre sind dilatierte und gewundene submukös liegende Venen. Im Laufe der Zeit dilatieren auch die vorgeschalteten Kapillaren, die präkapillären Sphinktere verlieren ihre Funktion und es entsteht eine arteriovenöse Malformation (AVM) (*Abbildung 5*).⁽⁸⁾

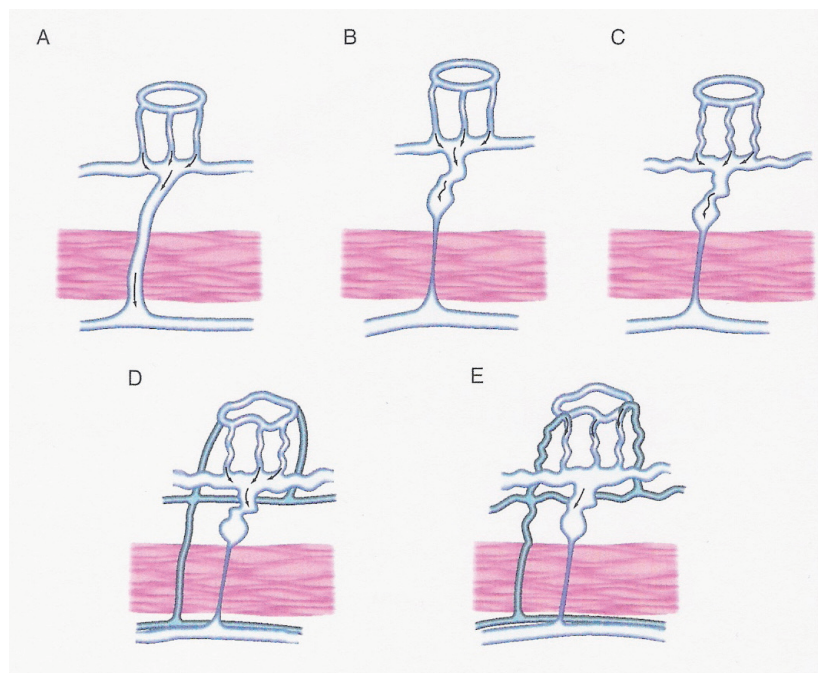


Abbildung 3: Entstehung einer Gefäßmissbildung.⁽⁸⁾

A: normale Vene, welche die Muskelschicht des Darms durchbricht; **B:** partielle Obstruktion der Vene durch muskuläre Kontraktion oder erhöhten intraluminalen Druck; **C:** dilatierte und gewundene Vene nach mehreren Jahren; **D:** die vorgeschalteten Venen verändern sich auf dieselbe Weise; **E:** der kapilläre Ring dilatiert, präkapilläre Sphinkter werden funktionslos, eine AVM entsteht;

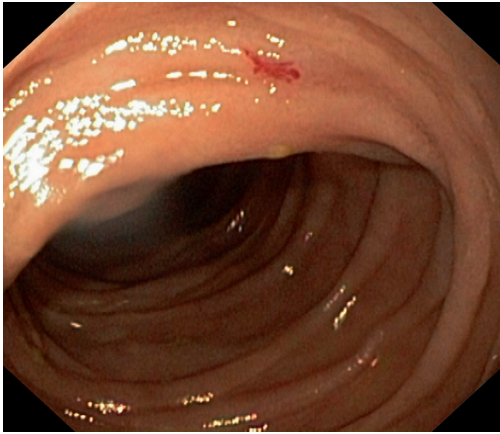


Abbildung 4: AVM des Dünndarms

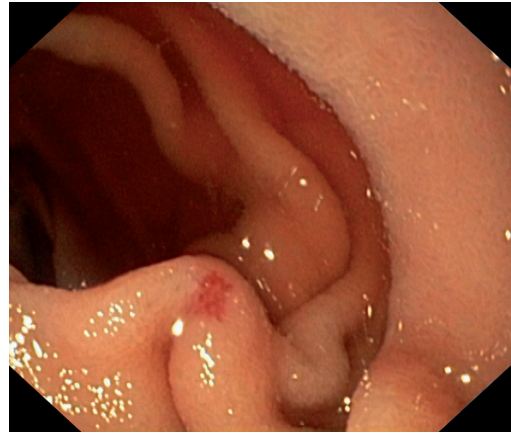


Abbildung 5: AVM des Dünndarms

1.1.3 Evaluation und Diagnostik

Besonders wichtig für die Diagnostik von Blutungen ist eine gründliche Anamnese und physikalische Untersuchung, da diese beiden wichtige Hinweise auf die Ursache und die Lokalisation der Blutung geben können. Von großer Bedeutung ist vor allem die Frage nach der Einnahme von Medikamenten, um medikamentös verursachte Mukosa-Läsionen von vornherein auszuschließen, und die genaue Untersuchung auf Zeichen der Haut, die auf eine Ursache der Blutung weisen können.⁽⁶⁾

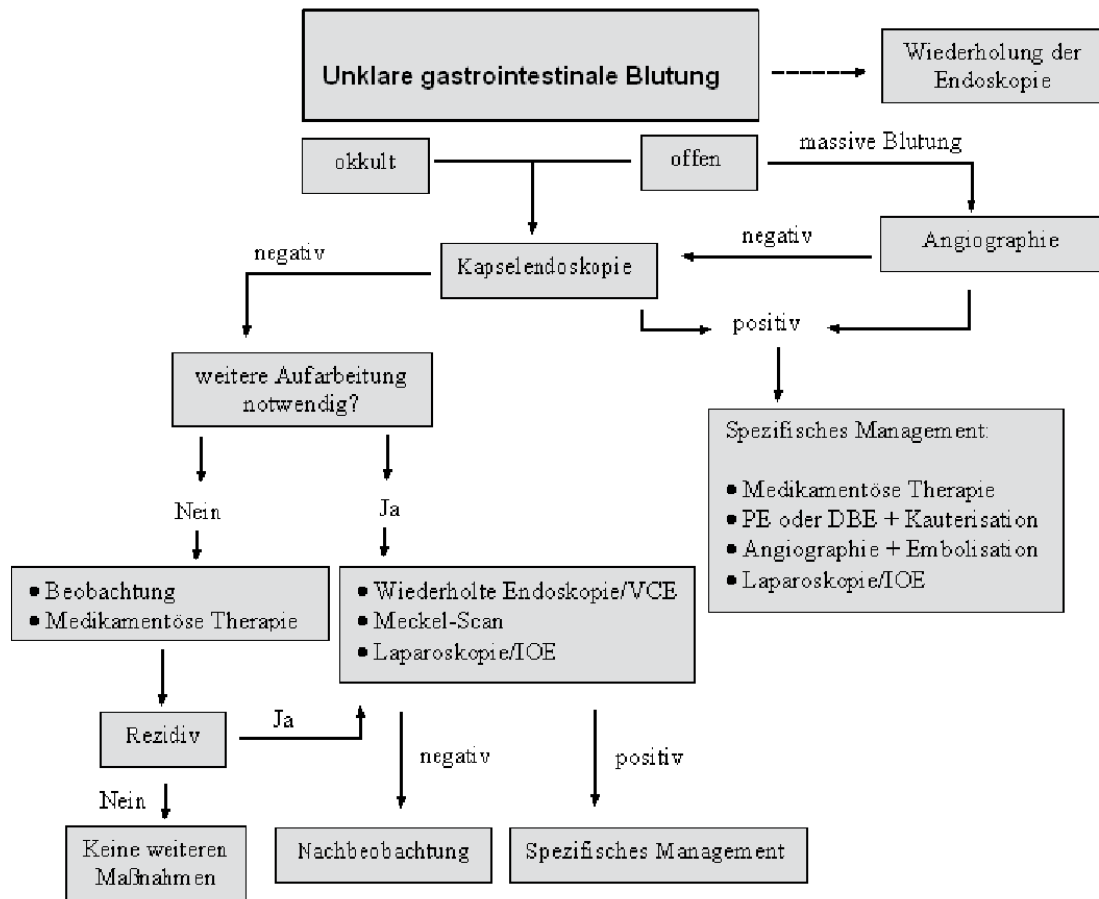
Es gibt eine Vielzahl von Untersuchungen um der unklaren GI-Blutung auf den Grund zu gehen. Dazu zählen endoskopische Techniken (Ösophagogastroduodenoskopie, Coloskopie, Push-Enteroskopie, Ballonenteroskopie und Kapselendoskopie), radiologische Untersuchungen (Dünndarmdoppelkontrastuntersuchung, Erythrozytenszintigraphie, Meckel-Scan, Enteroklyse, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Angiographie) und chirurgische Verfahren (explorative Laparotomie mit oder ohne intraoperativer Enteroskopie).⁽⁶⁾

Seit Einführung von Kapselendoskopie und Ballonenteroskopie ist eine invasive Diagnostik mit allen zur Verfügung stehenden Untersuchungsmodalitäten in den meisten Fällen nicht mehr angebracht. Deshalb wurde ein Algorithmus für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei der unklaren gastrointestinalen Blutung entwickelt (*Abbildung 6*).⁽⁶⁾

Grundsätzlich werden zur Evaluation und Lokalisierung der Blutung zuerst eine ÖGD und eine Coloskopie durchgeführt. Sind beide negativ und besteht der Verdacht, dass Läsionen übersehen worden sein könnten, werden obere und/oder untere Endoskopie nochmals wiederholt.

Kann in diesen Untersuchungen keine Ursache für die Blutung gefunden werden, muss angenommen werden, dass der Grund für die Blutung im Dünndarm liegt und der nächste Schritt ist die Durchführung einer Kapselendoskopie (video capsule endoscopy = VCE). Wird in der Kapselendoskopie die Blutungsursache entdeckt, hängt das weitere therapeutische Vorgehen von der Lage der Läsion ab. Eine proximale Blutungslokalisation wird mittels Push-Enteroskopie, eine distale mittels Ballonenteroskopie oder intraoperativer Enteroskopie behandelt. Sind die Läsionen diffus im gesamten Dünndarm verteilt, sollte eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden.⁽⁶⁾

Wird in der VCE keine Blutungsquelle identifiziert, hängt das weitere Vorgehen von der Klinik des Patienten ab und besteht entweder aus einer Beobachtung oder weiterer diagnostischer Abklärung (*Abb. 6*).⁽⁶⁾



* (PE = Push-Enteroskopie, DBE = Doppelballonenteroskopie, IOE = intraoperative Endoskopie, VCE = Videokapselendoskopie)

Abbildung 6: Algorithmus für Diagnostik und Management der unklaren GI-Blutung⁽⁶⁾

Obwohl noch Studien dazu fehlen, wird angenommen, dass mit Hilfe der Kapselendoskopie viel schneller eine Diagnose gestellt, die Wiederholung von Endoskopien verhindert, sowie die Hospitalisationsrate und die Verabreichung von Blutkonserven vermindert werden kann, was nicht nur die Patientenbetreuung verbessert, sondern auch die Behandlungskosten mindert.⁽¹⁾

1.1.4 Therapieoptionen

1.1.4.1 endoskopisch

In der therapeutischen Endoskopie kann die Hämostase mittels Elektrokauterisation, Injektion von Adrenalin oder Aethoxysklerol oder Laserkoagulation erfolgen.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Endoskopie mit Kauterisation von aktiv blutenden Angiodysplasien bei Patienten mit unklarer GI-Blutung den Verbrauch von Bluttransfusionen senkt. Die Rate an Rezidivblutungen nach therapeutischer Endoskopie ist mit 13-34% allerdings relativ hoch.⁽¹⁵⁾

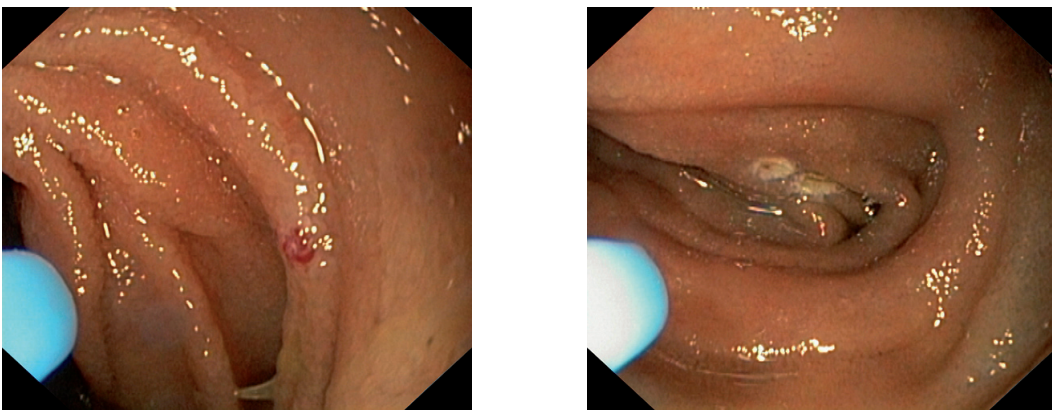


Abbildung 7: Gefäßmalformation vor und nach Koagulation

1.1.4.2 angiographisch

Die Angiographie bleibt in Diagnostik und Therapie den akut blutenden Läsionen vorbehalten, da sie einen Blutverlust von 0,5ml pro Minute benötigt um dessen Quelle zu entdecken.⁽¹⁶⁾

1.1.4.3 chirurgisch

Die chirurgische Therapie mittels intraoperativer Enteroskopie wird bei Patienten mit anhaltender gastrointestinaler Blutung in Betracht gezogen. Diese müssen sich bereits einer Push-Enteroskopie und/oder einer Ballonenteroskopie mit negativem Befund unterzogen haben und entweder trotz optimaler Eisenersatztherapie Blutkonserven benötigen, oder zusätzlich Gewichtsverlust beziehungsweise abdominelle Schmerzen aufweisen, oder eine Tumor in ihrer Krankengeschichte haben.⁽³⁾

Die intraoperative Enteroskopie hat eine diagnostische Ausbeute von 70-100%, allerdings ist die Komplikationsrate mit bis zu 52% ebenfalls sehr hoch. Als Komplikationen können

Mukosaverletzungen, Perforationen, intestinale Ischämien, Abszedierungen und prolongierte Darmparalyse auftreten.⁽²⁾ Aus diesen Gründen sollte die Indikation zu der Untersuchung sehr streng gestellt werden und nur bei Patienten erfolgen, deren Komplikationsrisiko aufgrund der Blutung höher liegt als das Risiko der Laparotomie.⁽¹⁶⁾

1.1.4.4 medikamentös

25-40% aller Patienten mit Angiodysplasien des Dünndarms sind entweder aufgrund von Comorbidität oder diffuser Verteilung der Läsionen nicht geeignet für die endoskopische, angiographische oder chirurgische Therapie oder sprechen darauf nicht an und haben somit ein hohes Risiko für Rezidivblutungen. In diesen Fällen werden medikamentöse Therapiemöglichkeiten eingesetzt, welche im Folgenden beurteilt werden.⁽⁵⁾

Die American Gastroenterology Association hat in einem Review die Indikationen zur medikamentösen Therapie herausgegeben (*Tab. 2*).⁽²⁾

1	Patienten, welche keine Kandidaten für endoskopische, angiographische oder chirurgische Therapie sind oder auf diese nicht ansprechen
2	diffuse Verteilung der Gefäßmalformationen im Dünndarm oder Ausdehnung auf höhere oder tiefere Segmente
3	relative Unerreichbarkeit der Läsionen für die Endoskopie
4	unklare Blutungsquelle

Tabelle 2: Indikationen zur medikamentösen Therapie bei unklarer GI-Blutung

a.) Östrogen-Progesteron Kombinationstherapie

Die Möglichkeit der Verwendung von Östrogenen und Progesteron in der Behandlung von Blutungen wurde in Betracht gezogen, nachdem man entdeckte, dass es bei Patientinnen mit Morbus Osler während der Schwangerschaft zu einer Besserung der Epistaxis und im Puerperium wieder zu einer Verschlechterung kommt.⁽¹⁷⁾ Weiters wurde bewiesen, dass eine Östrogen-Progesteron Kombination bei Ratten mit portaler Hypertension die Hyperämie des Magens senkt.⁽¹⁸⁾

Die Wirkung dieser Therapie besteht in einer Steigerung von Mikrozirkulation, Gerinnung und Endothelintegrität der Gefäße.⁽¹⁹⁾ Die häufigste Kombination ist jene von Ethinyl-Estradiol 0,01-0,05mg und Norethisteron 1-3mg. Die Therapie wird 6 Monate lang eingenommen und dann pausiert, um östrogenbedingte Nebenwirkungen wie beispielsweise Thrombose, Gynäkomastie und Libidoverlust zu vermeiden.⁽⁵⁾

Die Wirksamkeit der Östrogen-Progesteron Therapie ist jedoch umstritten, da Studien, welche die Effektivität untersuchten, gegenteilige Ergebnisse erzielten. Van Cutsem et al. zum Beispiel zeigten, dass sich die Hormontherapie positiv auf den Blutkonservenverbrauch auswirkt.⁽²⁰⁾ Im Gegensatz dazu fanden Lewis et al. in ihrer Studie, dass die hormonelle Therapie verglichen mit einer Placebo-Therapie keinen Nutzen bringt.⁽²¹⁾ Die Wirkung der Hormontherapie bei Blutungen aus Angiodysplasien ist daher nicht gesichert. Einen möglich positiven Effekt könnte sie allerdings in der Therapie von Morbus Osler, von Willebrands Syndrom, unklarer Blutung bei Niereninsuffizienz⁽²²⁾ und Blutung aus gastralen antralen venösen Ektasien haben⁽²³⁾, wo eine bessere Wirksamkeit bewiesen wurde.

b) Nicht-selektive Beta-Blocker

Diese Substanzgruppe soll die unklare Blutung zum Stoppen bringen, indem sie durch einen verminderten Volumenauswurf des Herzens und durch Vasokonstriktion des Splanchnikusgebietes den gastrointestinalen Blutfluss reduzieren.⁽⁵⁾

Nicht selektive Beta-Blocker finden ihre Verwendung vor allem in der Primär- und Sekundärprophylaxe von Varizenblutung bei Patienten mit portalem Hochdruck. Ebenso wurde in Studien eine Wirksamkeit für die portal hypertensive Gastro- und Colopathie nachgewiesen.^(23, 24) Der Nutzen von Beta-Blockern in der Therapie der unklaren GI-Blutung durch Angiodysplasien ist jedoch nicht nachgewiesen.⁽⁵⁾

c) Somatostatin-Analoga (Octreotid, Octreotid LAR)

Auf diese Therapie wird in *Kapitel 1.3* genauer eingegangen.

d) Thalidomid

Auf diese Therapie wird in *Kapitel 1.4* genauer eingegangen.

e) Antifibrinolytika

Aminocaprinsäure (Amicar®) hemmt die Fibrinolyse, indem es die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin blockiert. Es ist derzeit noch nicht klar, ob und welche Rolle der Wirkstoff in der Behandlung der unklaren gastrointestinalen Blutung spielt.⁽²⁵⁾ Tranexaminsäure (Cyclocapron®) hemmt die Wirkung von Plasmin und wurde schon erfolgreich zur Therapie von Angiodysplasien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eingesetzt. Es ist jedoch noch unbekannt, ob Cyclocapron als Langzeittherapie oder nach Bedarf während Blutungskrisen verwendet werden soll.^(26, 27)

f) Bevacizumab

Bevacizumab (Avastatin®) ist ein rekombinant hergestellter monoklonaler Antikörper, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) hemmt. Dieser wird gemeinsam mit dem transforming growth factor β (TGF- β) bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie, auch als Morbus Osler-Weber-Rendu bekannt, überexprimiert und führt zu einem gestörten Gleichgewicht der Angiogenese. Folge davon sind Teleangiektasien der Haut und Schleimhaut, welche unter anderem zu gastrointestinalen Blutungen führen. In mehreren kleinen Fallstudien wurde nun die Wirksamkeit von Bevacizumab in Zusammenhang mit Morbus Osler-Weber-Rendu untersucht und festgestellt, dass es unter der Antikörpertherapie zu einem deutlichen Rückgang des Blutkonservenverbrauchs kam.

Größere Studien zu dieser Therapie fehlen derzeit noch.^(28, 29)

1.1.4.5 supportive Therapie

Unterstützende Therapiemöglichkeiten bei der unklaren Blutung sind die Eisenersatztherapie, die Verabreichung von Bluttransfusionen und die Gabe von Erythropoetin. Darüber hinaus ist auch die Einnahme von Antikoagulantien oder NSAR zu vermeiden.⁽³⁾

1.2 Kapselendoskopie

Der Dünndarm ist aufgrund seiner Anatomie, Lokalisation und relativ starken Gewundenheit ein für Untersuchungen schwer zugängliches Organ.⁽³⁰⁾ Als Untersuchungsmodalitäten standen bisher radiologische Methoden wie Enteroklysma, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MR) zur Verfügung, welche lediglich eine indirekte Darstellung des Dünndarms ermöglichten. Die direkten Untersuchungsmethoden wie Push-Enteroskopie, Ballonenteroskopie und intraoperative Enteroskopie dagegen sind entweder aufwändig und erlauben nur eine unvollständige Darstellung, oder sehr invasiv und mit einem hohen Risiko behaftet.⁽³¹⁾

Die Kapselendoskopie eröffnet nun eine neue Möglichkeit den Dünndarm in seiner gesamten Länge nicht-invasiv und direkt bildlich darzustellen und hat seit ihrer Handelseinführung im Jahr 2000 die Diagnostik von Dünndarmopathologien wesentlich erleichtert.

1.2.1 Geschichte der Entwicklung

1981 lernte Dr. Gavriel J. Iddan, Chefingenieur für elektro-optische Forschung beim Verteidigungsministerium von Israel, während eines Forschungsaufenthaltes in Boston Professor Eitan Scapa, einen israelischen Gastroenterologen, kennen. Gemeinsam wurde die Idee geboren eine Möglichkeit zu finden, den Dünndarm direkt bildlich darzustellen.

1991 trafen die beiden Wissenschaftler wieder aufeinander. Aufgrund neuer technologischer Entwicklungen gelang es immer kleinere Bauteile zu erzeugen und es entstand der Gedanke eine Kamera zu entwickeln, welche ohne Endoskop auf natürlichem Weg den Gastrointestinaltrakt durchwandert. In Zusammenarbeit mit mehreren Gastroenterologen wurden essentielle Problemstellungen diskutiert, wie etwa das Aussehen und die Funktionalität der Kamera oder die Übertragungsmechanismen. Ein weiterer großer Durchbruch gelang mit der Aufteilung der Technologie in drei Subsysteme: einer Kapsel, welche die Bilder aufzeichnen soll, einem Empfangsgerät zur Speicherung und einer Arbeitsstation zur Auswertung der Informationen.⁽³²⁾

Unabhängig von Professor Iddan und seinem Team hatte auch Professor C. Paul Swain, Gastroenterologe aus London, die Idee eine schluckbare Kapsel zu entwickeln um eine kabellose Endoskopie zu ermöglichen. Gemeinsam mit dem Physiker und Bioingenieur Tim Mills übernahm

er Technologien aus dem Journalismus, der Spionage- und Überwachungsbranche und führte Berechnungen über die Signalübertragung durch die vordere Bauchwand durch. 1994 präsentierte er seine Idee und die Ergebnisse beim Weltkongress für Gastroenterologie in Los Angeles.

1996 führte Swain das erste in vivo Experiment durch, indem er einen Prototyp chirurgisch in den Magen eines Schweins einbrachte und damit erste Bilder aus dem Inneren eines Lebewesens gewann.⁽³²⁾

1997 lernten sich Professor Iddan und Professor Scapa persönlich kennen und entschieden ihr Wissen und ihre Ergebnisse zu teilen, um den Fortschritt an ihrer Entwicklung zu beschleunigen.⁽³²⁾

In demselben Jahr wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika das Patent für die Erfindung anerkannt und im Jahr darauf das Unternehmen Given (Gastrointestinal Video Endoscopy) Imaging Ltd. gegründet.⁽³³⁾

Bereits 1999 wurden die ersten funktionsfähigen Prototypen von der Given Imaging Research and Development Group produziert. Paul Swain erklärte sich bereit die erste Testung durchzuführen und die Kapsel zu schlucken. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Kapsel einen Durchmesser von 11x33 mm, Empfänger war ein einfacher Dipol, der mit Hand auf die Bauchdecke gehalten wurde und der Kapselbewegung folgen musste, um ein gutes Signal zu empfangen. Bei der ersten Selbsttestung wurden nur Bilder von schlechter Qualität gewonnen, weshalb Swain am Tag darauf noch eine zweite Kapsel schluckte. Dieses Mal zeichnete die Kamera sechs Stunden lang Bilder von guter Qualität auf und erreichte dann das Coecum.

Nach diesem durchbrechenden Erfolg wurde die erste Studie an freiwilligen Patienten bewilligt und im Jahr 2000 wurden die ersten vier Patienten mit unklarer Darmblutung mit Hilfe der Kapselendoskopie untersucht. In drei der vier Patienten konnte eine Blutungsquelle gefunden werden. Die Studie wurde in der Fachzeitschrift Nature publiziert.⁽³²⁾

1.2.2 Technischer Aufbau und Funktion der Kapsel

Die ursprünglich erste Version der M2A® (mouth to anus) -Kapsel wurde im Laufe der letzten Jahre immer weiterentwickelt und optimiert, sodass daraus die M2A plus Kapsel entstanden ist, die heute für die Kapselendoskopie verwendet wird.⁽³⁴⁾

Die Kapsel hat eine zylindrische Form mit jeweils einer konvexen Kuppel am Ende und ist 11x26mm groß.⁽³⁵⁾ Sie hat eine rutschige Oberfläche, weshalb sie einfach geschluckt werden kann und die Anhaftung von Darminhalt verhindert wird.⁽³⁶⁾

Die vordere Kuppel ist eine optische, welche aufgrund ihrer günstigen Geometrie gute Bilder liefert und Lichtreflexion verhindert. Ein weiterer begünstigender Faktor für die Bildqualität ist ein dünner Flüssigkeitsfilm, der eine Grenzschicht zwischen dem optischen Ende und dem Gewebe bildet. Bei der Wanderung der Kapsel durch den Darm wird die optische Kuppel automatisch von der Mucosa gereinigt.

In dem vorderen Ende der Kapsel ist eine asphärische Linse mit kurzer Brennweite eingebaut, sowie sechs LED (light-emitting diode) -Lampen, welche eine bestmögliche Ausleuchtung des Darmlumens garantieren. Direkt dahinter, im Bauch der Kapsel, befinden sich eine CMOS (complementary metal-oxide silicone) -Kamera und zwei Silberoxid-Batterien. Die hintere Kuppel beinhaltet einen ASIC (application specific integrated circuit) -Transmitter und eine Antenne zur Übertragung des Radiofrequenzsignals.⁽³⁵⁾

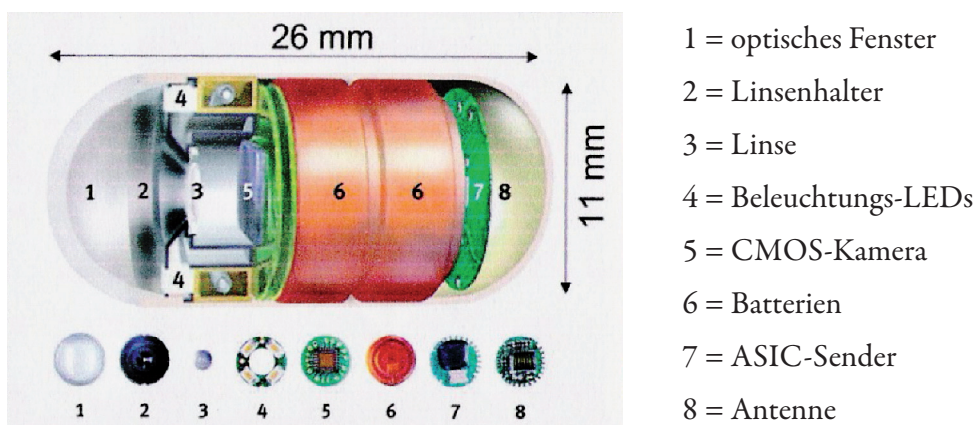


Abbildung 8: Schema der M2A®-Kapsel ⁽³¹⁾

Das Blickfeld der Kamera beträgt 140°, wobei das gewonnene Bild noch 8-fach vergrößert wird und somit detaillierter, als das eines gewöhnlichen Endoskops, ist.⁽³⁵⁾

Ein weiterer Vorteil gegenüber der herkömmlichen Endoskopie ist, dass die Kapselendoskopie keine Sedierung erfordert. Damit bleiben die physiologischen Verhältnisse im Darm gewahrt, was sich positiv auf die Entdeckung von Pathologien auswirkt.⁽³⁵⁾

Bei einer Laufzeit der Batterien von acht Stunden zeichnet der CMOS-Chip zwei Bilder pro Sekunde mit 256x256 Pixel auf. Das bedeutet, dass bei einer vollständigen Untersuchung durchschnittlich 55.000 Bilder aufgenommen und über die Antenne zum Empfangsgerät gesendet werden, das der Patient in einem Gürtel um den Bauch trägt.⁽³⁴⁾

Derzeit wird die M2A-Kapsel von drei Firmen hergestellt: als Pillcam SB von Given Imaging Ltd. (Israel), als Olympus Endokapsel von Olympus (Japan), als OMOM Kapsel von der Jinshan Science and Technology Group (China) und als MicroCam von Introemdic (Korea), wobei Given Imaging die CMOS-Technik und die anderen Firmen die herkömmlichen CCD (charge –coupled device) –Technologie zur Bilderzeugung nutzen.⁽³⁰⁾

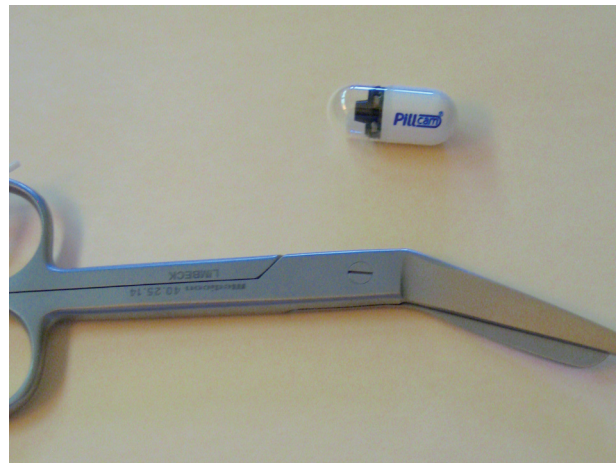


Abbildung 9: Pillcam SB-Kapsel

1.2.3 Durchführung der Untersuchung

Bei der Kapselendoskopie handelt es sich um eine für den Patienten einfache und nicht-invasive ambulante Untersuchung.⁽³⁶⁾ Bevor sie durchgeführt werden kann, muss der Patient zwölf Stunden nüchtern sein, das heißt, er sollte am Vortag der Untersuchung nach dem Abendessen keine Nahrung oder Flüssigkeit zu sich nehmen. Des Weiteren sollte der Patient nicht Rauchen, da Nikotin die Farbe der Magenmukosa verändern kann, sowie keine Medikamente, insbesondere Antazida, einnehmen.⁽³⁷⁾ Es wird derzeit noch diskutiert, ob der Patient zusätzlich mit Prokinetika oder anderen Substanzen auf die Untersuchung vorbereitet werden sollte, um die Sauberkeit des Darms und die Bildgebung zu verbessern und somit die Rate an unvollständigen Untersuchungen weiter zu senken.⁽³⁶⁾ In mehreren Studien hat sich herauskristallisiert, dass Simethicon⁽³⁸⁾ und eine auf Polyethylenglycol basierende Lavage (2 Liter)⁽³⁹⁾ die Sichtbarkeit im Darm bedeutend verbessern. In anderen Studien hat sich gezeigt, dass durch die Einnahme von Metoclopramid die Rate der Kapseln, die das Coecum erreichen, von 76% auf 97% gesteigert werden kann.⁽⁴⁰⁾

Am Tag der Untersuchung werden die auf den Patienten bezogenen Daten in die RAPID® (Reporting and Processing of Images and Data)-PC-Arbeitsstation eingegeben und das Empfangsgerät auf den Patienten voreingestellt. Danach trinkt der Patient ein Glas Wasser, das den Surfactant Simethicon enthält, welcher die Entstehung von Luftblasen im Magen verhindern soll.⁽³⁷⁾

Nachdem acht Sensoren nach einem bestimmten Schema⁽³⁴⁾ auf die Bauchdecke des Patienten aufgeklebt wurden (*Abb. 10 und 11*), werden diese an das Empfangsgerät angeschlossen, das der Patient gemeinsam mit den Batterien in einem Gürtel um den Bauch trägt.

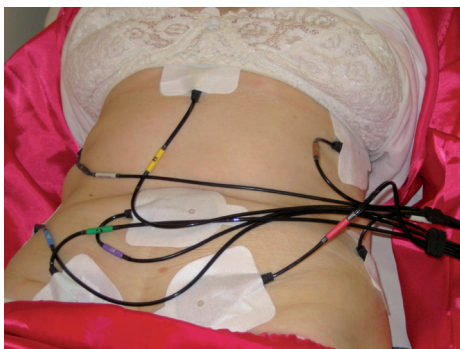


Abbildung 10: auf die Bauchdecke geklebte Sensoren



Abbildung 11: Anordnung der Sensoren

Anschließend wird die Kapsel aus ihrem Blister genommen und aktiviert, indem ein Magnet entfernt wird. Der Patient schluckt dann idealerweise um acht Uhr morgens die Kapsel mit einem Glas Wasser hinunter und trinkt noch zwei Gläser Wasser nach.⁽³⁷⁾



Abbildung 12: Schlucken der Kapsel

Bereits zwei Stunden nach dem Schlucken der Kapsel kann der Patient wieder klare Flüssigkeit trinken und nach weiteren zwei Stunden zu essen beginnen und seine Medikamente einnehmen.⁽³⁴⁾ Er sollte schweres Heben oder große Anstrengung vermeiden, sich nicht in der Nähe von großen Transmittern aufhalten um das Kapselsignal nicht zu stören und darf sich keiner MR-Untersuchung unterziehen bis die Kapsel mit Sicherheit wieder ausgeschieden worden ist. Nach ungefähr acht Stunden können die Sensoren und das Empfangsgerät wieder entfernt und die Daten ausgewertet werden.⁽³⁷⁾

1.2.4 Lesen und Interpretieren der Bilder

Zuerst müssen die Bilder vom Empfangsgerät heruntergeladen werden, was im Durchschnitt zweieinhalb Stunden dauert. Ist der Download beendet, kann das Empfangsgerät wieder von der Arbeitsstation getrennt werden und ist für den nächsten Patienten verfügbar. Im Anschluss daran können die Bilder am PC-Arbeitsplatz durchgesehen und bewertet werden.⁽³⁷⁾



Abbildung 13:Arbeitsstation

Beim Lesen der Bilder können verschiedene Modi und Geschwindigkeiten gewählt werden, je nach Erfahrung und Belieben des Untersuchers. Zuerst wird das jeweils erste Bild aus Magen, Duodenum und Colon bestimmt, danach die Intervalle dazwischen beurteilt. Mit Hilfe dieser Unterteilung und einer Lokalisationssoftware kann später festgestellt werden, in welchem Abschnitt des Gastrointestinaltrakts sich eventuelle Abnormalitäten befinden und ob sie endoskopisch erreicht werden können.

Pathologien, die während der Untersuchung entdeckt werden, können als Einzelbilder gespeichert und danach ausgedruckt werden.⁽³⁴⁾

Die Dauer das Video zu beurteilen liegt momentan zwischen fünfundvierzig Minuten und zwei Stunden, abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und der Anzahl der Abnormalitäten.⁽⁴¹⁾ Wurde das gesamte Video durchgesehen, wird es auf einen Datenträger gespeichert und archiviert.⁽³⁴⁾

Seit der Entwicklung der Kapselendoskopie wurden der Software immer neue Unterstützungsfunktionen hinzugefügt, welche die Beurteilung für den Untersucher vereinfachen sollen. So wurden die Funktionen entwickelt Blutungen anzuzeigen, zwei oder mehrere Bilder gleichzeitig nebeneinander ablaufen zu lassen und das Lokalisationssystem weiter optimiert.⁽³⁶⁾ Anhand der acht Sensoren, die nach einer definierten Anordnung an der Bauchwand des Patienten angebracht werden, kann die Software basierend auf der Stärke der empfangenen Signale die relative Lokalisation der Kapsel berechnen und ihren Bewegungsablauf zweidimensional graphisch darstellen. Zusätzlich ist es möglich die Transitzeiten durch den Gastrointestinaltrakt anhand der bereits identifizierten und gekennzeichneten Bilder von Cardia, Pylorus und Valva ileocecalis zu errechnen.⁽⁴²⁾

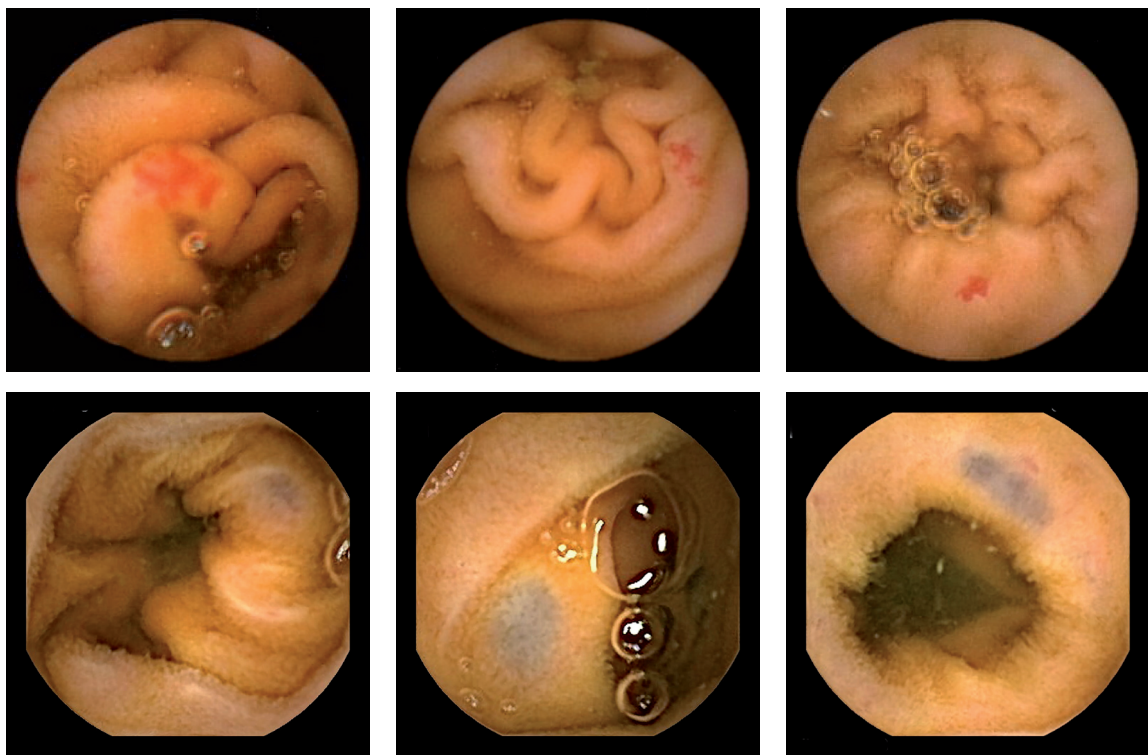


Abbildung 14: Angiodysplasien (oben) und AVM (unten) in der Kapselendoskopie

1.2.5 Indikationen

Im Laufe der Jahre haben sich folgende Indikationen für die Verwendung der Kapselendoskopie ergeben:⁽³⁶⁾

- a) unklare gastrointestinale Blutung
- b) Morbus Crohn
- c) Verdacht auf Dünndarm-Tumor
- d) Beobachtung von Polypose-Syndromen
- e) Zöliakie
- f) Beobachtung von Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten

a) unklare gastrointestinale Blutung

Die unklare Blutung ist derzeit die Hauptindikation zur Durchführung einer Kapselendoskopie.⁽³⁶⁾

Nach den Guidelines sollte eine Kapselendoskopie dann durchgeführt werden, wenn Gastroskopie und Coloskopie keinen Befund lieferten und die Blutung weiterhin persistiert.⁽³⁰⁾

Laut einer Metaanalyse von Triester liegt die diagnostische Ausbeute der VCE bei 63% und ist somit signifikant höher als bei anderen Diagnosemethoden wie etwa der Push-Enteroskopie (28%).⁽⁴³⁾

Es hat sich gezeigt, je näher Blutungsepisode und Kapselendoskopie zeitlich beieinander liegen, umso höher ist die diagnostische Ausbeute.⁽³⁶⁾ Eine Aussage über Sensitivität und Spezifität der Kapselendoskopie zu treffen ist schwierig, da eine Verifizierung der Ergebnisse mittels alternativer Untersuchungsmethoden nur in einer begrenzten Anzahl der Patienten möglich ist. Laut einer Studie von Pennazio et al. liegen die Sensitivität der Untersuchung bei 89% und die Spezifität bei ungefähr 95%. Als richtig positiv wurde die Diagnose mittels VCE dann gewertet, wenn sie mittels Endoskopie, Chirurgie, Angiographie oder ^{99m}Tc-Szintigraphie verifiziert worden ist. Richtig negativ war das Ergebnis dann, wenn ohne weiterfolgende Therapie keine Blutung mehr aufgetreten ist.⁽⁴⁴⁾

b) Morbus Crohn

Die Diagnose Morbus Crohn zu stellen, kann sich zu einer Herausforderung gestalten, vor allem dann, wenn sich die Entzündung im Anfangsstadium befindet, sich nur auf den Dünndarm beschränkt und eine Ileumintubation coloskopisch nicht möglich ist. Dies zählt zu den Gründen weshalb sich die Diagnosestellung vom Beginn der Symptomatik an um durchschnittlich 1 bis 7

Jahre verzögert.^(45, 46) Mit der Kapselendoskopie dagegen kann in 43-71% der Patienten, bei denen Coloskopie und Darmsröntgen keinen Befund zeigten, die Verdachtsdiagnose Mb. Crohn gestellt werden.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ Vorteil der VCE ist, dass die Kapsel die volle Ausdehnung der Entzündung erfassen und auch schon frühe Stadien der Entzündung entdecken kann. Nachteile der VCE bestehen jedoch in der fehlenden Möglichkeit zur Biopsie⁽³⁰⁾ und der Gefahr einer Kapselretention, welche bei suspektem Crohn in 1,6% und bei bekanntem Crohn in bis zu 13% der Fälle auftreten kann.⁽⁵⁰⁾

Das Ergebnis einer Metaanalyse von Dionisio et al., welche die Kapselendoskopie mit anderen diagnostischen Methoden wie Push-Enteroskopie, Dünndarmsröntgen, Ileokoloskopie, CT und MR verglich, war, dass die VCE beim nicht-stenosierenden Morbus Crohn die höchste Diagnoserate erzielte. Daraus schloss man, dass die Kapselendoskopie als primäre Untersuchung zur Stellung der Erstdiagnose sinnvoll sein könnte.⁽⁵¹⁾

Die derzeitige Empfehlung lautet, dass eine Kapselendoskopie dann indiziert ist, wenn klinisch ein hoher Verdacht auf einen Morbus Crohn besteht und dieser bei den konventionellen Untersuchungsmethoden bisher unentdeckt blieb.⁽³⁰⁾

c) Verdacht auf Dünndarm-Tumor

Dünndarmtumore umfassen 1 bis 3% aller gastrointestinalen Tumore^(52, 53), wobei die Inzidenz aufgrund besserer diagnostischer Methoden wie etwa die Kapselendoskopie im Steigen begriffen ist. Neben den Angiodysplasien sind gastrointestinale Tumore die zweithäufigste Ursache für eine obscure GI-Blutung.

Zu den häufigsten Dünndarmtumoren zählen Adenome, Adenokarzinome, Karzinoide, primäre Dünndarm-Lymphome und der gastrointestinale Stromatumor.

Die diagnostischen Methoden vor der Einführung der Kapselendoskopie beschränkten sich auf Enteroskopie, Kontrastmittelröntgen, MR, CT und Angiographie.

In Zukunft wird die Kapselendoskopie eine immer größere Rolle in der Tumurvorsorge von Präkanzerosen spielen, wie zum Beispiel der Zöliakie, der familiären adenomatösen Polypose (FAP), dem Peutz-Jeghers Syndrom (PJS), dem hereditären non-polypösen Kolonkarzinom (HNPCC) oder Immundefizienz-Syndromen.⁽⁵⁴⁾

d) Polypose Syndrome

Die Kapselendoskopie spielt mit einer Rate von 90% eine wichtige Rolle in der Entdeckung von Polypen und dient zur Beobachtung von hereditären Polypose-Syndromen wie der familiären adenomatösen Polypose und dem Peutz-Jeghers Syndrom.⁽⁵⁵⁾ Die VCE ist genauer in der Entdeckung als das Dünndarmkontrastmittelröntgen und kann im Vergleich zur MR auch kleinere Polypen aufspüren.⁽⁵⁶⁾

In Verbindung mit der Ballonenteroskopie und Polypektomie ist die VCE eine ideale Methode zur Nachsorge und Behandlung von Polypen und kann möglicherweise einen chirurgischen Eingriff verhindern.⁽⁵⁵⁾

e) Zöliakie

Die typischen Mucosaveränderungen der Zöliakie wie Mosaikmuster und Zottenatrophie können anhand der hochauflösenden Bildtechnik mittels VCE gut detektiert werden. Außerdem kann mittels Kapselendoskopie die Verteilung und das Ausmaß der Erkrankung beurteilt werden.⁽⁵⁷⁾ Die Sensitivität der Untersuchung beträgt bei der Zöliakie 70%, die Spezifität 100%, wobei sich beide Werte auf eine nachfolgend durchgeführte Histologie beziehen.⁽⁵⁸⁾

Momentan ist die Kapselendoskopie zur Diagnosestellung der Zöliakie noch umstritten und der Endoskopie inklusive Biopsie unterlegen, da endoskopische Zeichen der Schleimhautveränderung weniger sensitiv und weniger spezifisch sind, als die Histologie.⁽⁵⁹⁾

Die VCE ist jedoch gut geeignet zur Detektion von Folgeerkrankungen der Zöliakie wie Ulzerationen und maligner Entartung (z.B. Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom) und deshalb zur Diagnose von derartigen Komplikationen indiziert.⁽⁶⁰⁾

f) Beobachtung von Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten

Die Kapselendoskopie dient auch zur Beobachtung von schädlicher Wirkung von Medikamenten, wie zum Beispiel von nichtsteroidalen Antiphlogistika auf die Dünndarmmukosa. Chronischer NSAR-Abusus führt zu Erythem, Erosionen, kleinen Ulzerationen und netzähnlichen Strikturen der Mukosa, welche in der VCE zur Darstellung kommen.⁽⁶¹⁾

Ebenso kann die Kapselendoskopie dazu verwendet werden, den Darm bei Transplantationspatienten zu beobachten, graft versus host -Reaktionen zu behandeln oder etwa die Heilung der Mukosa bei Morbus Crohn nach medikamentöser Therapie zu evaluieren.^(62, 63)

1.2.6 Komplikationen und Kontraindikationen

Die häufigste Komplikation, die bei der Durchführung der Untersuchung auftreten kann, ist mit einer Inzidenz von 1-2% die Kapselretention.⁽⁶⁴⁾ Sie ist von der International Conference of Capsule Endoscopy (ICCE) definiert als der Verbleib der Kapsel im Gastrointestinaltrakt für zwei Wochen oder mehr, mit der Konsequenz von weiteren medizinischen Interventionen wie endoskopischer oder chirurgischer Entfernung.⁽⁶⁵⁾

Ursachen für die Retention der Kapsel sind Einengungen des Lumens, welche grundsätzlich vom Ösophagus bis zum Sigmoid überall auftreten können, oder eine abnorme Peristaltik aufgrund derer die Kapsel nicht weitertransportiert wird.⁽⁶⁶⁾

Deshalb sollten die Patienten vor Durchführung der Kapselendoskopie genau über die Risiken der Kapselretention sowie deren Folgen aufgeklärt werden.

Die Kapselendoskopie ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit Schluckstörung oder bekannten Stenosen im GI-Trakt. Hochrisikopatienten sind jene mit ausgedehntem Morbus Crohn, mit chronischer Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika oder abdomineller Radiatio. Es wird empfohlen bei Hochrisikopatienten und jenen mit obstruktiven Symptomen vor der Kapselendoskopie eine alternative Bildgebung, zum Beispiel eine Dünndarmdoppelkontrastmittel-Untersuchung, durchzuführen, auch wenn dies keine hundertprozentige Sicherheit für eine komplikationslose Passage ist.

Falls nicht sicher ist, ob die Kapsel ausgeschieden wurde, sollte ein Abdomenübersichtsröntgen gemacht werden und der Patient darf sich bis dahin keiner MR-Untersuchung unterziehen.⁽³⁰⁾

Patency-Kapsel

Um das Problem der Kapselretention in Hochrisikopatienten zu bewältigen, wurde die Patency-Kapsel entwickelt. Dies ist eine Kapsel, deren Form und Größe einer normalen Videokapsel entspricht und die mit Laktose gefüllt ist. Bleibt die Kapsel an einer Stenose im GI-Trakt über längere Zeit hängen, gelangt Darmsekret über eine Öffnung in der Verschlusskappe der Kapsel in das Innere und löst die Laktose in ungefähr 40 Stunden auf. Darüber hinaus ist die Kapsel mit einem Transmitter ausgestattet, der ermöglicht, dass ihre Lage mittels Scanner durch die vordere Bauchwand geortet werden kann.⁽⁶⁷⁾

Weitere Kontraindikationen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet: ⁽⁶⁶⁾

absolute Kontraindikationen:
▶ Obstruktionen, Stenosen, Fisteln, ausgedehnter Morbus Crohn
▶ Schluckstörungen
▶ Pseudoobstruktionen
▶ Motilitätsstörungen
▶ Herzschrittmacher, ICD oder elektromechanische Unterstützungssysteme
relative Kontraindikationen:
▶ Schwangerschaft
▶ längerdauernde NSAR-Einnahme
▶ große und multiple Divertikel
▶ Zenker Divertikel
▶ Gastroparese
▶ vorangegangene abdominelle oder pelvine Operationen

Tabelle 3: Kontraindikationen der VCE

Mittlerweile zählen implantierte Herzschrittmacher und ICD zu den relativen Kontraindikationen.

Es besteht zwar theoretisch die Möglichkeit, dass sich diese Unterstützungssysteme und das Radiofrequenzsignal der Kapsel gegenseitig beeinflussen, laut einigen kleineren Studien, ist die VCE in Zusammenhang mit Schrittmachern oder Defibrillatoren jedoch als sicher einzustufen, da es in deren Untersuchungen zu keinen ungünstigen Vorfällen oder negativer Beeinflussung gekommen ist.^(68, 69) Größere Studien zu diesem Thema fehlen derzeit noch.

1.3 Octreotid

1.3.1 Substanz

Somatostatin

Das Tetradekapeptid Somatostatin wird im Hypothalamus produziert und hemmt im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung des Wachstumshormons Somatotropin. Das Hormon findet sich jedoch auch noch in anderen Bereichen des Gehirns, sowie in endokrinen Zellen von Pankreas, Magen und Dünndarm.⁽⁷⁰⁾ Neben der Hemmung von Somatotropin, hemmt es auch die zelluläre Sekretion von anderen Hormonen wie ACTH, TSH, Insulin, Glucagon, Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin, Pepsin und Renin.⁽⁷¹⁾

Die Halbwertszeit von Somatostatin im Blut beträgt nur 1 bis 3 Minuten.⁽⁷⁰⁾

Octreotid

Octreotid (Sandostatin[®]) ist ein synthetisches Analogon von Somatostatin, hat eine gleichartige Wirkung wie das physiologische Hormon und besteht aus 8 Aminosäuren (*Abb. 14*).⁽⁷⁰⁾

Bei Octreotid wurden die L-Aminosäuren durch unphysiologische D-Formen beziehungsweise einen Aminoalkohol ausgetauscht. Dadurch hat das synthetische Somatostatin eine höhere Aktivität⁽⁷²⁾, eine veränderte Rezeptorselektivität mit bevorzugter Bindung am sst2-Subtyp⁽⁷¹⁾ und eine deutlich längere Halbwertszeit von 90 bis 120 Minuten.⁽⁷⁰⁾

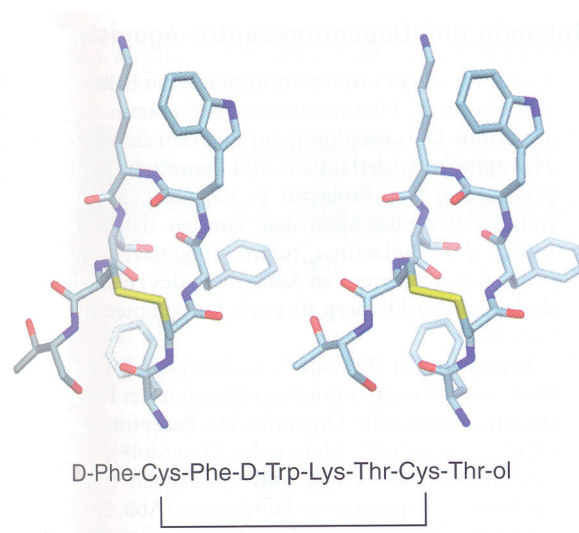


Abbildung 15: Strukturformel von Octreotid⁽⁶⁹⁾

1.3.2 Wirkung

Octreotid hemmt die Wachstumsfaktoren EGF (epidermal growth factor), b-FGF (fibroblast growth factor) und IGF-1 (insuline-like growth factor) und unterdrückt somit die Angiogenese.⁽⁷³⁻⁷⁶⁾ Neben dem inhibitorischen Effekt auf die Wachstumsfaktoren, hemmt es auch zahlreiche vasodilatatorisch wirksame gastrointestinale Hormone wie Gastrin, Cholezystokinin (CCK), Glucagon, Sekretin und Motilin. Durch diese beiden Wirkmechanismen wird der Blutfluss im Splanchnikusgebiet deutlich reduziert.⁽⁵⁾

Vor allem bei Patienten mit Leberzirrhose und daraus resultierendem Pfortaderhochdruck kommt es durch die Substanz zu einem verminderten Blutfluss durch die Leber und die Vena azygos, sowie zu einer Senkung des portalen Drucks.⁽⁷¹⁾

1.3.3 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Erkrankungen des Nervensystems, Leber- und Gallenerkrankungen, sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Die folgende Tabelle listet die aus klinischen Studien bekannten sehr häufigen ($\geq 1/10$) und häufigen ($\leq 1/100$, $\leq 1/10$) Nebenwirkungen auf.⁽⁷⁷⁾

Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen, Schwindel
Endokrine Erkrankungen: Hypothyreose, Funktionsstörungen der Schilddrüse
Herzerkrankungen: Bradykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums, des Mediastinums: Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Nausea, Obstipation, Flatulenz, Dyspepsie, Erbrechen, Magenblähung, Steatorrhoe, dünner Stuhl, Stuhlverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen: Gallensteine, Cholecystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyperglykämie, Hypoglykämie, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Anorexie
Erkrankungen der Haut: Pruritus, Exanthem, Alopezie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen: erhöhte Transaminasewerte

Tabelle 4: Nebenwirkungen aus klinischen Studien

1.3.4 Indikationen

Hauptindikationen von Octreotid sind: ⁽⁷⁷⁾

- ▶ Akromegalie
- ▶ symptomatische Behandlung von endokrin aktiven gastroenteropankreatischen Tumoren
- ▶ Prophylaxe von Komplikationen nach Operationen am Pankreas
- ▶ AIDS-bedingte refraktäre Diarrhoe
- ▶ Notfallbehandlung von gastroösophagealen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose

Die Indikation bei gastrointestinalen Blutungen aufgrund von vaskulären Anomalien wird im Austria Codex nicht angegeben und ist momentan noch Bestandteil von klinischen Studien.⁽⁷⁷⁾

Bei kleinen Fallzahlen von untersuchten Patienten wurde bereits eine gute Wirksamkeit von Octreotid mit vermindertem Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch, steigendem Hämoglobinspiegel und verminderter Eisensubstitution beschrieben ^(78,79), allerdings beziehen sich diese Ergebnisse auf unkontrollierte Studien oder einzelne Fallberichte.

1.3.5 Kontraindikationen

Die einzige angegebene Kontraindikation ist die Schwangerschaft, da es keine gut kontrollierten Studien für die Anwendung bei schwangeren Frauen gibt.⁽⁷¹⁾

Bei Einnahme von Octreotid in der Schwangerschaft wurden in den meisten Fällen mit bekanntem Ausgang normale Neugeborene berichtet, es kamen jedoch auch spontane Aborte im ersten Trimenon und induzierte Schwangerschaftsabbrüche vor. In Tierstudien zeigte das Medikament keine direkte oder indirekte schädliche Wirkung auf das Ungeborene, jedoch war eine vorübergehende Verlangsamung im Wachstum erkennbar. Kontraindiziert ist Octreotid auch in der Stillzeit, da nicht bekannt ist, ob es in die Muttermilch übertritt.⁽⁷⁷⁾

1.3.6 Darreichungsformen und Verabreichung

Die Firma Novartis stellt Sandostatin als 0,05mg und 0,5mg/ml-Ampullen, als 0,2mg/ml-Durchstichflache für die subcutane und intravenöse Verabreichung und als Sandostatin LAR 10, 20 und 30mg Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer intramuskulären Injektionssuspension her.⁽⁷⁷⁾

Da Octreotid zwei- bis dreimal pro Tag subcutan injiziert werden muss, wurde für die Langzeittherapie Octreotid LAR (long acting release) entwickelt, das eine Depotform ist und lediglich einmal monatlich intramuskulär appliziert werden muss.

Nachteil von Octreotid LAR in der Behandlung der unklaren gastrointestinalen Blutung sind die hohen Kosten, die abhängig von der Dosis (10, 20 oder 30mg) 700 bis 1100€ pro Monat betragen.

1.4 Thalidomid

1.4.1 Substanz

Thalidomid (α -Phthalimidogluutarimid), ist ein Piperidindionderivat, eine strukturelle Abwandlung der Barbiturate.⁽⁸⁰⁾

Thalidomid wurde unter dem Namen Contergan® von der westdeutschen Firma Grünenthal in den Jahren 1956 bis 1961 als Sedativum und Antiemetikum in der Schwangerschaft eingesetzt und erlangte dadurch traurige Berühmtheit, da es zu schweren teratogenen Schädigungen führte.^(71, 81) Insgesamt sind über 12 000 Fälle von fetalen Abnormalitäten, insbesondere Dysmyelien und Phakomelien, aber auch Missbildungen von Augen und Ohren, Ösophagus- und Duodenalatresien und Anomalien der inneren Organe wie Herz und Nieren, bekannt.⁽⁸⁰⁾

Aufgrund von neuen Erkenntnissen der Forschung, wurde Thalidomid im Jahr 2001 zur Therapie von Lepra, dem multiplen Myelom und verschiedenen Tumoren wieder eingeführt.^(71, 77)

Pharmakokinetik:

Thalidomid ist eine chirale Verbindung, welche im Plasma in der Form des racemischen Gemisches der beiden Enantiomere, der (R)-Form und der (S)-Form, vorliegt.⁽⁷⁷⁾ Die (R)-Form ist für die sedierende Wirkung, die (S)-Form für die teratogenen Nebenwirkungen entscheidend. Die beiden Isoformen zu trennen ist nicht möglich, da sie im Körper spontan gegenseitig racemisieren.⁽⁷¹⁾

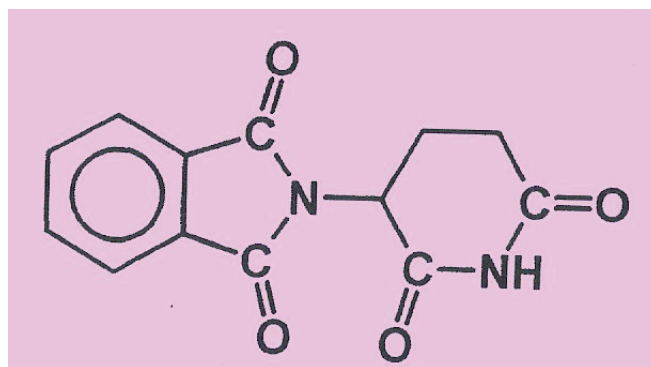


Abbildung 16: biochemische Struktur von Thalidomid⁽⁸²⁾

Pharmakodynamik:

Thalidomid erreicht den höchsten Plasmaspiegel nach 2-5 Stunden, ist zu 55% bzw. 65% an Plasmaproteine gebunden, hat eine Serumhalbwertszeit von 8-9h (Einzeldosis) und wird durch nicht-enzymatische Hydrolyse eliminiert und minimal auch über Zytochrom-P-450 in der Leber metabolisiert.^(80, 82)

1.4.2 Wirkung

Thalidomid hat neben seiner sedierenden auch stark immunmodulatorische, sowie antiinflammatorische, antineoplastischen antiangiogenetische Wirkungen.^(77,81)

Die antiangiogenetischen Effekte sind darauf zurückzuführen, dass Thalidomid den vascular endothelial growth factor (VEGF) hemmt. Diese Wirkung macht man sich in der Therapie der unklaren gastrointestinalen Blutung zu Nutze, wenngleich der exakte Wirkmechanismus in der antiangiogenetischen Kaskade noch nicht vollständig geklärt ist.⁽⁸¹⁾

Die antiinflammatorischen, immunmodulatorischen und antineoplastischen Effekte von Thalidomid sind damit zu erklären, dass es allem Anschein nach die Chemotaxis von Neutrophilen und die Phagozytosefähigkeit von Monozyten hemmt, die Bildung von freien Radikalen verhindert, das Verhältnis von T-Helfer und T-Suppressorzellen verändert und die Bildung von TNF- α vermindert.^(77,80)

1.4.3 Nebenwirkungen:

Eine sehr häufige und schwerwiegende Nebenwirkung ist die periphere Neuropathie, welche in erster Linie die Sensorik betrifft und vor allem bei chronischer Anwendung über mehrere Monate auftritt.⁽⁸⁰⁾

Ebenso können unter Therapie die Nebenwirkungen Somnolenz, Schwindel, Synkopen, Bradykardie, Obstipation, Nausea und Hautreaktionen vorkommen. Weiters wurde ein gehäuftes Vorkommen von Thrombembolien beobachtet.^(71,80,82)

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Thalidomid ist seine Teratogenität. Eine Einnahme während der Schwangerschaft und bei Frauen in gebärfähigem Alter ist strengstens kontraindiziert, da es ein hohes Risiko für einen intrauterinen Fruchttod oder schwere Missbildungen des Neugeborenen zur Folge hat. 100mg Thalidomid in der sensiblen Phase der Schwangerschaft vom 34. bis zum 50. Tag nach Konzeption reichen aus, um Missbildungen auszulösen. Die genauen Mechanismen der Teratogenität sind trotz allem noch nicht vollständig geklärt.

Es wird angenommen, dass die neurotoxische Wirkung und die Hemmung des VEGF hauptverantwortlich für die Fehlbildungen sind.⁽⁸²⁾

1.4.4 Indikationen

Hauptindikationen zur Therapie mit Thalidomid sind derzeit das Multiple Myelom, myelodysplastische Syndrome und das Erythema nodosum leprosum.⁽⁸¹⁾

Ebenso hat Thalidomid gute Wirksamkeit in der Therapie des Prurigo nodularis, des diskoiden Lupus erythematosus, der aphthösen Stomatitis, des Morbus Behçet und der graft-versus-host Reaktionen gezeigt.⁽⁸²⁾

Auch in der Therapie von unklaren gastrointestinalen Blutungen, welche auf Angiodysplasien basieren, ist die Wirkung von Thalidomid aufgrund von einzelnen Fällen in der Literatur vielversprechend. In Fallberichten wurde der positive Effekt sowohl auf die unklare Blutung, vor allem bei diffus im Dünndarm verteilten Angiodysplasien, als auch bei Blutungen durch Morbus Crohn bewiesen.^(81,83,84)

Thalidomid wird in der Therapie der unklaren Blutung oral in einer Dosis von 100-300mg pro Tag verabreicht. Es soll selbst nach Therapieende noch eine anhaltende Wirkung haben und bei Patienten mit Angiodysplasien eine Rezidivblutung für mehr als 2 Jahre verhindern.⁽⁸¹⁾

Mit Hilfe der Kapselendoskopie konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Blutungen aus Angiodysplasien unter Therapie mit Thalidomid bei einer Dosis von 100-300mg pro Tag zu einem Rückgang von Anzahl, Größe und Farbtintensität der Gefäßmalformationen kam.⁽⁸¹⁾

Obwohl die Wirksamkeit in mehreren einzelnen Fallstudien bereits gut beschrieben wurde, fehlen größere Studien zu diesem Thema noch.⁽⁸¹⁾

1.4.5 Kontraindikationen

Kontraindiziert ist die Gabe bei Schwangeren, bei Frauen in gebärfähigem Alter und bei peripherer Neuropathie.

Mit Vorsicht anzuwenden ist Thalidomid bei Patienten mit kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen, bei Leber- oder Niereninsuffizienz und bei immunsupprimierten Patienten.⁽⁷⁷⁾

2. Material und Methoden

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden alle Kapselendoskopien erhoben, welche seit der Einführung der Untersuchung im März 2003 an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz durchgeführt wurden. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die demographischen Daten der Patienten, die Indikation zur Kapselendoskopie und den Verlauf der Untersuchung, insbesondere Komplikationen und Dauer der Kapselausscheidung, sowie auf die Diagnose und die empfohlene Therapie gelegt.

Als nächster Schritt wurden die Diagnosen der Patienten vereinfacht und zu Überbegriffen zusammengefasst, um sie übersichtlicher auswerten zu können.

Als Gefäßmissbildung definiert wurden alle Angiodysplasien, arteriovenösen Malformationen, Angiektasien, Phlebektasien, portal hypertensive Gastro- und Enteropathien, Hämangiome und Hinweise für einen Morbus Osler.

Danach wurden die Patienten mit der Diagnose Gefäßmalformation genauer betrachtet, deren Krankengeschichte ausgehoben und sowohl Beginn und Dauer der gastrointestinalen Blutung, als auch bisher erfolgte Untersuchungen, durchgeführte Therapien und weiterer Verlauf ermittelt.

Bei jenen Patienten, welche während ihrer Blutungsanamnese als medikamentöse Therapie Octreotid und/oder Thalidomid erhielten, wurden durch ausführliche MEDOCS-Recherche sowohl alle stationären Aufenthalte, als auch die Grundkrankheiten und begleitende Antikoagulation erhoben. Danach wurden die Blutungszeiträume so gut wie möglich abgegrenzt, alle Untersuchungen und Endoskopien vor, während und nach der medikamentösen Therapie und alle weiteren therapeutischen Maßnahmen zur Stillung der Blutung eruiert.

Im Anschluss daran wurden sämtliche vorhandenen Hämoglobinwerte von stationären Aufenthalten am Universitätsklinikum Graz seit Blutungsbeginn erhoben. Von diesen wurden monatliche Durchschnittswerte errechnet, sowie der tiefste, als auch der höchste Wert ermittelt und in zeitlichen Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie gebracht.

Ebenso wurde in Zusammenarbeit mit der Blutbank der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch jedes einzelnen Patienten während stationärer Aufenthalte in diversen Krankenhäusern der gesamten Steiermark im Erkrankungszeitraum untersucht, der durchschnittliche Blutkonservenverbrauch pro Monat errechnet und dieser auf den Therapiezeitraum bezogen.

Aus den Hämoglobinwerten und dem Blutkonserven-Verbrauch wurde die Effektivität der Therapie abgeleitet. Um die Wirksamkeit von Octreotid und/oder Thalidomid besser darzustellen und vergleichen zu können, wurden die Zeiträume vor, während und nach der Therapie rechnerisch aufeinander abgestimmt und die Änderung der Werte in Prozentangaben angeführt.

Alle Daten wurden mittels Microsoft Excel erfasst, bearbeitet und ausgewertet und danach zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse tabellarisch und graphisch dargestellt.

Zum Schluss wurden die erzielten Ergebnisse über die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie nach ausgiebiger Literaturrecherche mit internationalen Studien verglichen und in der Diskussion gegenübergestellt.

3. Ergebnisse – Resultate

3.1 Kapselergebnisse

Die Videokapselendoskopie wurde am Universitätsklinikum Graz im März 2003 eingeführt. Bis September 2008 wurden seither 230 VCE durchgeführt, wobei die Anzahl der Untersuchungen pro Jahr im Steigen begriffen ist (*Abbildung 17, Tabelle 5*).

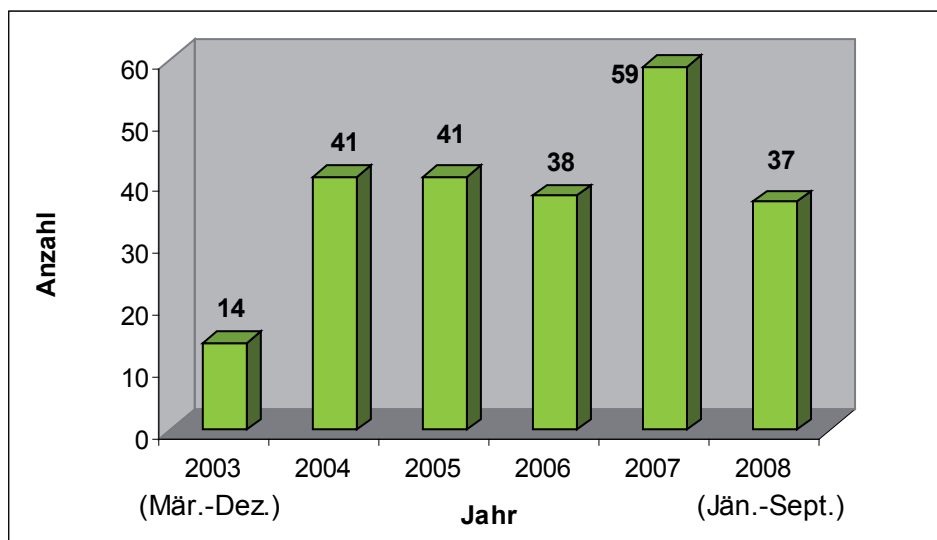


Abbildung 17: Anzahl der Untersuchungen pro Jahr

Insgesamt unterzogen sich in den Jahren März 2003 bis September 2008 102 Frauen und 128 Männer einer VCE (*Abbildung 18, Tabelle 5*).

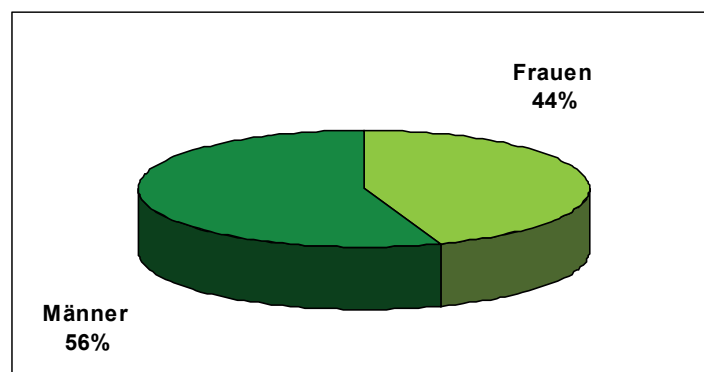


Abbildung 18: Geschlechterverteilung aller VCE von 2003-2008

Jahr	Frauen	Männer	Anzahl der Untersuchungen
2003 (03-12)	8	6	14
2004	18	23	41
2005	22	19	41
2006	18	20	38
2007	21	38	59
2008 (01-09)	15	22	37

Tabelle 5: Anzahl der Untersuchungen, Geschlechterverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten, bei denen eine VCE durchgeführt wurde, betrug 60,5 Jahre, bei einer Standardabweichung von 17,1 Jahren. Der jüngste Patient war 8 Jahre alt, der älteste 86 Jahre. Am häufigsten untersucht wurden Patienten im Alter zwischen 71 und 80 Jahren, sowie zwischen 61 und 70 Jahren (*Abb. 19*).

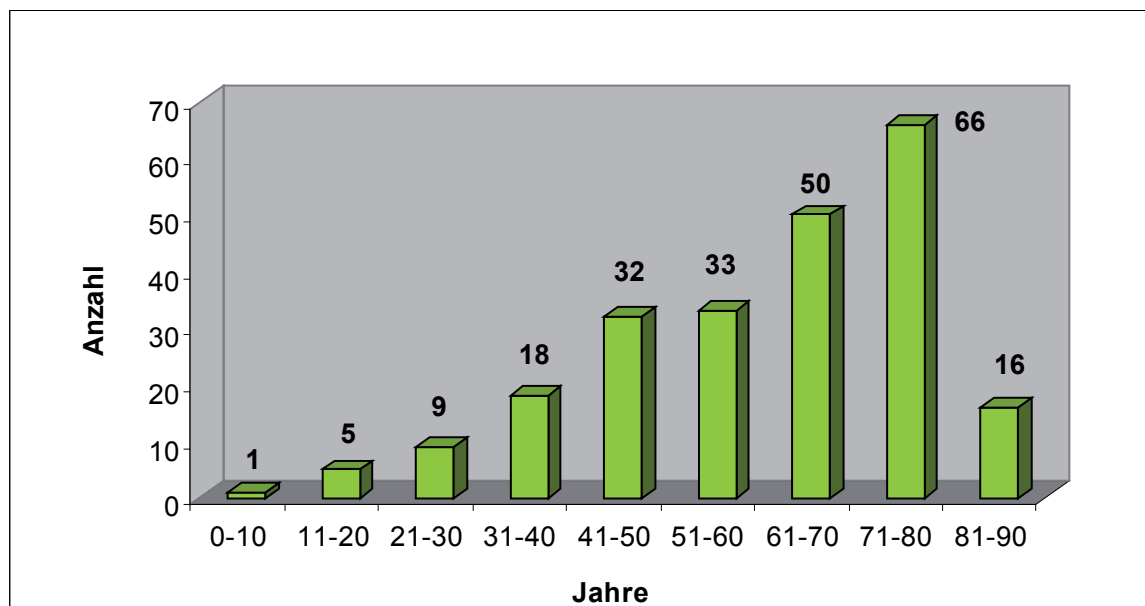


Abbildung 19: Altersverteilung aller VCE

Die bei Weitem häufigste Indikation zur Durchführung der Kapselendoskopie war mit 55,7% der Untersuchungen die chronische GI-Blutung. An zweiter Stelle stand mit 18,3% die akute GI-Blutung und an dritter Stelle mit 10,9% die chronische Diarrhoe (*Abb.20, Tab.6*).

	Anzahl (n)	Prozent (%)
1. chronische GI-Blutung	128	56
2. akute GI-Blutung	42	18
3. chronische Diarrhoe	25	11
4. Polypose	14	6
5. V.a. Dünndarmtumor	14	6
6. Sonstige	5	2
7. Unbekannt	2	1

Tabelle 6: Indikationen zur VCE

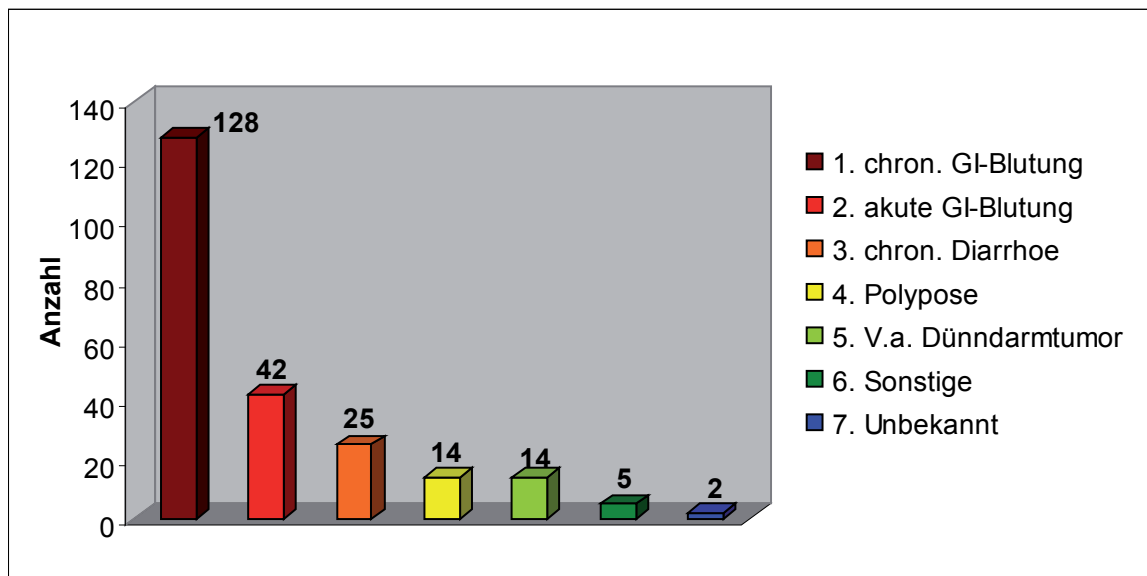


Abbildung 20: Indikationen zur VCE

Die Kapsel erreichte in 76,5% der Fälle die Valva ileocecalis innerhalb der Aufzeichnungszeit, in 17,8% der Untersuchungen war die Dünndarmpassage jedoch unvollständig. Bei 2 Patienten wurde eine Patency-Kapsel verwendet, von denen eine Passage vollständig und eine unvollständig war. Bei 1,7% der Patienten wurde mit der VCE nur das Colon untersucht und in 3,9% der Fälle konnten keine Daten dazu gefunden werden (Abb. 21).

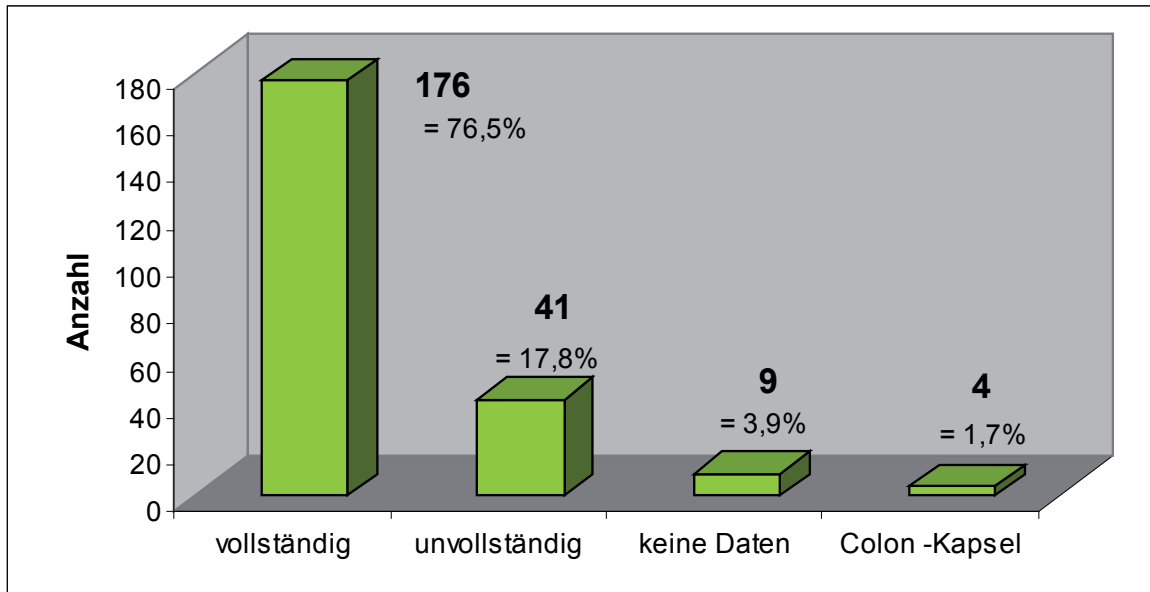


Abbildung 21: Dünndarmpassage

Die durchschnittliche Ausscheidungsdauer der Kapsel betrug 2,6 Tage. Die meisten Patienten schieden die Kapsel bereits am darauf folgenden Tag nach der Untersuchung aus. In 60% der Untersuchungen ist das Datum der Ausscheidung unbekannt oder wurde nicht dokumentiert (*Abb. 22*).

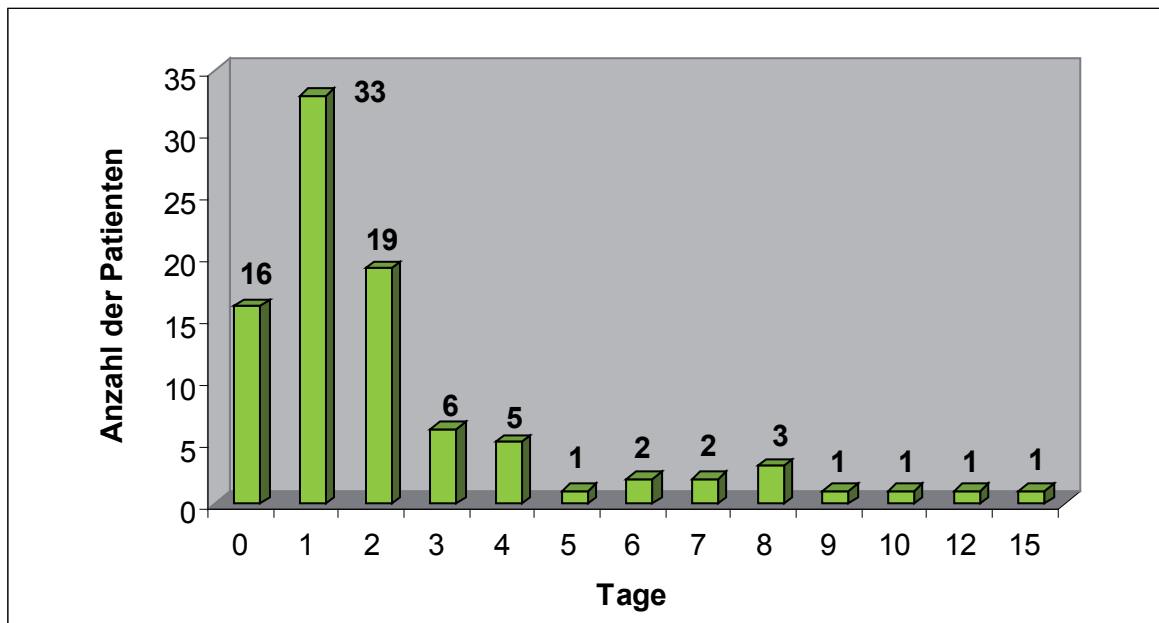


Abbildung 22: Ausscheidungsdauer der Kapsel

Häufige Probleme während der Untersuchung waren schlechte Sichtbedingungen, weswegen die Beurteilung der Bilder nur eingeschränkt oder überhaupt nicht möglich war. In drei Fällen kam ein technischer Defekt vor, zweimalig fiel die Batterie vorzeitig aus und einmal war die Funkübertragung von der Kapsel zum Datenrekorder fehlerhaft.

Nur in zwei Fällen musste die Kapsel interventionell entfernt werden. Bei einem Patienten war eine operative Entfernung aus dem Dünndarm notwendig, bei einem weiteren wurde die Kapsel mittels Endoskopie aus dem Colon geborgen. (siehe Tab. 7)

	Anzahl (n)	Prozent (%)
Kapselretention im Ösophagus	1	0,4
Kapselretention im Magen	2	0,9
eingeschränkte Sicht	8	3,5
technischer Defekt	3	1,3
endoskopische Entfernung	1	0,4
operative Entfernung	1	0,4

Tabelle 7: Limitationen und Komplikationen bei der VCE

Die Pathologien, welche bei allen 230 Kapselendoskopien im gesamten GI-Trakt diagnostiziert wurden, sind in Tabelle 8, 9 und 10 und in Abbildung 23 und 24 dargestellt. Da bei einigen Patienten mehrere Diagnosen gestellt wurden, ergeben sich aus den Prozentangaben mehr als 100%, die Werte sind aufgerundet.

	Diagnose	Anzahl (n)	Prozent (%)
1.	ohne Befund	22	10
2.	Gefäßmalformation	69	30
3.	Dünndarmentzündung	47	20
	a) unspezifisch	17	7
	b) infektiös	3	1
	c) Mb. Crohn - sicher	5	2
	d) Mb. Crohn - suspekt	12	5
	e) atroph/Sprue	10	4
4.	NSAR-Enteropathie	28	12
5.	Tumor	18	8
	a) sicher	3	1
	b) suspekt	15	7
6.	Polyp	12	5
7.	Polypose	4	2
8.	Ulkus/Erosion	3	1
9.	sichtbare Blutung ohne erkennbare Ursache	3	1
10.	Meckel-Divertikel	2	1
11.	unspezifische Läsionen	6	3
12.	nicht interpretierbar	5	2

Tabelle 8: Hauptdiagnosen im Dünndarm

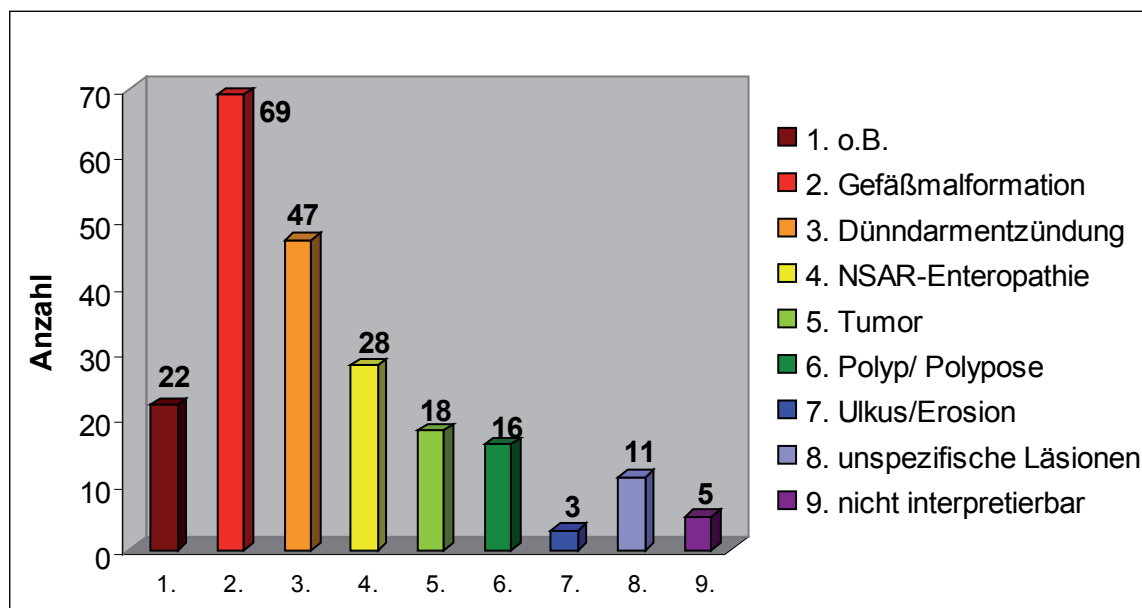


Abbildung 23: Hauptdiagnosen im Dünndarm

	Diagnose	Anzahl (n)	Prozent (%)
1.	Gefäßmalformation a) Magen b) Colon	4 1 3	1,7 0,4 1,3
2.	unklare Blutungsquelle im Colon	3	1
3.	erosive Gastritis	11	5
4.	GAVE-Magen/PHG*	3	1
5.	Ulkus (Magen)	2	1
6.	NSAR-Läsionen a) Gastropathie b) Colopathie	6 4 2	3 2 1
7.	Colitis	1	0,5
8.	Hämosuccus pancreaticus	1	0,5
9.	Tumor	1	0,5

* GAVE = gastrale antrale venöse Ektasie, PHG = portal hypertensive Gastropathie

Tabelle 9: Hauptdiagnosen außerhalb des Dünndarms

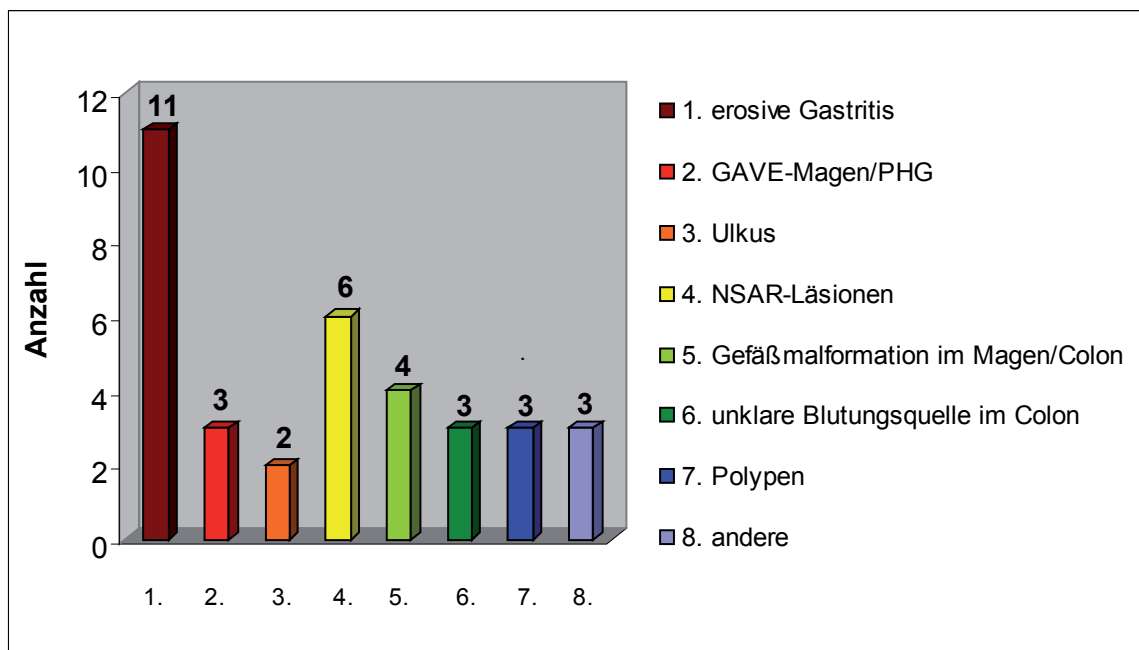


Abbildung 24: Hauptdiagnosen außerhalb des Dünndarms

	Diagnose	Anzahl (n)	Prozent (%)
1.	Lymphangiektasie	11	5
2.	lymphatische Hyperplasie	5	2

Tabelle 10: Nebendiagnosen

Bei insgesamt 16 Patienten wurde, wie in *Tabelle 11* ersichtlich, mehrmals eine Kapselendoskopie durchgeführt. Grund dafür war in 75% der Fälle eine Kontrolle des Krankheitsverlaufs z.B. bei CED, Polypose oder Angiodysplasien.

Häufigkeit	Anzahl der Patienten	Begründung	Anzahl (n)
2x	12	Kontroll-VCE	12
3x	3	unvollständige Passage	2
4x	1	schlechte Sichtbedingungen	1
		Tumorsuche	1

Tabelle 11: Mehrmalige Untersuchungen

3.2 Gefäßmissbildungen

Arteriovenöse Malformationen (AVM), Angiodysplasien

In 230 Kapselendoskopien an 214 Patienten wurde bei 32% der Untersuchungen (n = 73) die Diagnose Gefäßmissbildung (Arteriovenöse Malformation oder Angiodysplasie) beschrieben. (Abb. 25)

In weiterer Folge werden alle Gefäßmissbildungen unter dem Begriff AVM zusammengefasst.

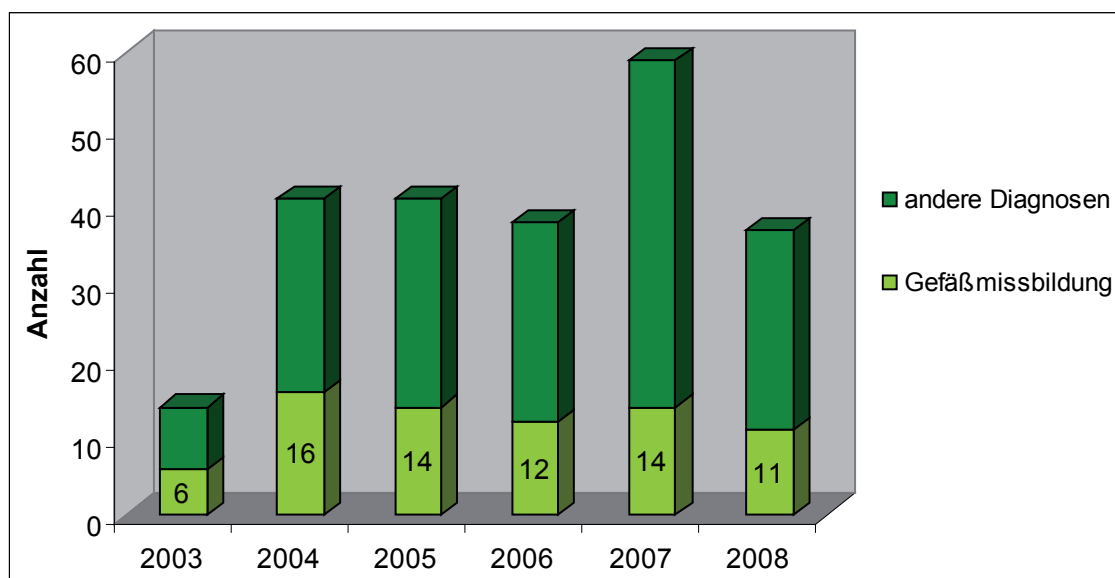


Abbildung 25: Anteil der Diagnose AVM an allen VCE bezogen auf das Jahr

Das Verhältnis der Geschlechterverteilung ist mit 44% Frauen und 56% Männer genau dasselbe, als das Verhältnis bezogen auf alle Kapselendoskopien. (Abb. 26)

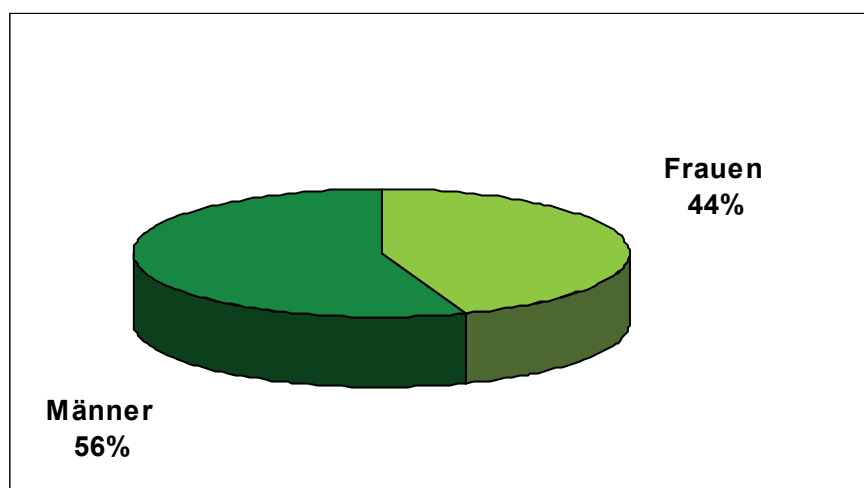


Abbildung 26: Geschlechterverteilung aller Patienten mit der Diagnose AVM

Das Auftreten von AV-Malfomationen und die Wahrscheinlichkeit, dass diese für den gastrointestinalen Blutverlust ursächlich sind, steigen mit zunehmendem Alter. Am häufigsten diagnostiziert wurden sie bei Patienten zwischen 71 und 80 Jahren. Der Abfall zwischen dem 81sten und 90sten Lebensjahr lässt sich durch die geringe Anzahl an untersuchten Patienten in dieser Altersklasse erklären. Der jüngste Patient bei dem die Diagnose AVM gestellt wurde, war 29 Jahre alt, der älteste 86. (Abb. 27)

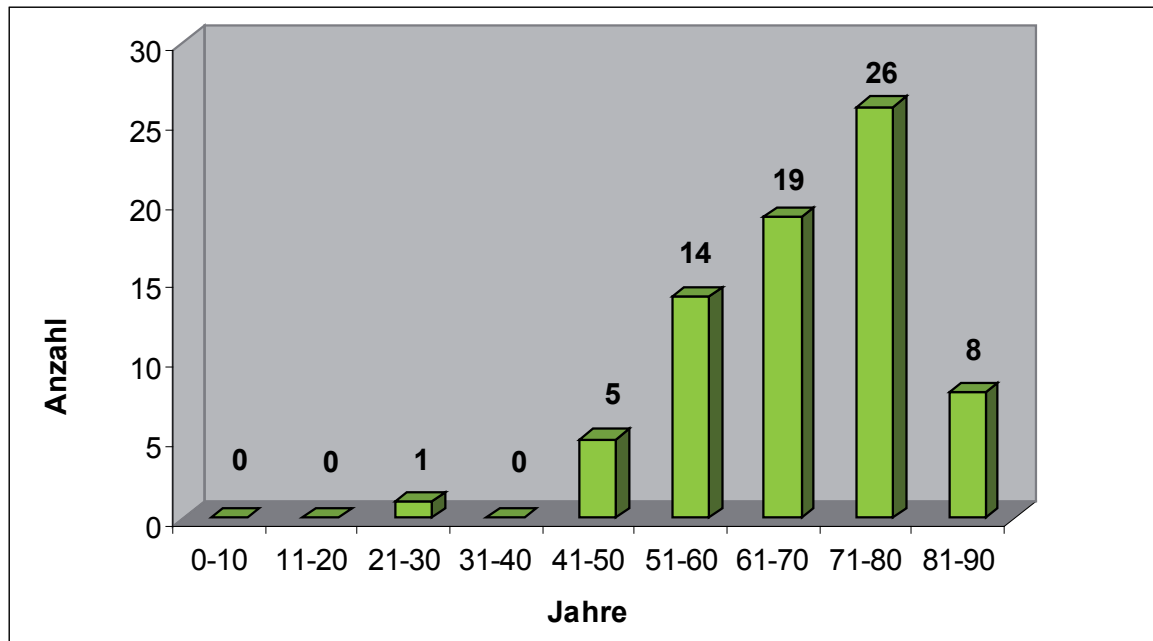


Abbildung 27: Altersverteilung der Patienten mit der Diagnose AVM

Häufigster Grund für die Zuweisung zur Kapselendoskopie bei Patienten mit AVM war mit 78,1% die chronische GI-Blutung, welche entweder durch chron. Anämie oder anhand von mehrfach positiven Hämocult-Tests auffällig wurde. An zweiter Stelle steht mit 17,8% die akute GI-Blutung. (Abb. 28)

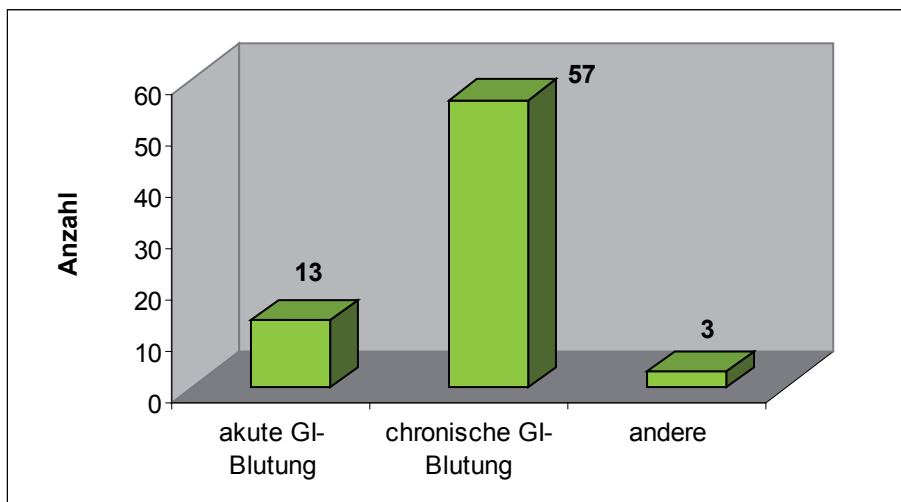


Abbildung 28: Indikationen zur VCE bei AVM-Patienten

In 24,7% der Patienten wurde aus den diagnostizierten AV-Malformationen keine therapeutische Konsequenz gezogen, entweder weil die GI-Blutung bereits sistiert hatte, sie nur Nebenbefund, oder sehr klein und nicht behandlungsbedürftig waren. Allerdings wurde bei einem Großteil dieser Patienten als konservative Therapie Eisen substituiert.

27,4% wurden einer Endoskopie unterzogen und die AV-Malformation mittels Argonplasmakoagulation destruiert.

Bei 11% reichte eine NSAR-Karenz therapeutisch aus, dass es zu keinen neuerlichen GI-Blutungen mehr kam. Bei 5,5% musste die orale Antikoagulation entweder vollkommen abgesetzt oder zumindest reduziert werden.

15,1% der Patienten mit einer AVM wurden mit Octreotid behandelt, 4,1% mit Thalidomid. (Auf diese Patientengruppe wird in Kapitel 3.3 näher eingegangen.)

In 2,7% wurden in der Therapie β -Blocker eingesetzt, in weiteren 2,7% wurde eine hämostyptische Therapie mit dem Prothrombinkomplex Beriplex® oder Tranexamsäure (Cyclocapron®) eingeleitet. Bei einer Patientin wurde die AVM im Rahmen der Operation eines GIST chirurgisch entfernt.

In 17,8% der Fälle konnte in den vorhandenen Arztbriefen kein Therapievorschlag gefunden werden. (*Abbildung 29*)

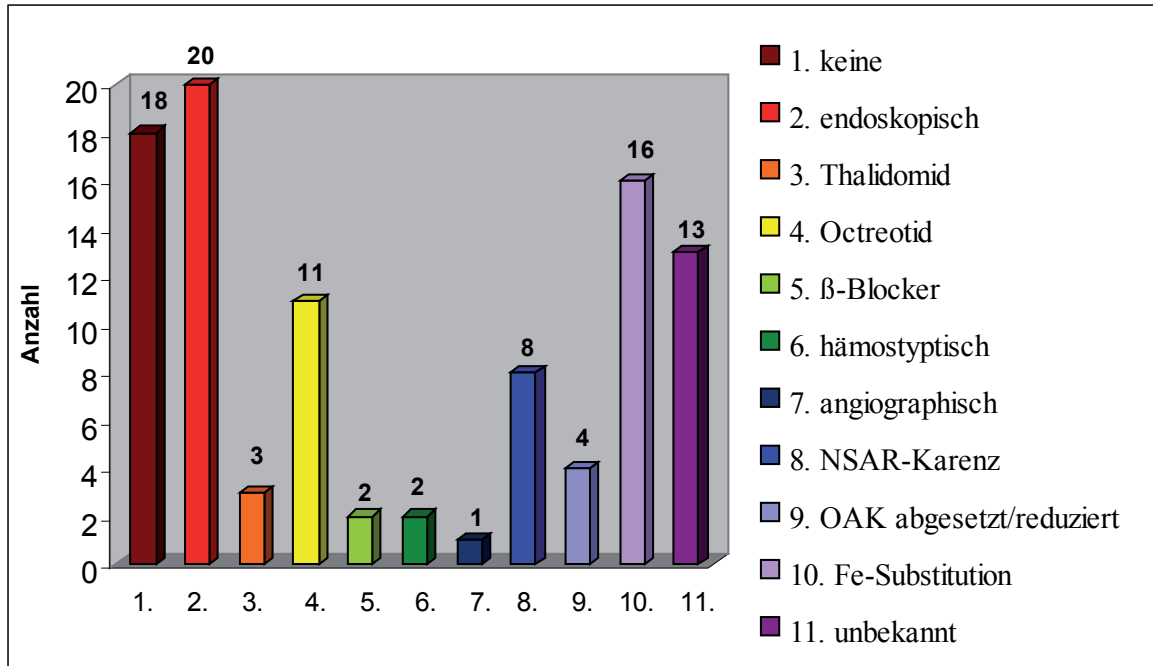


Abbildung 29: verschiedene Therapien der arteriovenösen Malformationen

3.3 Therapie mit Octreotid und Thalidomid

Von den 73 Patienten, bei denen Gefäßmalformationen in der Videokapselendoskopie gefunden wurden, wurden 9 Patienten mit Octreotid (Sandostatin®), 1 Patient mit Thalidomid und 2 Patienten mit beiden Medikamenten behandelt. Von diesen Patienten waren 2 Frauen und 10 Männer, alle zwischen 53 und 83 Jahren, wobei das Durchschnittsalter 69 Jahre betrug, bei einer Standardabweichung von 10,3 Jahren. (Abbildung 30, 31)

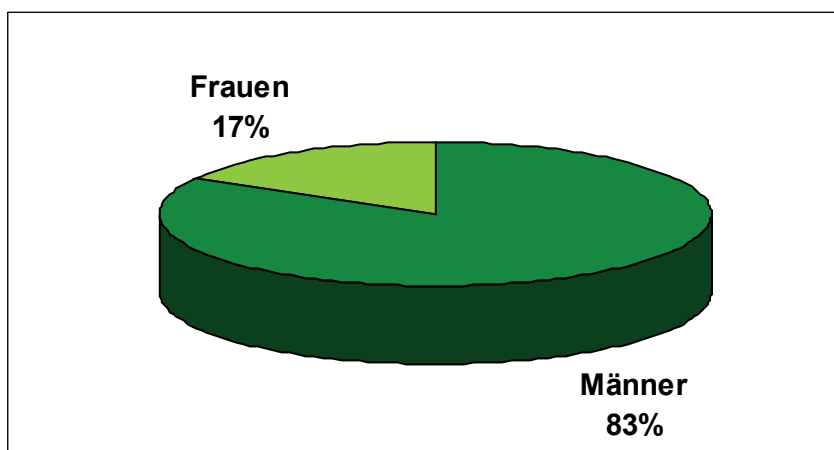


Abbildung 30: Geschlechterverteilung der Octreotid/Thalidomid- Patienten

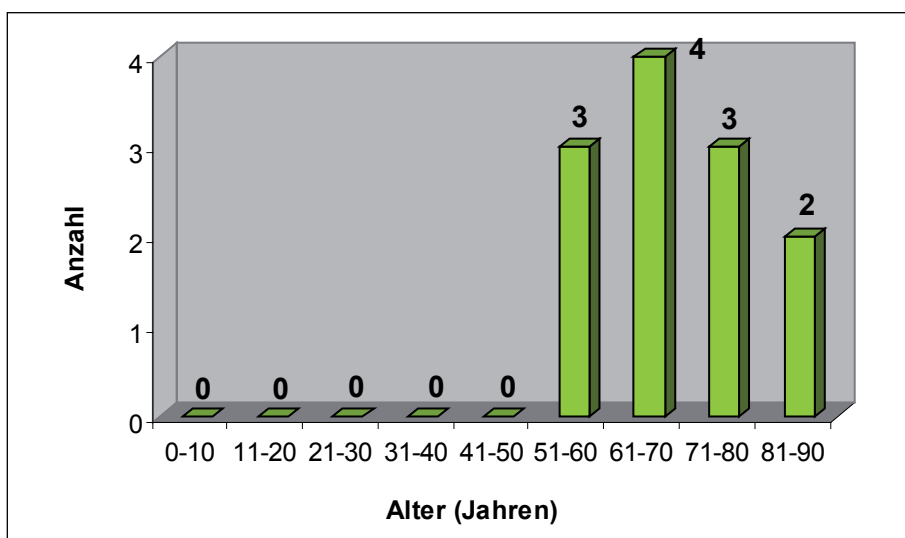


Abbildung 31: Altersverteilung der Octreotid/Thalidomid- Patienten

Im Folgenden wird jeder einzelne dieser 12 Patienten genauer betrachtet, auf seinen Krankheitsverlauf eingegangen und die Wirksamkeit der Therapie beurteilt.

Die dargestellten Diagramme wurden anhand der errechneten Vergleichszeiträume erstellt.

3.3.1 Patient 1: EJ, männlich, 58a

Grundkrankheit:	intermittierender Hämosuccus pancreaticus chron. Alkohol-Abusus
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	keine
Blutungszeitraum vor Therapie:	12 Monate
Therapie mit:	Sandostatin LAR 20mg, 1x/Monat
Dauer der Therapie:	7 Monate
Grund für Therapieende:	unbekannt
EK-Verbrauch vor Therapie:	8
EK-Verbrauch unter Therapie:	0
EK-Verbrauch nach Therapie:	4
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 5 Coloskopien: 3 Enteroskopie: 1
Endoskopien unter Therapie:	keine
Endoskopien nach Therapie:	Gastroskopien: 3 Coloskopien: 2
sonstige Untersuchungen:	Angiographien: 2
weiterer Verlauf:	erneute Blutungsanämie, sowie intermittierende GI-Blutungen

Tabelle 12: Patient 1, Zusammenfassung

Bei dem Patienten wurde zwei Mal im Abstand von 2 Jahren eine Kapselendoskopie durchgeführt. Die zweite VCE erhielt der Patient 7 Monate nachdem die Therapie mit Octreotid wieder abgesetzt worden war. Diese ergab eine größenmäßige Progredienz der vaskulären Malformationen.

	vor Octreotid	unter Octreotid	nach Octreotid	
	gesamter Zeitraum	gesamter Zeitraum	Vergleichs- zeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	0,67	0	0,17	0,13
EK-Verbrauch	8	0	2	4
Monate	12	7	12	31

Tabelle 13: Pat. 1, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

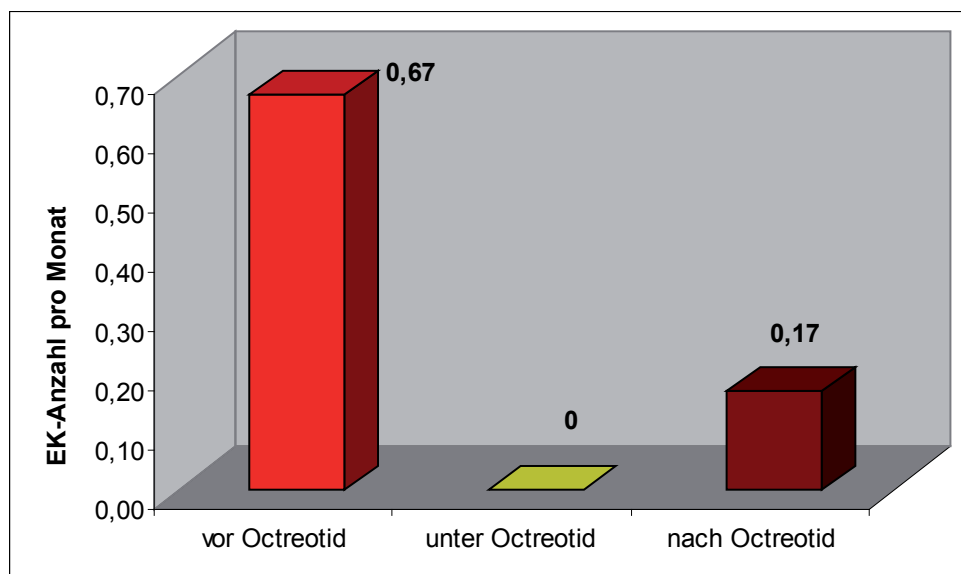


Abbildung 32: Pat. 1, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie

Wie in *Tab. 13* und in *Abb. 32* ersichtlich, ist bei Herrn EJ der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch unter der Therapie mit Octreotid zurückgegangen. Der Patient hat vor Einleiten der medikamentösen Therapie 0,67 Konzentrate pro Monat benötigt, unter Therapie jedoch keines. Ebenso mussten während der laufenden Therapie keine endoskopischen Untersuchungen durchgeführt werden (*siehe Tab. 12*).

Weshalb Octreotid abgesetzt worden ist, ist nicht klar und auf Grund der guten Wirksamkeit bei dem Patienten EJ auch nicht nachvollziehbar.

In *Abb. 33* und *34* ist erkennbar, dass der Patient vor Therapiebeginn anhaltend niedrige Hämoglobinwerte hatte, unter Octreotid jedoch ein stabiles Blutbild aufwies, sowie keine Erythrozytenkonzentrate benötigte.

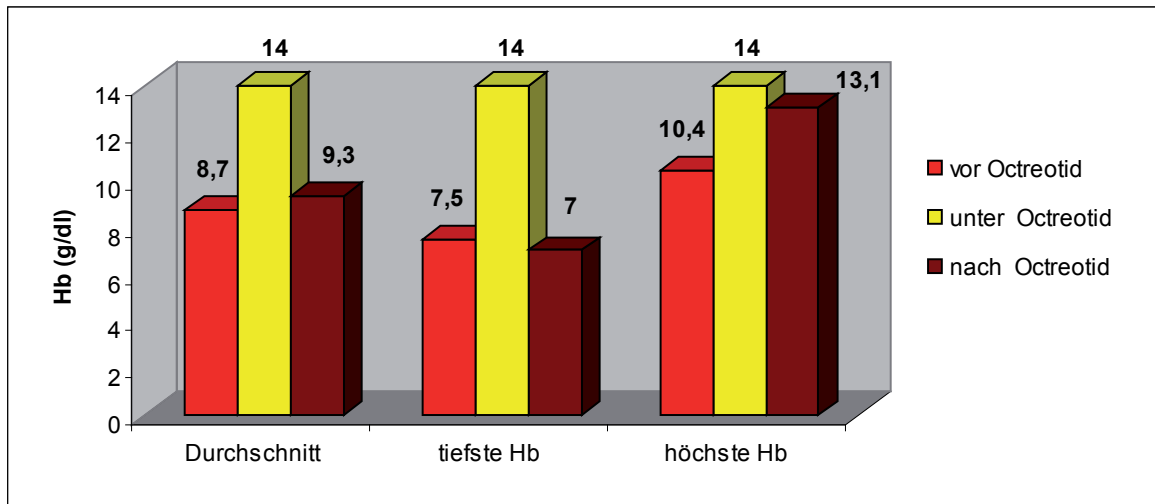


Abbildung 33: Pat. 1, Hb-Werte

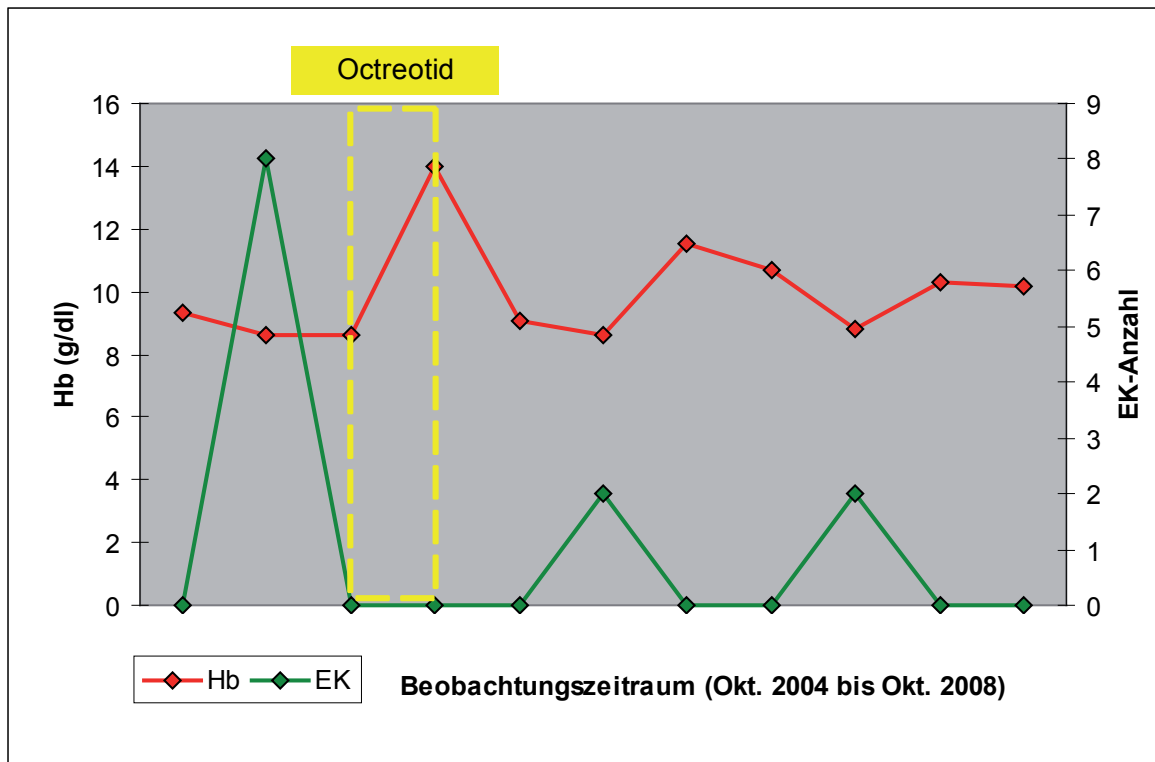


Abbildung 34: Pat. 1, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen auf die Therapie mit Octreotid

3.3.2 Patient 2: FE, männlich, 76 a

Grundkrankheit:	KHK, MINS, PAVK IV
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	keine
Blutungszeitraum vor Therapie:	13 Monate
Therapie mit:	Sandostatin LAR 20mg, 1x/Monat
Dauer der Therapie:	11 Monate
Grund für Therapieende:	Tod durch Kreislaufversagen bei Pankreatitis
EK-Verbrauch vor Therapie:	17
EK-Verbrauch unter Therapie:	0
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 2 Coloskopie: 1
Endoskopien unter Therapie:	keine
sonstige Therapien:	keine
weiterer Verlauf:	stabiles BB unter Therapie

Tabelle 14: Patient 2, Zusammenfassung

Der Patient erhielt eine Woche vor seinem Versterben im Rahmen der Behandlung auf der Intensivstation der Klinischen Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am LKH Graz West weitere 4 Erythrozytenkonzentrate. Da diese nicht in Zusammenhang mit der gastrointestinalen Blutung stehen, wurden sie in der Statistik nicht miterfasst.

	vor Octreotid	unter Octreotid
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	1,31	0
EK-Verbrauch	17	0
Monate	13	11

Tabelle 15: Pat. 2, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

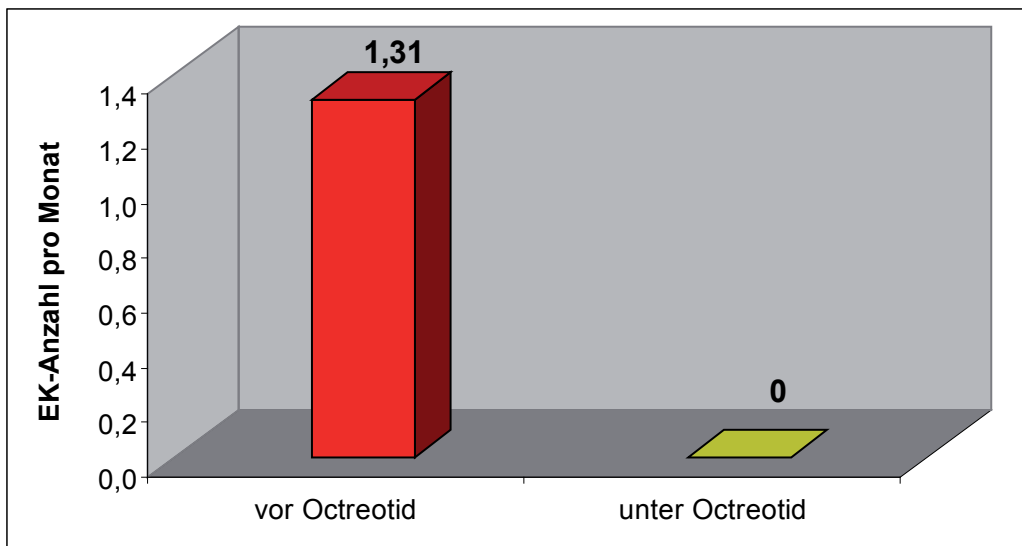


Abbildung 35: Pat. 2, durchschnittliche EK-Verbrauch pro Monat bezogen auf die Therapie

Wie in Tab. 15 und Abb. 35 dargestellt, benötigte der Patient FE vor Therapie mit Octreotid 1,31 Blutkonserven pro Monat, unter Therapie jedoch keine mehr.

Auch die Hämoglobinwerte unter Therapie waren kontinuierlich steigend und stabil, sodass man daraus schließen kann, dass Octreotid bei dem Patienten gut wirksam war (siehe auch Abb. 36, 37).

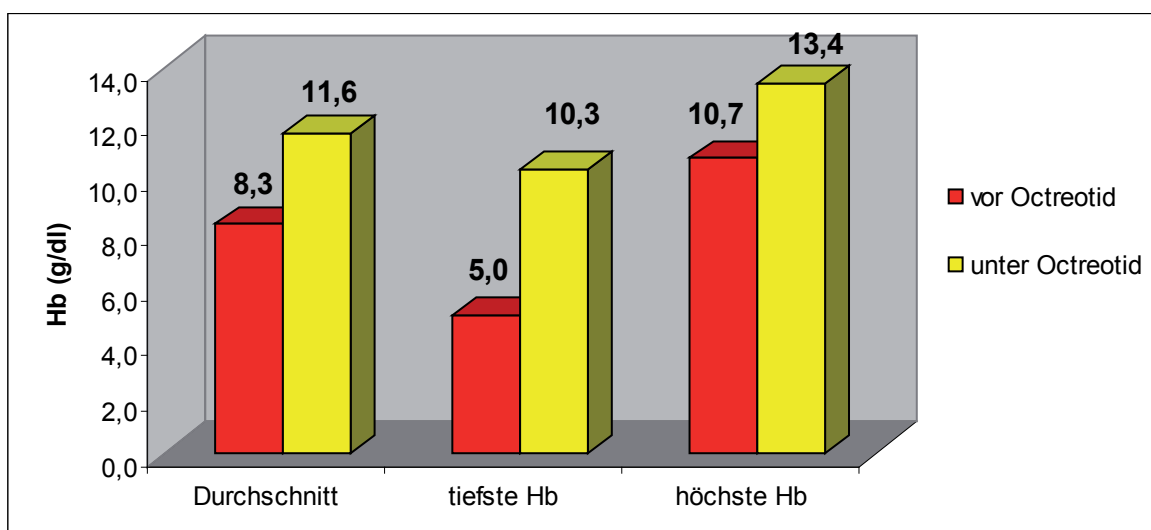


Abbildung 36: Pat. 2, Hb-Werte

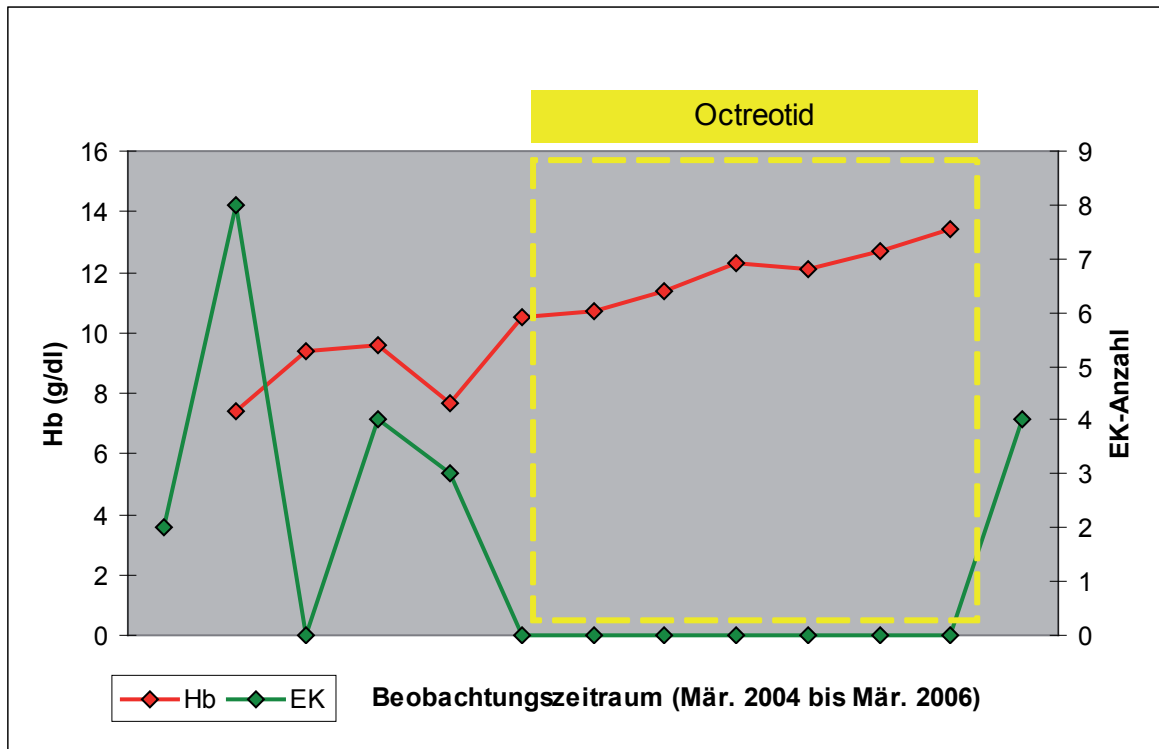


Abbildung 37: Pat. 2, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen auf die Therapie mit Octreotid

3.3.3 Patient 3: GR, männlich, 87a

Bei Herrn GR wurde im Abstand von 3 Jahren zweimalig eine Kapselendoskopie durchgeführt.

Grundkrankheit:	Aortenklappenstenose, KHK, VHFA
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	keine
Blutungszeitraum vor Therapie:	2 Monate
Therapie mit:	Thalidomid 100mg 0-0-1 Sandostatin LAR 20mg 1x/Monat
Dauer der Therapie:	Thalidomid: 17 Monate Octreotid: 6 Monate davon 3 Monate beides
Gründe für Therapieende:	selbst abgesetzt, Operation, unklar
EK-Verbrauch vor Therapie:	17
EK-Verbrauch unter Therapie:	51 davon: unter Thalidomid: 25 unter Octreotid: 13 Kombination Thalidomid + Octreotid: 13
EK-Verbrauch nach/zwischen Therapie:	98
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 1 Coloskopien: 2 Enteroskopie: 1
Endoskopien unter Therapie:	Enteroskopie: 1 Doppelballonenteroskopie: 1
Endoskopien zwischen Therapie:	Gastroskopien: 3 Coloskopien: 3
sonstige Untersuchungen:	Angiographie, intraoperative Enteroskopie
sonstige Therapien:	Jejunumteilresektion
weiterer Verlauf:	Rückgang des EK-Verbrauchs unter Therapie

Tabelle 16: Patient 3, Zusammenfassung

	vor Octreotid	unter Octreotid	zwischen/ohne Therapie
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	8,5	2,6	4,9
EK-Verbrauch	17	51	98
Monate	2	20	20

Tabelle 17: Pat. 3, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat - Gesamtübersicht

Der Patient erhielt im Laufe seiner Blutungszeit von 3,5 Jahren 166 Blutkonserven, wobei der Konzentratverbrauch in den Monaten der Therapie stark zurückgegangen ist. (Tab 17.)

Wie in Tab.18 und Abb. 39 ersichtlich, wurde Herr GR zuerst mit Thalidomid, danach sowohl mit Thalidomid als auch Octreotid und zuletzt nur mehr mit Octreotid behandelt. Unter der Therapie mit Thalidomid konnte der EK-Verbrauch am stärksten gesenkt werden, wobei er diese am längsten erhalten hat und die Kombinationstherapie als auch die alleinige mit Octreotid jeweils nur für 3 Monate.

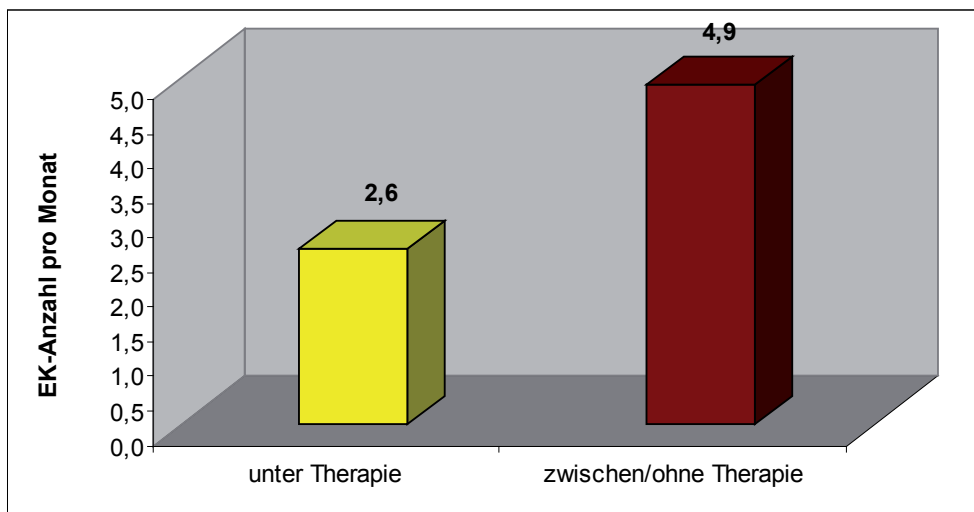


Abbildung 38: Pat. 3, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat bezogen auf die Therapie

	vor Therapie	Thalidomid		Thalidomid + Octreotid	Octreotid
	gesamter Zeitraum	gesamter Zeitraum	Vergleichs-Zeitraum	gesamter Zeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/ Monat	8,5	1,8	0,7	4,3	4,3
EK-Verbrauch	17	25	2	13	13
Monate	2	14	3	3	3

Tabelle 18: Pat.3, einzelne Therapiezeiträume bezogen auf den EK-Verbrauch

	Zwischentherapie- zeitraum I	Zwischentherapie- zeitraum II
durchschnittlicher EK-Verbrauch/ Monat	1,3	6
EK-Verbrauch	4	18
Monate	3	3

Tabelle 19: Pat. 3, Zwischenzeiträume bezogen auf den EK-Verbrauch

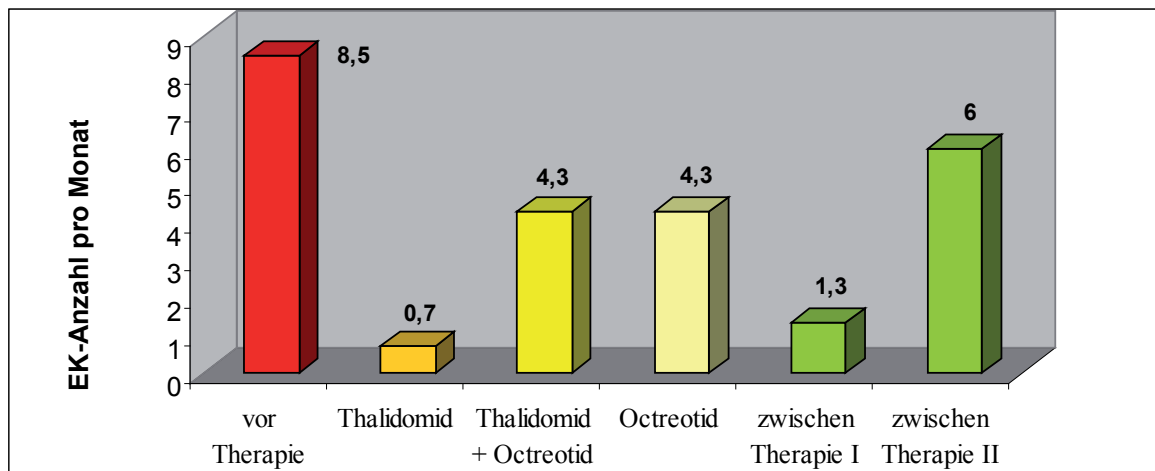


Abbildung 39: Pat. 3, einzelne Therapiezeiträume bezogen auf den EK-Verbrauch

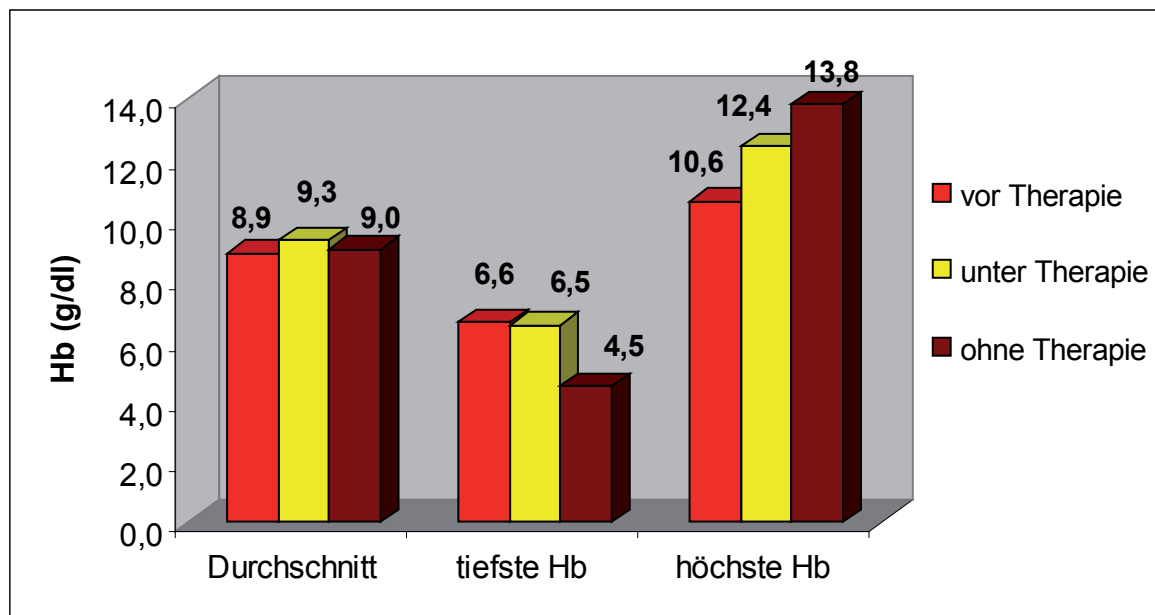


Abbildung 40: Pat. 3, Hb-Werte

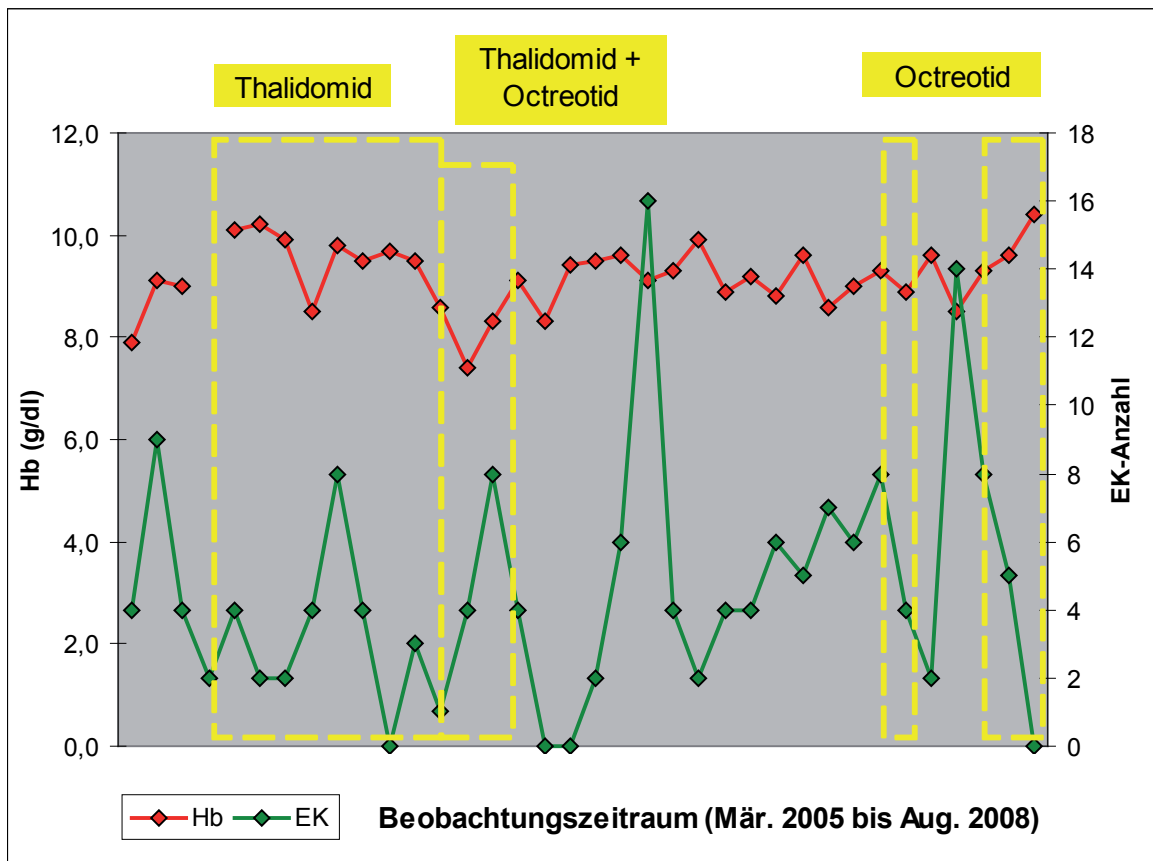


Abbildung 41: Pat. 3, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen auf die Therapie mit Octreotid und Thalidomid

Die verschiedenen Therapiezeiträume sind bei Herrn GR schwer darzustellen, da es immer wieder zu Therapieunterbrechungen kam. Gründe dafür waren schlechte Compliance des Patienten mit eigenmächtigem Absetzen der Medikation unter Thalidomid, häufige stationäre Aufenthalte in verschiedenen Krankenhäusern (Univeritätsklinikum Graz, LKH Leoben, LKH Graz West, LKH Hörgas-Enzenbach) und Operationen (Laparotomie nach Darmperforation unter einer Ballonenteroskopie, Aortenklappensprengung).

3.3.4 Patient 4: GR, männlich, 77a

Grundkrankheit:	KHK II, VHFA
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	Plavix (2 Monate) Thrombo-ASS 100mg 0-1-0 (Teilzeitraum)
Blutungszeitraum vor Therapie:	53 Monate
Therapie mit:	Sandostatin 20mg LAR, 1x/Monat
Dauer der Therapie:	3 Monate
Grund für Therapieende:	führte zu keiner Besserung
EK-Verbrauch vor Therapie:	15
EK-Verbrauch unter Therapie:	4
EK-Verbrauch nach Therapie:	0
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 10 Coloskopien: 10
Endoskopien unter Therapie:	keine
sonstige Untersuchungen:	Blutungsszintigraphie
weiterer Verlauf:	stabiles BB bis November 2008

Tabelle 20: Patient 4, Zusammenfassung

	vor Octreotid		unter Octreotid	nach Octreotid	
	gesamter Zeitraum	Vergleichs-zeitraum	gesamter Zeitraum	Vergleichs-zeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/ Monat	0,28	1,33	1,33	0	0
EK-Verbrauch	15	4	4	0	0
Monate	53	3	3	3	9

Tabelle 21: Pat. 4, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

Bei Patient GR hatte insgesamt 4 akute Blutungsepisoden, davon ist eine Episode, im Rahmen derer 4 Konzentrate verabreicht werden mussten, auf die Therapie mit Thrombo-ASS und Plavix nach einer Coronarangiographie zurückzuführen. Plavix wurde daraufhin sofort abgesetzt und durch ein niedermolekulares Heparin ersetzt.

Die Therapie mit Octreotid wurde nach dreimaligem Erhalt vom Hausarzt abgesetzt, da sich das rote Blutbild des Patienten nicht besserte und er mit 1,33 Konzentrate pro Monat genauso viele

Erythrozytenkonzentrate benötigte als die letzten drei Monate vor der Therapie. (Tab. 21, Abb. 42)
Nach Therapieende blieb der Patient blutungsfrei und wurde seitdem auch nicht mehr stationär behandelt.

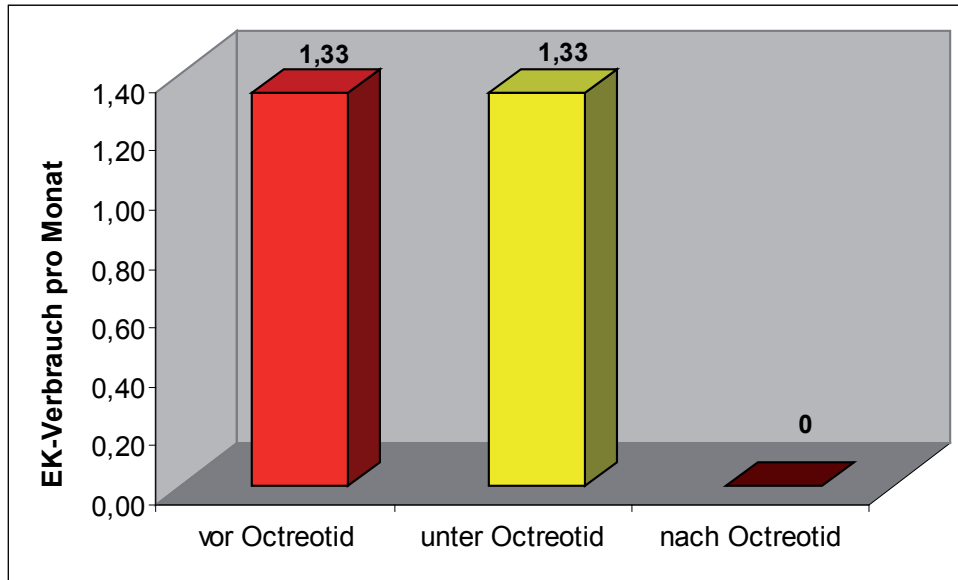


Abbildung 42: Pat. 4, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie

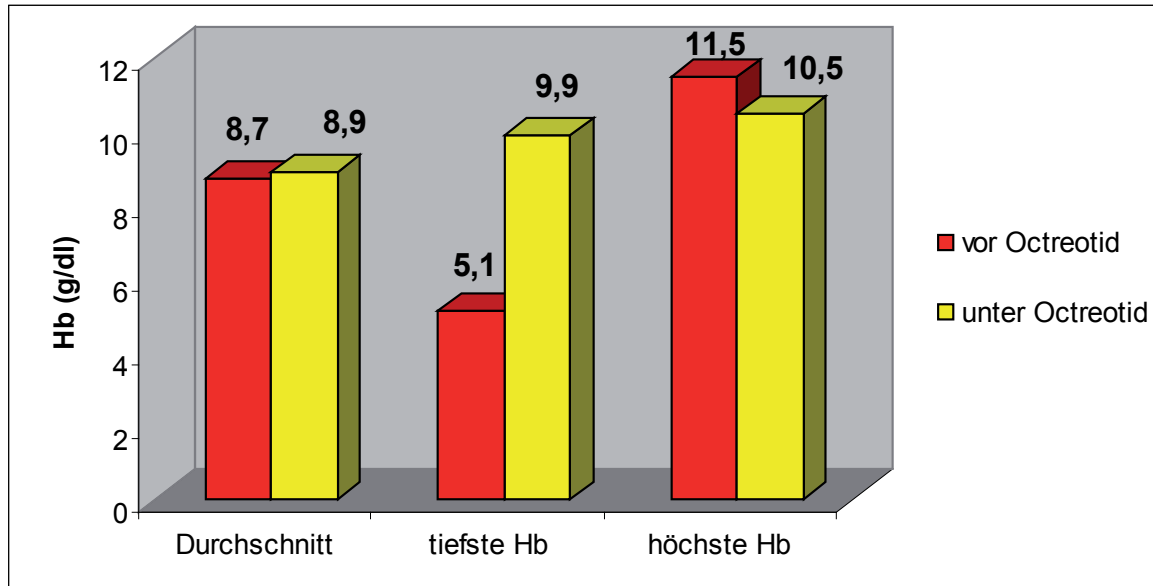


Abbildung 43: Pat. 4, Hb-Werte

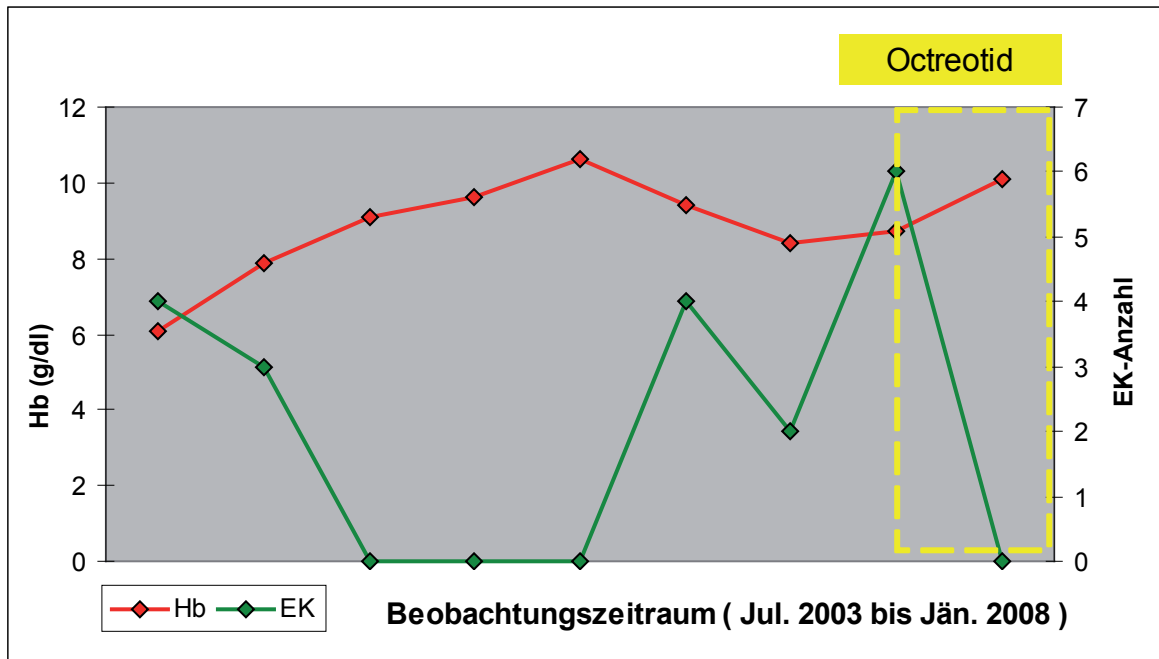


Abbildung 44: Pat. 4, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid

3.3.5 Patient 5: HG, männlich, 70a

Bei dem Patienten HG wurde im Rahmen der Kapselendoskopie anhand der makroskopischen Erscheinung der Gefäßmalformationen die Diagnose Morbus Osler-Weber-Rendu gestellt.

Aufgrund des Aortenklappenersatzes (AKE) ist bei dem Patienten eine antikoagulative Therapie mit Marcoumar notwendig. In Zusammenhang mit schlechter Einstellung seiner Blutgerinnung traten jedoch wiederholt GI-Blutungen bei Überantikoagulation (INR >8) auf.

Grundkrankheit:	St.p. AKE bei Aortenstenose Grad III-IV
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	Marcoumar (Gesamtzeitraum)
Blutungszeitraum vor Therapie:	27 Monate
Therapie mit:	Thalidomid 100mg 0-0-1
Dauer der Therapie:	6 Monate
Grund für Therapieende:	unbekannt
EK-Verbrauch vor Therapie:	23
EK-Verbrauch unter Therapie:	0
EK-Verbrauch nach Therapie:	6
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 7 Coloskopien: 3
Endoskopien unter Therapie:	keine
sonstige Therapien:	Konaktion bei Überantikoagulation
weiterer Verlauf:	erneute Blutungsanämie nach Therapieende

Tabelle 22: Patient 5, Zusammenfassung

	vor Thalidomid		unter Thalidomid	nach Thalidomid	
	gesamter Zeitraum	Vergleichszeitraum	gesamter Zeitraum	Vergleichszeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/ Monat	0,93	1	0	0	0,4
EK-Verbrauch	25	6	0	0	6
Monate	27	6	6	6	15

Tabelle 23: durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

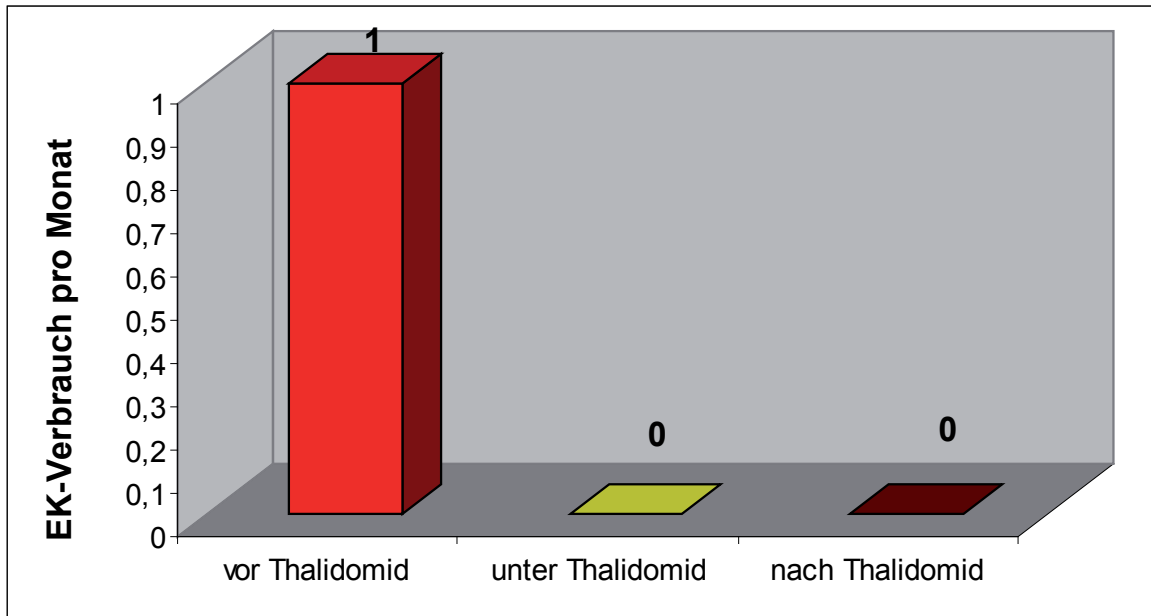


Abbildung 45: Pat. 5, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie

Während der EK-Verbrauch des Patienten vor Therapie durchschnittlich 1 Konserve pro Monat betrug, sank er unter Therapie auf 0. Nach Therapieende stieg der Verbrauch wieder leicht auf 0,4 Konserven an, was an einer Blutungsepisode aufgrund von erneuter Überantikoagulation lag. (Abb. 45, 47) Die Compliance der Medikamenteneinnahme ist bei dem Patienten fraglich.

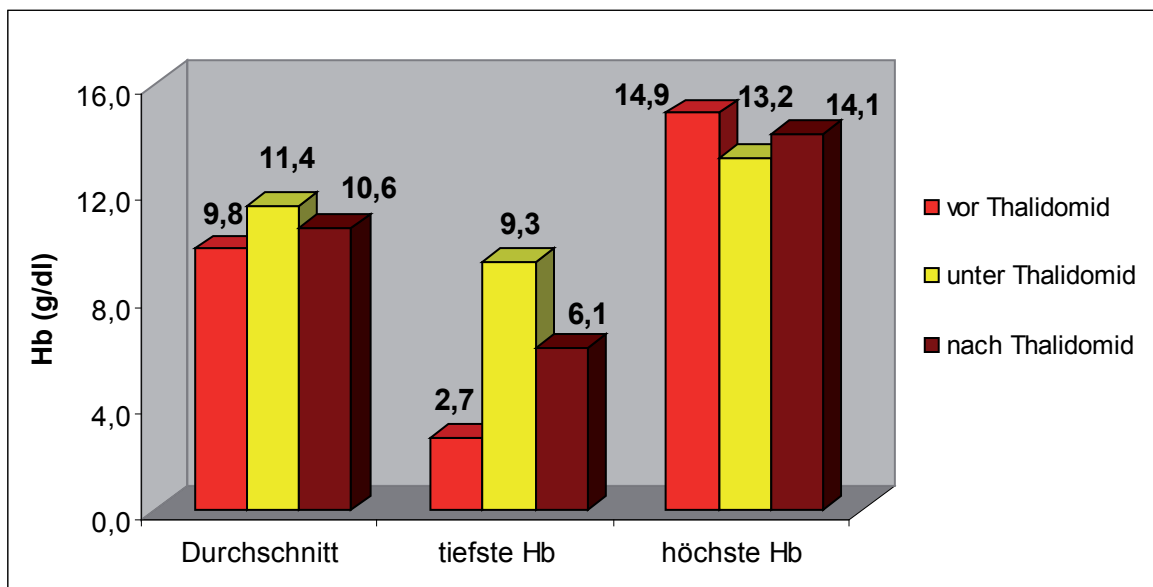


Abbildung 46: Pat. 5, Hb-Werte

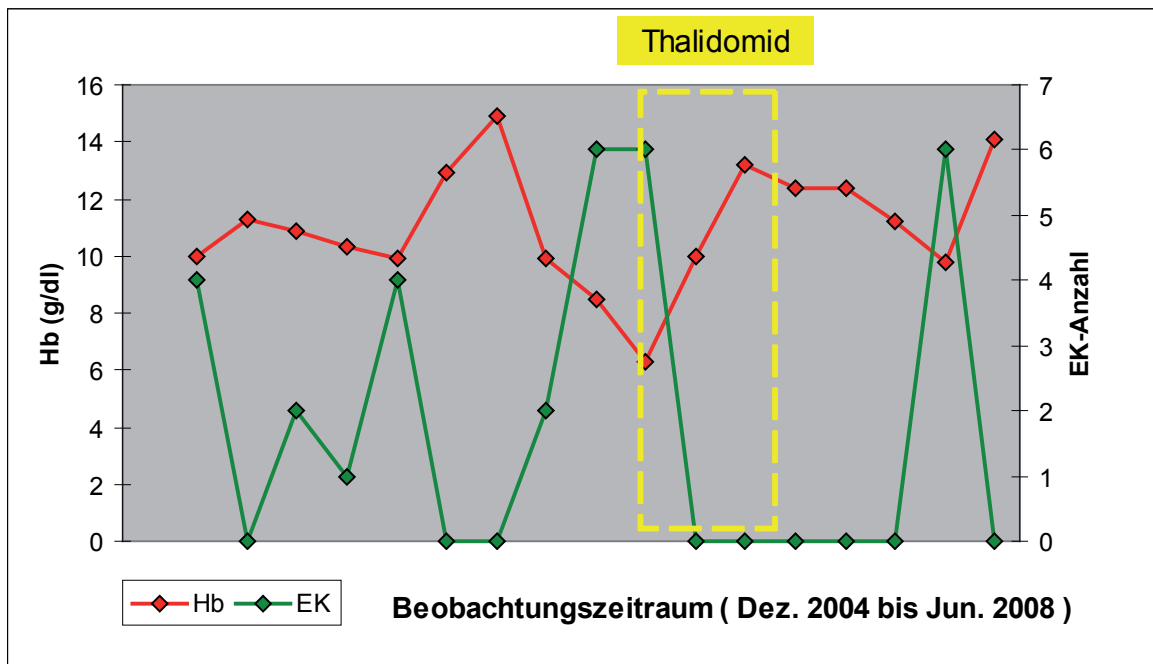


Abbildung 47: Pat. 5, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Thalidomid

3.3.6 Patient 6: KF, männlich, 58a

Grundkrankheit:	portal hypertensive Gastropathie, NINS IV
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	keine
Blutungszeitraum vor Therapie:	20 Monate
Therapie mit:	Sandostatin 0,1mg 1x tgl. s.c.
Dauer der Therapie:	3 Monate
Gründe für Therapieende:	Tod des Patienten (ICH)
EK-Verbrauch vor Therapie:	54
EK-Verbrauch unter Therapie:	4
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 3 Coloskopien: 1 Enteroskopie + APC: 1
Endoskopien unter Therapie:	Keine
sonstige Untersuchungen:	Keine
sonstige Therapien:	Propranolol 40mg 1-0-1, Erythropoetin 10.000 IE
weiterer Verlauf:	Therapie führte zu keiner Besserung der Anämie

Tabelle 24: Patient 6, Zusammenfassung

	vor Octreotid		unter Octreotid
	gesamter Zeitraum	Vergleichszeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	2,6	4,0	2,0
EK-Verbrauch	52	12	6
Monate	20	3	3

Tabelle 25: Pat. 6, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

Herr KF wurde die Therapie mit Octreotid nur 3 Monate lang verabreicht, bevor er an einem intrazerebralen Hämatom verstarb.

Der Patient erhielt Sandostatin® 0,1mg anstatt dreimal nur einmal täglich subcutan. Trotz Unterdosierung konnte bei dem Patienten der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch unter Octreotid im Vergleich zu den letzten drei Monaten vor Therapie um durchschnittlich 2 Konserven pro Monat gesenkt werden. (Tab. 25, Abb. 48)

Sein Hämoglobin-Verlauf blieb allerdings konstant niedrig und stieg unter Therapie nicht an, was auch zusätzlich auf seine Niereninsuffizienz Grad IV zurückzuführen ist. (Abb. 49 und 50) Um die renale Anämie auszugleichen wurde der Patient mit einem Erythropoetin (Neo Recourmon® 10.000 IE) behandelt.

Des Weiteren bekam Herr KF Propanolol (Inderal® 40mg 1-0-1), um die hohen Druckverhältnisse im portalen Kreislauf, welche sich durch seine Leberzirrhose ergaben, zu senken und die daraus resultierende hypertensive Gastropathie zu verbessern.

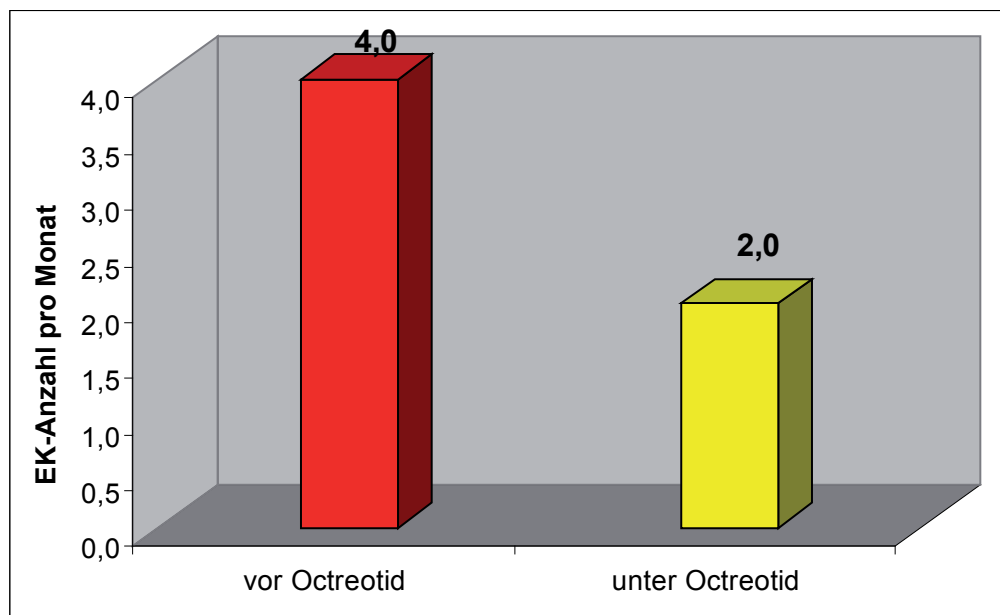


Abbildung 48: Pat.6, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie

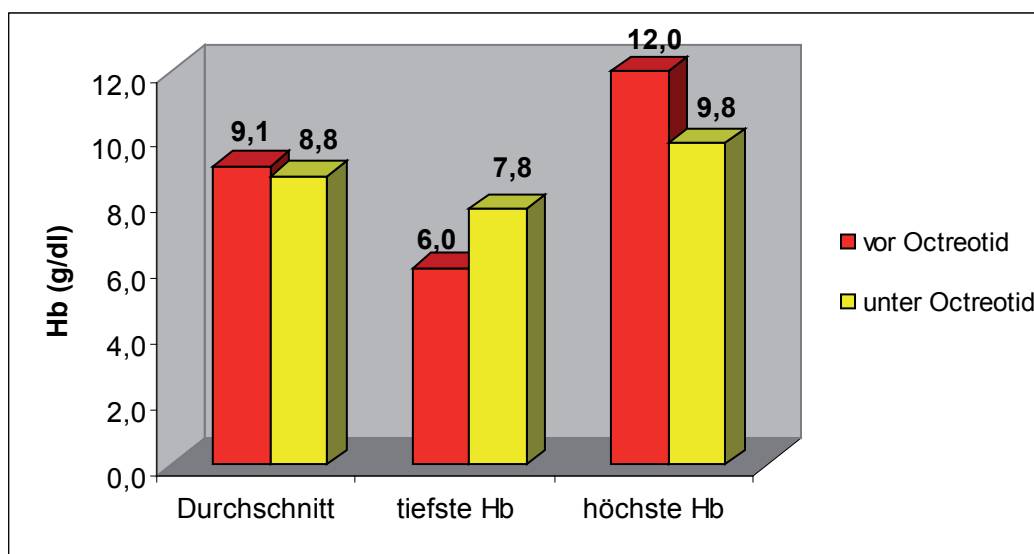


Abbildung 49: Pat. 6, Hb-Werte

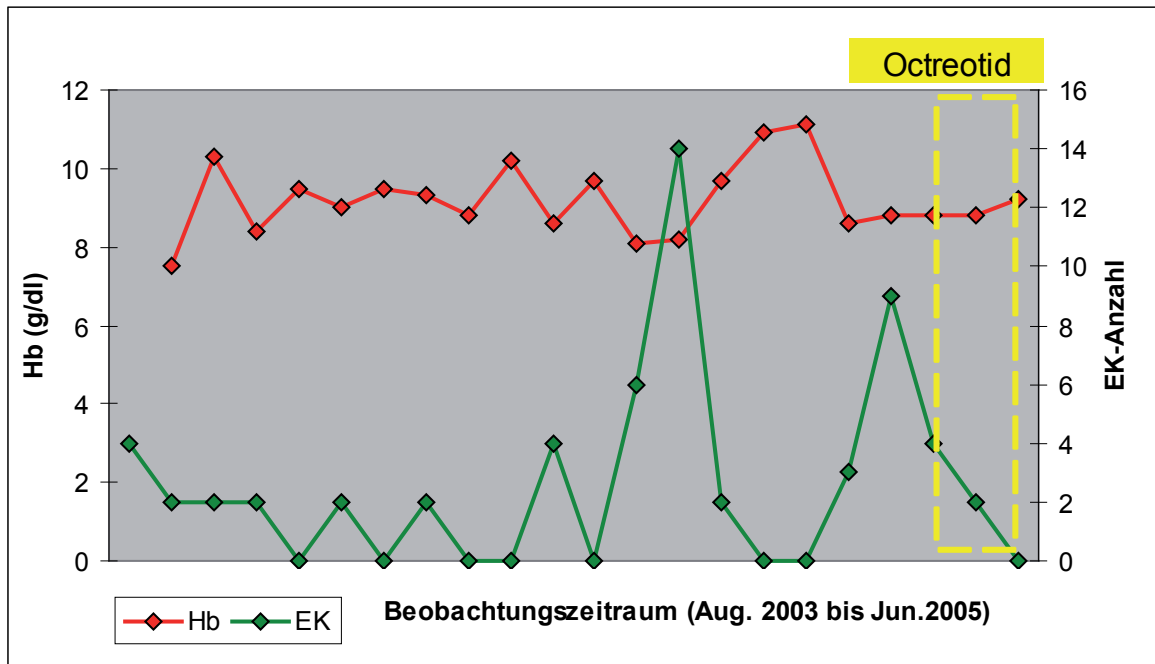


Abbildung 50: Pat.6, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid

3.3.7 Patient 7: PW, männlich, 69a

Grundkrankheit:	VHFA, dilatative CMP, KHK, PAVK IIb
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	Marcoumar nach Diagnosestellung abgesetzt
Blutungszeitraum vor Therapie:	41 Monate
Therapie mit:	Sandostatin LAR 20mg, 1x/Monat
Dauer der Therapie:	16 Monate
Grund für Therapieende:	laufend
EK-Verbrauch vor Therapie:	43
EK-Verbrauch unter Therapie:	6
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 2 Coloskopien: 2 Doppelballonenteroskopie: 2
Endoskopien unter Therapie:	keine
sonstige Therapien:	Erythropoetin 10.000 IE
weiterer Verlauf:	chron. Anämie unter Octreotid
weiterer Verlauf:	Therapie führte zu keiner Besserung der Anämie

Tabelle 26: Patient 7, Zusammenfassung

Bei Einleitung der Octreotid-Therapie mit Sandostatin 2x täglich 100µg s.c. reagierte der Patient mit einer Subileussympomatik, welche sich auf Paspertin und Buscopaninfusionen besserte. Daraufhin wurde die Dosis auf 50µg 2x täglich reduziert und drei Wochen später auf die Therapie mit Sandostatin LAR 10mg 1x monatlich umgestellt. Nachdem dies vom Patienten gut toleriert wurde, erhielt er eine Dosis von 20mg 1x monatlich.

Bei Herrn PW sank der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch pro Monat unter Therapie um durchschnittlich 0,4 Konserven (*Tab. 22 und Abb.34*), sein Blutbild blieb mit immer wieder leicht schwankenden Hämoglobinwerten konstant niedrig.

Nach Therapiebeginn waren keine weiteren endoskopischen Untersuchungen mehr notwendig.

	vor Octreotid		unter Octreotid
	gesamter Zeitraum	Vergleichszeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	0,83	0,81	0,38
EK-Verbrauch	34	13	6
Monate	41	16	16

Tabelle 27: Pat.7, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

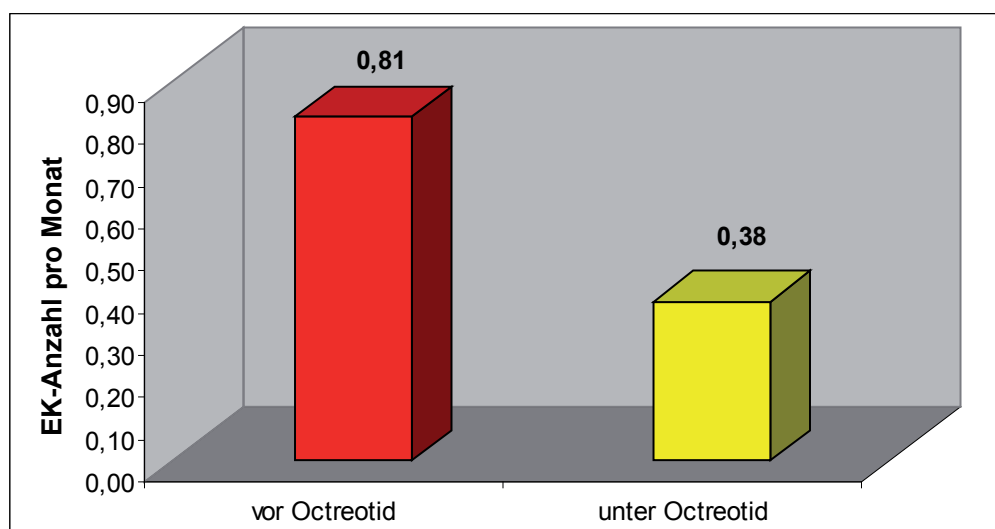


Abbildung 51: Pat.7, durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat bezogen auf die Therapie

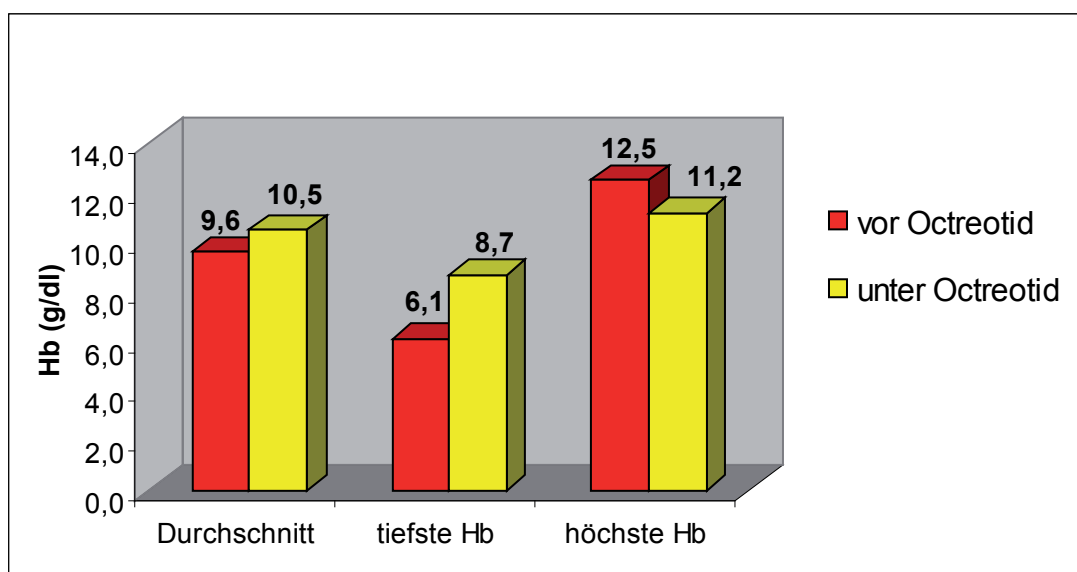


Abbildung 52: Pat.7, Hb-Werte

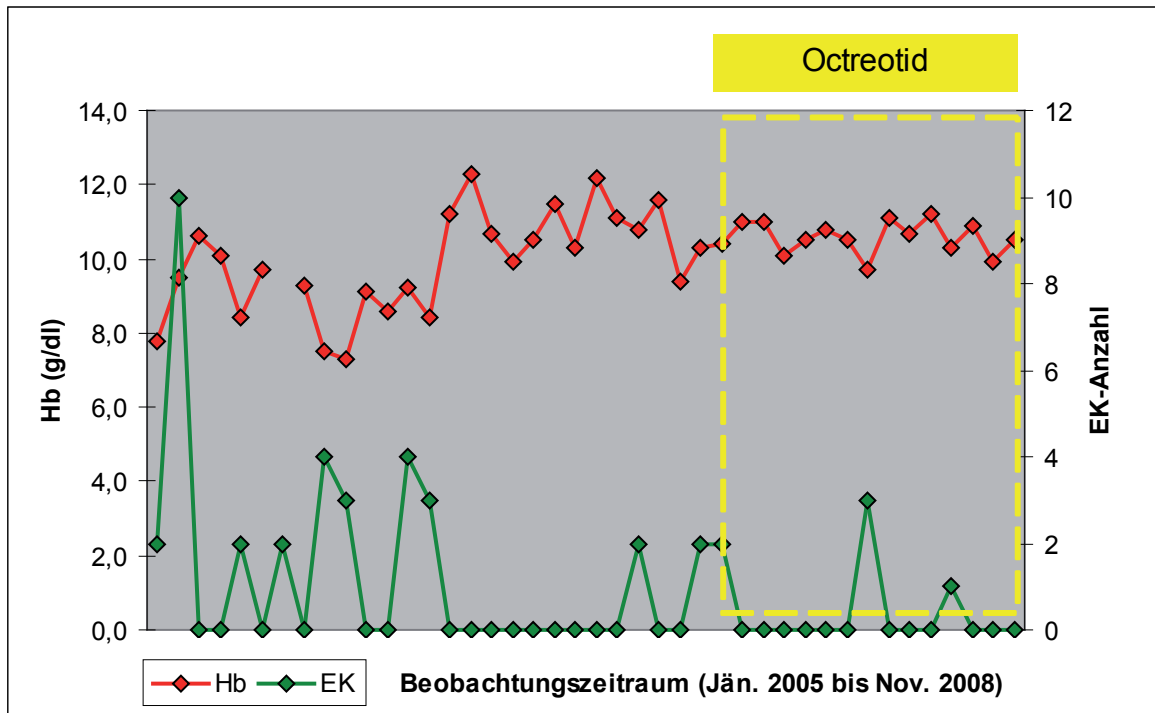


Abbildung 53: Patient 7, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid

3.3.8 Patient 8: RA, weiblich, 86a

Grundkrankheit:	KHK, VHFA, St.p. N.recti
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	keine
Blutungszeitraum vor Therapie:	1 Monat
Therapie mit:	Sandostatin LAR 20mg, 1x/Monat
Dauer der Therapie:	3 Monate
Grund für Therapieende:	geplantes Therapieende
EK-Verbrauch vor Therapie:	10
EK-Verbrauch unter Therapie:	0
EK-Verbrauch nach Therapie:	0
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopie: 1 Coloskopie: 2
Endoskopien unter Therapie:	keine
Endoskopien nach Therapie:	keine
sonstige Untersuchungen:	Blutungsszintigraphie, Angiographien: 2
sonstige Therapien:	Tranexamsäure (Cyclokapron®)
weiterer Verlauf:	keine erneute Blutung nach Therapieende

Tabelle 28: Patient 8, Zusammenfassung

Die Patientin RA erhielt nach Therapieende mit Octreotid noch weitere Erythrozytenkonzentrate aufgrund einer proximalen Humerusfraktur mit kompliziertem postoperativem Verlauf wegen eines sekundären Hämatoms, welches eine zweimalige Revision erforderte. Da diese Blutkonserven-Verabreichung nicht in Zusammenhang mit der gastrointestinalen Blutung steht, wurden sie in die Statistik des EK-Verbrauchs auch nicht integriert. (*Abb. 56*)

	vor Octreotid	unter Octreotid	nach Octreotid	
	gesamter Zeitraum	gesamter Zeitraum	Vergleichs- zeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	10	0	0	0
EK-Verbrauch	10	0	0	0
Monate	1	3	3	36

Tabelle 29: Pat. 8, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

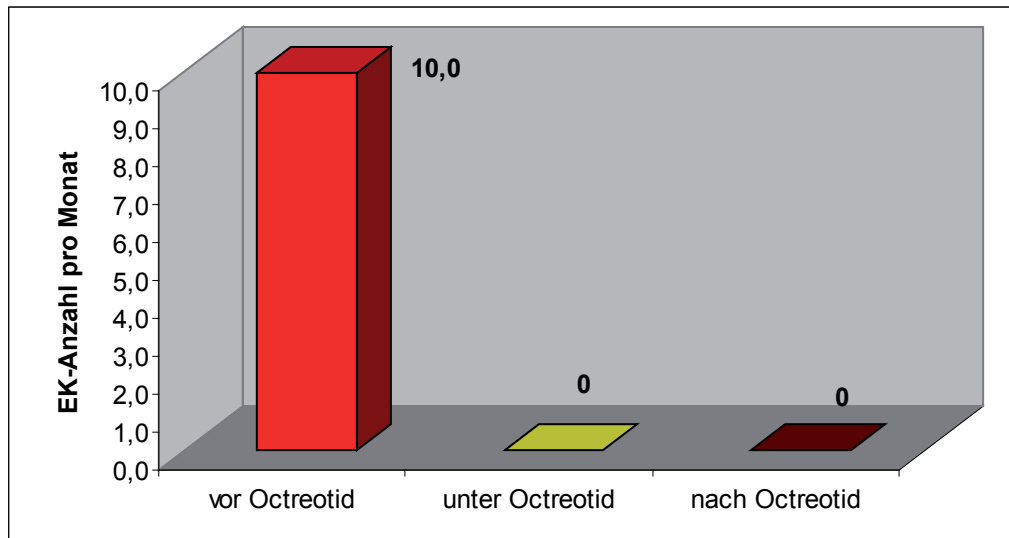


Abbildung 54: Pat.8, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

Die Patientin RA hatte in ihrer Anamnese eine einzige Blutungsepisode aufgrund derer die dreimonatige Therapie mit Octreotid durchgeführt wurde. Unter Therapie benötigte sie keine Blutkonserven und das rote Blutbild normalisierte sich wieder. Nach Beendigung der Therapie kam es zu keiner weiteren GI-Blutung. (Abb.54).

Die niedrigen Werte nach Octreotid sind auf die operative Versorgung einer Humerusfraktur zurückzuführen.

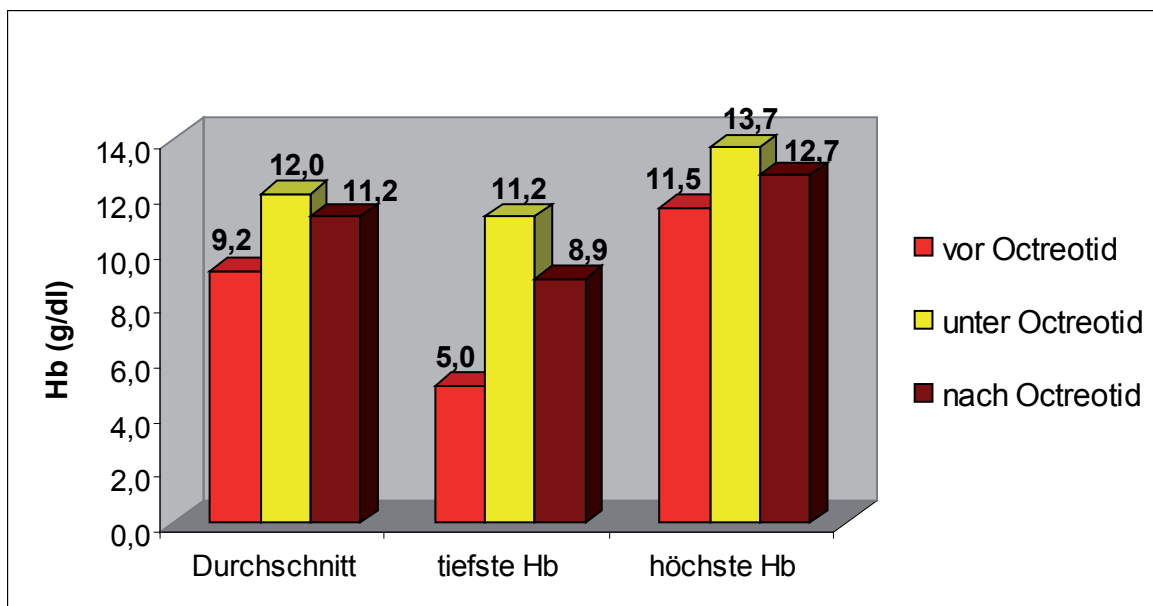


Abbildung 55: Pat.8, Hb-Werte

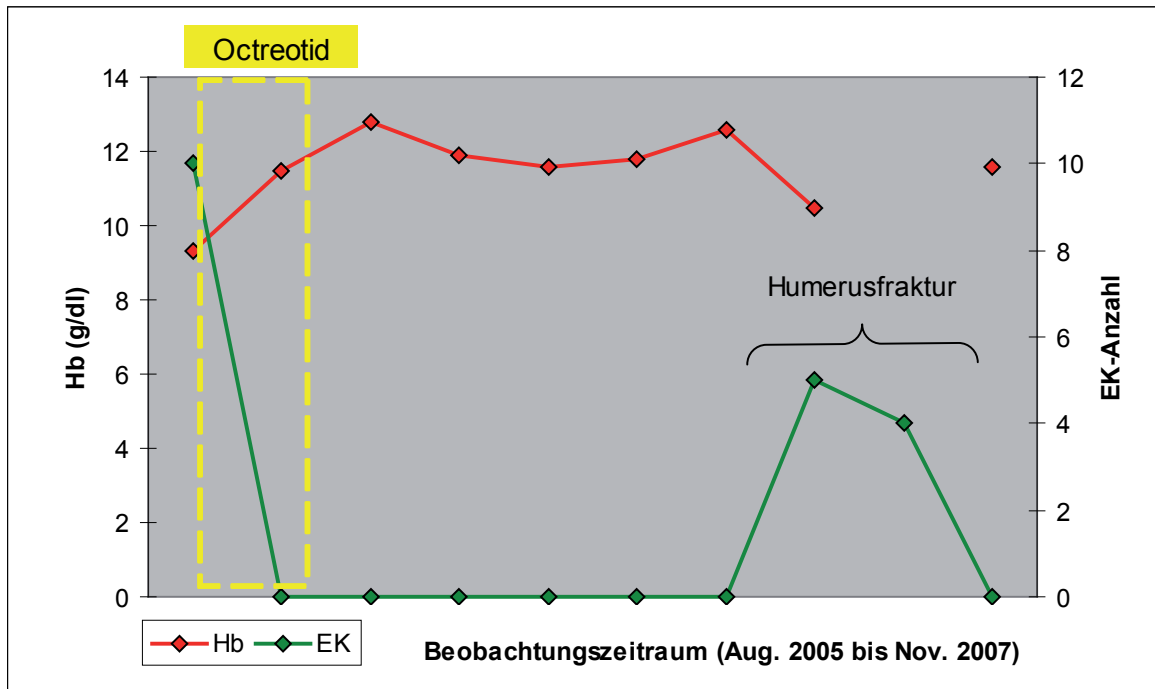


Abbildung 56: Pat. 8, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid

3.3.9 Patient 9: SH, männlich, 64a

Grundkrankheit:	KHK III, St.p. MCI, PAVK IIb
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	Clopidogrel 75mg (Gesamtzeitraum)
Blutungszeitraum vor Therapie:	7 Monate
Therapie mit:	Sandostatin LAR 20mg, 1x/Monat
Dauer der Therapie:	53 Monate
Grund für Therapieende:	laufend
EK-Verbrauch vor Therapie:	2
EK-Verbrauch unter Therapie:	6
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 2 Coloskopien: 2
Endoskopien unter Therapie:	Gastroskopie: 2 Coloskopien: 3
sonstige Untersuchungen:	keine
vorherige Therapien:	Östrogen (Premarin® 0,625mg 2x1)
weiterer Verlauf:	keine Blutungen trotz Clopidogel, 1x schlechte Injektion

Tabelle 30: Patient 9, Zusammenfassung

	vor Octreotid	unter Octreotid	
	gesamter Zeitraum	Vergleichs- zeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	0,29	0	0,11
EK-Verbrauch	2	0	6
Monate	7	7	53

Tabelle 31: Pat. 9, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

Wie in *Tab.31* und *Abb. 57* ersichtlich, ging bei Herrn SH der EK-Verbrauch unter Therapie mit Octreotid von durchschnittlich 0,29 auf 0 Blutkonserven pro Monat (Vergleichszeitraum) zurück. Das gute Ansprechen auf die Therapie zeigt sich durch eine neuerliche schwere Blutungsepisode nachdem das Medikament einmalig schlecht injiziert worden war, unter welcher der Patient 6 Konserven benötigte. (*Abb. 59*)

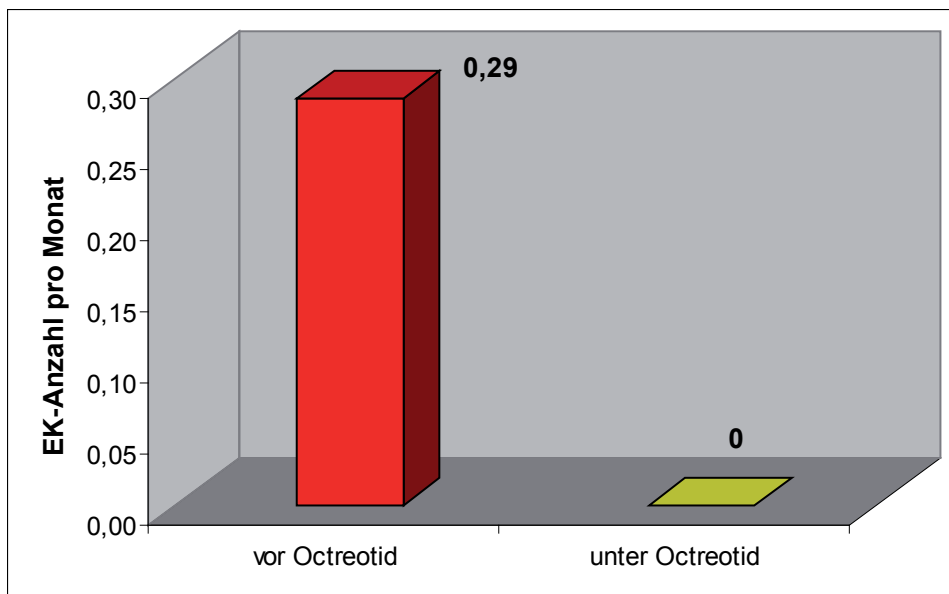


Abbildung 57: Pat. 9, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

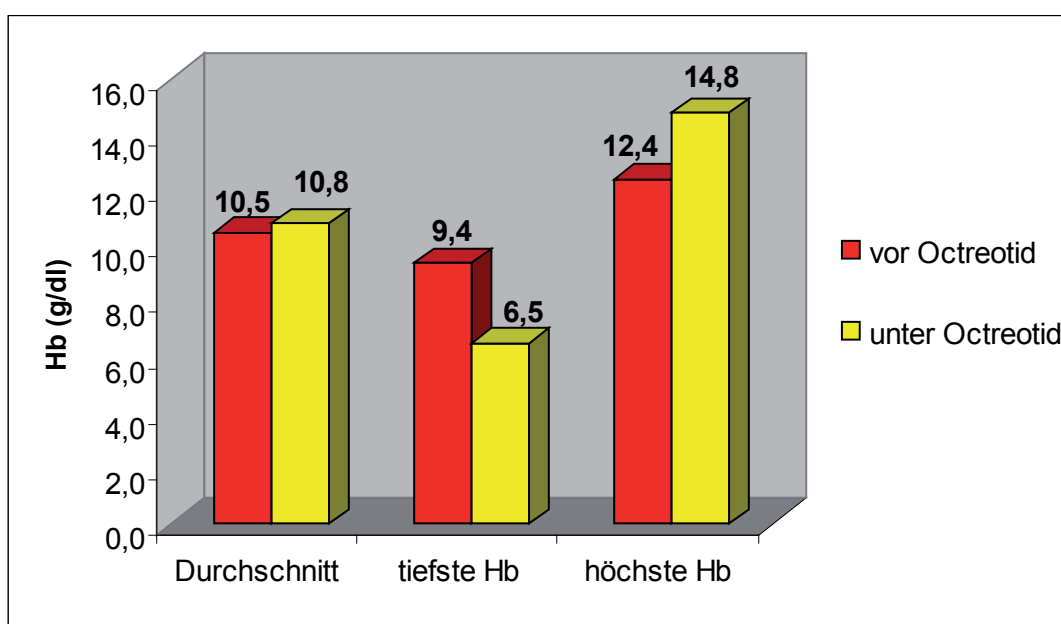


Abbildung 58: Pat. 9, Hb-Werte

Die niedrigen Hämoglobinwerte unter Octreotid, dargestellt in *Abbildung 58*, sind auf die einmalige schlechte Injektion des Medikaments zurückzuführen.

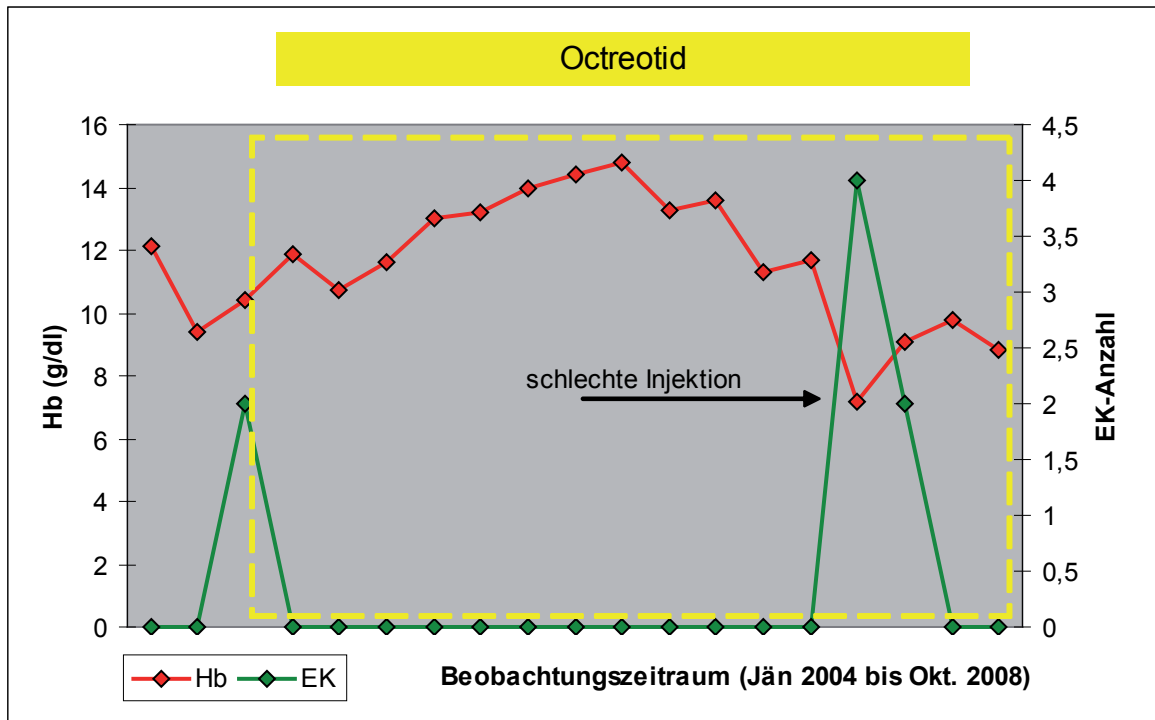


Abbildung 59: Pat. 9, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid

3.3.10 Patient 10: SF, männlich, 70a

Grundkrankheit:	KHK III, St. p. MCI + PTCA, PAVK III, chron. NINS
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	Thrombo-ASS 100mg, Plavix 75mg
Blutungszeitraum vor Therapie:	7 Monate
Therapie mit:	Sandostatin LAR 20mg 1x/Monat Thalidomid 100mg 0-0-1
Dauer der Therapie:	Octreotid: 4 Monate Thalidomid: 36 Monate
Gründe für Therapieende:	Octreotid führte zu keiner Besserung Thalidomid laufend
EK-Verbrauch vor Therapie:	16
EK-Verbrauch unter Therapie:	unter Octreotid: 2 unter Thalidomid: 8
EK-Verbrauch nach/zwischen Therapie:	0
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 2 Coloskopien: 1
Endoskopien unter Therapie:	keine
Endoskopien zwischen Therapie:	Enteroskopie: 1
sonstige Untersuchungen:	keine
sonstige Therapien:	Erythropoetin 10.000 IE 1x/Woche
weiterer Verlauf:	stabiles BB unter Thalidomid

Tabelle 32: Patient 10, Zusammenfassung

	vor Therapie	unter Octreotid	unter Thalidomid	
	gesamter Zeitraum	gesamter Zeitraum	Vergleichs-zeitraum	gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	2,3	0,5	0	0,2
EK-Verbrauch	16	2	0	8
Monate	7	4	4	36

Tabelle 33: Pat. 10, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

Der Patient SF wurde sowohl mit Octreotid als auch mit Thalidomid behandelt.

Nach viermonatiger Octreotid-Gabe wurde die Therapie auf Thalidomid umgestellt, da laut Arztbrief der begonnene Therapieveruch keine Besserung brachte. Nach dieser zugrunde liegenden Auswertung, hatte der Patient unter Octreotid zwar nach wie vor Blutungsepisoden, allerdings ist der EK-Verbrauch um fast 80 % zurückgegangen.

Unter Thalidomid ist der Konzentrat-Verbrauch, wie in *Tabelle 33* und *Abb. 60* erkennbar, in den ersten 4 Monaten der Therapie auf Null gesunken. Danach war die Verabreichung von Blutkonserven nur selten notwendig und der Hämoglobin-Wert befand sich kontinuierlich im Steigen. (*Abb. 62*).

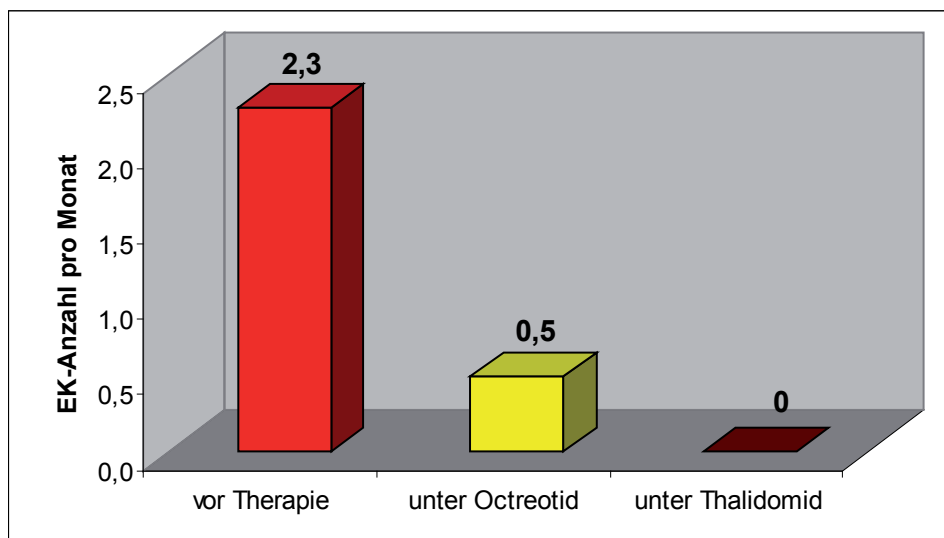


Abbildung 60: Pat. 10, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

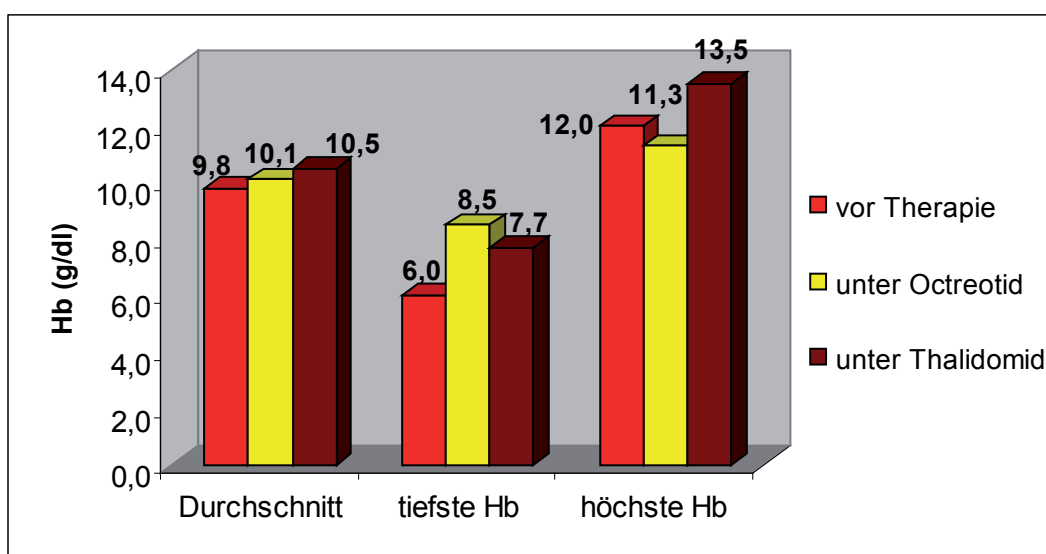


Abbildung 61: Pat. 10, Hb-Werte

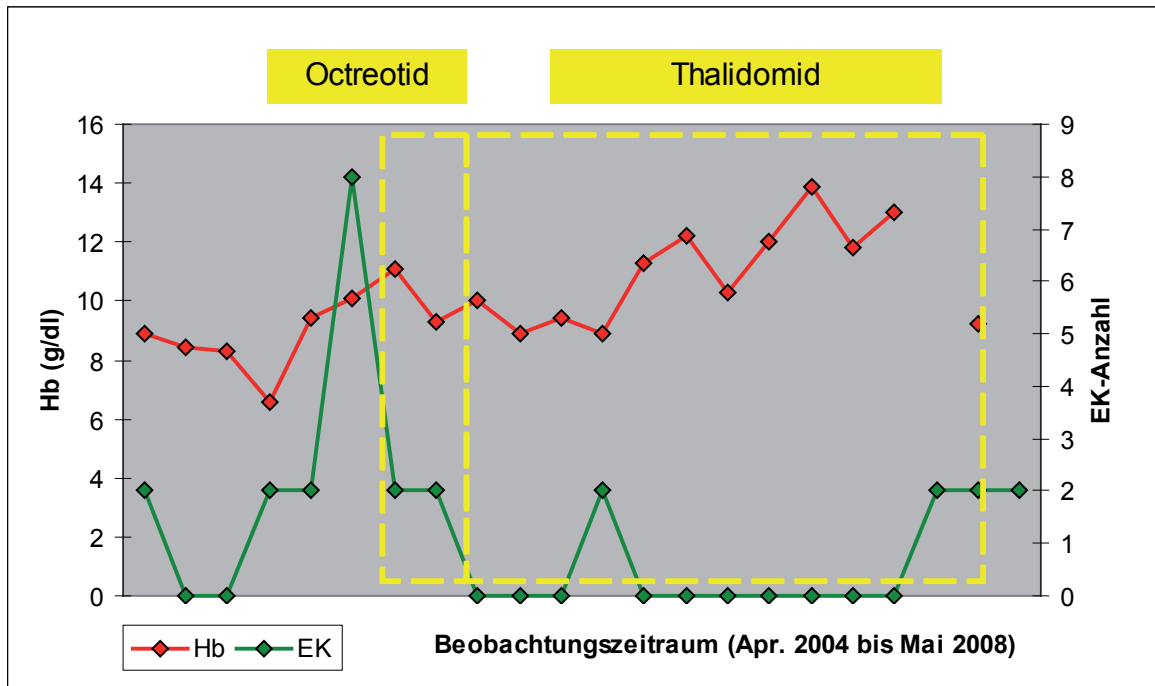


Abbildung 62: Pat. 10, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid

3.3.11 Patient 11: VF, männlich, 82a

Grundkrankheit:	dilatative CMP, VHFA, St.p. AKE und MKE
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	Marcoumar, wurde nach Therapieende mit Sandostatin durch NMH ersetzt
Blutungszeitraum vor Therapie:	1,5 Monate
Therapie mit:	Sandostatin 0,1mg 1x/d s.c.
Dauer der Therapie:	2 Monate
Gründe für Therapieende:	geplant
EK-Verbrauch vor Therapie:	2
EK-Verbrauch unter Therapie:	10
EK-Verbrauch nach Therapie:	7
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopie: 1 Coloskopie: 1
Endoskopien unter Therapie:	keine
Endoskopien nach Therapie:	keine
sonstige Therapien:	keine
weiterer Verlauf:	erneute Blutungsanämie nach Therapieende

Tabelle 34: Patient 11, Zusammenfassung

	vor Octreotid	unter Octreotid	nach Octreotid
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	1,3	5,0	1,4
EK-Verbrauch	2	10	7
Monate	2	2	5

Tabelle 35: Pat. 11, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

Der Patient VF wurde 2 Monate lang mit Octreotid behandelt, danach wurde die Therapie abgesetzt, da sie nicht den gewünschten Erfolg brachte.

Unter Octreotid kam es weiterhin zu GI-Blutungen, sowie zu einem erhöhten Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch. Benötigte der Patient vor Therapie im Durchschnitt 1,3 Konserven pro Monat, so stieg der Verbrauch unter Octreotid auf 5 EK's (*Tab. 35 und Abb.63*).

Eine Verbesserung der Blutungsanämie brachte die Umstellung von oraler Antikoagulation auf ein niedermolekulares Heparin.

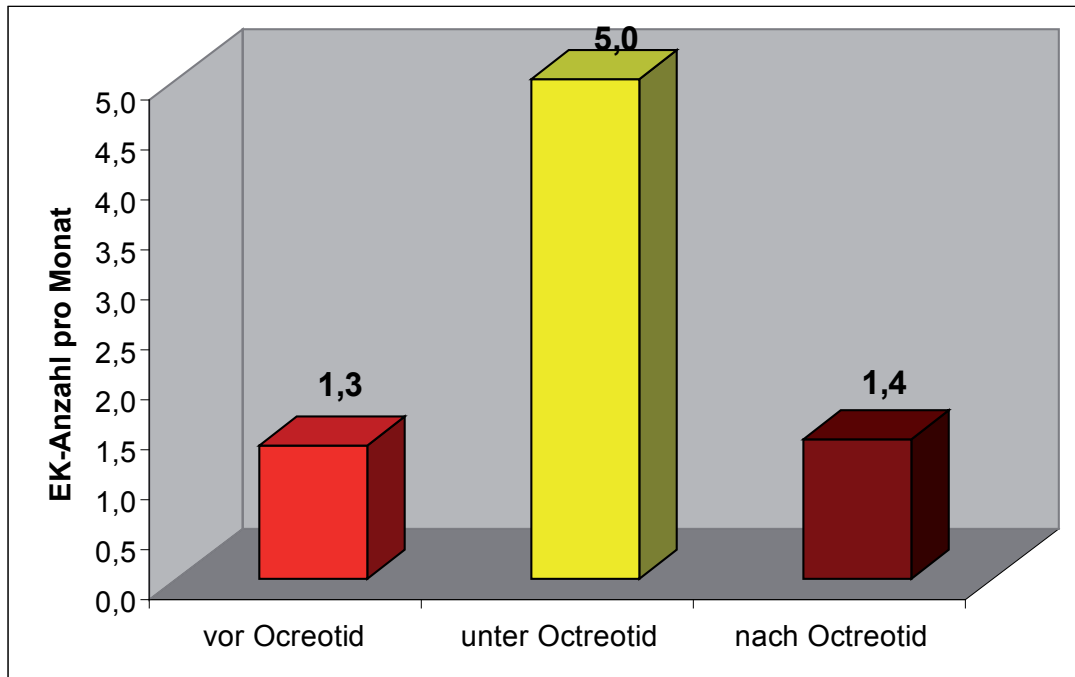


Abbildung 63: Pat. 11, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

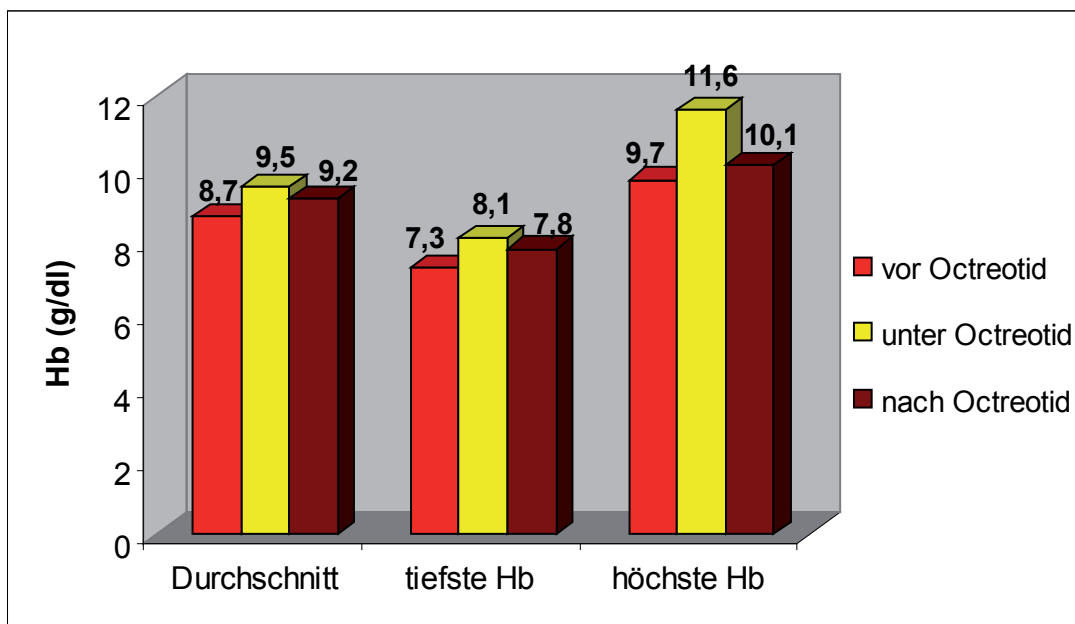


Abbildung 64: Pat. 11, Hb-Werte

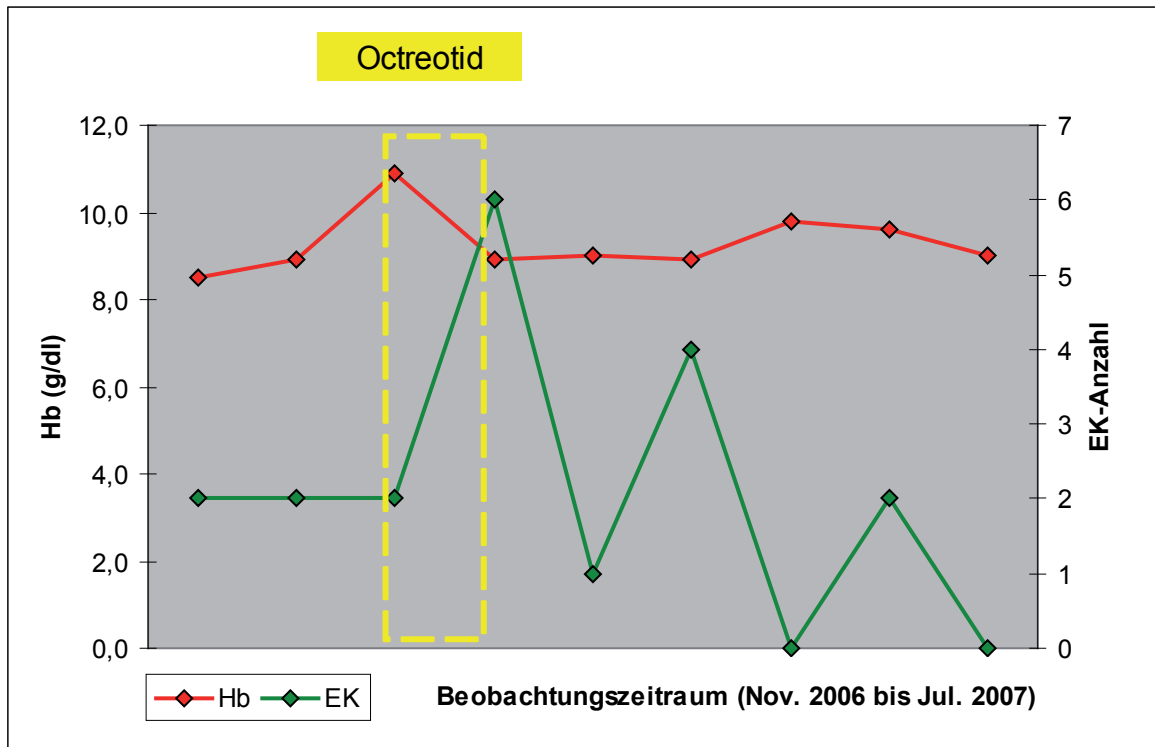


Abbildung 65: Pat. 11, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid

3.3.12 Patient 12: WC, weiblich, 69a

Grundkrankheit:	VHFA
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmer:	Marcoumar (Teilzeitraum)
Blutungszeitraum vor Therapie:	1 Monat
Therapie mit:	Sandostatin LAR 20mg 1x/Monat
Dauer der Therapie:	23 Monate
Gründe für Therapieende:	fehlende Chefarztbewilligung
EK-Verbrauch vor Therapie:	1
EK-Verbrauch unter Therapie:	0
Endoskopien vor Therapie:	Gastroskopien: 2 Coloskopien: 2 Enteroskopie: 1
Endoskopien unter Therapie:	keine
sonstige Therapien:	keine
weiterer Verlauf:	keine Blutungsanämie unter Therapie trotz OAK

Tabelle 36: Patient 12, Zusammenfassung

	vor Octreotid	unter Octreotid	
	Gesamter Zeitraum	Vergleichs- zeitraum	Gesamter Zeitraum
durchschnittlicher EK-Verbrauch/Monat	1	0	0
EK-Verbrauch	1	0	0
Monate	1	1	23

Tabelle 37: Pat. 12, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

Die Patientin WC erhielt 23 Monate lang Octreotid, danach wurde das Medikament vom Chefarzt nicht mehr bewilligt. Unter Therapie brauchte sie keine Blutkonserven und hatte ein stabiles rotes Blutbild, was bei ihr grundsätzlich für eine gute Wirksamkeit von Octreotid spricht. (Tab. 37, Abb. 66 und 68)

Auch nach Beendigung der Therapie blieben die Hämoglobinwerte konstant im Normbereich und die Patientin benötigte keine Erythrozytenkonzentratgaben (Abb. 67).

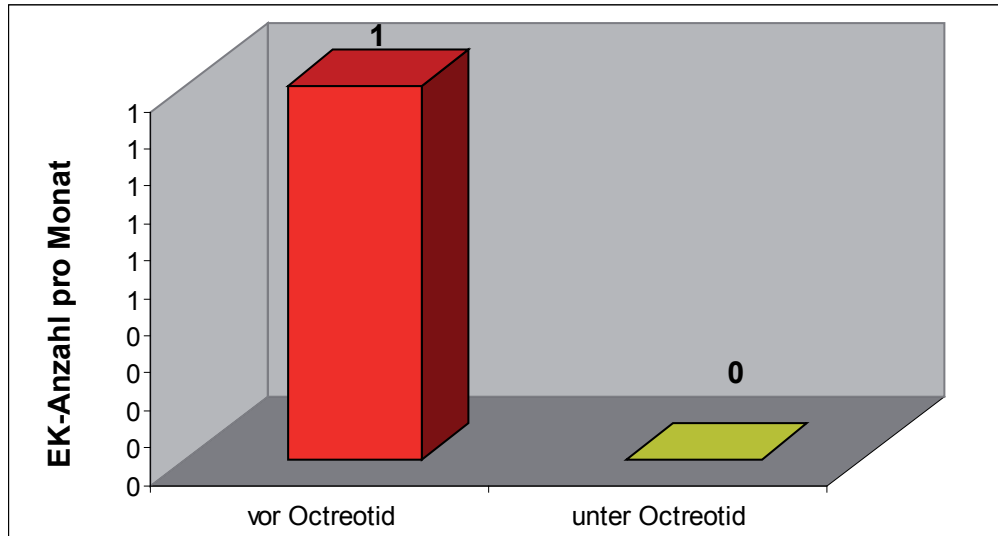


Abbildung 66: Pat. 12, durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat

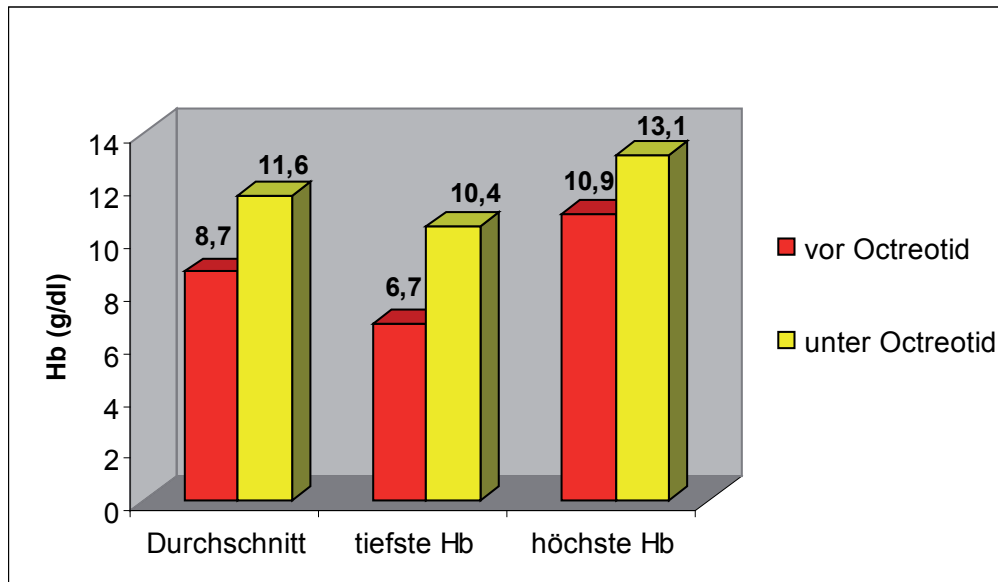


Abbildung 67: Pat. 12, Hb-Werte

Da die Patientin in ihrer Anamnese nur eine einzige Blutungsepisode hatte, ist fraglich, ob die Therapie mit Octreotid in diesem Fall indiziert war.

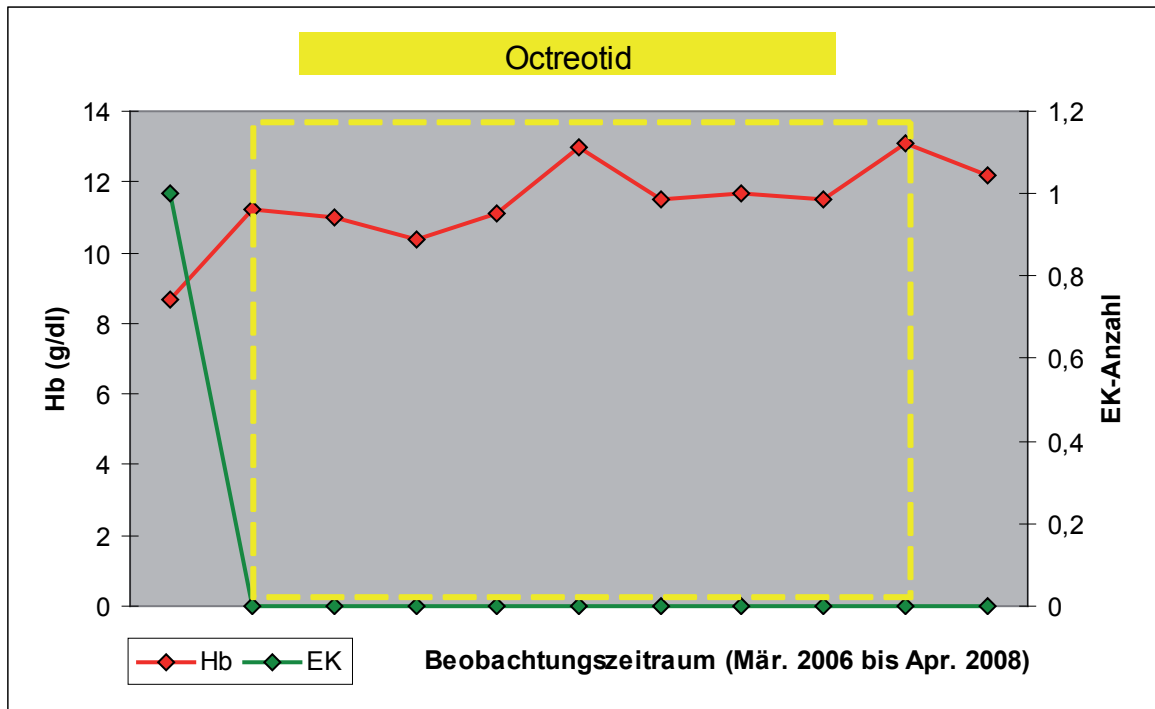


Abbildung 68: Pat. 12, durchschnittlicher Hb-Verlauf und EK-Verbrauch bezogen zur Therapie mit Octreotid

3.4 Wirksamkeit der Therapie mit Octreotid und/oder Thalidomid

Die Effektivität von Octreotid beziehungsweise Thalidomid bei okkulten GI-Blutungen aufgrund von Angiodysplasien ergibt sich aus den folgenden Tabellen und Abbildungen, die eine Zusammenfassung aller damit behandelten Patienten darstellen.

Um eine bessere Aussage über die Wirksamkeit treffen zu können, wurden für die Berechnungen vergleichbare Therapiezeiträume herangezogen und der Rückgang beziehungsweise der Mehrverbrauch an Blutkonserven unter Therapie in Prozent ausgedrückt.

Patient	EK-Verbrauch/Monat vor Therapie	EK-Verbrauch/Monat unter Therapie	Rückgang in %
EJ	0,7	0	100
FE	1,3	0	100
GR	8,5	4,3	50
GR*	1,3	1,3	0
KF	4,0	2,0	50
PW	0,8	0,4	50
RA	10,0	0	100
SH*	0,3	0	100
SF*	2,3	0,5	76
VF*	1,3	5,0	-285 #
WC*	1,0	0	100

* Patienten unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern
Mehrverbrauch

Tabelle 38: Therapie mit **Octreotid** (Vergleichszeiträume)

Patient	EK-Verbrauch vor Therapie	EK-Verbrauch unter Therapie	Rückgang in %
GR'	8,5	0,7	92
HG*	1	0	100
SF*	2,3	0	100

* Patienten unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern

Tabelle 39: Therapie mit **Thalidomid** (Vergleichszeiträume)

Patient	EK-Verbrauch vor Therapie	EK-Verbrauch unter Therapie	Rückgang in %
GR'	8,5	4,3	50
* Patienten unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern			

Tabelle 40: Therapie mit der Kombination **Thalidomid + Octreotid** (Vergleichszeiträume)

In *Tabelle 38* und *Abbildung 69* ist ersichtlich, dass bei 5 der 11 Patienten, welche mit Octreotid behandelt wurden der EK-Verbrauch unter Therapie um 100% zurückgegangen ist. Bei einem Patienten betrug der Rückgang 76% und bei weiteren drei noch 50%. Nur bei einem Patienten erzielte die Therapie keinen Erfolg und bei einem weiteren kam es unter Octreotid sogar zu einem Mehrverbrauch an Blutkonserven.

Zusammengefasst entspricht dies einer Wirksamkeit in 82% der Fälle, mit einem durchschnittlichen Rückgang des Blutkonservenverbrauchs um 81%.

Wie in *Tabelle 39* und *Abbildung 70* dargestellt, ging der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch bei den Patienten, welche mit Thalidomid therapiert wurden, durchschnittlich um 97% zurück. Bei jenem Patienten, der mit der Kombination aus beiden Medikamenten behandelt wurde, betrug der Rückgang 50% (*Tab. 40, Abb. 70*).

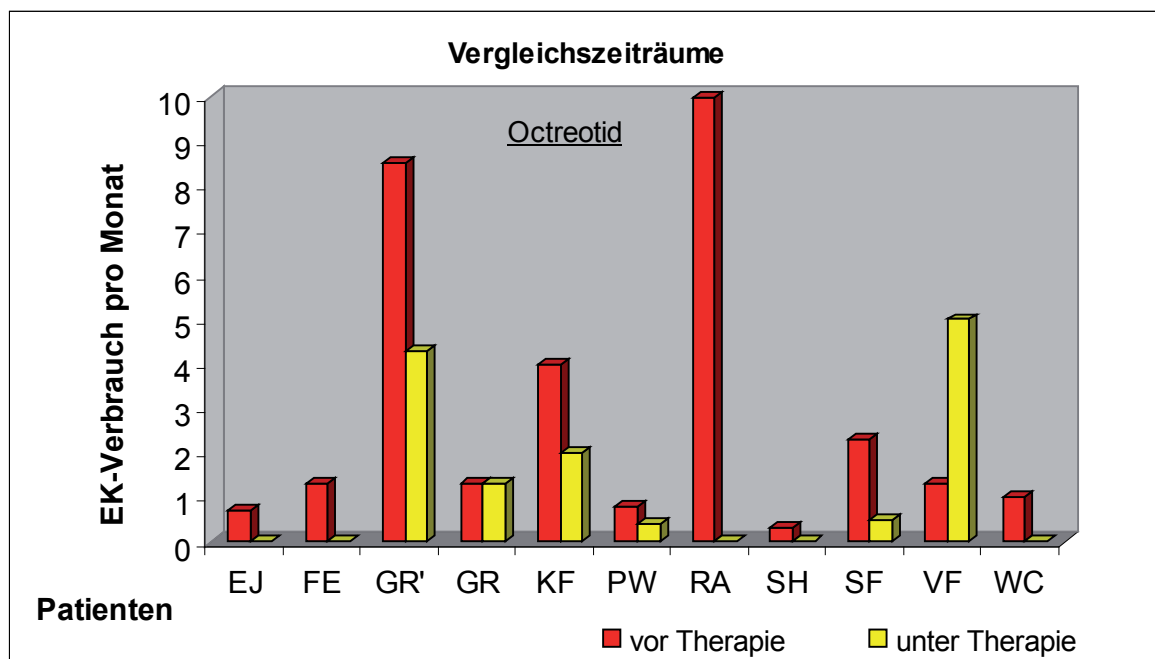


Abbildung 69: durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat vor und unter Therapie bei Patienten, welche mit Octreotid behandelt wurden (Vergleichszeiträume)

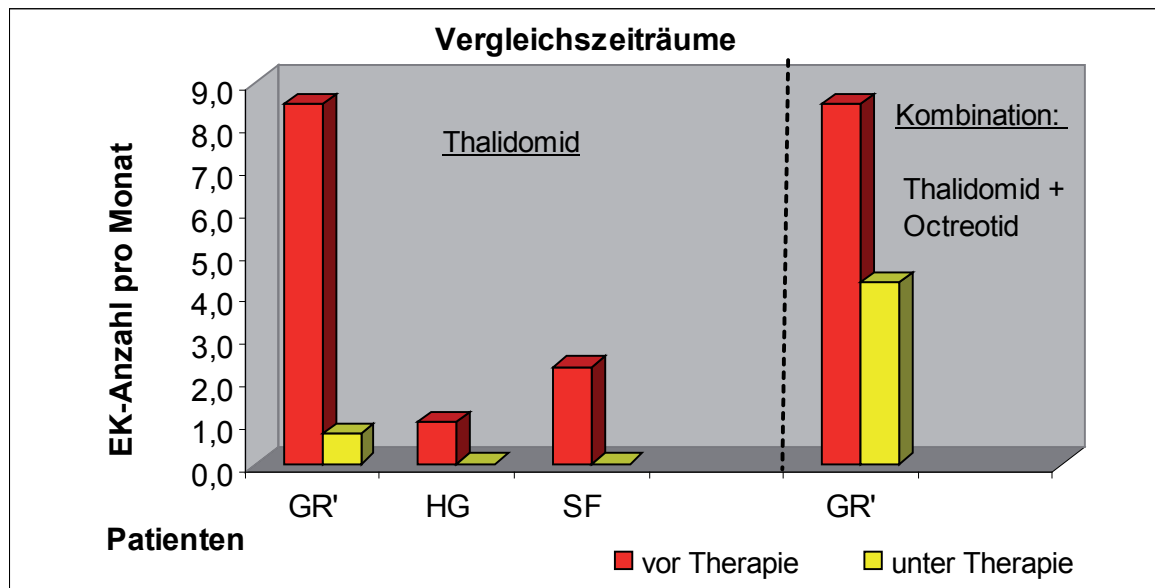


Abbildung 70: durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat vor und unter Therapie bei Patienten, welche mit Thalidomid und mit der Kombination aus Octreotid und Thalidomid behandelt wurden (Vergleichszeiträume)

Wenn man die Vergleichszeiträume der verschiedenen Therapien betrachtet, kann man sagen, dass es bei 10 der 12 Patienten unter Therapie mit Octreotid, Thalidomid oder der Kombination aus beiden Medikamenten zu einem Rückgang des Blutkonservenverbrauchs gekommen ist, was einer Wirksamkeit in 83,3% der Fälle entspricht.

Der Rückgang betrug bei 5 der 11 Patienten unter Octreotid und bei 2 der 3 Patienten unter Thalidomid sogar 100%, das heißt, dass in den vergleichbaren Therapiezeiträumen keine Erythrozytensubstitution notwendig war.

Im Durchschnitt ging der Konzentratverbrauch bei jenen 10 Patienten, bei denen die Therapie effektiv war, um 82% zurück.

Lediglich bei 2 Patienten brachte die Therapie bezogen auf die Senkung des Blutkonservenbedarfs keinen Erfolg.

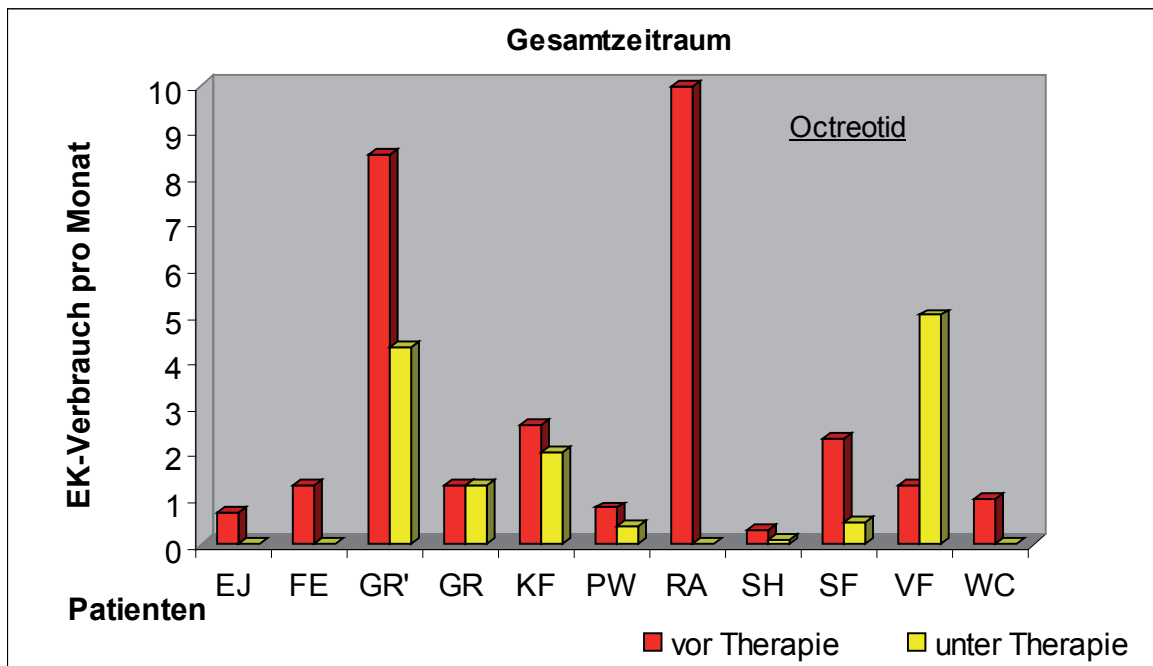


Abbildung 71: durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat vor und unter Therapie bei Patienten, welche mit Octreotid behandelt wurden (Gesamtzeiträume)

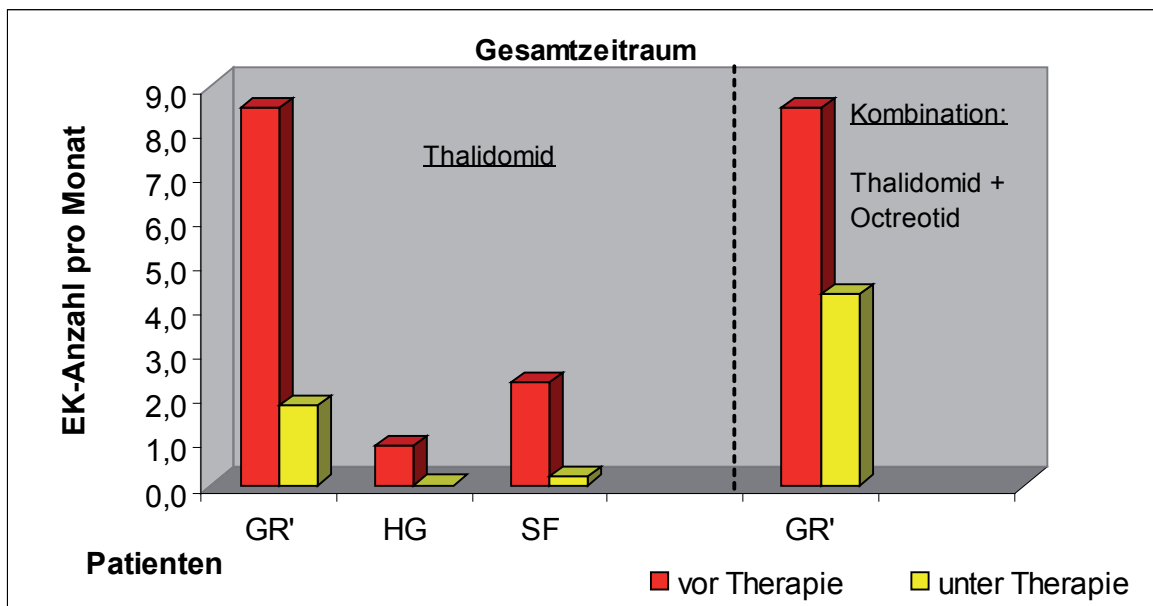


Abbildung 72: durchschnittlicher EK-Verbrauch pro Monat vor und unter Therapie bei Patienten, welche mit Thalidomid und mit der Kombination aus Octreotid und Thalidomid behandelt wurden (Gesamtzeiträume)

Betrachtet man die Gesamtzeiträume der Patienten, sind in Gegenüberstellung zu den Vergleichszeiträumen kleine Unterschiede erkennbar, welche die Aussage über die Wirksamkeit der Medikation jedoch nicht wesentlich verändern (Abb. 71, 72).

Im den folgenden Abbildungen ist der Verlauf des Blutkonservenverbrauchs nach Therapieende dargestellt. (Abb. 73, 74)

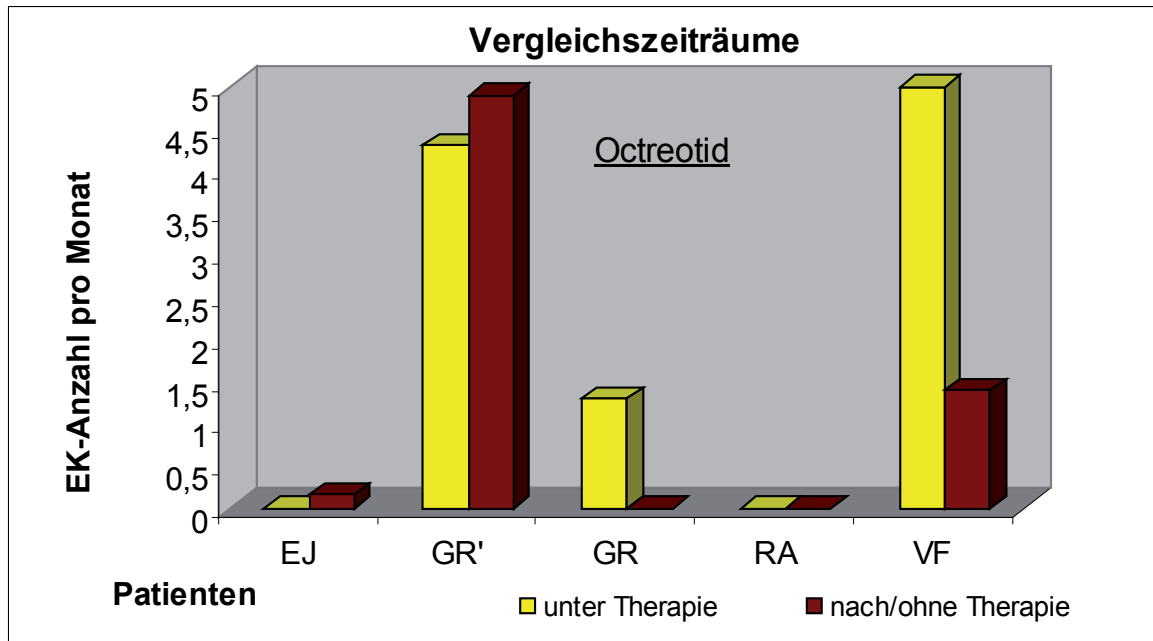


Abbildung 73: durchschnittlicher Hb-Verlauf pro Monat unter und nach/ohne Therapie bei Patienten, welche mit Octreotid behandelt wurden (Vergleichszeiträume)

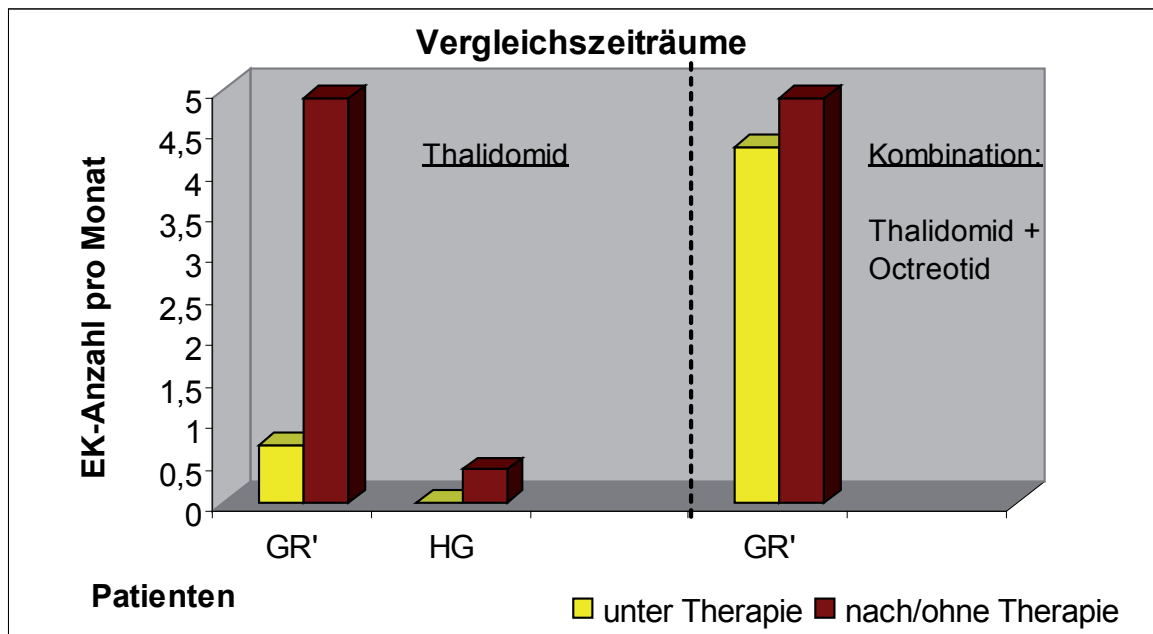


Abbildung 74: durchschnittlicher Hb-Verlauf pro Monat unter und nach/ohne Therapie bei Patienten, welche mit Thalidomid und mit der Kombination aus Octreotid und Thalidomid behandelt wurden (Vergleichszeiträume)

Von jenen 6 Patienten, bei denen der posttherapeutische Verlauf bekannt ist, stieg bei 3 Patienten der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch nach Beendigung der Therapie wieder an. Bei 2 Patienten sank der Verbrauch sogar nach Therapie und jene Patientin, welche unter Therapie keine Blutkonserven benötigte, brauchte auch danach keine weiteren.

In *Tabelle 41* wird der Hämoglobin-Verlauf im therapiefreien Zeitraum (vor und nach/ohne Therapie) mit dem unter Therapie verglichen. Die Änderung des Hämoglobin-Verlaufs vor und unter Therapie ist in Prozentwerten angegeben.

Patient		Hb vor Therapie	Hb unter Therapie	Hb nach/ohne Therapie	Änderung in %
Octreotid	EJ	8,7	14,0	9,3	61
	FE	8,3	11,6		40
	GR'	8,9	9,5	9,0	7
	GR	8,7	8,9		2
	KF	9,1	8,8		-3
	PW	9,6	10,5		9
	RA	9,2	12,0	11,2	30
	SH	10,5	10,8		3
	SF	9,8	10,1		3
	VF	8,7	9,5	9,2	9
	WC	8,7	11,6		33
Thalidomid	GR'	8,9	9,8	9,0	10
	HG	9,8	11,4	10,6	16
	SF	9,8	10,5		7
Kombination	GR'	8,9	8,7	9,0	-2

Tabelle 41: durchschnittlicher Hb-Verlauf vor, unter und nach/ohne Therapie

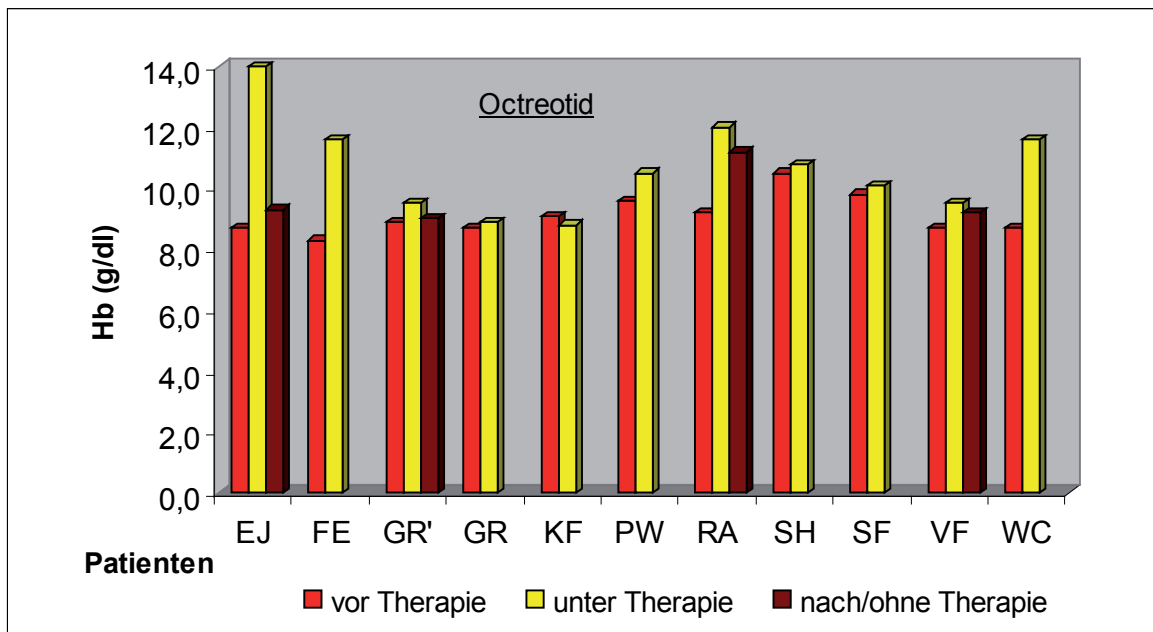


Abbildung 75: durchschnittlicher Hb-Verlauf ohne, unter und nach Therapie mit Octreotid

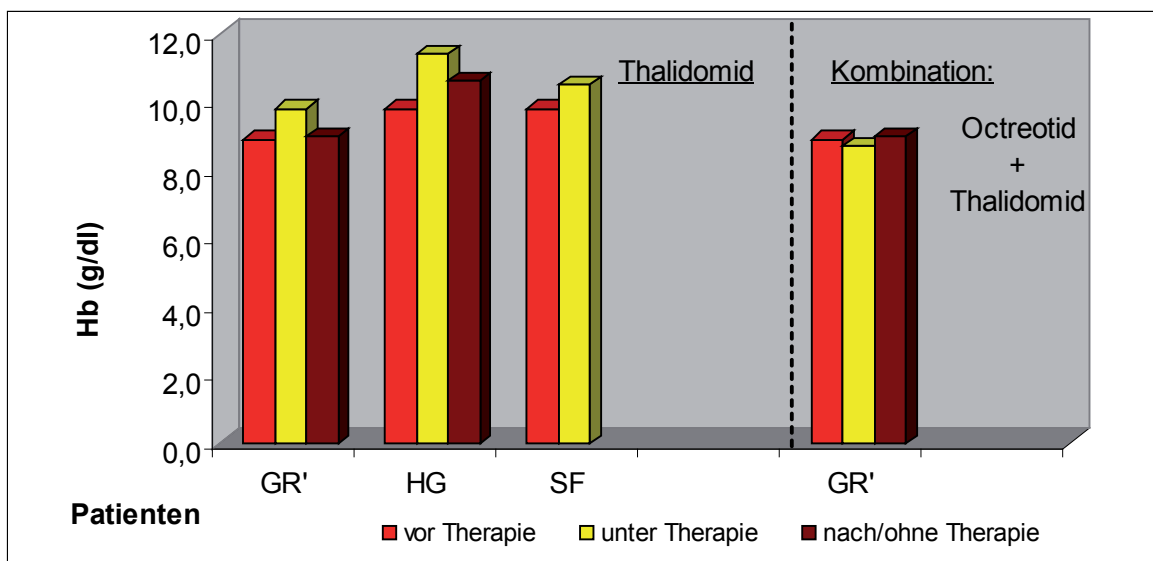


Abbildung 76: durchschnittlicher Hb-Verlauf ohne, unter und nach Therapie mit Thalidomid beziehungsweise der Kombination aus Octreotid und Thalidomid

Wie in *Tabelle 41* und *Abbildung 75, 76* ersichtlich, stieg der Hämoglobinwert bei 10 von 11 Patienten unter der Therapie mit Octreotid und bei allen drei Patienten unter Thalidomid an.

Lediglich ein Patient unter Octreotid und jener Patient unter der Kombinationstherapie mit Octreotid und Thalidomid hatten im Therapiezeitraum niedrigere Hämoglobinwerte als davor.

Bei 4 Patienten unter Octreotid und 2 Patienten unter Thalidomid stieg der Wert um mehr als 10% an, bei weiteren 6 Patienten unter Octreotid und einem Patienten unter Thalidomid konnte eine minimale Verbesserung (Steigerung <10%) erzielt werden.

Zusammengefasst führte die Therapie mit Octreotid zu einer durchschnittlichen Steigerung der Hämoglobinwerte um 20% und die Therapie mit Thalidomid zu einer durchschnittlichen Steigerung um 11%.

Nach Therapieende fielen, mit Ausnahme von einem Patienten, die Hämoglobinwerte wieder ab.

4.1 Kapselergebnisse

Von März 2003 bis September 2008 wurden an der Universitätsklinik Graz 230 Kapselendoskopien an 214 Patienten durchgeführt, wobei das Patientenkollektiv durchschnittlich $60,5 \pm 17,1$ Jahre alt war.

Die häufigsten Indikationen für die Untersuchung waren die chronische gastrointestinale Blutung, die akute gastrointestinale Blutung und die chronische Diarrhoe. Als häufigste Diagnosen im Dünndarm wurden Gefäßmalformationen gestellt, gefolgt von Entzündungen und NSAR-bedingten Läsionen. Bei 10% der Untersuchungen ergab sich aus der Kapselendoskopie kein pathologischer Befund.

Die durchschnittliche Ausscheidungsdauer der Kapsel betrug in den dokumentierten Fällen 2,6 Tage. Bei 18% der Fälle erreichte die Kapsel die Valva ileocecalis nicht innerhalb der Aufzeichnungszeit. Bei 3 Patienten (1,3%) traten Kapselretentionen im Ösophagus oder Magen auf, bei 3 Patienten war die Kapsel defekt, bei einem (0,4%) musste sie endoskopisch aus dem Colon und bei einem weiteren (0,4%) operativ aus dem Dünndarm entfernt werden.

Gut vergleichbar sind die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie mit jenen von Kav et al.⁽⁶⁴⁾, die ebenfalls in einer retrospektiven Untersuchung die Ergebnisse von 120 Kapselendoskopien evaluierten, welche von 2003 bis 2008 an der University School of Medicine in Ankara durchgeführt wurden. Die mit VCE untersuchten Patienten waren durchschnittlich $47,7 \pm 18,2$ Jahre alt. Die Hauptindikation für die Durchführung einer Kapselendoskopie war die unklare gastrointestinale Blutung (57,5%), gefolgt von Diarrhoe (15%) und Morbus Crohn (6,7%).

Die häufigsten Befunde bei Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen in dieser Studie waren Schleimhautulzerationen (25,8%), gefolgt von Angiodysplasien (12,5%). Bei 22% ergab die Untersuchung keinen Befund. Bei 25,8% der Untersuchungen erreichte die Kapsel das Coecum nicht. Bei 20 Patienten war ein vorzeitiger Batterieausfall verantwortlich für die inkomplette Untersuchung und bei 7 hatte die Kapsel einen Defekt. Kapselretentionen traten in dieser Studie keine auf.

In der größten derzeit vorliegenden Studie zur Kapselendoskopie von Sturniolo et al.⁽⁸⁵⁾ wurden die Ergebnisse von 314 Kapselendoskopien evaluiert, welche innerhalb von 3 Jahren bei 304 Patienten an zwei gastroenterologischen Abteilungen in Italien durchgeführt wurden.

Hauptindikationen zur Kapselendoskopie waren die unklare gastrointestinale Blutung (65%), der Verdacht auf einen Morbus Crohn (11%), Polypose-Syndrome (6%) und die chronische Diarrhoe (5%).

Als häufigste Diagnosen bei Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen fanden sich Gefäßmalformationen (63%), Tumore und blutende Polypen (17%), Ulzera und Erosionen (10%), und der Morbus Crohn (7%). In 26% der Fälle konnte kein pathologischer Befund im Dünndarm gefunden werden.

Bei 20% der Untersuchungen wurde das Coecum nicht innerhalb der Aufzeichnungszeit erreicht. Bei 4 Patienten (1,3%) musste die Kapsel aufgrund einer Retention im Dünndarm operativ wieder entfernt werden.

Im Vergleich zu den Daten aus dieser Studie unterscheiden sich die Ergebnisse unserer Untersuchung nur gering. Sowohl Patientenkollektiv, als auch Indikationen, Diagnosen, und Komplikationen sind gut miteinander vergleichbar.

Das Patientenkollektiv war in allen Studien durchschnittlich 50 bis 60 Jahre alt und bestand grundsätzlich aus mehr Männern als Frauen.

Hauptindikation zur Durchführung der Kapselendoskopie war in allen Studien die unklare gastrointestinale Blutung (74% in unserer Studie, 65% bei Sturniolo et al. und 58% bei Kav et al.), gefolgt von der chronischen Diarrhoe und dem Morbus Crohn.

Als häufigste Ursache für die unklare Blutung konnten sowohl in unserer Analyse, als auch bei Sturniolo et al. Gefäßmalformationen gefunden werden. Unsere Häufigkeit mit 32% liegt zwar deutlich unter jener der italienischen Studie (63%), verglichen mit Kav et al. (13%) jedoch klar darüber.

Die Anzahl an unvollständigen Untersuchungen ist mit 18% in dieser Arbeit etwa der von Sturniolo et al. (20%) gleichzusetzen. Auch die Häufigkeit der Kapselretentionen war mit 1,3% in beiden Studien gleich hoch, allerdings musste die Kapsel in der italienischen Studie in allen 4 Fällen operativ entfernt werden, in Graz war dies bisher nur in einem Fall (0,4%) notwendig.

Die häufigste Diagnose bei Patienten mit unklarer gastrointestinaler Blutung in der VCE waren in unserer Studie Gefäßmalformationen. Bei einem Viertel dieser Patienten wurde keine therapeutische Konsequenz aus der Diagnose gezogen. Bei 11% der Patienten war es ausreichend ihre Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) abzusetzen, um Rezidivblutungen zu verhindern. Bei 5,5% musste die orale Antikoagulation reduziert oder vollkommen abgesetzt werden. Bei 27% der Fälle wurden die Angiodysplasien endoskopisch mittels Argonplasma koaguliert.

25% der Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der gastrointestinalen Blutung. (15% Octreotid, 4% Thalidomid, 3% β -Blocker und 3% Gerinnungsfaktoren (Prothrombinkomplex) oder Tranexamsäure.

In 18% der Fälle konnte kein dokumentierter Therapievorschlag gefunden werden.

Diese Ergebnisse sind gut mit jenen von Hindryckx et al.⁽⁸⁶⁾ vergleichbar, welche in einer retrospektiven Kohortenstudie die klinischen Auswirkungen der Kapselendoskopie auf das weitere therapeutische Management und die Langzeitergebnisse bei Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen untersucht haben. In ihrer Studie konnten mit Hilfe der Kapselendoskopie für 60% aller unklaren Blutungen relevante Läsionen entdeckt werden, 91% davon waren im Dünndarm lokalisiert. Hauptverantwortlich für die Blutung waren in 40% der Fälle Angiodysplasien, weiters aktive Blutungen (25%), sowie Erosionen und Ulzera (24%). Die Pathologien wurden bei 27% der Patienten endoskopisch und bei 9% chirurgisch mittels Laparotomie therapiert. Zwei Drittel dieser Patienten hatten nach der Therapie stabile Hämoglobinwerte und wiesen keine erneuten Blutungsepisoden auf. Eine medikamentöse Behandlung mit Octreotid oder Thalidomid wurde in dieser Studie bei keinem der Patienten eingeleitet.

Ebenso wie Hindryckx et al. belegten auch Delvaux et al.⁽⁸⁷⁾ die bedeutende Rolle der Kapselendoskopie im weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen.

Sie zeigten, dass bei 77% der Patienten das klinische Ergebnis durch die mittels Kapselendoskopie erhobenen Befunde beeinflusst werden kann. Ebenso wiesen sie nach, dass die Kapselendoskopie, wenn sie als erste Untersuchung bei Patienten mit unklarer gastrointestinaler Blutung durchgeführt wird, die Anzahl der gesamten Untersuchungen signifikant reduziert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Kapselendoskopie seit ihrer Einführung im Jahr 2000 als diagnostisches Mittel in der Aufklärung von Dünndarmpathologien, im Speziellen in der Diagnostik der unklaren gastrointestinalen Blutung, sehr gut etabliert hat.

Mit Hilfe der Kapselendoskopie kann bei vielen Patienten mit unklaren Blutungen frühzeitig eine Diagnose gestellt werden. Darüber hinaus zeigen die bisher publizierten Studien, dass die Kapselendoskopie einen bedeutenden Einfluss auf die Wahl der weiteren Therapieoptionen hat und sich somit auch entscheidend auf die Lebensqualität und die Hospitalisationsrate der Patienten auswirken kann.

Alles in allem sind die Ergebnisse aus der Evaluation der Kapselendoskopie an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz mit den publizierten Studien anderer Zentren gut vergleichbar.

4.2 Medikamentöse Therapie der Gefäßmalformationen

Von 73 Patienten, bei welchen Gefäßmalformationen in der Kapselendoskopie diagnostiziert wurden, wurden 9 mit Octreotid behandelt, einer mit Thalidomid und 2 Patienten mit beiden Medikamenten.

Diese 12 Patienten waren durchschnittlich $69 \pm 10,3$ Jahre alt und überwiegend männlich.

Die Wirksamkeit der Therapie wurde am Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch und am Hämoglobinverlauf gemessen.

Bezogen auf den Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch profitierten unter Octreotid 9 von 11 Patienten (82%) von der Therapie. Bei 5 Patienten ging der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch um 100% zurück, bei einem um 76% und bei drei weiteren um 50%. Insgesamt entspricht dies einem durchschnittlichen Minderverbrauch an Blutkonserven von 81% unter Octreotid-Therapie.

Bei zwei Patienten kam es unter Octreotid allerdings zu keinem Rückgang des Erythrozytenkonzentrat-Verbrauchs. Ein Patient benötigte gleich viele Blutkonserven, ein weiterer wies sogar einen Mehrverbrauch auf.

Von den 3 Patienten, die Thalidomid erhielten, profitierten alle von der Therapie. Thalidomid war bei allen Patienten wirksam und führte zu einem durchschnittlichen Rückgang des EK-Verbrauchs um 97%.

Gemessen am Hämoglobin-Verlauf war die Octreotid-Therapie in 91% der Fälle effektiv. Bei 4 der 11 Patienten konnten die Hämoglobinwerte um mehr als 10% gesteigert werden, bei 6 Patienten um weniger als 10%. Der durchschnittliche Anstieg der Hämoglobinwerte betrug unter Octreotid-Therapie 20%.

Bei den 3 Patienten, welche mit Thalidomid therapiert wurden, kam es bei jedem zu einem Anstieg des Hämoglobins. Durchschnittlich stiegen die Hämoglobin-Werte um 11% an.

Bisher gibt es in der Literatur nur wenig kleine Studien und Fallberichte über die Wirksamkeit von Octreotid bei Blutungen durch Angiodysplasien.

Nardone et al.⁽⁷⁸⁾ führten die erste größere Studie über die Effektivität von Octreotid bei gastrointestinalen Blutungen durch. Sie behandelten 17 Patienten (14 Patienten mit Angiodysplasien und 3 Patienten mit GAVE-Syndrom) 6 Monate lang mit Octreotid 0,1mg subcutan. 10 der 14 Patienten benötigten nach Therapieende keine Blutkonserven mehr. Bei 4 Patienten musste Octreotid aufgrund von Rezidivblutungen wieder begonnen werden und bei 3 Patienten hatte die Therapie keine Auswirkung auf den Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch. Insgesamt konnten die Autoren feststellen, dass Octreotid zu einer signifikanten Steigerung der Hämoglobinwerte, sowie zu einer signifikanten Verminderung des Erythrozytenkonzentrat-Verbrauchs führt.

Die Wirkung von Octreotid LAR bei Patienten mit rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen durch Angiodysplasien wiesen als erste Orsi et al.⁽⁸⁸⁾ nach. Sie behandelten drei Patienten mit intermittierenden akuten GI-Blutungen mit Octreotid LAR 20mg und konnten bei allen einen Anstieg der Hämoglobinwerte und einen verminderten Verbrauch an Blutkonserven feststellen.

Die derzeit größte Studie zur Wirksamkeit von Octreotid bei GI-Blutungen aufgrund von Angiodysplasien stammt von Scaglione et al.⁽⁷⁹⁾ In ihre prospektive Singlecenter-Studie wurden 13 Patienten eingeschlossen, welche ein Jahr lang 1x monatlich 10mg Octreotid LAR erhielten.

9 der 13 Patienten (69%) benötigten unter der Therapie weder Blutkonserven, noch Eisensubstitution. Der therapeutische Effekt von Octreotid blieb bei 7 dieser 9 Patienten nach Beendigung der Therapie über einen Zeitraum von zwei Jahren bestehen.

Bei einem Patienten kam es nur zu einer teilweisen Verbesserung. Sein Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch ging unter Octreotid zwar vollständig zurück, jedoch musste weiterhin Eisen substituiert werden.

Bei drei Patienten erzielte die Therapie selbst nach Dosissteigerung auf 20mg Octreotid LAR monatlich keinen Effekt, weshalb Scaglione et al. schlossen, dass 10mg für die Therapie der Blutung ausreichen. Gründe für das Nichtansprechen bei diesen drei Patienten waren zum einen eine hohe Blutungsrate bei einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und zum anderen eine beachtliche Größe und Ausdehnung der Angiodysplasien.

Die Wirksamkeit von Octreotid in der Prävention von Rezidivblutungen wurde von Junquera et al.⁽⁸⁹⁾ genauer untersucht. Sie führten eine prospektive Kohortenstudie an 32 Patienten durch, welche über 1-2 Jahre mit Octreotid 50µg/12h s.c. behandelt wurden, und stellten im Anschluss daran diese Studie einer vergleichbaren placebokontrollierten Gruppe aus 38 Patienten einer parallelen Studie gegenüber.

77% der Patienten mit einer Octreotid-Therapie und 55% der Patienten, die einen Placebo erhielten, blieben während eines Nachbeobachtungszeitraums von einem Jahr blutungsfrei. Im zweiten Nachbeobachtungsjahr betrug der Anteil der blutungsfreien Patienten noch 68% und 36%. Obwohl dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz erreichte, ist dennoch ein deutlicher Trend erkennbar. Die Autoren schlossen aus dieser Studie, dass bei Dünndarmblutungen aufgrund von Angiodysplasien in der Hälfte der Fälle Rezidivblutungen auftreten und dieses Risiko durch die Therapie mit Octreotid signifikant gemindert werden kann.

Die Wirksamkeit von Thalidomid bei Dünndarmblutungen aus Angiodysplasien ist in der Literatur ebenso wie jene von Octreotid bisher nur in einzelnen Fallberichten beschrieben.

Bauditz et al.⁽⁸¹⁾ untersuchten in einer der größten Studien zu diesem Thema 6 Patienten mit schweren intestinalen Blutungen. Bei drei dieser Patienten war ein Morbus Crohn die Ursache für die Dünndarmblutung, bei den anderen Angiodysplasien. Die Patienten mit Gefäßmalformationen wurden 4 Monate lang mit Thalidomid 100mg/Tag behandelt. Die Morbus Crohn -Patienten erhielten Thalidomid 300mg/Tag, welches nach 6-9 Monaten auf 50-100mg reduziert wurde. Bei allen sechs Patienten kam es bereits zwei Wochen nach Therapiebeginn zum vollständigen Sistieren der Blutungen und der durchschnittliche Blutkonservenverbrauch ging von 2,7 Konserven/Monat auf Null zurück. Bei zwei Patienten kam es nach Beendigung der Therapie zu Rezidivblutungen, sodass Thalidomid wieder begonnen werden musste.

In einer weiteren Studie prüften Bauditz et al.⁽⁹⁰⁾ auch die Auswirkungen der Thalidomid-Therapie auf das makroskopische Erscheinungsbild der Angiodysplasien in der Kapselendoskopie. Nachdem drei Patienten drei Monate lang 100mg Thalidomid/Tag erhalten hatten und keine weiteren Blutungen aufgetreten waren, wurde die Therapie mittels Kapselendoskopie evaluiert. Mit Hilfe der VCE konnte gezeigt werden, dass die Angiodysplasien in Anzahl, Größe und Farbintensität zurückgegangen waren.

Auch Dabak et al.⁽⁹¹⁾ untersuchten die Effektivität von Thalidomid bei Dünndarmblutungen aus Angiodysplasien an 3 Patienten. Thalidomid wurde mit 100mg pro Tag dosiert und alle 2 Wochen um 100mg auf bis zu maximal 400mg/Tag gesteigert bis sich eine Wirksamkeit abzeichnete. Ein Patient wurde mit 400mg/Tag, ein weiterer mit 200mg/Tag und der dritte mit 100mg/Tag therapiert. Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug 85 Tage. Bei zwei der drei Patienten war die Therapie mit Thalidomid erfolgreich und führte zu einem Minderverbrauch an Blutkonserven.

Zusammenfassend zeigte diese retrospektive Untersuchung aus der klinischen Praxis eine gute Effektivität von Octreotid und Thalidomid bei Dünndarmblutungen aus Angiodysplasien.

Es profitierten vor allem jene Patienten von dieser medikamentösen Therapie, welche schon eine lange Blutungsanamnese mit mehreren Blutungsepisoden aufwiesen und einen hohen Blutkonserven-Verbrauch hatten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die bisherigen Daten aus der Literatur.

Um definitive Aussagen über die Wirksamkeit von Octreotid und Thalidomid treffen zu können, müsste deren Effektivität erst in placebokontrollierten, doppelblinden, Langzeitstudien erhoben werden. Diese werden jedoch nie durchgeführt werden, da es erstens kein Patent für die Präparate und daher kein Firmensponsoring gibt und zweitens, weil Patienten mit Blutungen aus Dünndarmangiodysplasien selten sind und die Therapie mit Octreotid und Thalidomid nur bei wenigen indiziert ist.

Umso wichtiger sind daher die Ergebnisse aus klinischen Anwendungsbeobachtungen und retrospektiven Analysen.

5. Literaturverzeichnis

1. **Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B.** American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007;133(5):1694-6.
2. **Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS.** AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118(1):201-21.
3. **Concha R, Amaro R, Barkin JS.** Obscure gastrointestinal bleeding: diagnostic and therapeutic approach. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(3):242-51.
4. **Rockey DC, Koch J, Cello JP, Sanders LL, McQuaid K.** Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. *N Engl J Med* 1998;339(3):153-9.
5. **Molina Infante J, Perez Gallardo B, Fernandez Bermejo M.** [Update on medical therapy for obscure gastrointestinal hemorrhage]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(8):457-62.
6. **Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B.** American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007;133(5):1697-717.
7. **Mujica VR, Barkin JS.** Occult gastrointestinal bleeding. General overview and approach. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6(4):833-45.
8. **Brandt LJ.** Vascular lesions of the gastrointestinal tract. In: Feldmann M, Friedman L, Brandt L, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 757-777.

9. **Classen M, Tytgat G, Lightdale C.** Gastroenterologische Endoskopie: Das Referenzwerk zur endoskopischen Diagnostik und Therapie: Georg Thieme Verlag; 2004.
10. **Krevsky B.** Detection and treatment of angiodysplasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7(3):509-24.
11. **Morris AJ, Mokhashi M, Straiton M, Murray L, Mackenzie JF.** Push enteroscopy and heater probe therapy for small bowel bleeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44(4):394-7.
12. **Jaspersen D, Korner T, Schorr W, Hammar CH.** Diagnosis and treatment control of bleeding colorectal angiodysplasias by endoscopic Doppler sonography: a preliminary study. *Gastrointest Endosc* 1994;40(1):40-4.
13. **Mathus-Vliegen EM.** Laser treatment of intestinal vascular abnormalities. *Int J Colorectal Dis* 1989;4(1):20-5.
14. **Rutgeerts P, Van Gompel F, Geboes K, Vantrappen G, Broeckaert L, Coremans G.** Long term results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium Yag laser photocoagulation. *Gut* 1985;26(6):586-93.
15. **Askin MP, Lewis BS.** Push enteroscopic cauterization: long-term follow-up of 83 patients with bleeding small intestinal angiodysplasia. *Gastrointest Endosc* 1996;43(6):580-3.
16. **Scharinger L, Aigner E, Datz C.** Diagnostik der obskuren gastrointestinalen Blutung - Stellenwert von Kapselendoskopie und Doppelballonenteroskopie. *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* 2007:22-27.
17. **Harrison DF.** Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1982;92(3):314-20.
18. **Panes J, Casadevall M, Fernandez M, Pique JM, Bosch J, Casamitjana R, et al.** Gastric microcirculatory changes of portal-hypertensive rats can be attenuated by long-term estrogen-progestagen treatment. *Hepatology* 1994;20(5):1261-70.

19. **Nguyen L, Liles DR, Lin PH, Bush RL.** Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women. *Vasc Endovascular Surg* 2004;38(6):547-56.
20. **van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G.** Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990;335(8695):953-5.
21. **Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S, Kornbluth AA, Wenger J, Wayne JD.** Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol* 1992;15(2):99-103.
22. **Manzanera MJ, Gutierrez E, Dominguez-Gil B, Garcia JA, Gonzalez E, Praga M.** [Digestive haemorrhage due to angiodysplasia in dialysis patients. Treatment with conjugated estrogens]. *Nefrologia* 2005;25(4):412-5.
23. **Burak KW, Lee SS, Beck PL.** Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001;49(6):866-72.
24. **Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, Willems B, Marleau D, Fenyves D, et al.** Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):2909-11.
25. **Saba HI, Morelli GA, Logrono LA.** Brief report: treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N Engl J Med* 1994;330(25):1789-90.
26. **Phillips MD.** Stopping bleeding in hereditary telangiectasia. *N Engl J Med* 1994;330(25):1822-3.
27. **Vujkovic B, Lavre J, Sabovic M.** Successful treatment of bleeding from colonic angiodysplasias with tranexamic acid in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1998;31(3):536-8.
28. **Flieger D, Hainke S, Fischbach W.** Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann Hematol* 2006;85(9):631-2.

29. **Bose P, Holter JL, Selby GB.** Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2009;360(20):2143-4.
30. **Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME.** Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57(1):125-136.
31. **Blaha B, Gschwantler M.** Kapselendoskopie: Sinn und Unsinn. *J Gastroenterol Hepatol Erkr, Sonderheft 1* 2004;25-28.
32. **Iddan GJ, Swain CP.** History and development of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14(1):1-9.
33. **Meron G.** Development of the swallowable video capsule. In: Halpern M, Jacob H, editors. *Atlas of capsule endoscopy. First Edition ed: Given Imaging; 2002. p. 3-5.*
34. **Cave DR.** Reading wireless video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14(1):17-24.
35. **Glukhovskiy A, Jacob H, Halpern P.** Physiological endoscopy. In: Halpern M, Jacob H, editors. *Atlas of capsule endoscopy: Given Imaging; 2002. p. 9-12.*
36. **Eliakim R.** Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(2):159-63.
37. **Lewis BS, Gostout CJ.** The performance of the capsule endoscopy. In: Halpern M, Jacob H, editors. *Atlas of capsule endoscopy: Given Imaging; 2002. p. 15-17.*
38. **Ge ZZ, Chen HY, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD.** The role of simeticone in small-bowel preparation for capsule endoscopy. *Endoscopy* 2006;38(8):836-40.
39. **Viazis N, Sgouros S, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Bergele C, Sklavos P, et al.** Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):534-8.

40. **Selby W.** Complete small-bowel transit in patients undergoing capsule endoscopy: determining factors and improvement with metoclopramide. *Gastrointest Endosc* 2005;61(1):80-5.
41. **Swain P.** Wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003;52 Suppl 4:iv48-50.
42. **Fischer D, Schreiber R, Levi D, Eliakim R.** Capsule endoscopy: the localization system. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14(1):25-31.
43. **Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al.** A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):954-64.
44. **Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, et al.** Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126(3):643-53.
45. **Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, et al.** Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3458-62.
46. **Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H.** Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5(2):79-84.
47. **Ge ZZ, Hu YB, Xiao SD.** Capsule endoscopy in diagnosis of small bowel Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2004;10(9):1349-52.
48. **Fireman Z, Mahajna E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberg A, et al.** Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003;52(3):390-2.
49. **Herrerias JM, Caunedo A, Rodriguez-Tellez M, Pellicer F, Herrerias JM, Jr.** Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy* 2003;35(7):564-8.

50. **Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, et al.** The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2218-22.
51. **Dionisio PM, Leighton JA, Leontiadis GI.** Capsule endoscopy (CE) has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established non-stricturing Crohn's disease (NSCD): a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007.
52. **Delaunoy T, Neczyporenko F, Limburg PJ, Erlichman C.** Pathogenesis and risk factors of small bowel adenocarcinoma: a colorectal cancer sibling? *Am J Gastroenterol* 2005;100(3):703-10.
53. **Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, Mukherjee R, Arber N.** The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(3):243-51.
54. **Rossini FP, Pennazio M.** Neoplastic diseases. In: Halpern M, Jacob H, editors. *Atlas of capsule endoscopy*. First Edition ed: Given Imaging; 2002. p. 47-48.
55. **Ohmiya N, Taguchi A, Shirai K, Mabuchi N, Arakawa D, Kanazawa H, et al.** Endoscopic resection of Peutz-Jeghers polyps throughout the small intestine at double-balloon enteroscopy without laparotomy. *Gastrointest Endosc* 2005;61(1):140-7.
56. **Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C, Schild H, Heller J, Sauerbruch T.** Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy* 2004;36(12):1054-9.
57. **Cellier C, Green PH, Collin P, Murray J.** ICCE consensus for celiac disease. *Endoscopy* 2005;37(10):1055-9.
58. **Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP, Ottaway CA, Tang SJ, Zanati SA, et al.** Given capsule endoscopy in celiac disease: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Am J Gastroenterol* 2005;100(3):685-94.

59. Lee SK, Green PH. Endoscopy in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(5):589-94.
60. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2005;62(1):55-61.
61. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(1):55-9.
62. De Franchis R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Merighi A, Pinna A, et al. Capsule enteroscopy in small bowel transplantation. *Dig Liver Dis* 2003;35(10):728-31.
63. Yakoub-Agha I, Maunoury V, Wacrenier A, Couignoux S, Depil S, Desreumaux P, et al. Impact of Small Bowel Exploration Using Video-Capsule Endoscopy in the Management of Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Transplantation* 2004;78(11):1697-701.
64. Kav T, Bayraktar Y. Five years' experience with capsule endoscopy in a single center. *World J Gastroenterol* 2009;15(16):1934-42.
65. Cave D, Legnani P, de Franchis R, Lewis BS. ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy* 2005;37(10):1065-7.
66. Barkin JS, O'Loughlin C. Capsule endoscopy contraindications: complications and how to avoid their occurrence. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14(1):61-5.
67. Boivin ML, Lochs H, Voderholzer WA. Does passage of a patency capsule indicate small-bowel patency? A prospective clinical trial? *Endoscopy* 2005;37(9):808-15.
68. Leighton JA, Sharma VK, Srivathsan K, Heigh RI, McWane TL, Post JK, et al. Safety of capsule endoscopy in patients with pacemakers. *Gastrointest Endosc* 2004;59(4):567-9.
69. Leighton JA, Srivathsan K, Carey EJ, Sharma VK, Heigh RI, Post JK, et al. Safety of wireless capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. *Am J Gastroenterol* 2005;100(8):1728-31.

70. **Lüllmann H, Mohr K, Wehling M.** Pharmakologie und Toxikologie, Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. 15., komplett überarbeitete Auflage ed. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2003.
71. **Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K.** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9., völlig überarbeitete Auflage ed. München - Jena: Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH; 2005.
72. **Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Schäfer-Korting M.** Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8., völlig neu überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2001.
73. **Buscail L, Cambillau C, Seva C, Scemama JL, De Neef P, Robberecht P, et al.** Stimulation of rat pancreatic tumoral AR4-2J cell proliferation by pituitary adenylate cyclase-activating peptide. *Gastroenterology* 1992;103(3):1002-8.
74. **Bensaid M, Tahiri-Jouti N, Cambillau C, Viguerie N, Colas B, Vidal C, et al.** Basic fibroblast growth factor induces proliferation of a rat pancreatic cancer cell line. Inhibition by somatostatin. *Int J Cancer* 1992;50(5):796-9.
75. **Nilsson O, Wangberg B, Theodorsson E, Skottner A, Ahlman H.** Presence of IGF-I in human midgut carcinoid tumours--an autocrine regulator of carcinoid tumour growth? *Int J Cancer* 1992;51(2):195-203.
76. **Danesi R, Del Tacca M.** The effects of the somatostatin analog octreotide on angiogenesis in vitro. *Metabolism* 1996;45(8 Suppl 1):49-50.
77. **Codex, Austria Codex 2008/2009.** Wien: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft mbH; 2008.
78. **Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G.** The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(11):1429-36.

79. **Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco MR, Sorrentini I.** Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(6):935-42.
80. **S Rutherford R. Thalidomide.** In: Wexler P, editor. *Encyclopedia of Toxicology*. 2nd ed. Oxford: Elsevier Ltd.; 2005. p. 163-164.
81. **Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, Lochs H.** Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut* 2004;53(4):609-12.
82. **Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL.** Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(6):969-79.
83. **de Koning DB, Drenth JP, Friederich P, Nagengast FM.** [Thalidomide for the treatment of recurrent gastrointestinal blood loss due to intestinal angiodysplasias]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(36):1994-7.
84. **Shurafa M, Kamboj G.** Thalidomide for the treatment of bleeding angiodysplasias. *Am J Gastroenterol* 2003;98(1):221-2.
85. **Sturniolo GC, Di Leo V, Vettorato MG, De Boni M, Lamboglia F, De Bona M, et al.** Small bowel exploration by wireless capsule endoscopy: results from 314 procedures. *Am J Med* 2006;119(4):341-7.
86. **Hindryckx P, Botelberge T, De Vos M, De Looze D.** Clinical impact of capsule endoscopy on further strategy and long-term clinical outcome in patients with obscure bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008;68(1):98-104.
87. **Delvaux M, Fassler I, Gay G.** Clinical usefulness of the endoscopic video capsule as the initial intestinal investigation in patients with obscure digestive bleeding: validation of a diagnostic strategy based on the patient outcome after 12 months. *Endoscopy* 2004;36(12):1067-73.

88. Orsi P, Guatti-Zuliani C, Okolicsanyi L. Long-acting octreotide is effective in controlling rebleeding angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2001;33(4):330-4.
89. Junquera F, Saperas E, Videla S, Feu F, Vilaseca J, Armengol JR, et al. Long-term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):254-60.
90. Bauditz J, Lochs H, Voderholzer W. Macroscopic appearance of intestinal angiodysplasias under antiangiogenic treatment with thalidomide. *Endoscopy* 2006;38(10):1036-9.
91. Dabak V, Kuriakose P, Kamboj G, Shurafa M. A pilot study of thalidomide in recurrent GI bleeding due to angiodysplasias. *Dig Dis Sci* 2008;53(6):1632-5.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Andrea Schachner
Geburtsdatum 17. März 1985
Geburtsort Leoben
Familienstand ledig
Religion römisch-katholisch
Staatsbürgerschaft Österreich



Bildungsweg:

- 1991 – 1995** Volksschule in Liezen
1995 – 2003 Stiftsgymnasium der Benediktiner in Admont
Matura mit ausgezeichnetem Erfolg am 17.06.2003
2003 – 2009 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Graz
1. Studienabschnitt im September 2004
2. Studienabschnitt im Juni 2008
3. Studienabschnitt im Juli 2009

Famulaturen und Praktika:

- 2005** LKH Rottenmann an der Abteilung für Chirurgie (4 Wochen)
2006 LKH Rottenmann an der Abteilung für Innere Medizin (2 Wochen)
2006 LKH Rottenmann an der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (2 Wochen)
2007 Klinikum Kreuzschwestern Wels an der Abteilung für Innere Medizin I: Gastroenterologie und Hepatologie, Rheumatologie, Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (4 Wochen)
2008 Klinikum Kreuzschwestern Wels an der Abteilung für Innere Medizin II: Kardiologie und Intensivmedizin (3 Wochen)

2008/09 Praktisches Jahr:

- ▶ Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz (10 Wochen)
- ▶ Universitätsklinik für Kinderchirurgie der Medizinischen Universität Graz (10 Wochen)
- ▶ Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz (5 Wochen)
- ▶ Allgemeinmedizin in der Lehrpraxis von Dr. Gerhard Kummer in Liezen (5 Wochen)

Auslandsaufenthalt:

2008 Famulatur am Wenzhou Medical College/ VR China (4 Wochen)

Vertiefte Ausbildungen und Spezielle Studienmodule:

- ▶ Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
- ▶ Notfallmedizin
- ▶ Kardiologie in der Praxis
- ▶ Arzneipflanzen und andere Therapieformen in der TCM – Einführung
- ▶ Einführung in die Akupunktur I und II
- ▶ Einführung in Chinesisch I und II
- ▶ Basic Medical English

Fremdsprachen:

Englisch (fließend in Wort und Schrift)

Französisch (gut in Wort und Schrift)

Chinesisch (Grundkenntnisse)

EDV:

Microsoft Office

Medocs