

Aus der Klinik für Innere Medizin I  
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische Intensiv-  
medizin, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie, Ernährungs- und Alterungsmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Schreiber)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Videokapselendoskopie des Dünndarms bei Patienten  
mit Colitis ulcerosa - eine prospektive Kartierung der  
Dünndarmbefunde mit Befundevaluation im Verlauf**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Doreen Lühr**  
aus **Salzwedel**

Kiel 2019

1. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Bokemeyer

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Walter Maetzler

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel den 15.09.2019

gez.: Prof. Dr. med. Johann Roider  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) - Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie .....	1
1.2 Problemstellung: Phänotyp und Genotyp bei CED .....	4
1.3 Videokapselendoskopie (VKE) - Entwicklung und Stellenwert .....	5
1.4 BioColitis Studie: Ziele und Studiendesign.....	7
1.5 CapColitis Studie als Substudie der BioColitis Studie .....	8
1.6 Fragestellung .....	10
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>11</b>
2.1 CapColitis: Patientenauswahl und Dünndarmkapselendoskopie.....	11
2.2 Videokapselendoskopie: Ablauf, Dokumentation und Auswertung .....	15
2.3 Statistische Methoden.....	18
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
3.1 Charakterisierung der CapColitis Patienten.....	20
3.2 Ergebnisse der Dünndarmkapselendoskopie (SBCE) .....	21
3.3 Subgruppe: SBCE vor Einleitung einer Anti-TNF-alpha-Therapie .....	25
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>26</b>
4.1 Videokapselendoskopie bei CED .....	26
4.2 Videokapselendoskopie des Dünndarms (SBCE) bei Colitis ulcerosa (CU) .....	28
4.3 Kartierung der Dünndarmbefunde bei CU-Patienten und ihre Bedeutung.....	29

4.4	Bedeutung der Befunde der CapColitis Studie.....	30
4.5	Schlußfolgerung.....	31
5.	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>32</b>
6.	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>34</b>
7.	<b>Danksagung.....</b>	<b>39</b>
8.	<b>Erklärung .....</b>	<b>40</b>
9.	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>41</b>
10.	<b>Veröffentlichung.....</b>	<b>42</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
ASS	Acetylsalicylsäure
ATG 16L1	Autophagieprotein 16L1
BMI	Body-Mass-Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CE-Klassifizierung	Medizinprodukte-Klassifizierung
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DBE	Doppelballonenteroskopie
EQ-5D	Messinstrument für gesundheitsbezogene Lebensqualität
FDA	Food and Drug Administration
IBDu	Inflammatory Bowel Disease unclassified
IQR	interquartile ranges
M2A	Mouth-to-Anus
MC	Morbus Crohn
MDP	Magen-Darm-Passage
MRT	Magnetresonanztomographie
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NOD2	Nucleotid Binding Oligomerization Domain
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
PGA	Physician Global Assessment
pMayo Index	Partial Mayo Scoring Index
QoL	Quality of Life
SBCE	Small Bowel Capsule Endoscopy (Dünndarm-VKE)
TH 1 / 2	T-Helferzellen vom Typ 1 / 2
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
VAS	Visuelle Analogskala
VKE	Videokapselendoskopie
vs.	versus (gegenüber)

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Weltweite Inzidenz von Morbus Crohn (A). Die höchsten Inzidenzraten (rot) finden sich in Nordamerika, Nordeuropa und Australien (Ng et al. 2018). .....	1
Abb. 2: Weltweite Inzidenz von Colitis ulcerosa (B). Die höchsten Inzidenzraten (rot) finden sich in Nordamerika, Nordeuropa und Australien (Ng et al. 2018). .....	2
Abb. 3: Ablaufschema der Videokapselendoskopie in der CapColitis-Studie .....	14
Abb. 4: PillCam SB3- Dünndarmkapsel (Größe 26x11mm, adaptive Bildfrequenz mit 2-6 Bilder/sec, Mindestfunktionsdauer 12h) mit Sensorengürtel und Datenrecorder DR3 mit Real-Time Viewer (Quelle: Given Imaging). .....	15
Abb. 5: Ablaufschema der Rohdatenlogistik in der CapColitis Studie .....	17
Abb. 6: Pathologische Befunde in der Dünndarmkapselendoskopie bei 16 von 125 CU-Patienten. ....	22
Abb. 7a-d: Singuläre nicht relevante entzündliche Dünndarmläsion im Jejunum (a und b) bei zwei Patienten sowie Biopsiestellen duodenal und im terminalen Ileum (c und d) eines Patienten aus der CapColitis Studie. ....	23
Abb. 8: Dünndarmläsionen bei einem CU-Patienten, dessen Diagnose nach der SBCE-Untersuchung auf Morbus Crohn geändert wurde. ....	24

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Rekrutierende Studienzentren der CapColitis Studie. ....	13
Tab. 2: Baseline-Charakteristika von CU-Patienten mit einer Dünndarmkapselendoskopie (SBCE) in der CapColitis Studie. ....	20

# 1. Einleitung

## 1.1 Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) - Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) umfassen eine Gruppe von Erkrankungen mit den beiden wichtigsten Vertretern Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU), die hauptsächlich den Darm betreffen, aber auch außerhalb des Darmes extraintestinale Manifestationen zeigen können. Der Krankheitsverlauf ist anfangs nicht vorhersehbar und kann durch einen Wechsel zwischen Exazerbation und Remission oder durch eine chronische Aktivität charakterisiert sein.

Die Inzidenz und auch die Prävalenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen haben in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. Bei der Colitis ulcerosa beträgt die Inzidenz 8-14 auf 100.000 Einwohner und die Prävalenz etwa 120-200/100.000 Einwohner. Beim Morbus Crohn stieg die Inzidenz auf 6-15/100.000 und die Prävalenz auf 50-200/100.000 Einwohner an (Cosnes et al. 2011). Die höchsten Inzidenzzahlen werden in Nordeuropa, Großbritannien und Nordamerika beobachtet, was man als Nord-Süd-Gefälle beschreibt (Abb. 1-2). Das bedeutet, dass eine höhere Manifestationsrate der CED in den nördlichen Ländern zu beobachten ist (Ng et al. 2018).

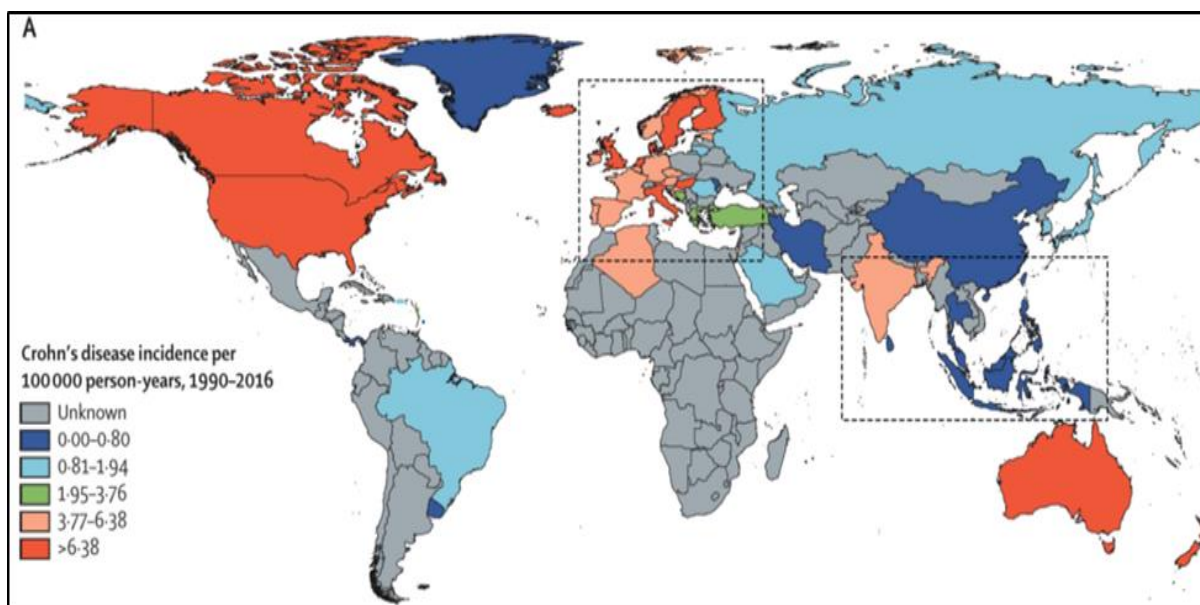


Abb. 1: Weltweite Inzidenz von Morbus Crohn (A). Die höchsten Inzidenzraten (rot) finden sich in Nordamerika, Nordeuropa und Australien (Ng et al. 2018).



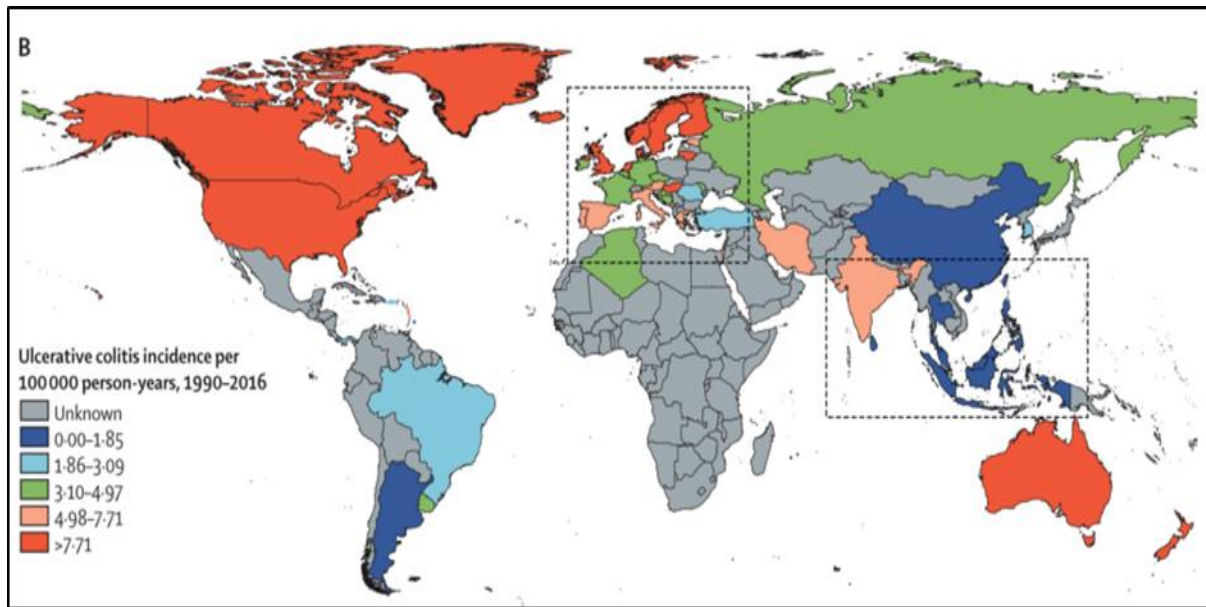


Abb. 2: Weltweite Inzidenz von Colitis ulcerosa (B). Die höchsten Inzidenzraten (rot) finden sich in Nordamerika, Nordeuropa und Australien (Ng et al. 2018).

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist letztlich nicht geklärt. Es konnten aber verschiedene Faktoren beschrieben werden, die Einfluss auf die klinische Manifestation haben und die im Verlauf zu vermehrter Krankheitsaktivität im Sinne von Schüben führen können. Phänotypisch wird als internationaler Standard die Montreal-Wien-Klassifikation für den Morbus Crohn benutzt (Satsangi et al. 2006; Silverberg et al. 2005).

Neben der phänotypischen Einordnung und Trennung der Krankheitsbilder Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gibt es zusätzlich eine genetische Prädisposition für das Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Als wichtigster genotypischer Risikofaktor zählt hier die familiäre Disposition. Sind erstgradige Verwandte an einem Morbus Crohn erkrankt, ist das Risiko für die Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung höher als bei der Colitis ulcerosa (Russell et al. 2004). Durch genomweite Assoziationsstudien konnten verschiedene Genloci beschrieben werden, die mit einer Häufung von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa einhergehen. Dazu gehören zum Beispiel das NOD2 auf dem Chromosom 16, welches mit Morbus Crohn assoziiert speziell mit einem strikturierenden Verlauf des Dünndarms einhergeht (Baumgart und Carding 2007; Williams et al. 2002) oder das ATG 16L1 auf Chromosom 10 (Hampe et al. 2007; Jostins et al. 2012; Schreiber et al. 2014).

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind die beiden relevanten Phänotypen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Auch wenn beide phänotypisch im Wesentlichen gut unterschieden werden können, scheint hier von der Genetik eher ein Kontinuum beider Erkrankungen zwischen einer ausschließlichen Ileum-Erkrankung bis hin zu einem ausschließlichen linksseitigen Colonbefall phänotypisch zu bestehen (Cleynen et al. 2016). Trotz ausgiebiger diagnostischer Bemühungen mittels Endoskopie, Histologie, Radiologie, Sonographie, Laborbefunden und klinischen Symptomen kann man die Patienten nicht immer ganz klar phänotypisch entweder einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa zuordnen, was dann als Colitis indeterminata (IBDu) bezeichnet wird. Dies entspricht auch eher den Ergebnissen der genotypischen Charakterisierung der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die besagen, dass Colitis ulcerosa und Morbus Crohn eine deutliche genetische Überlappung zeigen (Cleynen et al. 2016; Jostins et al. 2012).

Auch die Pathophysiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist nicht völlig geklärt, das Verständnis hat sich aber in den letzten Jahrzehnten von der klassischen Autoimmunkrankheit hin zu komplex regulierten Erkrankungen der Darmbarriere gewandelt. Durch Fehlfunktionen, unangepasste Kontrolle oder überschießende Antworten des mukosalen Immunsystems auf die Darmflora und luminale Antigene können entzündliche Veränderungen entstehen. Dieses wird durch eine undichte Epithelbarriere im Sinne einer Barriere-Störung der Mukosa verstärkt, da so veränderte Immunmechanismen gebahnt und verstärkt ermöglicht werden können. Die daraus resultierende Immunreaktion in der Schleimhaut führt zu einer überschießenden Inflammation in der Mukosa mit Freisetzen inflammatorischer Zytokine (Charo und Ransohoff 2006; Wallace et al. 2014). Es hat sich weiterhin gezeigt, dass dem komplexen Barriere-Defekt beim Morbus Crohn eine andere Pathogenese zu Grunde liegt, als bei der Colitis ulcerosa. Daraus ergeben sich vielversprechende neue Therapieansätze (Duijvestein et al. 2018; Stange 2017; Wehkamp et al. 2016).

## 1.2 Problemstellung: Phänotyp und Genotyp bei CED

Durch die phänotypische Charakterisierung mit Hilfe verschiedener diagnostischer Maßnahmen wie Endoskopie, Histologie, Radiologie, Sonographie und Laboruntersuchungen ist eine weitgehende phänotypische Einordnung der Patienten zu einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa in den meisten Fällen möglich. Dennoch scheint hier unter Berücksichtigung der Erkenntnisse der genotypischen Charakterisierung der CED-Patienten gerade genotypisch ein Kontinuum zwischen diesen beiden Erkrankungen zu bestehen, entweder mit einem ausschließlichen Ileumbefall oder aber mit einem ausschließlichen linksseitigen Colonbefall. Auf jeden Fall kommt genotypisch die Trennung der beiden Erkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht so klar zur Darstellung, wie dies phänotypisch vordergründig erscheint (Cleynen et al. 2016; Jostins et al. 2012). Die Probleme in der Zuordnung werden auch durch klinische Daten von einem Wechsel des Phänotyps immerhin bis zu 10 % innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung und im Langzeitverlauf (Melmed et al. 2007) unterstützt, hauptsächlich ändert sich hier die Diagnose von der Colitis ulcerosa zum Morbus Crohn. So konnte auch nach einer Proctokolektomie bei einigen Colitis ulcerosa-Patienten ein Morbus Crohn beschrieben werden (Shen et al. 2014). Dies wird ebenfalls dadurch unterstützt, dass sich die pathophysiologischen Charakteristika von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn überlappen. Das Konzept der Hyperregulation der T-Zell-vermittelten Immunantwort mit klarer Trennung von TH-1 gegenüber TH-2 getriebenen Erkrankungen ist weitgehend verlassen worden. Trotzdem scheint das klinische Ansprechen auf gezielte zytokingetriggerte Therapien (Biologica) bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa teilweise unterschiedlich zu sein. In der klinischen Realität scheinen insgesamt weniger CU-Patienten als MC-Patienten zum Beispiel auf eine Anti-TNF-alpha-Therapie anzusprechen, auch wenn hierzu keine direkten Head-to-Head-Studien durchgeführt wurden.

Aus diesen Zusammenhängen heraus wurden die Hypothesen zu dieser Studie aufgestellt, dass einerseits der Phänotyp der Colitis ulcerosa eine viel höhere Rate an zusätzlicher Dünndarmbeteiligung aufweist und somit auch phänotypisch eine ähnlich höhere Überlappung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn besteht, wie das schon genotypisch zu zeigen war. Andererseits könnte bei nachgewiesener potentieller Dünndarmbeteiligung bei der Colitis ulcerosa auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Response oder Non-Response auf eine Anti-TNF-alpha-Therapie in Abhängigkeit vom Beteiligungsmuster der Colitis ulcerosa im Dün-

darm bedingt sein. Zu diesem Zwecke wurde in der vorliegenden Studie die Dünndarm-Video-kapselendoskopie (VKE) als sensitive diagnostische Technik zur Beurteilung eines möglichen Dünndarmbefalls bei Colitis ulcerosa-Patienten gewählt (Kopylov und Seidman 2014), um diese Hypothesen zu belegen. Dies war der Ausgangspunkt für die Initiierung der CapColitis Studie als Substudie eines größeren Registers von Colitis ulcerosa-Patienten (BioColitis Studie), um systematisch und prospektiv Colitis ulcerosa-Patienten entweder in einer frühen Krankheitsphase unter zwei Jahre oder vor Beginn einer neuen Anti-TNF-alpha-Therapie mit einer Videokapselendoskopie zu untersuchen und so potentielle und bisher nicht bekannte Dünndarmläsionen bei diesen Patienten zu entdecken (Bokemeyer et al. 2016).

### **1.3 Videokapselendoskopie (VKE) - Entwicklung und Stellenwert**

Die Entwicklung der kabellosen Kapselendoskopie hat zweifellos die Dünndarmdiagnostik revolutioniert. Nach ihrer Erstbeschreibung im Jahr 2000 (Iddan et al. 2000) ist die Videokapselendoskopie dann 2001 (Firma Given Imaging Ltd. Yoqneam, Israel) als diagnostische Methode zur Dünndarmuntersuchung in Europa und den Vereinigten Staaten zugelassen und seither kontinuierlich weiterentwickelt worden (Ell et al. 2002; Lewis und Swain 2002). Mittlerweile gibt es auch vom Prinzip her vergleichbare Kapselsysteme anderer Hersteller. Etwa in der gleichen Zeit entwickelte Yamamoto die Doppelballonenteroskopie (DBE) als invasive Methode zur Untersuchung des Dünndarms (Yamamoto et al. 2001).

Das weltweit erste Videokapselmodell für die Untersuchung des Dünndarms wurde von Given Imaging als M2A-Kapsel (Mouth-to-Anus) hergestellt und später in PillCam SB umbenannt. Durch spätere Weiterentwicklungen konnte die Bildanzahl und Bildqualität deutlich gesteigert werden, die derzeit verfügbare Dünndarmkapsel PillCam SB3 wurde auch in der CapColitis Studie verwendet. Die Methode der Kapselendoskopie für den Dünndarm wurde im Verlauf auf den Colonbereich ausgedehnt. Hierzu wurde die Videokapselstruktur auf zwei Kameras erweitert, jeweils am oberen und unteren Ende der Kapsel. Wegen der fehlenden Möglichkeit der histologischen Probenentnahme und Polypabtragung hat sich die Videokapselendoskopie des Colons bis heute aber nicht breitflächig durchsetzen können. Es gibt auch Weiterentwicklungen, die mit Durchführung einer Videokapselendoskopie im Sinne eines „One-Stop-Shoppings“ möglichst alle Indikationen im Dünn- und Dickdarmbereich abdecken wollen, beispielsweise

zur Verlaufskontrolle von CED-Patienten mit Befall des Dün- und Dickdarms. Hierzu wurden Veränderungen bezüglich der Optik, Bildfrequenz und Batterieleistung an der Kapsel vorgenommen. Ob sich diese Methode zum Monitoring von CED-Patienten aber durchsetzen wird, bleibt abzuwarten. Eine Untersuchung zum Monitoring solcher Patienten mit Dün- und Dickdarmbefall mit der Videokapselendoskopie zum so gesteuerten therapeutischen Vorgehen bezüglich einer Verbesserung des Outcomes liegt bisher nicht vor (Albert und Hausmann 2015).

Vor der Einführung der Kapselendoskopie und der Doppelballonenteroskopie gab es keine gute diagnostische beziehungsweise therapeutische Möglichkeit für ein Management von Patienten mit obskurer gastrointestinaler Blutung. Diese ist definiert als eine Blutung unklarer Lokalisation, welche persistiert und diagnostisch trotz Durchführung einer Gastroskopie und Ileocoloskopie nicht zugeordnet werden kann. Die Hauptindikation für die Videokapselendoskopie des Dünndarms ist der Verdacht auf mittlere gastrointestinale Blutungen. Zu den weiteren Einsatzgebieten gehört die Statuserhebung bei Patienten mit CED und insbesondere der Dünndarmbefall bei Morbus Crohn sowie die Abklärung komplizierter Formen der Zöliakie und Überwachung von Patienten mit erblichen Polyposis-Syndromen wie dem Peutz-Jeghers-Syndrom oder der familiären adenomatösen Polyposis (May et al. 2010; Kurniawan et al. 2015).

Prinzipiell kann jeder Verdacht auf eine Dünndarmerkrankung eine Indikation zur Kapselendoskopie ergeben. Die wichtigste Kontraindikation stellt hierbei eine gastrointestinale Stenose mit möglicher Kapselretention dar, die es im Vorfeld der Untersuchung auszuschließen gilt. Neben anamnestischen Angaben zu Symptomen und Vorerkrankungen gehört hierzu die Bildgebung mittels Abdomen-Sonographie sowie das MRT- oder CT-Enteroklysma. Zum sicheren Ausschluss einer Passagebehinderung gibt es auch die Möglichkeit einer Pilotkapsel gleicher Größe, der sogenannten Patency-Kapsel, die sich im Falle des Steckenbleibens von selbst auflöst. Sollte es dennoch zu einer Kapselretention im Dünndarm kommen, kann mittels Doppelballonenteroskopie die Kapsel geborgen und zeitgleich auch Biopsien für histologische Untersuchungen gewonnen werden. Letzteres stellt einen Nachteil für die VKE dar, so dass die Kombination beider Untersuchungen oft erforderlich ist. Zuerst ergibt sich aus der VKE ein Befund, je nach Lokalisation im Dünndarm (erste zwei Drittel oder letztes Drittel) schließt sich dann die DBE entweder von oral oder anal zur histologischen Befundsicherung an. Weitere Kontraindikationen für die VKE sind Schluckstörungen mit Gefahr der Aspiration, Schwangerschaft und die geplante Durchführung einer MRT-Untersuchung vor Ausscheidung der Kapsel. Auch elektromedizinische Implantate wie Schrittmacher und Defibrillatoren gelten formal noch als

Kontraindikation, obwohl in zahlreichen Studien und Untersuchungen bisher keine Interferenzen oder Gefährdungspotential nachgewiesen werden konnte. Insgesamt sind unerwünschte Nebenwirkungen der Kapselendoskopie selten und werden in weniger als 2 % der Untersuchungen beobachtet (Albert und Hausmann 2015; May et al. 2010).

Für eine Untersuchung mittels Kapselendoskopie ist eine adäquate Vorbereitung des Dünndarms erforderlich, um den gesamten Dünndarm während der Aufzeichnungszeit in optimaler Bildqualität und mit guter Visualisierung der Mucosa einsehen zu können. Es gibt verschiedene Studien zur zusätzlichen Darmvorbereitung mit Lavagelösung (Rokkas et al. 2009). Üblicherweise wird am Vorabend eine Lavage in halber Dosis einer normalen Darmvorbereitung verabreicht. Nach morgentlicher Einnahme der Kapsel kann der Patient in der Regel nach zwei Stunden trinken und nach vier Stunden wieder essen, die Untersuchung kann nach Kapselpassage des Dünndarms meist nach acht Stunden beendet, übertragen und ausgewertet werden.

#### **1.4 BioColitis Studie: Ziele und Studiendesign**

Die *BioColitis*-Studie (*Biologica Register bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland*) ist eine nicht-interventionelle Studie (NIS) als prospektives Krankheitsregister mit der Dokumentation früher Krankheitsverläufe und zur Verlaufsbeobachtung einer Biologica-Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland. Die Studie wurde 2013 in Kiel initiiert und ist im „Deutschen Register Klinische Studien“ unter DRKS00009219 registriert. Es besteht für die BioColitis-Studie - einschließlich der Substudie CapColitis - ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Aktenzeichen D 474/12 und D 475/12, Februar 2013). Das deutschlandweit laufende BioColitis Register des Kompetenznetzes Chronisch entzündliche Darmerkrankungen e.V. hat im Rekrutierungszeitraum zwischen März 2013 und Dezember 2016 insgesamt 886 Patienten mit Colitis ulcerosa in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden über gastroenterologische Praxen und Krankenhaus- bzw. Universitätsambulanzen mit hoher Erfahrung in der Behandlung von CED-Patienten deutschlandweit in die Studie eingeschlossen (65 Studienzentren).

In die BioColitis-Studie wurden zwei Patientengruppen (Alter bei Einschluss: 18-80 Jahre) aufgenommen: einerseits CU-Patienten mit frühem Krankheitsverlauf (early disease) und einer Krankheitsdauer unter zwei Jahren nach Erstdiagnose (440 Patienten), andererseits CU-Patienten (446 Patienten) vor unmittelbarer Einleitung einer neuen Anti-TNF-alpha-/Biologica-Therapie (Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Vedolizumab, Certolizumab). Eine frühere oder abgeschlossene Therapie mit einem anderen Biologicum war dabei erlaubt. Bei zunehmender Anwendung von Biologica in der Behandlung von CU-Patienten und zur Evaluation der Arzneimittelsicherheit ist es Ziel der Studie, möglichst komplett alle auftretenden schweren Nebenwirkungen einer Biologica-Therapie im Verlauf prospektiv zu erfassen und den Therapie- und Krankheitsverlauf sowie die Lebensqualität der Patienten zu dokumentieren.

Hierzu werden Verlaufsdaten der Studienpatienten online alle sechs Monate über einen Zeitraum von 60 Monaten erhoben, neben klinischen Daten für die phänotypische Klassifikation sowie Labordaten werden auch Angaben zur Lebensqualität (QoL) und der Arbeitsfähigkeit erfasst. Zusätzlich wird der Aktivitätsindex der Erkrankung mittels partiellen Mayo Score (pMayo) und die jeweils laufende Medikation der Patienten dokumentiert.

Nach Abschluss der Rekrutierungsphase 2016 ist das Studienende nach einer 5-jährigen Dokumentation der Patienten für Ende 2021 geplant.

## **1.5 CapColitis Studie als Substudie der BioColitis Studie**

Die *CapColitis*-Studie ist eine prospektive, kontrollierte, multizentrische Studie zur prognostischen Bedeutung der Videokapselendoskopie (*Capsule Endoscopy*) des Dünndarms bei *Colitis ulcerosa* und wurde als Substudie der BioColitis-Studie im ersten Halbjahr 2013 begonnen. Bei der Erhebung der Basisdokumentation zur BioColitis Studie wurde allen neu rekrutierten Patienten auch eine zusätzliche Studienteilnahme an CapColitis angeboten, um den Dünndarm bei *Colitis ulcerosa* systematisch mit einer Videokapselendoskopie als hochsensitive Untersuchungsmethode für den Dünndarm zu beurteilen und den weiteren Erkrankungsverlauf im Rahmen der fortgeführten BioColitis Studie prospektiv über bis zu fünf Jahre zu beobachten. Das Ziel dieser Studie war, mögliche Dünndarmbefunde bei den *Colitis ulcerosa*-Patienten zu kartieren und zusätzlich die prognostische Bedeutung der Videokapselendoskopie des Dünndarms bei den CU-Patienten vor Einleitung einer Anti-TNF-alpha-Therapie zu analysieren.

Die CapColitis Studie (Studienleiter: Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Kiel und PD Dr. med. Bernd Bokemeyer, Minden) wurde bezüglich der Studienorganisation vom Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen e.V. in Kiel koordiniert und auch kontrolliert (Spot-Monitoring von 5-10 % der Studienpatienten). Sponsor für die Studie war die CED-Service GmbH in Kiel, die Videokapseln und apparativen Voraussetzungen für die teilnehmenden Studienzentren wurden von der Firma Given Imaging GmbH Hamburg (heute Medtronic) bereitgestellt. Die Studie ist unter DRKS00009219 im „Deutschen Register für klinische Studien“ registriert und erhielt von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel am 07.02.2013 ein positives Votum (AZ: D475/12). Es wurde mit einer Teilnahmerate von 20 bis 40 % der BioColitis Patienten gerechnet, der Verdacht auf eine Passagebehinderung im Dünn-oder Dickdarm galt als Ausschlusskriterium. Nach insgesamt 100 Kapselendoskopien sollte eine Zwischenanalyse der Daten durchgeführt und über die Fortsetzung dieser Untersuchung entschieden werden.

Der Studienstart der CapColitis Studie erfolgte im April 2013 und das Rekrutierungsende war nach der geplanten Zwischenanalyse im Dezember 2014 erreicht. Innerhalb von 21 Monaten nach Start der Rekrutierung konnten bereits 127 Patienten (28 % der zu diesem Zeitpunkt erfassten BioColitis-Patienten) aus elf Studienzentren in die CapColitis Studie aufgenommen werden. Von den 127 Untersuchungen wurden 57 unmittelbar vor dem Start einer neuen Anti-TNF-alpha-Therapie bei Colitis ulcerosa-Patienten durchgeführt. Alle Patienten mit der Videokapselendoskopie erhielten außerdem ein weiteres prospektives Monitoring über zumindest sechs Monate innerhalb der BioColitis Studie.

In der historischen Definition der Colitis ulcerosa ist der Dünndarm im Gegensatz zum Morbus Crohn nicht befallen, diese Definition beruht aber zum Teil auf nicht besonders sensitiven diagnostischen Methoden (z. B. Röntgen-Kontrast-Untersuchung, MRT). Intention dieser Studie war daher die prospektive, systematische Untersuchung des Dünndarms bei CU-Patienten mit einer hochsensitiven Untersuchungsmethode wie der Videokapselendoskopie und hier primär die Kartierung der nachgewiesenen Dünndarmläsionen. Als sekundäre Studienziele wurde postuliert, dass hiermit auch subklinische Dünndarmläsionen bei CU-Patienten zu finden sind, die möglicherweise prognostische Bedeutung für den natürlichen Krankheitsverlauf und für das Ansprechen einer Anti-TNF-alpha-Therapie haben oder gar einen Diagnosewechsel von einer Colitis ulcerosa zu einem Morbus Crohn nach sich ziehen könnten.



Die CapColitis Studie wurde nach der geplanten Zwischenanalyse nach 100 durchgeführten Kapseluntersuchungen gestoppt. Es wurde festgestellt, dass die initiale Annahme bezüglich der Häufigkeit mittels Videokapselendoskopie zusätzlich nachweisbarer Dünndarmläsionen bei Colitis ulcerosa-Patienten in dem bisher untersuchten Patientenkollektiv nicht in der vermuteten Höhe bestätigt werden konnte. Die zu diesem Zeitpunkt noch laufenden Untersuchungen wurden in die Studie mit eingeschlossen und somit insgesamt 127 Videokapselendoskopien ausgewertet.

## **1.6 Fragestellung**

Einleitend wurde bereits beschrieben, dass die phänotypisch klarere Trennung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa genotypisch oft nicht eindeutig diskriminierend dargestellt werden kann. In der CapColitis Studie wurde mit der sensitiven Methode einer Videokapselendoskopie systematisch der Dünndarm von Colitis ulcerosa-Patienten untersucht mit dem primären Ziel, Häufigkeit und Art von Dünndarmläsionen zu beschreiben (Kartierung der Befunde), um hieraus möglicherweise sekundär Anhaltspunkte für einen Wechsel der Diagnose von Colitis ulcerosa zu einem Morbus Crohn zu gewinnen und um gegebenenfalls zusätzlich durch die Dünndarmläsionen prognostische Kriterien für den Verlauf beziehungsweise für das Ansprechen einer neu eingeleiteten Anti-TNF-alpha-Therapie identifizieren zu können.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 CapColitis: Patientenauswahl und Dünndarmkapselendoskopie**

Die CapColitis Studie wurde als Substudie von BioColitis im ersten Halbjahr 2013 begonnen. Bei der Erhebung der Basisdokumentation zur BioColitis Studie wurde allen neu rekrutierten Patienten auch eine zusätzliche Studienteilnahme an CapColitis angeboten, um den Dünndarm bei Colitis ulcerosa systematisch mit einer Videokapselendoskopie zu untersuchen.

Die BioColitis Studie für Colitis ulcerosa-Patienten in Deutschland hat das Ziel, möglichst komplett alle auftretenden schweren Nebenwirkungen unter einer Biologica-Therapie im Verlauf prospektiv über fünf Jahre zu dokumentieren. Zur Arzneimittelsicherheit von Anti-TNF-alpha-Therapien oder anderen Biologica gibt es nur wenige Daten und durch die zunehmende Anwendung dieser Substanzen in der Behandlung von CU-Patienten ergeben sich sowohl neue Möglichkeiten, aber auch eventuell neue Probleme bezüglich auftretender Nebenwirkungen. In die Studie wurden zwei Patientengruppen aufgenommen (Alter bei Einschluss: 18-80 Jahre):

Arm 1: CU-Patienten mit einer neuen Biologica-Therapie (Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Vedolizumab, Certolizumab). Eine frühere oder gerade abgeschlossene Therapie mit einem anderen Biologicum war dabei erlaubt.

Arm 2: CU-Patienten mit einem frühen Krankheitsverlauf (early disease), wobei die Erstdiagnose bei Dokumentationsbeginn weniger als zwei Jahre zurückliegen durfte (Kontrollgruppe).

Beginnend ab dem 01.03.2013 wurden in den teilnehmenden 65 Studienzentren die passenden Patienten mit Colitis ulcerosa für beide Studienarme rekrutiert und pseudonymisiert in einen Online-Dokumentationsbogen eingegeben. Die Basisdokumentation umfasste anamnestisch Daten zum bisherigen Krankheitsverlauf, aktueller Medikation (einschließlich NSAR), Laborwerte, CU-Befallsmuster und die klinische Krankheitsbeurteilung durch den Arzt sowie gesundheitsökonomische und psychosoziale Aspekte. Die Verlaufsdokumentation im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung erfolgt alle sechs Monate auf einem verkürzten Online-Verlaufsbogen. Auftretende Medikamentennebenwirkungen sind auch zwischen den regulären Dokumentationszeitpunkten auf einem gesonderten Nebenwirkungsbogen online dokumentierbar. Die Rekrutierung für BioColitis wurde im Dezember 2016 mit 886 Studienpatienten abgeschlossen, das Studienende ist für Ende 2021 geplant.

Allen BioColitis-Patienten wurde bei Studienaufnahme die zusätzliche Teilnahme an der CapColitis Studie angeboten, als Ausschlusskriterium galt der Verdacht auf eine Passagebehinderung im Dün- oder Dickdarmbereich.

Dieses Studienprojekt wurde als Sponsor von der CED Service GmbH Kiel koordiniert, welche gemeinsam mit der Studienleitung für das entsprechende Ethikvotum und die Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen verantwortlich zeichnet. Unterstützt wurde die Studie von der Given Imaging GmbH Hamburg, welche für den Studienzeitraum korporatives Mitglied im Kompetenznetzwerk Chronisch entzündliche Darmerkrankungen e.V. war und neben der kostenfreien Bereitstellung der Videokapseln für die Dünndarmuntersuchungen (PillCam SB3, Given Imaging) das Projekt auch logistisch begleitete. Für den Studienzeitraum hatte Given Imaging für diesen Einsatz eine Probanden-Versicherung abgeschlossen. Die von Given Imaging bereitgestellten Videokapseln wurden in dieser Studie nur im Rahmen ihrer Zweckbestimmung, das heißt wie vom Hersteller definiert und über FDA-Zulassung und CE-Kennzeichnung für die Vermarktung zugelassen, verwendet. Es wurden die apparativen Voraussetzungen in den jeweiligen Zentren einschließlich der Einweisung in die Videokapselendoskopie und die logistischen Bedürfnisse (Zusendung der Aufnahmegeräte, Versand der Aufnahmekassetten, Durchführung der Auswertung der VKE im Auswertezentrum) gewährleistet. Nach insgesamt 100 Videokapseluntersuchungen sollte eine Zwischenanalyse der bis dahin erhobenen Daten zum Dünndarmbefall durchgeführt und über die Fortsetzung der VKE-Untersuchung entschieden werden.

Von den insgesamt 65 rekrutierenden BioColitis-Zentren wurden 24 Zentren nach ihrer Zusage zur ergänzenden Teilnahme an der CapColitis Studie mit dem entsprechenden Equipment für die Durchführung der Dünndarm-Kapselendoskopie ausgestattet. Schließlich wurden in 10 von 24 Zentren (ein weiteres Studienzentrum wurde wegen inkongruenter Daten ausgeschlossen) bis Ende 2014 insgesamt 127 Patienten mit einer Dünndarmkapsel untersucht. Alle teilnehmenden Patienten erhielten eine VKE innerhalb von vier Wochen nach Studienaufnahme, bei 57 Patienten dieser Gesamtkohorte wurde die Videokapselendoskopie unmittelbar vor Einleitung einer neuen Anti-TNF-alpha-Therapie durchgeführt. Diese Patienten wurden alle über mindestens weitere sechs Monate innerhalb der BioColitis Studie prospektiv dokumentiert. Bei Hinweis auf eine mögliche intestinale Passagestörung aufgrund klinischer Symptomatik oder auffälligem Ultraschallbefund konnte eine selbstauflösende Pilotkapsel, die sogenannte Patency-

Kapsel, vor der eigentlichen VKE verabreicht werden. Bei zwei Patienten verlief diese Testkapsel und anschließende VKE ohne Probleme, insgesamt trat keine Kapselretention auf.

<b>Studienzentrum</b>	<b>Ort</b>
Prof. Dr. Raya Atreya	Erlangen
PD Dr. Michael Bläker	Hamburg
PD Dr. Bernd Bokemeyer	Minden
Dr. Marc Eisold	Mössingen
PD Dr. Ulf Helwig	Oldenburg
Dr. Petra Jessen	Kiel-Altenholz
Prof. Dr. Christian Maaser	Lüneburg
Dr. Jörg Schulze	Jerichow
Dr. Michael Schwerdtfeger	Köthen
Dr. Leo Trentmann	Bremen

Tab.1: Rekrutierende Studienzentren der CapColitis Studie.

Nach Durchführung der Videokapselendoskopie in den unter Tab.1 aufgeführten Zentren wurden die aufgezeichneten Daten zunächst gesichert und dann pseudonymisiert zur zentralen Evaluation versandt. Der Befund wurde den Studienzentren unverblindet innerhalb von drei Monaten zur Verfügung gestellt.

Das primäre Studienziel war die Beschreibung der Frequenz und des Typs von Dünndarmläsionen, die bei Colitis ulcerosa-Patienten mittels Videokapselendoskopie gefunden werden. Bei Konzeption der Studie wurde eine Findungsrate von etwa 30 % angenommen, es lagen nur wenig vergleichbare Zahlen zu diesem Zeitpunkt vor (Higurashi et al. 2011; Hisabe et al. 2011). Sekundäre Studienziele waren einerseits die Erhebung der Anzahl von Patienten, die durch die VKE-erhobenen Dünndarmbefunde von einer Colitis ulcerosa in einen Morbus Crohn umklassifiziert wurden und andererseits der mögliche prognostische Einfluss der VKE des Dünndarms auf die Vorhersage eines Ansprechens auf eine Anti-TNF-Alpha-Therapie.

Ein genaues Ablaufschema der CapColitis Studie ist nachfolgend in Abb.3 dargestellt.

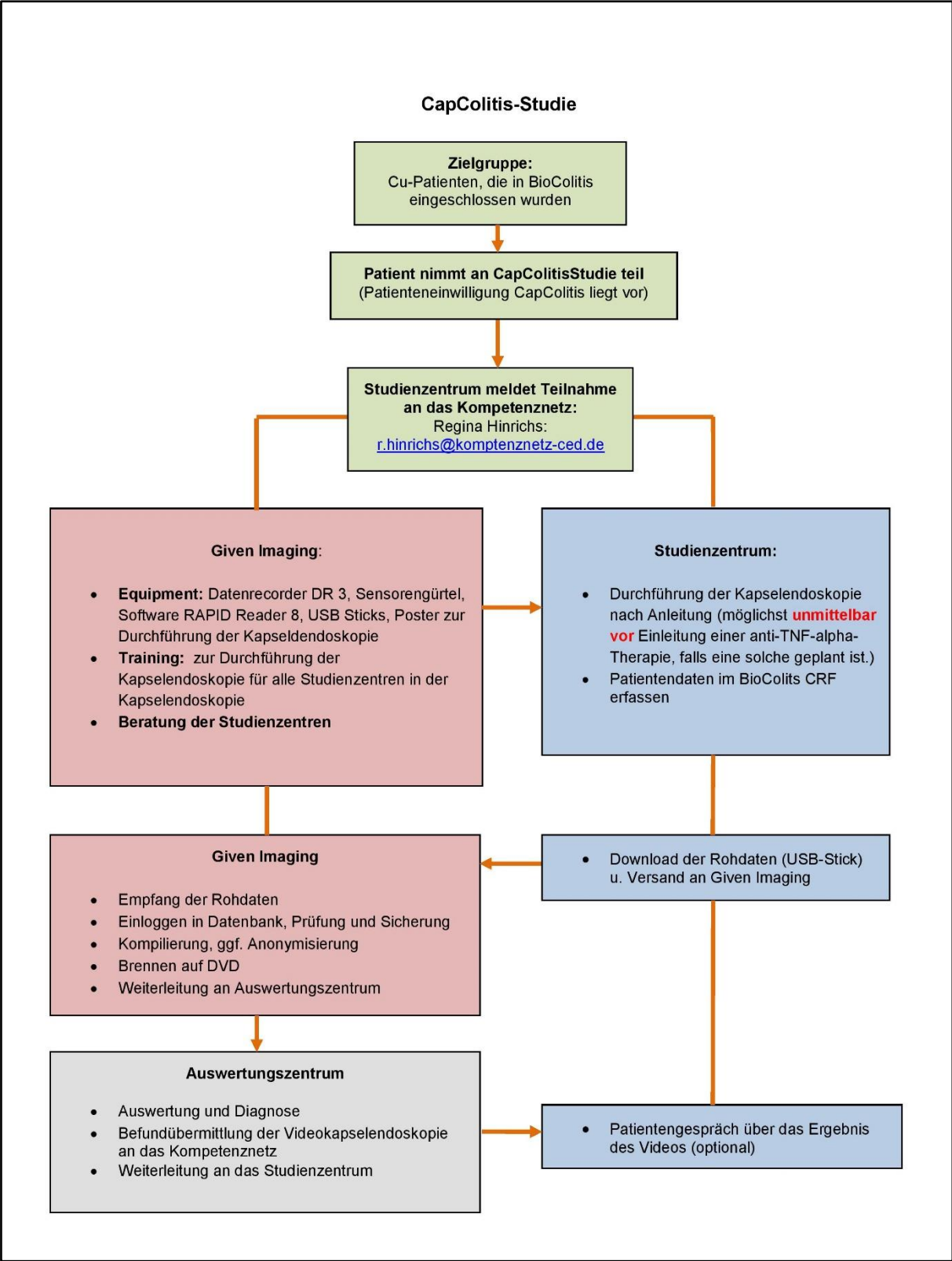


Abb. 3: Ablaufschema der Videokapselendoskopie in der CapColitis-Studie.

## 2.2 Videokapselendoskopie: Ablauf, Dokumentation und Auswertung

Die Videokapselendoskopie ist mittlerweile das Verfahren der ersten Wahl zur Dünndarmdiagnostik und ermöglicht seit Einführung im Jahr 2000 eine komplette und nicht invasive Einsicht in den ansonsten schwierig zugänglichen Dünndarm. Hauptindikation für die VKE des Dünndarms ist der Verdacht auf mittlere gastrointestinale Blutungen nach unauffälliger oberer und unterer Endoskopie, ein weiteres Einsatzgebiet stellen chronisch entzündliche Darmerkrankungen und insbesondere der Morbus Crohn dar. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Stenose im Magen-Darm-Trakt besteht die Gefahr einer Kapselretention. Als komplementäres endoskopisches Verfahren hat sich die Doppelballonenteroskopie bewährt. In mehreren Studien und Metaanalysen ergab sich für die VKE des Dünndarms eine höhere Nachweisgenauigkeit mucosaler Läsionen als mit vergleichbaren radiologischen Verfahren wie dem CT- oder MRT-Enteroklysma (May et al. 2010).

Die Videokapselendoskopie wird von verschiedenen Firmen angeboten, die weltweit größte Erfahrung besteht mit dem PillCam System der Firma Given Imaging (heute Medtronic). In der CapColitis Studie wurde daher die Dünndarmkapsel PillCam SB3 einschließlich des dazugehörigen Sensorengürtels und des Aufnahmerekorders DR3 mit Real-Time Viewer verwendet. Eine selbstauflösende PillCam Patency Testkapsel kam zweimalig vor der VKE zum Einsatz.



Abb.4: PillCam SB3- Dünndarmkapsel (Größe 26x11mm, adaptive Bildfrequenz mit 2-6 Bilder/sec, Mindestfunktionsdauer 12h) mit Sensorengürtel und Datenrecorder DR3 mit Real-Time Viewer (Quelle: Given Imaging).

Die Kapselendoskopie wurde in dieser Studie mit der Dünndarmkapsel PillCam SB3 der Firma Given Imaging durchgeführt, die Anwendung erfolgte entsprechend den vorliegenden Zulassungen des Herstellers bei der FDA und innerhalb der CE-Klassifizierung sowie unter Abschluss einer entsprechenden Patientenversicherung für die Studienzeit. Die Firma stellte zudem den beteiligten Studienzentren das Equipment für die Untersuchungen bereit (Abb. 4), bestehend aus dem Sensorengürtel, dem Datenrecorder DR3, der Software RAPID Reader 8, USB-Sticks sowie einem Poster mit Anleitung zur Durchführung der VKE. Neben der logistischen Unterstützung wurden die Studienzentren auch entsprechend beraten und trainiert sowie ein Termin innerhalb von 4 Wochen koordiniert und begleitet.

Nach Durchführung der VKE wurden die Rohdaten des Patienten auf einen USB-Stick kopiert und dieser an Given Imaging verschickt. Dort wurden die Rohdaten in die Datenbank eingeloggt, geprüft und gesichert – erst dann wurde der Datenrecorder des jeweiligen Studienzentrums wieder freigegeben. Nach Kompilierung und gegebenenfalls Anonymisierung wurde das RAPID-Video gesichert und auf DVD gebrannt an das Auswertezentrum weitergeleitet. Der Befund wurde nach zentraler Auswertung an das koordinierende Kompetenznetz Darmerkrankungen in Kiel geschickt und von dort aus den beteiligten Studienzentren unverblindet innerhalb von drei Monaten zur Verfügung gestellt.

Die zentrale Auswertung der Videokapselendoskopien im Auswertezentrum wurde von zwei unabhängigen qualifizierten Untersuchern verblindet bezüglich der Befundbeschreibung und der diagnostischen Einordnung durchgeführt. Dünndarmläsionen, die sich nur bei einem Assessment der beiden Untersuchungsanalysen zeigten, wurden durch eine erneute Gegenkontrolle und konsiliarische Begutachtung der beiden Untersucher abgeglichen. Pseudonymisiert wurden die Befunddaten in das BioColitis-Register/CapColitis-Register eingegeben und waren dann für den behandelnden Arzt des Patienten vor Ort sichtbar. Der vollständige Befund wurde den Studienzentren zusätzlich über das Kompetenznetz Darmerkrankungen zugeschickt.

Die Rohdatenlogistik der CapColitis Studie ist in Abb. 5 als Ablaufschema dargestellt.

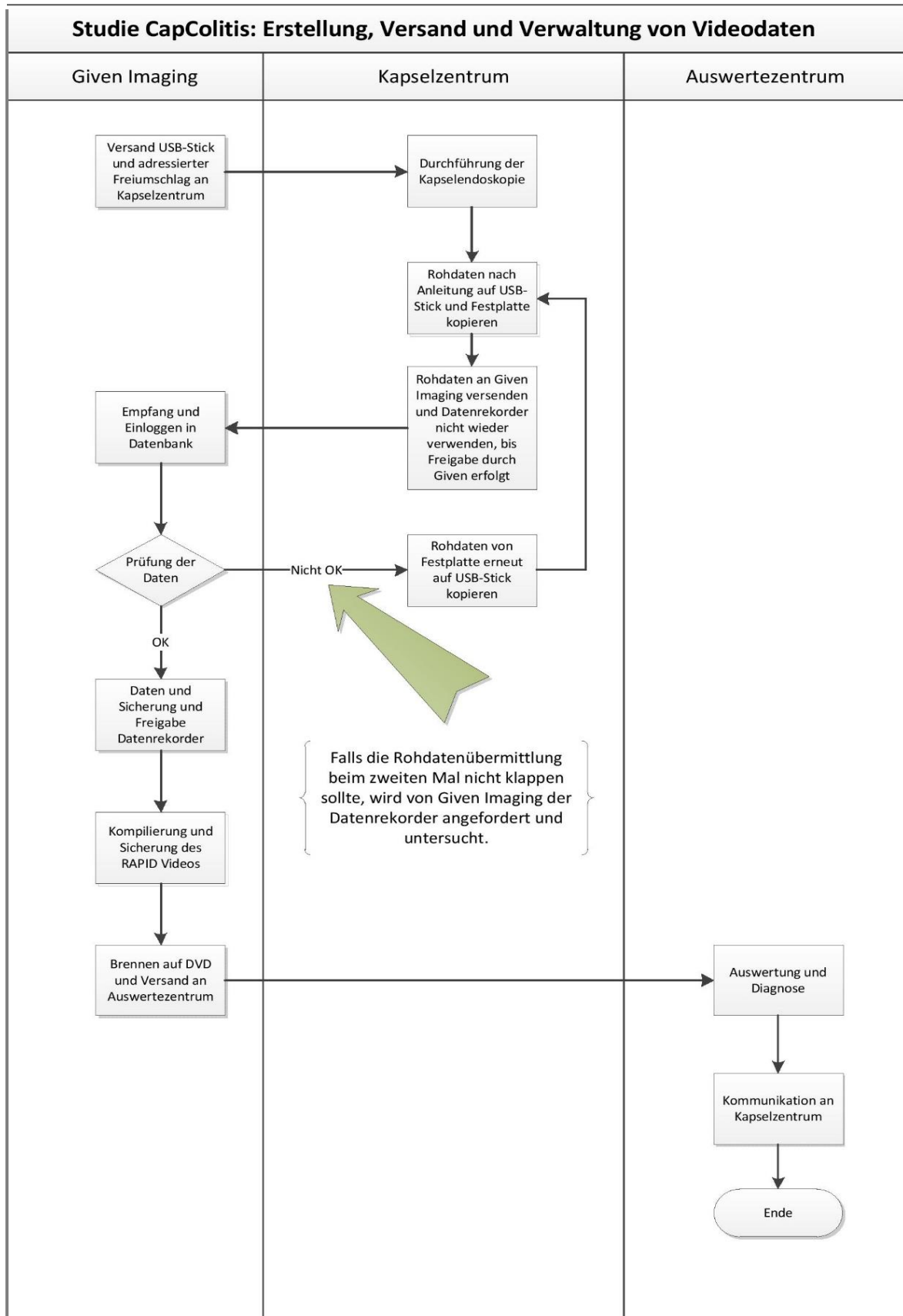


Abb. 5: Ablaufschema der Rohdatenlogistik in der CapColitis Studie.



Die Klassifizierung der mittels VKE erhobenen entzündlichen Dünndarmbefunde erfolgte in Anlehnung an den Rutgeerts-Score (Rutgeerts et al. 1990), der allerdings original postoperative endoskopische Ileumveränderungen beim Morbus Crohn beschreibt. Zur Befundbeschreibung der erhobenen Dünndarmbefunde mittels VKE bei Colitis ulcerosa-Patienten wurde ein „adaptierter Rutgeerts-Score“ wie folgt erstellt: 0 - keine mucosalen Läsionen, 1 - weniger 5 aphthoide Läsionen, 2 - größer 5 aphthoide Läsionen und sonst normale Mucosa, 3 - diffuse aphthoide Läsionen auf entzündeter Mucosa, 4 - diffuse Entzündung mit Ulcera oder Stenosierung. Dabei wurden 1-2 als leichter Befall und 3-4 als schwerer Befall bewertet und auch die entsprechende Lokalisation im Dünndarm mit obere 2/3 oder unteres 1/3 oder mit diffus angegeben.

Eine Videokapselendoskopie des Dünndarms wurde bei 127 Colitis ulcerosa-Patienten der BioColitis Studie durchgeführt. Die Daten von zwei Patienten mussten von der anschließenden Analyse ausgeschlossen werden, da keine zeitgerechte Passage der Videokapsel über den gesamten Dünndarm zu dokumentieren war. Die Untersuchungen basieren deshalb auf diesen 125 auswertbaren Videokapseluntersuchungen des Dünndarms bei CU-Patienten. Eine Kapselretention trat nicht auf, es waren daher keine endoskopischen oder chirurgischen Interventionen zur Entfernung einer Kapsel notwendig.

Aufgrund der doch sehr viel geringeren Anzahl an gefundenen Dünndarmläsionen bei der Zwischenanalyse (geplant nach 100 Kapseln) als erwartet, wurde die CapColitis Studie nach dieser Zwischenanalyse Ende 2014 abgebrochen.

### **2.3 Statistische Methoden**

Bei der Initiierung der Studie wurde angenommen, dass zwischen 30 bis 40 % der Colitis ulcerosa-Patienten aus der BioColitis Studie auch an dem CapColitis-Protokoll teilnehmen würden und sich einer Videokapselendoskopie des Dünndarms unterziehen. Die Frequenz von dabei nachweisbaren Dünndarmläsionen wurde mit etwa 30 % basierend auf den Daten der ausgeprägten genetischen Überlappung von Colitis ulcerosa-Patienten mit Morbus Crohn und der Observationsstudie von Higurashi postuliert (Higurashi et al. 2011). Nach 100 Patienten war eine Zwischenanalyse unter fortlaufender Rekrutierung geplant.

Der Studienstart der CapColitis Studie erfolgte im April 2013 und das Rekrutierungsende war dann nach der geplanten Zwischenanalyse im Dezember 2014 erreicht. In diesen 21 Monaten wurden 127 von 460 rekrutierten CU-Patienten (entsprechend 28 % der zu diesem Zeitpunkt erfassten BioColitis-Patienten) aus 10 Studienzentren in die CapColitis Studie aufgenommen. Ein weiteres Studienzentrum musste wegen inkongruenter Daten ausgeschlossen werden, ebenso die Daten von zwei Patienten bei inkomplettem Dünndarm-Durchlauf in der VKE. Die Untersuchungen basieren deshalb auf 125 auswertbaren Videokapseluntersuchungen des Dünndarms bei CU-Patienten, bei 57 Patienten dieser Gesamtkohorte wurde die VKE unmittelbar vor dem Start einer neuen Anti-TNF-alpha-Therapie durchgeführt.

Die Befunde der Videokapselendoskopien wurden mit dem Programm RAPID® Reader Version 8.0 von Given Imaging erstellt. Die gesamte Datenerhebung der BioColitis Studie und der CapColitis Studie erfolgte online auf einer zentralen Datenbank als BioColitis-Register des Kompetenznetz Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen e.V., Kiel, wobei die Daten pseudonymisiert übermittelt und ausgewertet wurden. Das Datenhandling wurde von der FORGA Solutions GmbH Berlin organisiert und die statistische Evaluation von der Firma IOMTech GmbH Berlin begleitet. Zur statistischen Analyse der Daten wurde das Software-Programm Statistic R verwendet. Hierzu wurden der Fisher's Test (dichotome Variable) und der t-Test (kontinuierliche Variable) genutzt. Als statistische Kennzahlen der univariaten Analyse wurde der arithmetische Mittelwert und das 95 %-Konfidenzintervall bei den Variablen Alter, BMI, Krankheitssituation und CRP berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung der CapColitis Patienten

Die demographischen und klinischen Daten der 125 CU-Patienten aus der CapColitis Studie und der 57 Patienten vor unmittelbarer Einleitung einer Anti-TNF-alpha-Therapie sind in Tab. 2 aufgelistet. Die klinischen Baseline-Charakteristika der Gesamtkohorte waren im Vergleich mit der Teilgruppe vor Therapiebeginn nicht grundsätzlich unterschiedlich. Zum Beispiel waren das Alter (40 Jahre bzw. 39 Jahre), das Geschlecht (weiblich 47 % bzw. 46 %) und der Anteile der Patienten mit endoskopischem Befallsmuster einer Pancolitis (42 % vs. 40 %) sehr ähnlich, wohingegen numerisch die entzündliche Aktivität in Bezug auf CRP-Wert (0,82 mg/l vs. 1,05 mg/l) und mehr als 4-fach erhöhtem Calprotectin-Wert (41,6 % vs. 52,6 %) in der Teilkohorte vor der Einleitung einer anti-TNF-Therapie etwas deutlicher ausgeprägt war, was durch die Situation der gestellten Indikation einer Anti-TNF-Therapie bei bestehender CU-Aktivität plausibel ist. Aus dem gleichen Grund zeigte sich in der Patientengruppe vor Beginn einer neuen Anti-TNF-Therapie verständlicherweise auch ein numerisch höherer Anteil an laufendem Steroidgebrauch bei Baseline von 33,3 % gegenüber 20 % in der Gesamtgruppe, auch eine systemische 5-ASA-Basistherapie dominierte mit 77,2 % vs. 56,8 %. Die Therapie mit Immunsuppressiva insgesamt überwog aber wieder in der Gesamtkohorte (25,6 % vs. 15,8 %).

	<b>SBCE bei CU-Patienten (n = 125)</b>	<b>SBCE vor Anti- TNF-Therapie (n = 57)</b>
<b>Alter (Jahren)</b>	40	39
<b>Geschlecht (weiblich) (%)</b>	47	46
<b>Krankheitsdauer (Monate) (Median)</b>	19	7
<b>Pancolitis (%)</b>	42,4	40,4
<b>Erhöhtes Calprotectin (&gt; 4x UNL) (%)</b>	41,6	52,6
<b>CRP (mg/l) (normal bis 0,6)</b>	0,82	1,05
<b>Immunsuppressive Therapie (%)</b>	25,6	15,8
<b>5-ASA oral (%)</b>	56,8	77,2
<b>Steroide (%)</b>	20,0	33,3
<b>NSAR (%)</b>	0	0
<b>ASS 100 mg (%)</b>	0	0
<b>pMayo Score</b>	4,2	4,0
<b>PGA (moderat-schwer) (%)</b>	62,4	59,6
<b>EQ-5D: depressive (mittelschwer-schwer) (%)</b>	44,0	36,8
<b>Gesundheitsstatus (VAS: 0 = sehr schlecht; 100 = sehr gut)</b>	68,7	74,2

Tab. 2: Baseline-Charakteristika von CU-Patienten mit einer Dünndarmkapselendoskopie (SBCE) in der CapColitis Studie.

Bei der Erhebung der Baseline-Daten wurde auch explizit nach dem Beigebrauch von Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg für kardiovaskuläre Indikationen gefragt. Es ist bemerkenswert, dass keiner der Colitis ulcerosa-Patienten der CapColitis Studie neben seiner spezifischen Medikation zusätzlich NSAR oder ASS 100 mg eingenommen hatte, da diese bekanntlich auch Dünndarmläsionen verursachen können (Nii-kura et al. 2018; Tontini und Neumann 2018).

Die Aktivitätsbeurteilung bei Colitis ulcerosa mittels Partial Mayo Score (pMayo) beruht auf verschiedenen klinischen Charakteristika (Stuhlfrequenz pro Tag, rektaler Blutabgang) sowie der globalen Beurteilung des Arztes (PGA). In beiden untersuchten Kohorten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Scores (4,2 vs. 4,0) und der als moderat bis schwer eingeschätzten Erkrankungsaktivität (62,4 % vs. 59,6 %). Die Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität mittels EQ-5D bewerteten mehr Patienten aus der Gesamtkohorte als mittelschwer bis schwer beeinträchtigt als in der Subkohorte (44 % vs. 36,8 %), auf der visuellen Analogskala (VAS) von 0 (sehr schlecht) bis 100 (sehr gut) bestätigte sich diese Selbsteinschätzung (68,7 vs. 74,2). Die klinischen Krankheitscharakteristika der 127 mittels VKE untersuchten CapColitis-Patienten (28 % von den Ende 2014 insgesamt rekrutierten BioColitis-Patienten) waren komplett vergleichbar mit den anderen 333 Patienten der BioColitis Studie (72 %), die keine Kapselendoskopie erhielten.

### **3.2 Ergebnisse der Dünndarmkapselendoskopie (SBCE)**

Im Studienzeitraum zwischen April 2013 und Dezember 2014 wurden insgesamt 127 Videokapselendoskopien des Dünndarms (SBCE) bei Colitis ulcerosa-Patienten durchgeführt. Bei zwei Patienten konnten die Daten bei inkompletter Dünndarmpassage während der allgemeinen achtstündigen Aufzeichnungsdauer der VKE nicht verwendet werden, es trat insgesamt keine Kapselretention auf. Die Untersuchungen basieren deshalb auf 125 auswertbaren SBCE.

Die zentrale Auswertung der SBCE im Auswertezentrum wurde von zwei unabhängigen qualifizierten Untersuchern verblindet durchgeführt und zeigte bei 16 Patienten (entsprechend 13 %) Veränderungen im Dünndarmbereich (Abb. 6).

<b>Dünndarmläsionen bei 16 von 125 CU-Patienten (13 %)</b>
<p>7 x einzelne nicht relevante Dünndarmläsionen:</p> <p>3 x Biopsie-induzierte Läsionen 4 x einzelne nicht relevante Läsionen</p>
<p>9 x pathologische Dünndarmbefunde (7 %):</p> <p>4 x Backwash-Ileitis bei Pancolitis (3 %) 5 x Diagnosewechsel zum Morbus Crohn (4 %)</p>

Abb. 6: Pathologische Befunde in der Dünndarmkapselendoskopie bei 16 von 125 CU-Patienten.

Im Fall von sieben CU-Patienten wurden die Veränderungen als passagere nicht relevante Dünndarmläsionen ohne pathologische Signifikanz klassifiziert. Es fanden sich bei drei Patienten einzelne Schleimhautläsionen, die eindeutig durch vorherige endoskopische Biopsien verursacht wurden (meist ein bis zwei abheilende Biopsiestellen duodenal und/oder im terminalen Ileum). Bei vier Patienten zeigten sich sehr kleine entzündliche Einzelläsionen (unter 2 mm Größe) zumeist im Jejunum, welche als nicht relevante Dünndarmläsionen beurteilt wurden. Solche isolierten Läsionen lassen sich auch in der Normalbevölkerung bei Dünndarmuntersuchungen nachweisen (Higurashi et al. 2011). Einzelne Befunde sind in Abb. 7 a-d dargestellt.

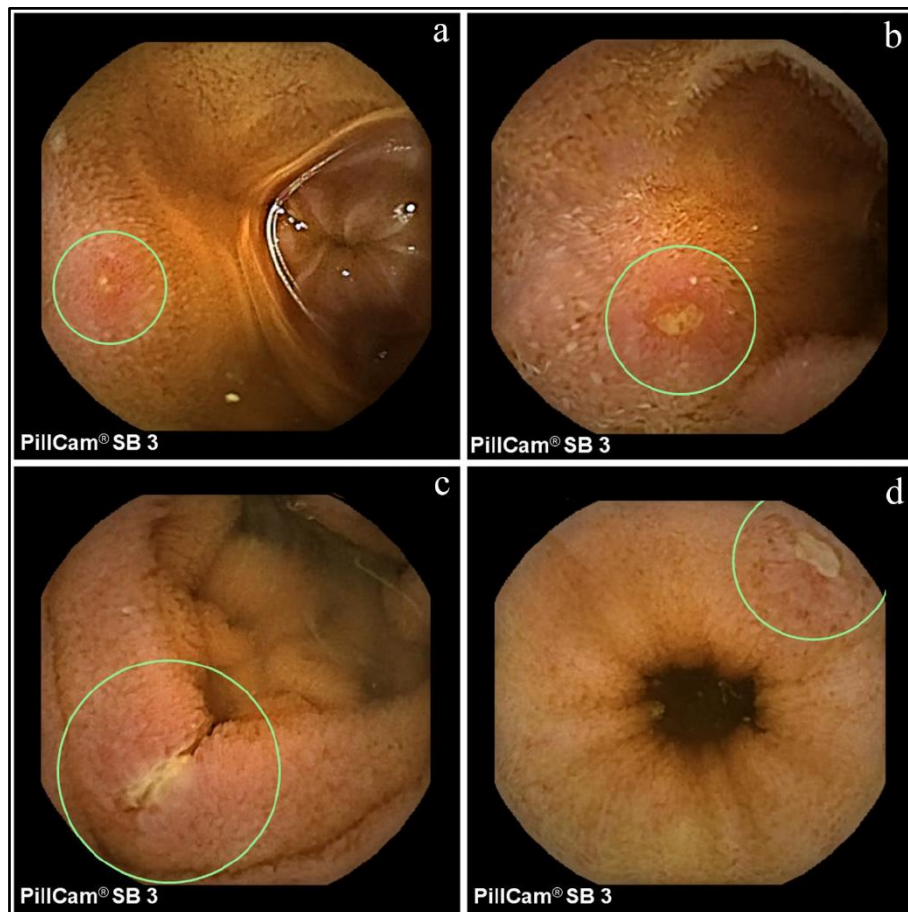


Abb. 7a-d: Singuläre nicht relevante entzündliche Dünndarmläsion im Jejunum (a und b) bei zwei Patienten sowie Biopsiestellen duodenal und im terminalen Ileum (c und d) eines Patienten aus der CapColitis Studie.

Bei neun Patienten (7 %) ergaben sich pathologische Dünndarmbefunde. Eine Backwash-Ileitis bei Pancolitis im Rahmen einer aktiven Colitis ulcerosa ließ sich bei vier Patienten (3 %) nachweisen. Weitere fünf Patienten (4 %) wiesen multiple aphthös-erosive bis ulceröse Läsionen beginnend im mittleren und hauptsächlich im unteren Dünndarmterminal lokalisiert auf, welche hochverdächtig auf das Vorliegen eines Morbus Crohn waren. Speziell diese Fälle wurden aktiv über das koordinierende Kompetenznetz Darmerkrankungen nachverfolgt. Die Übermittlung dieser auffälligen VKE-Befunde an das Studienzentrum des jeweiligen CU-Patienten führte bei dem behandelnden Arzt unter Kenntnis dieser suspekten Dünndarmläsionen und unter Berücksichtigung der endoskopischen Vorbefunde und/oder erneuter Endoskopie mit Biopsie im Verlauf zu einer Re-Klassifizierung dieser fünf Patienten mit Wechsel der ursprünglichen Diagnose von Colitis ulcerosa auf Morbus Crohn. In Abb. 8 ist der VKE-Befund einer von diesen zum Morbus Crohn umklassifizierten Fällen dargestellt.

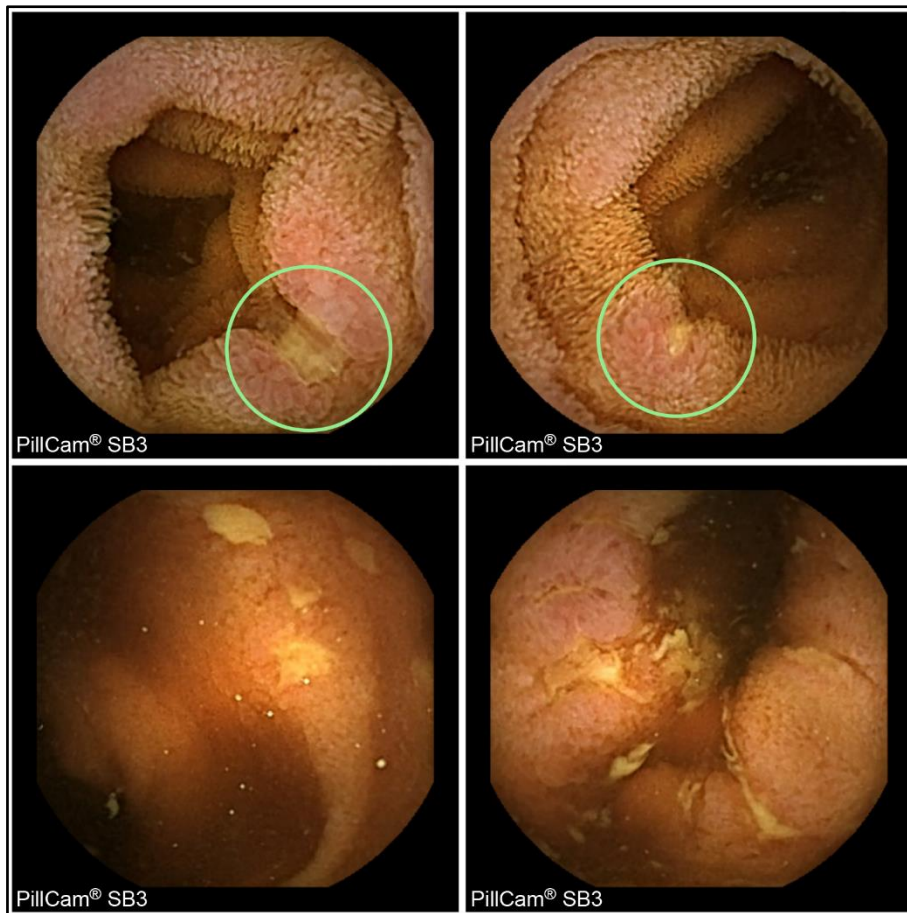


Abb. 8: Dünndarmläsionen bei einem CU-Patienten, dessen Diagnose nach der SBCE-Untersuchung auf Morbus Crohn geändert wurde.

Nebenbefundlich ließen sich noch weitere erwähnenswerte benigne Befunde in der Dünndarmkapsel finden, wie überwiegend im Jejunum lokalisierte Lymphangiektasien (22 Patienten) oder eine Bulbitis (5 Patienten). Bei jeweils einem Patienten zeigte sich eine lymphnoduläre Hyperplasie im terminalen Ileum, ein Duodenaldivertikel, auffällige kugelige Schleimhautimpressio- nen von außen im mittleren Dünndarmterial (sogenannte Bulges) sowie ein unspezifischer ro- ter Fleck im Jejunum (keine typische Angiodysplasie). Nach Kapselübertritt vom terminalen Ileum ins Coecum und im weiteren Colonverlauf konnten trotz Verschmutzungen auch floride Colitiden in den meisten Fällen noch zuverlässig erkannt werden.

### **3.3 Subgruppe: SBCE vor Einleitung einer Anti-TNF-alpha-Therapie**

In der Subgruppenanalyse der 57 von 125 CapColitis-Patienten, die eine Videokapselendoskopie des Dünndarms unmittelbar vor Einleitung einer neuen Anti-TNF-alpha-Therapie erhielten, zeigte sich ein sehr ähnliches Bild wie in der Gesamtkohorte. Entzündliche Dünndarmläsionen fanden sich bei acht Patienten (14 %). Bei drei von diesen acht Patienten wurden einzelne Schleimhautläsionen auf vorherige endoskopische Biopsien bezogen und bei weiteren drei Patienten als singuläre kleine Läsion ohne pathologische Signifikanz klassifiziert. Eine signifikante Dünndarmbeteiligung konnte nur bei zwei Patienten (3,5 %) gefunden werden. Bei einem Patienten bestand eine Backwash-Ileitis bei Pancolitis im Rahmen einer aktiven Colitis ulcerosa und bei einem anderen Patienten erfolgte aufgrund des SBCE-Befundes multipler erosiver/ulceröser Läsionen im Dünndarm ein Diagnosewechsel von Colitis ulcerosa zu einem Morbus Crohn.

Die An- oder Abwesenheit von Dünndarmläsionen bei der Colitis ulcerosa konnte in dieser Studie nicht als möglicher prognostischer Marker für die Vorhersage eines Ansprechens einer Anti-TNF-alpha-Therapie bei Colitis ulcerosa-Patienten identifiziert werden.



## 4. Diskussion

### 4.1 Videokapselendoskopie bei CED

Die Videokapselendoskopie ist ein wertvolles diagnostisches Instrument zur Untersuchung des Dünndarmes insbesondere bei CED-Patienten. Die Videokapseltechnologie bietet eine deutlichere Vergrößerung als die normale Endoskopie mit einer exzellenten Auflösung. Gerade die Videokapselendoskopie ist bei der Suche nach okkulten Blutungen oder nach oberflächlichen Läsionen im Dünndarmbereich, welche bei radiologischen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden konnten, indiziert (Chen et al. 2013, Mow et al. 2004). Außerdem können durch die Videokapselendoskopie Hinweise auf funktionelle Abläufe gewonnen werden, da die Videokapsel nur passiv durch die intestinale Peristaltik transportiert wird. Die Weiterentwicklungen der Videokapselendoskopie erlauben auch die Darstellung des Ösophagus, des Magens und des Dickdarms beziehungsweise werden zur Untersuchung des kompletten Dün- und Dickdarms gemeinsam als pan-intestinale Kapselendoskopie insbesondere bei Morbus Crohn-Patienten in den letzten Jahren eingesetzt (Hausman et al. 2015; Neumann et al. 2013; Swain 2003).

Die Videokapselendoskopie birgt aber auch Limitationen dahingehend, dass während der Untersuchung keine Gewebeproben von auffälligen Schleimhautbefunden gewonnen werden können. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Stenose im Magen-Darm-Trakt empfiehlt es sich, zur Verhinderung einer Kapselretention zunächst eine auflösbare Testkapsel (Patency-Kapsel) einzusetzen.

Im Vergleich zu radiologischen Techniken ist die Videokapselendoskopie sensitiver in der Diagnostik von mucosalen Läsionen wie zum Beispiel von Angiodysplasien (Arnott und Lo 2004). Sie wurde primär als diagnostisches Gerät zur Untersuchung bei obskuren gastrointestinalen Blutungen entwickelt (Liu und Kaffes 2011) und nachfolgend zur Diagnosestellung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und insbesondere zur Beurteilung des Dünndarmbefalls bei bekanntem Morbus Crohn verwendet. Beide Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa können den Dickdarm befallen. Sie sind jedoch auf der Basis eines Dünndarmbefalls, der klassischerweise nur beim Morbus Crohn beschrieben wurde, phänotypisch zu unterscheiden. Für aggressivere Therapieentscheidungen bei therapierefraktären Patienten mit CED spielt die Videokapselendoskopie insofern eine wichtige Rolle, um die Erkrankungen entsprechend phänotypisch besser zuordnen zu können (Long et al. 2011).

Beim Morbus Crohn weisen relativ viele Patienten einen Dünndarbefall auf, bei bis zu 30 % der Patienten ist die Erkrankung dabei auf das terminale Ileum begrenzt (Triester et al. 2006). Die klassische diagnostische Prozedur beinhaltet bei einem Verdacht auf Morbus Crohn die Durchführung einer Gastroskopie und einer hohen Coloskopie sowie einer radiologischen Dünndarmdiagnostik mittels CT- oder MRT-Enteroklysma. Die bisherigen radiologischen Ansätze sind jedoch nicht besonders sensitiv in der Detektion eines zusätzlichen Befalls des Morbus Crohn im Jejunum oder proximalen Ileum. Wird hier die Videokapselendoskopie eingesetzt, können zusätzliche Morbus Crohn-Läsionen und Ulzerationen im Dünndarm entdeckt werden (Buchman et al. 2004; Mow et al. 2004). Hierbei kann die Videokapselendoskopie die Ausdehnung und die Lokalisation der Dünndarmläsionen relativ genau beschreiben. In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass die Kapselendoskopie die Diagnosestellung eines Morbus Crohn sinnvoll unterstützen kann (Fireman et al. 2003; Girelli et al. 2007). Dabei scheint die Videokapselendoskopie häufiger Dünndarmläsionen mit einer höheren Spezifität zu zeigen, als das radiologische MRT-Enteroklysma (Efthymiou et al. 2009). In einer kleinen Studie mit Patienten mit Symptomen für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung aber unauffälligen Röntgen-MDP-Untersuchungen, konnte die Kapselendoskopie bei 43 % der Patienten doch Morbus Crohn-typische Läsionen nachweisen (Herrerias et al. 2003).

In einer aktuellen Metaanalyse zur Sensitivität der Videokapselendoskopie, der MRT-Enterographie und der Dünndarm-Kontrastsonographie hatten die drei verschiedenen Untersuchungsmethoden eine ähnliche diagnostische Sensitivität sowohl bei verdächtigem als auch etabliertem Morbus Crohn. Die Kapselendoskopie war allerdings in der Detektion und Zuordnung von proximalen Dünndarmläsionen besser als die MRT-Enterographie, dem gegenüber musste aber das Risiko einer Kapselretention berücksichtigt werden (Kopylov et al. 2017).

Da die Videokapselendoskopie keine bioptische Befundsicherung und histopathologische Beurteilung ergeben kann, erfüllt sie für sich allein nicht alle Forderungen an eine entsprechende diagnostische Sicherheit. Diese kann nur durch andere Untersuchungsmethoden ergänzt werden. Dennoch ist es erwiesen, dass mit der Videokapselendoskopie in Bereichen, wo die Endoskopie nicht problemlos alle Dünndarmabschnitte darstellen kann, viele zusätzliche Dünndarmläsionen gezeigt werden können (Arnott und Lo 2004).

## 4.2 Videokapselendoskopie des Dünndarms (SBCE) bei Colitis ulcerosa (CU)

Nach der gültigen Definition der Colitis ulcerosa gehören relevante Dünndarmläsionen nicht zur phänotypischen Charakterisierung einer Colitis ulcerosa, eine Ausnahme bildet die sogenannte Backwash-Ileitis bei florider Pancolitis. Diese Definition ist jedoch historisch erarbeitet und basiert auf endoskopischen Techniken und klassischen röntgenologischen Verfahren wie der Magen-Darm-Passage (MDP), welche in Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität nur eingeschränkte Aussagen zum Dünndarmbereich machen kann. Zu Ergebnissen von Videokapseluntersuchungen des Dünndarms bei Colitis ulcerosa-Patienten gibt es im Gegensatz zum Morbus Crohn nur wenig Literatur. Es finden sich hier in Hinblick auf Daten zu SBCE bei CU nur wenige kleine Fallserien (Albert und Hausmann 2015; Hisabe et al. 2011; Mitselos et al. 2015; Singeap et al. 2015; Zevit und Shamir 2015) neben einer Pilotstudie (Higurashi et al. 2011) und in einer aktuell publizierten japanischen, retrospektiven Studie zu Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (Ninomiya et al. 2018). Zuletzt durchgeführte Untersuchungen bei Colitis ulcerosa-Patienten mit einer Kolonkapsel (PillCam Colon) beschrieben keine relevanten Dünndarmläsionen, wobei diese Kolonkapsel zur Detektion von Dünndarmläsionen in seiner Untersuchungsfrequenz allerdings nicht optimiert ist. Zum Einsatz einer neuen pan-intestinalen Kapsel für die Untersuchung des kompletten Dün- und Dickdarms (PillCam Crohn) gibt es derzeit noch keine validen Daten.

In einer japanischen Arbeit untersuchte Higurashi 23 Colitis ulcerosa-Patienten und verglich diese mit freiwilligen Gesunden, Patienten mit NSAR-Einnahme wurden ausgeschlossen. Er fand Dünndarmläsionen bei 57 % seiner CU-Patienten und nur bei 7 % in der gesunden Kontrollgruppe (Higurashi et al. 2011). Der Nachweis von Dünndarmläsionen bei Colitis ulcerosa-Patienten in einem so hohen Prozentsatz würde unsere Interpretation der genetischen Befunde unterstützen, die eine viel höhere Rate an überlappenden Phänotypen postulieren, als sie heute beschrieben werden (Cleynen et al. 2016).

In einer weiteren retrospektiven Analyse von Colitis ulcerosa-Patienten mit einer Videokapselendoskopie fand Mehdizadeh bei 16 von 120 Patienten (15,8 %) Dünndarmläsionen, die auf einen Morbus Crohn hinweisen könnten. Diese Prozentzahl liegt im Vergleich höher als in unserer Studie, als Limitation der Studie von Mehdizadeh ist allerdings die nicht konsekutive und nicht prospektive Rekrutierung der Patienten anzusehen. Außerdem wurden die CU-Patienten

nur bei entsprechenden klinischen Beschwerden untersucht, welche die Durchführung einer Videokapselendoskopie notwendig machten (Mehdizadeh et al. 2008). Bei den Patienten der CapColitis Studie handelt es sich um eine prospektive Erhebung nach Standardkriterien, wobei keine unmittelbare klinische Notwendigkeit zur Durchführung einer Dünndarmdiagnostik bestand. Dies könnte auch den niedrigeren Prozentsatz an gefundenen Dünndarmläsionen in dieser Studie erklären.

### **4.3 Kartierung der Dünndarmbefunde bei CU-Patienten und ihre Bedeutung**

In einer 2017 publizierten Studie mit Colitis indeterminata-Patienten (IBDu) zeigte sich die Videokapselendoskopie des Dünndarms als ein sehr wertvolles diagnostisches Hilfsmittel, um die Patienten zu reklassifizieren. Von 36 Patienten mit einer Colitis indeterminata konnten auf der Basis der Befunde der Videokapselendoskopie des Dünndarms und des Verlaufes der Erkrankung neun Fälle als Morbus Crohn (25 %) und 16 Fälle (44 %) als Colitis ulcerosa klassifiziert werden (Monteiro et al. 2017). In einer anderen kürzlich publizierten, allerdings auch retrospektiven Analyse von 54 Colitis ulcerosa-Patienten und 39 Morbus Crohn-Patienten mit einer Videokapselendoskopie des Dünndarms, fand Ninomiya Dünndarmläsionen bei 27,8 % der Patienten mit Colitis ulcerosa gegenüber 79,5 % der Patienten mit Morbus Crohn (Ninomiya et al. 2018). Erneut war diese Studie dahingehend limitiert, dass die Patienten nicht konsekutiv rekrutiert waren und dass bei den Patienten ebenso durchgehend aktuelle Gründe für die Durchführung einer Dünndarmdiagnostik vorlagen.

Im Vergleich dazu zeigten die erhobenen Daten der CapColitis Studie einen viel geringeren Anteil von Colitis ulcerosa-Patienten mit Dünndarmläsionen. Wir fanden insgesamt bei 16 von 125 (13 %) der CU-Patienten Dünndarmläsionen, von denen neun (7 %) als pathologisch signifikante Befunde klassifiziert werden konnten. Nach Ausschluss der vier Fälle (3 %) mit einer Backwash-Ileitis im Rahmen einer floriden Pancolitis bei aktiver Colitis ulcerosa führten die wichtigen zusätzlichen Informationen aus der VKE über multiple entzündliche Dünndarmläsionen im Fall von fünf Patienten (4 %) zu einem Wechsel der Diagnose von Colitis ulcerosa zu einem Morbus Crohn. Bezüglich phänotypischer Krankheits-Charakteristika fanden sich keine

Unterschiede zwischen der CapColitis-Gruppe mit 125 CU-Patienten und der gesamten BioColitis-Gruppe mit 460 CU-Patienten zum Zeitpunkt des Studienendes von CapColitis, deshalb erscheint ein Selektionsartefakt bei den konsekutiv rekrutierten Patienten unwahrscheinlich.

Es ist bekannt, dass ein kontinuierlicher Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) Dünndarmläsionen bedingen kann (Niikura et al. 2018; Tontini und Neumann 2018). Die fehlende Einnahme von NSAR und Acetylsalicylsäure (ASS 100 mg) unterscheidet diese Studie von anderen, wie bereits dargestellt. Der fehlende NSAR-Gebrauch bei den untersuchten CU-Patienten mag dadurch mitbedingt sein, dass das Risiko einer Schubauslösung oder Verschlechterung einer bestehenden Colitis ulcerosa durch NSAR-Einnahme bei den behandelnden Gastroenterologen weithin bekannt ist und berücksichtigt wird (Takeuchi et al. 2006). Durch diese fehlende NSAR-/ASS-Anwendung könnte die sehr niedrige Rate an detektierten Dünndarmläsionen in der SBCE teilweise zu erklären sein.

#### **4.4 Bedeutung der Befunde der CapColitis Studie**

Bei der CapColitis Studie handelt es sich um die zahlenmäßig größte prospektiv durchgeführte Studie mit einer Videokapseluntersuchung des Dünndarms bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa. Aufgrund der genotypischen Überlappungen zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde postuliert, eine nicht unerhebliche Anzahl von Dünndarmläsionen auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa zu finden. Zusammenfassend ist festzustellen, dass diese postulierte hohe Anzahl an Dünndarmläsionen bei den konsekutiv und prospektiv ohne aktuelle Notwendigkeit für eine Dünndarmdiagnostik mit einer SBCE untersuchten CU-Patienten nicht im erwarteten Ausmaß zu finden war. Diese prospektive Untersuchung unterstützt die klassische phänotypische Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im Gegensatz zu dem vielmehr als Kontinuum imponierenden genotypischen Bild. Dennoch konnten 4 % der Studienpatienten aufgrund des Videokapselbefundes des Dünndarms in der Diagnose von einer Colitis ulcerosa zu einem Morbus Crohn umklassifiziert werden. Die Videokapselendoskopie hat in diesem Zusammenhang deshalb sicherlich auch bei einer nicht klaren Diagnosestellung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und zur Dünndarmabklärung allgemein einen hohen Stellenwert, insbesondere zu Beginn einer Erkrankung.

Gerade bei komplexem Krankheitsverlauf einer Colitis ulcerosa oder vor einer geplanten Operation wie der Pouch-OP kann die Videokapselendoskopie des Dünndarms eine wichtige diagnostische Hilfe sein, um einen Morbus Crohn sicher auszuschließen.

#### **4.5   Schlußfolgerung**

In dieser großen konsekutiven und prospektiven Untersuchung mit 125 Videokapselendoskopien des Dünndarms bei Patienten mit Colitis ulcerosa fanden wir überraschenderweise eine mit 13 % relativ geringe Anzahl an Dünndarmläsionen, wobei sich nur 7 % dieser entzündlichen Läsionen als klinisch relevant herausstellten. Bei 4 % der Patienten wurde die Diagnose aufgrund des Videokapselbefundes des Dünndarmes von einer Colitis ulcerosa zu einem Morbus Crohn umklassifiziert. Das Konzept der phänotypischen Überlappung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, welches von den Ergebnissen genetischer Studien unterstützt wird, scheint aufgrund unserer vorgelegten Ergebnisse eher von geringerer klinischer Relevanz zu sein. Die Existenz von Dünndarmläsionen bei der Colitis ulcerosa konnte in dieser Studie nicht als möglicher prognostischer Marker für die Vorhersage eines Ansprechens einer Anti-TNF-alpha-Therapie bei Colitis ulcerosa-Patienten identifiziert werden.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die hauptsächlichen Phänotypen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung sind der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa. Trotz klarer phänotypischer Unterscheidung zeigen genomweite Assoziationsstudien ein Kontinuum der Phänotypen unter genetischen Gesichtspunkten vom reinen linksseitigen Colonbefall bis hin zu einer isolierten Dünndarmbeteiligung. In der historischen Definition der Colitis ulcerosa ist der Dünndarm im Gegensatz zum Morbus Crohn nicht befallen. Dies war der Ausgangspunkt zur systematischen Untersuchung des Dünndarms von Colitis ulcerosa-Patienten mittels einer hochsensitiven Untersuchungsmethode wie der Videokapselendoskopie im Rahmen der CapColitis Studie, einer Substudie von BioColitis.

**Methoden:** In das deutschlandweite BioColitis-Register wurden prospektiv annähernd 900 Patienten mit Colitis ulcerosa aufgenommen. Diesen Patienten wurde konsekutiv in den teilnehmenden Zentren die Durchführung einer Videokapselendoskopie des Dünndarms angeboten mit dem primären Ziel, Häufigkeit und Art von Dünndarmläsionen zu beschreiben (Kartierung der Befunde), hieraus möglicherweise sekundär Anhaltspunkte für einen Wechsel der Diagnose von Colitis ulcerosa zu einem Morbus Crohn zu gewinnen und eventuell zusätzlich prognostische Kriterien für das Ansprechen einer neu eingeleiteten Anti-TNF-alpha-Therapie zu identifizieren.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 127 Patienten mit Colitis ulcerosa in die Studie eingeschlossen, wovon 57 Patienten die Videokapselendoskopie des Dünndarms unmittelbar vor Einleitung einer neuen Anti-TNF-alpha-Therapie erhielten. Die Videokapselendoskopie war bei 125 von 127 Patienten technisch auswertbar (Durchschnittsalter 40 Jahre, 47 % weiblich, Krankheitsdauer 1,5 Jahre, 42 % Pancolitis, NSAR/ASS-Gebrauch 0 %). Es fanden sich Dünndarmläsionen bei 16 von 125 Patienten (13 %), davon wurden 7 Fälle als nicht signifikante Einzelläsionen gewertet (3 Biopsie-induzierte Läsionen, 4 unspezifische Einzelläsionen). In 9 Fällen (7 %) fanden sich klinisch relevante Dünndarmläsionen, davon bei 4 Patienten (3 %) eine Backwash-Ileitis bei aktiver Pancolitis ulcerosa und bei 5 Patienten (4 %) ausgeprägte entzündliche Dünndarmläsionen wie bei einem Morbus Crohn. Diese 5 Patienten wurden hieraufhin im betreuenden Zentrum reevaluiert und bei allen die Diagnose von einer Colitis ulcerosa zu einem Morbus Crohn umklassifiziert.

**Folgerungen:** Die prospektive Untersuchung von 125 konsekutiven Patienten mit Colitis ulcerosa fand in der Videokapselendoskopie weniger relevante Dünndarmbefunde als vermutet. Das Konzept der phänotypischen Überlappung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, welches von den Ergebnissen genetischer Studien unterstützt wird, scheint aufgrund der hier vorgelegten Untersuchung eher von geringerer klinischer Relevanz zu sein. Eine Videokapselendoskopie des Dünndarms ist bei komplexem Krankheitsverlauf zu empfehlen.



## 6. Literaturverzeichnis

Albert, J.G. (2013): Update Kapselendoskopie - Einsatz bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Endheut*; 26: 184-187

Albert, J.G., Hausmann, J. (2015): Kapselendoskopie. *Gastroenterologie up2date*; 11: 234-236

Arnott, I.D., Lo, S.K. (2004): The clinical utility of wireless capsule endoscopy. *Dig Dis Sci*; 49: 893-901

Baumgart, D.C., Carding, S.R. (2007): Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*; 369: 1627-1640

Bokemeyer, B., Krummenerl, T., Maaser, C., Büning, J., Atreya, R., Lügering, A., Helwig, U., Jessen, P., Hartmann, P., Schreiber, S. (2016): P386 Anti-TNF alpha as induction and maintenance therapy in ulcerative colitis patients in the BioColitis Registry in Germany. *Journal of Crohns & Colitis*; 1: 292-293

Buchman, A.L., Miller, F.H., Wallin, A., Chowdhry, A.A., Ahn, C. (2004): Videocapsule endoscopy versus barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's disease recurrence involving the small intestine. *Am J Gastroenterol*; 99: 2171-2177

Charo, I.F., Ransohoff, R.M. (2006): The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*; 354: 610-621

Chen, W., Yan, G., He, S., Ke, Q., Wang, Z., Liu, H., Jiang, P. (2013): Wireless powered capsule endoscopy for colon diagnosis and treatment. *Physiol Meas*; 34: 1545-1561

Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L.P., Zeissig, S., Ahmad, T., Anderson, V., Andrews, J.M., Annesse, V., Brand, S., Brant, S.R., Cho, J.H., Daly, M.J., Dubinsky, M., Duerr, R.H., Ferguson, L.R., Franke, A., Geary, R.B., Goyette, P., Hakonarson, H., Halfvarson, J., Hov, J.R., Huang, H., Kennedy, N.A., Kupcinskis, L., Lawrance, I.C., Lee, J.C., Satsangi, J., Schreiber, S., Théâtre, E., van der Meulen-de Jong, A.E., Weersma, R.K., Wilson, D.C., International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium†, Parkes, M., Vermeire, S., Rioux, J.D., Mansfield, J., Silverberg, M.S., Radford-Smith, G., McGovern\*, D.P.B., Barrett\*, J.C., Lees\*, C.W. (2016): Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*; 387: 156-167

Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., Cortot, A. (2011): Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*; 140: 1785-1794

Duijvestein, M., Battat, R., Vande Casteele, N., D'Haens, G.R., Sandborn, W.J., Khanna, R., Jairath, V., Feagan, B.G. (2018): Novel therapies and treatment strategies for patients with inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*; 16(1): 129-146

Efthymiou, A., Viazis, N., Vlachogiannakos, J., Georgiadis, D., Kalogeropoulos, I., Mantzaris, G., Karamanolis, D.G. (2009): Wireless capsule endoscopy versus enteroclysis in the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 21: 866-871

Ell, C., Remke, S., May, A., Helou, L., Henrich, R., Mayer, G. (2002): The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*; 34: 685-689

Fireman, Z., Mahajna, E., Broide, E., Shapiro, M., Fich, L., Sternberg, A., Kopelman, Y., Scapa, E. (2003): Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut*; 52: 390-392

Girelli, C.M., Porta, P., Malacrida, V., Barzaghi, F., Rocca, F. (2007): Clinical outcome of patients examined by capsule endoscopy for suspected small bowel Crohn's disease. *Dig Liver Dis*; 39: 148-154

Hampe, J., Franke, A., Rosenstiel, P., Bis, A., Teuber, M., Huse, K., Albrecht, M., Mayr, G., De La Vega, F.M., Briggs, J., Günther, S., Prescott, N.J., Onnie, C.M., Häsler, R., Sipos, B., Fölsch, U.R., Lengauer, T., Platzer, M., Mathew, C.G., Krawczak, M., Schreiber, S. (2007): A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*; 39: 207-211

Hausmann, J., Walldorf, J., Schmelz, R., Albert, J. (2015): Pan-intestinale Kapselendoskopie bei postoperativen Patienten mit M. Crohn. *Endo heute*; 28: P23

Herrerias, J.M., Caunedo, A., Rodriguez-Tellez, M., Pellicer, F., Herrerias Jr., J.M. (2003): Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy*; 35: 564-568

Higurashi, T., Endo, H., Yoneda, M., Hosono, K., Sakai, E., Takahashi, H., Inamori, M., Uchiyama, S., Kojima, T., Kawana, K., Natsumeda, Y., Nagase, H., Nakajima, A. (2011): Capsule-endoscopic findings of ulcerative colitis patients. *Digestion*; 84: 306-314

Hisabe, T., Ninomiya, K., Matsui, T., Karashima, Y., Sato, Y., Nagahama, T., Takaki, Y., Hirai, F., Yao, K., Higashi, G., Futami, K., Iwashita, A. (2011): Small bowel lesions detected with wireless capsule endoscopy in patients with active ulcerative colitis and with postproctocolectomy. *Dig Endosc*; 23: 302-309

Iddan, G., Meron, G., Glukhovsky, A., Swain, P. (2000): Wireless capsule endoscopy. *Nature*; 405: 417

Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R.K., Duerr, R.H., McGovern, D.P., Hui, K.Y., Lee, J.C., Schumm, L.P., Sharma, Y., Anderson, C.A., Essers, J., Mitrovic, M., Ning, K., Cleynen, I., Theater, E., Spain, S.L., Raychaudhuri, S., Goyette, P., Wie, Z., Abraham, C., Achkar, J.P., Ahmad, T., Amininejad, L., Ananthakrishnan, A.N., Andersen, V., Andrews, J.M., Baidoo, L., Balschun, T., Bampton, P.A., Bitton, A., Boucher, G., Marke, S., Büning, C., Cohain, A., Cichon, S., D'Amato, M., De Jong, D., Devaney, K.L., Dubinsky, M., Edwards, C., Ellin-ghaus, D., Ferguson, L.R., Franchi, D., Franssen, K., Gearry, R., Georges, M., Gieger, C., Glas, J., Haritunians, T., Hart, A., Hawkey, C., Hedl, M., Hu, X., Karlson, T.H., Kupcinskis, L., Kugathasan, S., Latiano, A., Laukens, D., Lawrance, I.D., Lees, C.W., Louis, E., Mahy, G., Mansfield, J., Morgan, A.R., Mowat, C., Newman, W., Palmieri, O., Ponsioen, C.Y., Potocnik, U., Prescott, N.Y., Regueiro, M., Rotter, J.I., Russell, R.K., Sanderson, J.D., Sans, M., Satsangi, J., Schreiber, S., Simms, L.A., Sventoraityte, J., Targan, S.R., Taylor, K.D., Tremelling, M., Verspaget, H.W., De Vos, M., Wijmenga, C., Wilson, D.C., Winkelmann, J., Xavier, R.J., Zeissig, S., Zhang, B., Zhang, C.K., Zhao, H.; Internationales IBD-Genetik-Konsortium (IIBDGC), Silverberg, M.S., Annesse, V., Hakonarson, H., Brant, S.R., Radford-Smith, G., Mathew, C.G., Rioux, J.D., Schadt, E.E., Daly, M.J., Franke, A., Parkes, M., Ver-meire, S., Barrett, J.C., Cho, J.H. (2012): Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*; 491: 119-124

- Kopylov, U., Seidman, E.G. (2014): Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*; 20: 1155-1164
- Kopylov, U., Yung, D.E., Engel, T., Vijaya, S., Har-Noy, O., Katz, L., Oliva, S., Avni, T., Battat, R., Eliakim, R., Ben-Horin, S., Koulaouzidis, A. (2017): Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterographie and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*; 49: 854-863
- Kurniavan, N., Pflüger, C., Baltés, P., Keuchel, M. (2015): Aktuelle Entwicklungen der Videokapselendoskopie. *Endo-Praxis*; 31: 54-60
- Lewis, B.S., Swain, P. (2002): Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc*; 56: 349-353
- Liu, K., Kaffes, A.J. (2011): Review article: the diagnosis and investigation of obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*; 34: 416-423
- Long, M.D., Barnes, E., Isaacs, K., Morgan, D., Herfarth, H.H. (2011): Impact of capsule endoscopy on management of inflammatory bowel disease: a single tertiary care center experience. *Inflamm Bowel Dis*; 17: 1855-1862
- May, A., Albert, J., Keuchel, M., Moog, G., Hartmann, P. (2010): Capsule endoscopy for the diagnosis of small bowel diseases. An updated statement by the endoscopy section of DGVS. *Z Gastroenterol*; 48: 1384-1404
- Mehdizadeh, S., Chen, G., Enayati, P., Cheng, D.W., Han, N.J., Shaye, O.A., Ippoliti, A., Vasiliauskas, E.A., Lo, S.K., Papadakis, K.A. (2008): Diagnostic yield of capsule endoscopy in ulcerative colitis and inflammatory bowel disease of unclassified type (IBDU). *Endoscopy*; 40: 30-35
- Melmed, G.Y., Elastoff, R., Chen, G.C., Nastaskin, I., Papadakis, K.A., Vasilianskas, E.A., Liu, W., Landers, C., Ippoliti, A.F., Targan, S.R. (2007): Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 5: 602-608; quiz 525
- Mitselos, I.V., Christodoulou, D.K., Katsanos, K.H., Tsianos, E.V. (2015): Role of wireless capsule endoscopy in the follow-up of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Endosc*; 7: 643-651
- Monteiro, S., Dias de Castro, F., Boal Carvalho, P., Rosa, B., Moreira, M.J., Pinho, R., Saraiva, M.M., Plotter, J. (2017): Essential role of small bowel capsule endoscopy in reclassification of colonic inflammatory bowel disease type unclassified. *World J Gastrointest Endosc*; 9: 34-40
- Mow, W.S., Lo, S.K., Targan, S.R., Dubinsky, M.C., Treyzon, L., Abreu-Martin, M.T., Papadakis, K.A., Vasiliauskas, E.A. (2004): Initial experience with wireless capsule endoscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2: 31-40
- Neumann, H., Fry, L.C., Neurath, M.F. (2013): Review article on current applications and future concepts of capsule endoscopy. *Digestion*; 87: 91-99

Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G. (2018): Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*; 390: 2769-2778

Niikura, R., Yamada, A., Maki, K., Nakamura, M., Watabe, H., Fujishiro, M., Oka, S., Esaki, M., Fujimori, S., Nakajima, A., Ohmiya, N., Matsumoto, T., Tanaka, S., Koike, K., Sakamoto, C. (2018): Association between drugs and small-bowel mucosal bleeding: multicenter capsule-endoscopy study. *Dig Endosc*; 30: 79-89

Ninomiya, K., Hisabe, T., Okado, Y., Takada, Y., Yamaoka, R., Sato, Y., Kishi, M., Takatsu, N., Matsui, T., Ueki, T., Yao, K., Hirai, F. (2018): Comparison of small bowel lesions using capsule endoscopy in ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center retrospective analysis. *Digestion*; 98: 119-126

Rokkas, T., Papaxoinis, K., Triantafyllou, K., Pistiolas, D., Ladas, S.D. (2009): Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy ? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 104: 219-227

Rudgeerts, P., Geboes, K., Vantrappen, G., Beyls, J., Kerremans, R., Hiele, M. (1990): Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*; 99: 956-963

Russell, R.K., Satsangi, J. (2005): IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 18: 525-539

Satsangi, J., Silverberg, M.S., Vermeire, S., Colombel, J.F. (2006): The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut*; 55: 749-753

Schreiber, S., Rosenstiel, P., Franke, A. (2014): Genetische Ätiologie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Internist*; 55: 156-164

Shen, B., Fazio, V.W., Remzi, F.H., Brzezinski, A., Bennett, A.E., Lopez, R., Hammel, J.P., Achkar, J.P., Bevins, C.L., Lavery, I.C., Strong, S.A., Delaney, C.P., Liu, W., Bambrick, M.L., Sherman, K.K., Lashner, B.A. (2006): Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 4: 81-89; quiz 82-83

Silverberg, M.S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I.D., Bernstein, C.N., Brant, S.R., Caprilli, R., Colombel, J.F., Gasche, C., Geboes, K., Jewell, D.P., Karban, A., Loftus, E.V., Peña, A.S., Riddell, R.H., Sachar, D.B., Schreiber, S., Steinhart, A.H., Targan, S.R., Vermeire, S., Warren, B.F. (2005): Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*; 19 Suppl A: 5A-36A

Singear, A.M., Stanciu, C., Cojocariu, C., Sfarti, C., Trifan, A. (2015): Capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: current applications. *Arch Iran Med*; 18: 379-383

Stange, E.F. (2017): Improvement of a „leaky“ intestinal barrier. *Dig Dis*; 35: 21-24

Swain, P. (2003): Wireless capsule endoscopy. *Gut*; 52 Suppl 4: iv48-50

Takeuchi, K., Smale, S., Premchand, P., Maiden, L., Sherwood, R., Thjodleifsson, B., Bjornsson, E., Bjarnason, I. (2006): Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 4: 196-202

Tontini, G.E., Neumann, H. (2018): Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of mucosal injuries but not of overt small-bowel bleeding. *Dig Endosc*; 30: 48-49

Triester, S.L., Leighton, J.A., Leontiadis, G.I., Gurudu, S.R., Fleischer, D.E., Hara, A.K., Heigh, R.I., Shiff, A.D., Sharma, V.K. (2006): 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*; 101: 954-964

Wallace, K.L., Zheng, L.B., Kanazawa, Y., Shih, D.Q. (2014): Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*; 20: 6-21

Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., Stange, E.F. (2016): Inflammatory bowel disease. *Dtsch Arztebl Int*; 113: 72-82

Williams, C.N., Kocher, K., Lander, E.S., Daly, M.J., Rioux, J.D. (2002): Using a genome-wide scan and meta-analysis to identify a novel IBD locus and confirm previously identified IBD loci. *Inflamm Bowel Dis*; 8: 375-381

Yamamoto, H., Seleine, Y., Sato, Y., Higashizawa, T., Miyata, T., Iino, S., Ido, K., Sugano, K. (2001): Total endoscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc*; 53: 216-220

Zevit, N., Shamir, R. (2015): Wireless capsule endoscopy of the small intestine in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 60: 696-701

## **7. Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan Schreiber für die Möglichkeit der Dissertation und großzügige Überlassung des Themas dieser Arbeit recht herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Bernd Bokemeyer für die langjährige engagierte Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung und Korrektur der Arbeit. Er war wiederholt Impulsgeber und stand mir immer motivierend und verständnisvoll zur Seite.

Meinem Mann und meinen beiden Söhnen gebührt ein großer Dank für die unermüdliche Motivation und Geduld, zahlreichen guten Ratschlägen bei der Erstellung und Korrekturlesen.

Meiner Familie widme ich diese Arbeit.

## 8. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit selbständig von mir verfasst wurde und keine weiteren als die darin angegebenen Quellen und Hilfsmittel Verwendung fanden. Diese Arbeit wurde bisher weder ganz noch in Auszügen an einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegt. Ferner erkläre ich, dass ich noch keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

---

Ort, Datum

---

(Doreen Lühr)

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



# 10. Veröffentlichung

## Eine Zwischenanalyse der CapColitis-Daten wurde bei der UEGW 2015 vorgestellt:

Lühr, D., Bokemeyer, B., Helwig, U., Maaser, C., Jessen, P., Schreiber, S. (2015): Small bowel capsule endoscopy in ulcerative colitis – the capcolitis study: a prospective observational study in germany. UEG Journal; Vol.3 (Suppl.5), A 241-242. Poster bei der UEGW 2015:





Competence Network  
Inflammatory Bowel Disease

**SMALL BOWEL CAPSULE ENDOSCOPY IN ULCERATIVE COLITIS – THE CAPCOLITIS STUDY: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN GERMANY**

D. Lühr<sup>1</sup>, Minden; B. Bokemeyer<sup>1,2,3</sup>, Minden; U. Helwig<sup>4</sup>, Oldenburg; C. Maaser<sup>5</sup>, Lüneburg; P. Jessen<sup>6</sup>, Altenholz; S. Schreiber<sup>3</sup>, Kiel

- Clinic for Gastroenterology, Johannes Wessling Klinikum, Minden, Germany
- Gastroenterology Practice, Minden, Germany
- Clinic of General Internal Medicine I, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany
- Gastroenterology Practice, Oldenburg, Germany
- Medizinische Klinik, Klinikum Lüneburg, Lüneburg, Germany
- Gastroenterology Practice, Altenholz, Germany

**BACKGROUND**

From the genetic point of view ulcerative colitis (UC) and Crohn's Disease (CD) are not strictly separated in genome-wide association studies (GWAS). This was the reason to investigate UC-patients with a Small Bowel Capsule Endoscopy (SBCE). The nationwide BioColitis Registry (Biological Registry with Ulcerative Colitis Patients in Germany) of the German Competence-Network IBD is a five-year prospective registry of about 1.000 patients with ulcerative colitis (UC) in Germany. The CapColitis Study is a sub-study of the BioColitis Registry reporting the results of a SBCE in these UC-patients.

**METHODS**

The primary study objective was to describe the type and frequency of small bowel lesions detected by SBCE in UC-patients and secondary to evaluate the prognostic impact of SBCE in new TNF-therapies. Within the framework of this non-interventional prospective online documentation, data in respect to the results of the SBCE and the course of disease, psychosocial burden, health economics and the genetic profile were analyzed. Until April 2015 about 500 UC-patients have been included in the BioColitis Study, the recruitment is ongoing. End of 2014 the recruitment of the CapColitis study was stopped having analyzed the data of 127 UC-patients with a SBCE in early disease UC-patients (disease duration < 2 years) and in UC-patients (n = 57) starting with an anti-TNF-alpha antibody therapy (TNF-included by 11 gastroenterology practices and hospitals with IBD-experience. All patients will have a prospective 5 year follow-up-period. The data of the baseline and the 6-months visit will be analyzed.

**RESULTS**

127 UC-patients have been examined with SBCE and 125 SBCE (incomplete small bowel examination (n=2); no capsule retention) could be analyzed (average age: 40 years; female: 47%; disease duration: 4.5 years; percolitis: 42%; NSAIDs: 0% (Table 1)). Small bowel lesions/inflammation have been found in 16/125 UC-patients (13%). These 16 patients with small bowel lesions/inflammation could be divided in different categories: only single-non-relevant small bowel lesions (n=7) (TNF-induced-lesions (n=3); single-non-relevant lesions (n=4)) and pathologic findings in 9 UC-patients (backwash ileitis in active panocolitis (n=4); switch to Crohn's Disease (n=5; 4%) (Figure 1 & 2)) after discussing all findings with the study centers (Figure 2). The findings in the 9 UC-patients starting a TNF-therapy have not been significantly different compared with the early disease group.

**CONCLUSION**

In this real-life setting SBCE shows small bowel lesions/inflammation in 13% in these NSAIDs free UC-patients with relevant findings in 9/125 (7%), perhaps indicating an overlapping phenotype between UC and CD as shown earlier in the partial genetic association of UC and CD in the entirety of inflammatory bowel diseases (IBD). In 5/125 UC-patients (4%) the diagnosis have been switched following the SBCE-findings to CD. In accordance with the UC guidelines a small bowel diagnostic is required at the point of UC diagnosis and in this case SBCE seems to be a sensitive procedure, possibly better suited than small-bowel MRT.

	SBCE in UC-patients (n=125)	SBCE in UC before anti-TNF-therapy (n=59)
Age (years)	40	39
Disease Duration (years)	4.5	1.9
Female (%)	47.0	40.7
Capacitated (n = 74) (%)	59.2	52.7
C-therapy (n = 49) (%)	6.62	14.6
NSAIDs (n = 125) (%)	0	16.9
SBCE (%)	5/1	7/11
Single (%)	7/2	3/9
Pathologic (%)	6	6
AB: Backwash Ileitis	1/7	1/7
CD switch (%)	4/2	4/2
Pathologic lesions	6/7	5/3
Small Bowel Inflammation	5/9	3/7
Small Bowel Crohn's Disease	6/7	4/2

Table 1: CapColitis Study: Baseline Characteristics of UC patients with Small Bowel Capsule Endoscopy (SBCE)




Figure 1: Small bowel lesions in SBCE suggestive for Crohn's Disease

**Small bowel lesions in 16/125 UC-patients (13%)**

- 7 x single-non-relevant small bowel lesions
- 5 x TNF-induced lesions
- 4 x single-non-relevant lesions
- 9 x pathologic findings
- 4 x Backwash Ileitis
- 5 x switch to Crohn's Disease (4%)

Figure 2: Small bowel lesions in 16/125 UC-patients

Realisation of the study with financial support from Abbvie GmbH, Covidien Deutschland GmbH, Germany and in cooperation with the „Competence Network IBD“ in Germany and the „Association of German Outpatient Gastroenterologists (DgG)“

## **Voll-Publikation erfolgt 2019 im European Journal of Gastroenterology & Hepatology:**

Bokemeyer, B., Lühr, D., Helwig, U., Maaser, C., Jessen, P., Schreiber, S.: Small bowel capsule endoscopy in ulcerative colitis – the capcolitis study: a prospective observational study in germany. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2019, in press.

### **ABSTRACT**

**Background:** Clinical phenotypes in inflammatory bowel disease (IBD) patients include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Moreover, genetic aetiology studies suggest a continuum of phenotypes from exclusively ileal to left-sided colonic disease.

**Methods:** A nationwide registry (BioColitis Registry) prospectively recorded approximately 900 UC patients in Germany and in the CapColitis sub-study, small bowel capsule endoscopy (SBCE) was consecutively offered at participating centres. The primary objective was to investigate the presence of small bowel lesions. In total, 127 UC patients were included.

**Results:** SBCE was evaluable in 125 of 127 UC patients. Small bowel lesions were found in 16/125 patients (13%), of which 9 were classified as clinically significant (backwash ileitis (n=4) or lesions suggestive of CD (n=5)), and 7 were not significant (biopsy-induced lesions (n=3) or single small bowel lesions (n=4)). The SBCE results prompted diagnostic workups in all patients with clinically relevant lesions, and all patients with lesions suggestive for CD (4%) were re-classified as CD by the treating physicians.

**Conclusion:** Systematic examination of 125 consecutive UC patients failed to confirm a clinically important phenotype overlap with CD, as suggested by genetic aetiology studies. In five patients (4%) with small bowel lesions, the diagnosis was changed to CD.