

Aus der gastroenterologischen Abteilung  
(Leitung Prof. Dr. med. Ch. Beglinger)  
des Departementes für Innere Medizin des Universitätsspitals  
Basel (Leitung Prof. Dr. med. J. A Schifferli)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ch. Beglinger

# **Dissertation**

zum Thema

## **Neuerfassung der Epidemiologie und Demographie von Blutungen im oberen GI-Trakt in der Nordwestschweiz**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde  
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

Ursula Gobrecht, von Deutschland

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Ch. Beglinger

Koreferent: PD Dr. Fröhlich

Tag der Promotion: 9.01.2009

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Dissertation zum Thema Neuerfassung der Epidemiologie und Demographie von Blutungen im oberen GI-Trakt in der Nordwestschweiz..... | 1  |
| Tabellenverzeichnis .....  | 5  |
| Grafikverzeichnis.....   | 5  |
| Zusammenfassung .....  | 6  |
| 1 Einleitung .....   | 8  |
| 2 Ziele der Dissertation .....   | 10 |
| 3 Methodik .....   | 11 |
| 3.1 Datensammlung/Einschlusskriterien.....   | 11 |
| 3.2 Auswertung und Statistik .....   | 11 |
| Resultate .....  | 12 |
| 4 Epidemiologie .....  | 12 |
| 4.1 Inzidenz .....   | 12 |
| 4.2 Mortalität.....  | 12 |
| 5 Demographie .....  | 13 |
| 5.1 Geschlechtsverteilung .....  | 13 |
| 5.2 Alter .....  | 14 |
| 5.3 Rasse .....  | 15 |
| 5.4 Gewicht .....  | 15 |
| 5.5 Rauchen .....  | 16 |
| 5.6 Alkoholkonsum .....  | 17 |
| 6 Komorbiditäten .....   | 18 |
| 6.1 Gastrointestinale Erkrankungen .....   | 18 |
| 6.2 Erkrankungen des Herzkreislaufsystems .....  | 18 |
| 6.3 Erkrankungen der Lunge .....   | 18 |
| 7 Ätiologie der Blutungen .....  | 21 |
| 7.1 Säure-assoziierte Ätiologien .....   | 21 |
| 7.1.1 Konventionelle NSAR und säure-assoziierte Läsionen.....  | 22 |
| 7.1.2 Aspirin und säure-assoziierte Läsionen .....   | 22 |
| 7.1.3 Aspirin und/oder NSAR-Einnahme und säure-assoziierte Läsionen .....  | 24 |
| 7.1.4 COX-2-Einnahme und säure-assoziierte Läsionen.....   | 25 |
| 7.2 Gastroprotektiva .....   | 25 |
| 7.3 Helicobacter pylori .....  | 26 |
| 8 Risikofaktoren und Risikostratifizierung .....   | 29 |
| 8.1 Hauptrisikofaktor Alter >65 .....  | 30 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 8.2    | Hauptrisikofaktor Status nach Ulkusleiden und/oder oberer GI-Blutung...                                     | 31 |
| 8.3    | Alle Risikofaktoren.....  | 32 |
| 8.4    | Risikostratifizierung .....   | 33 |
| 9      | Follow up (Sekundäre Ziele der Dissertation) .....  | 34 |
| 9.1    | Erneute obere gastrointestinale Blutung innerhalb von 30 Tagen nach dem Blutungsereignis .....              | 34 |
| 9.2    | Komplikation innerhalb 30 Tagen nach dem Blutungsereignis .....   | 34 |
| 9.3    | Operation innerhalb von 30 Tagen nach dem Blutungsereignis .....  | 35 |
| 9.4    | Dauer des Spitalaufenthaltes .....  | 36 |
| 10     | Diskussion.....   | 37 |
| 11     | Appendix .....  | 38 |
| 11.1   | Medikamente (23).....   | 38 |
| 11.1.1 | NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika werden vorwiegend zur peripheren Schmerz-beseitigung eingesetzt..... | 38 |
| 11.1.2 | Plättchenaggregationshemmer .....   | 39 |
| 11.1.3 | Antikoagulation .....   | 39 |
| 11.1.4 | Kortikosteroide.....  | 39 |
| 11.2   | Risikoprofile der NSAR-Patienten (aufgeschlüsselt).....   | 40 |
| 12     | Referenzen .....  | 41 |
|        | Curriculum vitae .....  | 43 |

### **Tabellenverzeichnis**

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 3-1 | Klassifizierung der Blutungsquelle nach Forrest.....  | 10 |
| Tabelle 5-1 | Geschlechtsverteilung bei Patienten mit akuter oberer GI-Blutung .....  | 13 |
| Tabelle 7-1 | Ätiologie der akuten oberen GI-Blutung.....   | 21 |
| Tabelle 8-1 | Risikofaktoren für obere GI-Blutung unter Einnahme von NSAR und/oder Aspirin.....   | 30 |
| Tabelle 8-2 | „NSAR und/oder Aspirin und Alter >65 Jahre“: Patienten mit $\geq 3$ Risikofaktoren für säure-assoziierte Blutung.....                                     | 31 |
| Tabelle 8-3 | „NSAR und/oder Aspirin und Status nach Ulkusleiden und/oder oberer GI-Blutung“: Patienten mit $\geq 3$ Risikofaktoren für säure-assoziierte Blutung ..... | 31 |

### **Grafikverzeichnis**

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Grafik 4-1 | Mortalität innerhalb von 30 Tagen .....         | 12 |
| Grafik 5-1 | Verhältnis Männer:Frauen obere GI-Blutung ..... | 13 |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Grafik 5-2  | Verhältnis Männer:Frauen säure-assoziierte Blutung .....   | 14 |
| Grafik 5-3  | Altersverteilung, Mittel 67.8 Jahre.....   | 15 |
| Grafik 5-4  | BMI .....  | 16 |
| Grafik 5-5  | Rauchen .....  | 16 |
| Grafik 5-6  | Alkoholkonsum .....  | 17 |
| Grafik 6-1  | Komorbiditäten.....  | 19 |
| Grafik 6-2  | Vergleich Komorbiditäten.....  | 20 |
| Grafik 7-1  | Säure-assoziierte Blutung Gesamtvorkommen.....   | 22 |
| Grafik 7-2  | Säure-assoziierte Blutung unter NSAR (n=24) .....  | 22 |
| Grafik 7-3  | Säure-assoziierte Blutung Gesamtvorkommen.....   | 23 |
| Grafik 7-4  | Säure-assoziierte Blutung unter Aspirin (n=54) .....   | 23 |
| Grafik 7-5  | Säure-assoziierte Blutung unter<br>Plättchenaggregationshemmer (Aspirin und Clopidogrel)<br>(n=61) ..... | 24 |
| Grafik 7-6  | Säure-assoziierte Blutung unter Aspirin und/oder NSAR-<br>Einnahme (n=69) .....                          | 24 |
| Grafik 7-7  | Säure-assoziierte Blutung unter COX-2 (n=15) .....   | 25 |
| Grafik 7-8  | Gastroprotektion (n=148).....  | 26 |
| Grafik 7-9  | H. pylori Biopsien (n=148) .....   | 26 |
| Grafik 7-10 | Säure-assoziierte Blutung Gesamtvorkommen.....   | 27 |
| Grafik 7-11 | Säure-assoziierte Blutung bei H. pylori Positivität.....   | 27 |
| Grafik 8-1  | Anzahl Risikofaktoren und säure-assoziierte Blutung (n=69) ....  | 32 |
| Grafik 9-1  | Erneute Blutung innerhalb von 30 Tagen .....   | 34 |
| Grafik 9-2  | Komplikation innerhalb von 30 Tagen.....   | 35 |
| Grafik 9-3  | Operation innerhalb von 30 Tagen .....   | 35 |
| Grafik 9-4  | Anzahl Tage im Spital, Mittelwert=14 Tage .....  | 36 |

## Zusammenfassung

**Einleitung.** Die obere gastrointestinale Blutung bleibt trotz stetig besser werdender diagnostischer und therapeutischer Verfahren ein bedrohliches und ernstzunehmendes Krankheitsbild. Von grossem Interesse ist darum eine Neuerfassung von Epidemiologie und Demographie der Blutungen sowie eine Identifizierung von Risikofaktoren, anhand welcher Präventionsmassnahmen abgeleitet werden können.

**Methodik.** Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden 2003 die Daten aller Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung, die in die Spitäler Universitätsspital Basel, Kantonsspital Bruderholz oder Kantonsspital Liestal eintraten, gesammelt. Innerhalb von 8 Stunden wurde bei allen Patienten eine obere Endoskopie durchgeführt.

**Resultate.** Die Inzidenz der akuten, oberen gastrointestinalen Blutung in der Nordwestschweiz ist mit 33.5/100.000/Jahr deutlich kleiner, als in der Literatur angegeben wird. Die Mortalität von 10% deckt sich hingegen mit der Literatur. Die Altersverteilung liegt deutlich über dem in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Alter bei Blutungsereignis. Unterschiede finden sich auch bezüglich Geschlechterverteilung: Hier sind die Frauen im Verhältnis mit einem signifikant höheren Anteil an den säure-assoziierten Blutungen beteiligt. In punkto Rauchen besteht kein Unterschied zur Allgemeinbevölkerung. Der Anteil der Alkohol konsumierenden Patienten liegt deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Bei fast 90% der Patienten findet sich mindestens eine Komorbidität, darunter am häufigsten kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die Ätiologie der oberen gastrointestinalen Blutungen ist hauptsächlich den säure-assoziierten Läsionen zuzuschreiben (66%). Es konnte dokumentiert werden, dass NSAR und/oder Aspirin-Einnahme und H. pylori die Hauptfaktoren in der Entstehung von säure-assoziierten Läsionen darstellen und dass Gastroprotektiva einen wirkungsvollen, aber unter NSAR und/oder Aspirin-Therapie viel zu selten genutzten Schutz vor eben diesen Läsionen bieten. Mittels Einteilung der Patienten gemäss ihrer Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass 85% der NSAR und/oder Aspirin-Patienten drei oder mehr Risikofaktoren für eine säure-assoziierte Blutung aufwiesen und ein Grossteil von ihnen (76% der Hochrisikopatienten) eine ebensolche auch erlitten hatten. Das wichtigste und am häufigsten vertretene Risikoprofil stellte die Kombination von NSAR und/oder Aspirin-Einnahme, kardiovaskulärer Komorbidität und Alter >65 Jahre dar.

**Schlussfolgerung.** Mittels Erstellung von Risikoprofilen können Patienten vor einer geplanten NSAR und/oder Aspirin-Therapie als Hochrisikopatienten identifiziert und mit entsprechenden Massnahmen (Magenschutz) geschützt werden; damit könnte bei Hochrisikopatienten ein Grossteil oberer gastrointestinaler Blutungen verhindert werden.

## 1 Einleitung

Die obere gastrointestinale Blutung ist nach wie vor ein häufiges und ernstes medizinisches Problem. Sie wird definiert als eine Blutung, deren Quelle proximal des Treitz' Bandes liegt. Der obere Gastrointestinaltrakt besteht aus Mundhöhle, Rachen, Oesophagus, Magen und Duodenum. In der Mehrzahl der Fälle befindet sich die Blutungsquelle im oberen gastrointestinalen Trakt.

Aboral hiervon auftretende Blutungen werden zur unteren gastrointestinalen Blutung gezählt, auf welche an dieser Stelle nicht eingegangen wird.

Trotz modernen Intensivstationen, hoch entwickeltem hämodynamischem Monitoring und verbesserten endoskopischen und angiographischen Interventionen ist die Mortalität der oberen gastrointestinalen Blutung in den letzten 40 Jahren gleich geblieben bei 10% (1). Dieses fehlende Absinken der Mortalität könnte durch die immer höhere Lebenserwartung der Bevölkerung bedingt sein. Tatsächlich ist die Anzahl der älteren Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung markant und stetig gestiegen. In den USA repräsentieren die über 60-jährigen 35-45% aller oberen gastrointestinalen Blutungen (2-5). Somit werden höhere Überlebenschancen durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten von der steigenden Anzahl älterer Hochrisiko-Patienten wieder ausgeglichen. Ein Beispiel: 85% der durch peptische Ulcera verursachten Todesfälle ereignen sich bei über 65-jährigen Patienten (3).

Über die Hälfte aller akuten oberen gastrointestinalen Blutungen sind durch peptische Ulcera bedingt. In einem Bericht des Universitätsspitals Basel aus dem Jahre 1991 waren über 60% aller Spitaleinweisungen wegen oberer gastrointestinaler Blutung dem peptischen Ulcusleiden in Kombination mit Oesophagitis und Gastritis zuzuschreiben (Meyer-Wyss and Beglinger: unpublished data).

Peptische Ulcera sind mit NSAR-Einnahme oder *H. pylori*-Besiedlung assoziiert; die Erkrankung ist ernster bei älteren als bei jungen Patienten. Einerseits nimmt die Inzidenz duodenaler und gastraler Ulcera bei beiden Geschlechtern im Alter zu, andererseits steigt die Inzidenz von Komplikationen wie Perforation und Blutung. Zusätzlich nimmt die Mortalitätsrate des peptischen Ulcusleiden im Alter progressiv zu (6-8). Einer der Hauptgründe für die wachsende Häufigkeit des Ulcusleiden bei älteren Patienten, vor allem des gastralen Ulcus, ist auf die hohe Prävalenz von NSAR-Gebrauch in dieser Altersgruppe zurückzuführen. Neben dem Gebrauch von NSAR bei entzündlichen Indikationen nehmen immer mehr ältere Patienten zur kardiovaskulären und neurologischen Prophylaxe Aspirin ein. Es gibt Daten, welche aufzeigen, dass höheres Alter ein unabhängiger Risikofaktor für NSAR-Gastropathie ist (7, 8). Das Risiko älterer Patienten, ein schweres, prognostisch ungünstiges gastrointestinales Ereignis zu erleiden, ist im Vergleich zu Kontrollgruppen fünfmal erhöht bei NSAR-Einnahme, während es bei jüngeren Patienten etwas mehr als 1.5 beträgt (9).

Seit dem Bericht 1991 haben mehrere dramatische Änderungen stattgefunden. Es ist heute anerkannt, dass eine gleichzeitige prophylaktische Therapie das Risiko NSAR-

induzierter gastrointestinaler Ereignisse reduziert. Protonenpumpenhemmer und Prostaglandinanaloga sind zur Prophylaxe bei Risikopatienten akzeptiert (10, 11). Eine weitere viel versprechende Aussicht in der Prävention von NSAR-induziertem gastrointestinales Leiden war die Entwicklung von potenziell nicht gastro-toxischen NSAR wie COX-2-Hemmern. COX-2-Hemmer wie Rofecoxib und Celecoxib haben in endoskopischen und Blutungsstudien im Vergleich zu traditionellen NSAR verbesserte Sicherheitsprofile in Bezug auf gastrointestinale Toxizität gezeigt (9, 12-16). Ob diese Entwicklungen einen Einfluss auf die Häufigkeit und auf die Ätiologie von akuten oberen gastrointestinalen Blutungen erzeugt haben, wurde bisher für die Schweiz nicht untersucht.

## 2 Ziele der Dissertation

Die primären Ziele dieser Dissertation sind:

1. die Epidemiologie und die Demographie schwerer oberer gastrointestinaler Blutungen in der Nordwestschweiz zu beobachten und neu zu beschreiben,
2. besonders gefährdete Risikogruppen zu identifizieren.

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie an den drei grossen Spitälern der Region. Wir sind dabei von der Annahme ausgegangen, dass >98% aller schweren Gastrointestinalblutungen des oberen Magendarmtraktes erfasst werden; damit können wir von einer prospektiven, populations-basierenden Beobachtungsstudie sprechen.

Das Patientengut wird in der Folge aufgeteilt in zwei grosse Gruppen, 1. die Gruppe der säure-assoziierten Ätiologien und eine 2. Gruppe aller anderen Ätiologien. Die Gruppe der säure-assoziierten Ätiologien wird weiter aufgeteilt in eine NSAR/Aspirin Untergruppe und eine Helicobacter pylori Untergruppe. NSAR/Aspirin und das Bakterium Helicobacter pylori stellen die beiden Hauptgründe für säure-assoziierte Ätiologien von Blutungen dar.

Dazu werden die verschiedenen Merkmale analysiert, wobei speziell die Einnahme von Aspirin oder von NSAR, kardiale Begleiterkrankungen, Status nach Ulkusleiden etc. in unterschiedlichen Kombinationen betrachtet worden ist. Auf Grund dieser Analyse konnten entsprechende Risikotypen identifiziert und eine Risikostratifizierung vorgenommen werden, deren Ziel sein soll, für Gruppen mit hohem Risiko (drei oder mehr Risikofaktoren) eine Prävention z. B. mit Gastroprotektiva zu empfehlen.

Sekundäre Ziele der Dissertation befassen sich mit dem Auftreten von erneuten Blutungen, Komplikationen oder Operationen innerhalb von 30 Tagen nach Spitaleintritt und der Länge des Spitalaufenthaltes.

### 3 Methodik

#### 3.1 Datensammlung/Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten, welche im Zeitraum zwischen 1. Januar bis 31. Dezember 2003 in die folgenden drei Spitäler mit Verdacht auf eine schwere, akute gastrointestinale Blutung eingeliefert wurden: Universitätsspital Basel, Kantonsspital Bruderholz und Kantonsspital Liestal. Bis spätestens 8 Stunden nach Einlieferung ins Spital wurde eine obere Endoskopie durchgeführt.

Die schwere, akute obere gastrointestinale Blutung wurde wie folgt definiert:

- Hämatemesisepisode oder Aspiration von Blut in der Magenflüssigkeit beobachtet von medizinischem Personal
- Blutungsnachweis während der Endoskopie, Operation oder Angiographie
- Melaena mit gleichzeitig dokumentierter oberer gastrointestinaler Läsion, welche als Ursache für die Blutung angenommen wird und assoziiert ist mit entweder klinisch signifikanter Blutung oder aber sichtbarem Gefässstumpf, Clot oder Hämatinbelag anlässlich der Endoskopie
- Anamnestisch Hämatemesisepisode oder Melaena mit gleichzeitig dokumentierter oberer gastrointestinaler Läsion, welche als Ursache für die Blutung angenommen wird und assoziiert ist mit entweder klinisch signifikanter Blutung, Volumenabnahme oder aber sichtbarem Gefässstumpf, Clot oder Hämatinbelag anlässlich der Endoskopie

**Tabelle 3-1 Klassifizierung der Blutungsquelle nach Forrest (17)**

| <b>Stadium</b>              | <b>Forrest-Typ</b> | <b>Kriterien</b>                |
|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|
| Aktive Blutung              | Ia                 | Arterielle (spritzende) Blutung |
|                             | Ib                 | Sickerblutung                   |
| Inaktive Blutung            | IIa                | Läsion mit Gefässstumpf         |
|                             | IIb                | Koagelbedeckte Läsion           |
|                             | IIc                | Hämatinbelegte Läsion           |
| Läsion ohne Blutungszeichen | III                | Läsion ohne o. g. Kriterien     |

#### 3.2 Auswertung und Statistik

Die Resultate werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt, falls nicht anders vermerkt. Unterschiede in Häufigkeiten wurden mittels Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen. Unterschiede von  $p < 0.05$  wurden als signifikant akzeptiert.

# Resultate

## 4 Epidemiologie

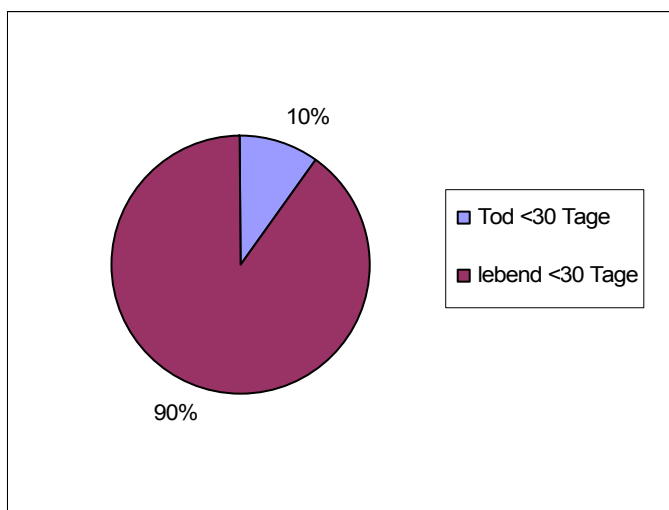
### 4.1 Inzidenz

Die Inzidenz für obere gastrointestinale Blutungen in Europa wird in der Literatur zwischen 55-150/100'000/Jahr angegeben (17). In unserer Studie wurden 148 Patienten eingeschlossen. Die Population des Einzugsgebiets der drei grossen Spitäler der Kantone Basel-Stadt und Basel-Landschaft Basel, Liestal und Bruderholz betrug im Jahr 2003 451.958 Personen (Basel-Stadt: 186.653, Basel-Landschaft: 165.305; Bundesamt für Statistik (18)). Es ist anzunehmen, dass 98% der Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung aus dieser Population im Jahr 2003 in eines der drei Spitäler eingewiesen wurden. Somit beträgt die Inzidenz für obere gastrointestinale Blutungen im Jahr 2003 in den Kantonen beider Basel 33.5/100'000. Dieser Wert kann als repräsentativ für die ganze Nordwestschweiz angenommen werden.

### 4.2 Mortalität

Innerhalb von 30 Tagen nach dem Blutungsereignis waren 15 Patienten verstorben, was einer Mortalität der oberen gastrointestinalen Blutung von 10% entspricht.

**Grafik 4-1** Mortalität innerhalb von 30 Tagen



## 5 Demographie

### 5.1 Geschlechtsverteilung

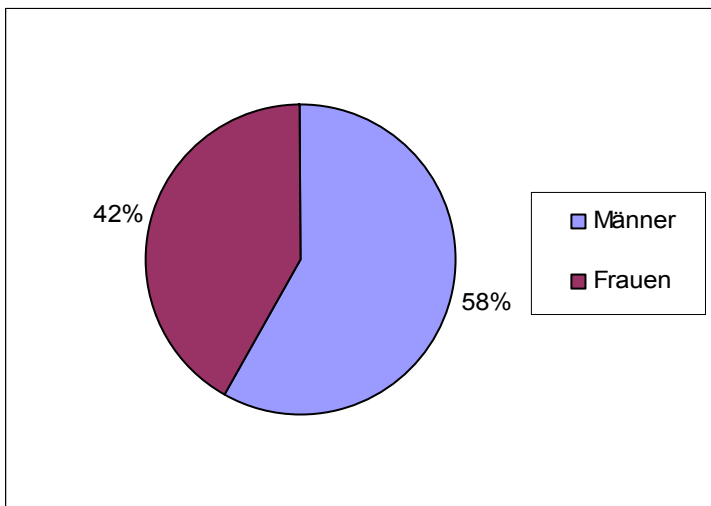
In unserem Patientengut lag die Zahl der behandelten Männer über der der behandelten Frauen. Das Kollektiv bestand aus insgesamt 86 Männern und 62 Frauen, was einem Verhältnis von Männer:Frauen von 1,4:1 entspricht.

Diese Daten entsprechen weitgehend der Literatur (vgl. Tabelle 1) (19-21).

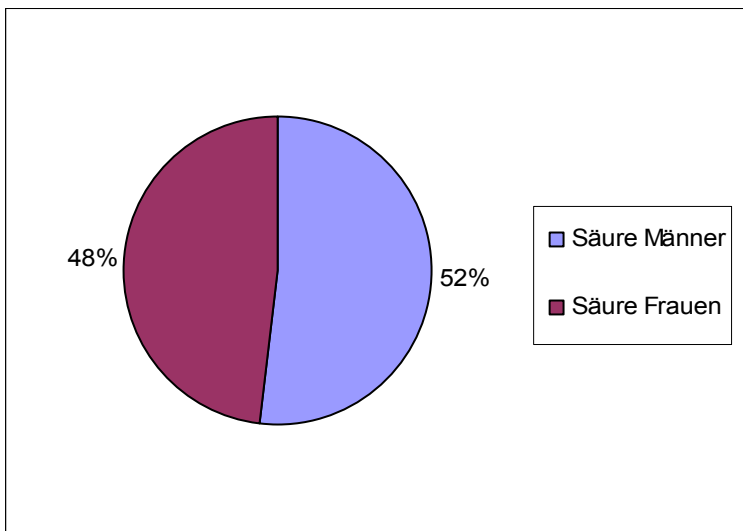
**Tabelle 5-1 Geschlechtsverteilung bei Patienten mit akuter oberer GI-Blutung**

| Autor     | Jahr | Männer (N) | Frauen (N) | Verhältnis |
|-----------|------|------------|------------|------------|
| Wallner   | 1996 | 74         | 28         | 2.6:1      |
| Daneshmed | 1992 | 729        | 418        | 1.7:1      |
| Hawkey    | 2001 | 251        | 163        | 1.5:1      |

**Grafik 5-1 Verhältnis Männer:Frauen obere GI-Blutung**



Das Verhältnis der erkrankten Männer zu Frauen lag für alle säure-assoziierten Erkrankungen (Ulkusleiden und Erosionen) hingegen bei nahezu 1:1. Dies stellt eine signifikant höhere Beteiligung der Frauen bei den säure-assoziierten Blutungen dar ( $p=0.036$ ).

**Grafik 5-2** Verhältnis Männer:Frauen säure-assoziierte Blutung

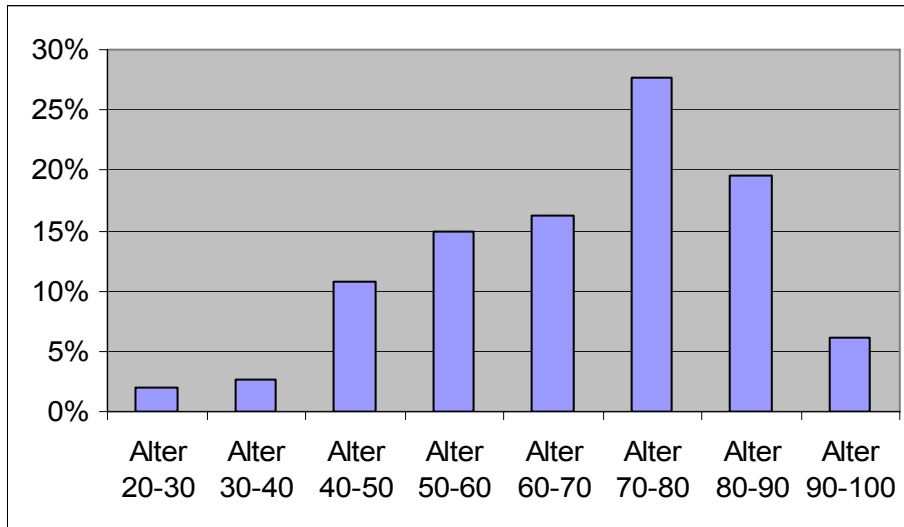
## 5.2 Alter

Das durchschnittliche Alter unserer Patientengruppe betrug 67,8 Jahre. Dies ist höher als der in der Literatur beschriebene Altersdurchschnitt, welcher zwischen 58,4 und 59,5 Jahren angegeben wird (20, 21).

Bei den Männern lag das Durchschnittsalter mit 64,3 Jahren um 8,3 Jahre niedriger als bei den Frauen mit 72,6 Jahren. 59,5% unserer Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung waren älter als 65 Jahre, ein Viertel sogar älter als 80 Jahre.

Bei den säure-assoziierten Blutungen waren 64,5% älter als 65 Jahre, dies stellt einen knapp nicht signifikanten Unterschied zum gesamten Patientengut dar ( $p=0.094$ ).

Bei den Patienten über 65 fanden sich 8 Todesfälle von insgesamt 15; 6 davon waren säure-bedingt. Bei den unter 65-Jährigen verstarben 7 Patienten, 5 davon säure-bedingt. Aufgrund der geringen Datenmenge bezüglich Todesfälle kann kein erkennbarer Trend für eine erhöhte Mortalität im Alter festgestellt werden.

**Grafik 5-3 Altersverteilung, Mittel 67.8 Jahre**

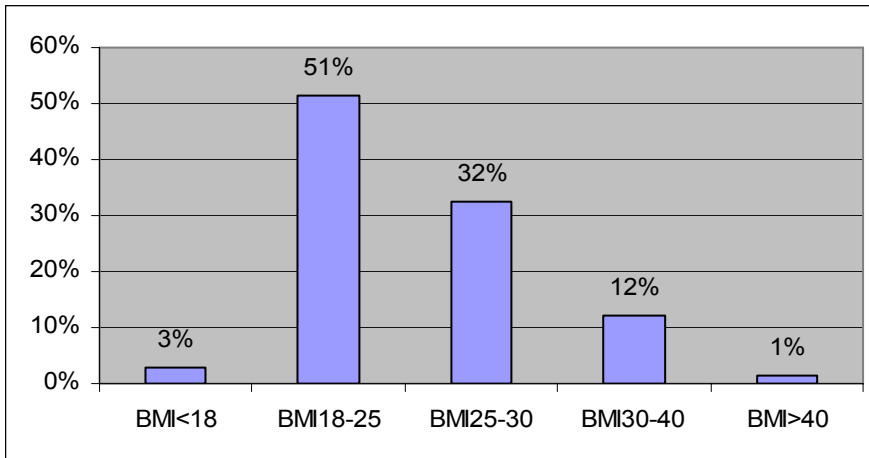
### 5.3 Rasse

147 der Patienten waren Kaukasier, eine Person war hispanischer Herkunft.

### 5.4 Gewicht

Der mittlere Body Mass Index (BMI) betrug 24,9. Bei den Männern lag er mit 25,1 knapp oberhalb der Grenze zum Übergewicht, Frauen waren mit einem BMI von 24,8 im Mittel normalgewichtig. 51% der Patienten waren normalgewichtig, 32% übergewichtig und 13% adipös.

In der Schweizer Bevölkerung sah die Gewichtsverteilung bei den über 35-jährigen im Jahre 2002 folgendermassen aus (22): Normal- oder Untergewicht 53%, Übergewicht 37%, Adipositas 10% (Gesamtbevölkerung alle Alter: Normal- oder Untergewicht 61%, Übergewicht 31% und Adipositas 8%). Es besteht somit kein Unterschied zwischen den Blutungspatienten und der Allgemeinbevölkerung.

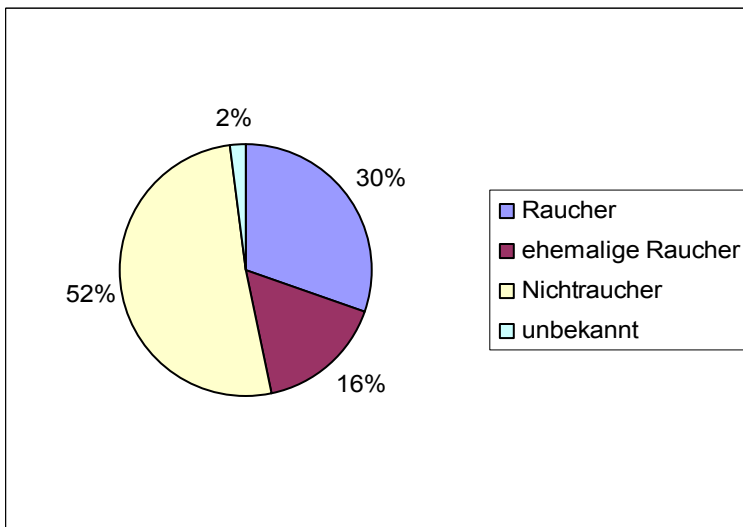
**Grafik 5-4 BMI**

## 5.5 Rauchen

Zum Zeitpunkt des Spitaleintrittes rauchten 30% der Patienten aktiv; von den nicht Rauchenden waren 16% ehemalige Raucher, alle anderen waren Nichtraucher und hatten nie geraucht.

57% der Raucher und ehemaligen Raucher zeigten einen Nikotinkonsum unter 50 py, 39% zwischen 50 und 100 py und 4% über 100 py. Der Anteil der aktiv Rauchenden in der Schweizer Bevölkerung lag 2002 bei 31 % (22).

Es liegt somit kein Unterschied zwischen dem Patientengut und der Allgemeinbevölkerung vor.

**Grafik 5-5 Rauchen**

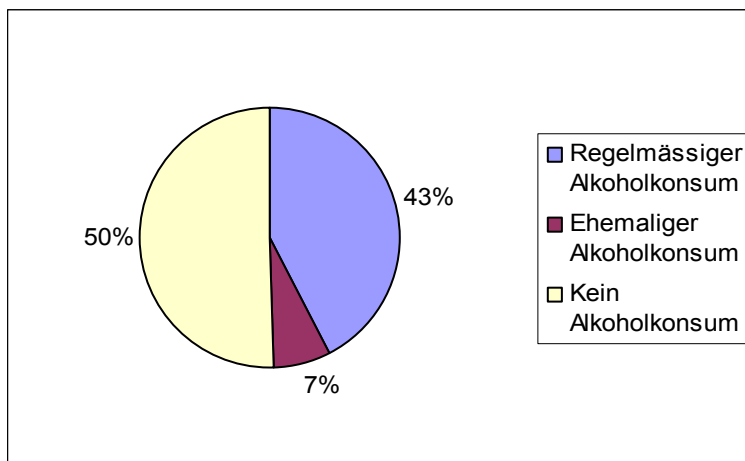
Interessanterweise fanden sich unter den Patienten der säure-assoziierten Ätiologien signifikant mehr Nichtraucher als Raucher (Chi-Test  $p=0.02$ , Exakter Test nach Fischer  $p=0.03$ ).

## 5.6 Alkoholkonsum

42% der Patienten gaben bei Spitaleintritt an, regelmässig Alkohol zu konsumieren. 7% konsumierten früher regelmässig Alkohol. Im Mittel tranken die ehemals konsumierenden und die aktuell konsumierenden Personen 4 Drinks/Tag (1 Drink=12 mg Alkohol, entsprechend 1 Bier (0.33 dl), 1 Glas Wein (1.5 dl) oder eine Portion Spirituose (45 ml) pro Tag).

Der Anteil der täglich Alkohol konsumierenden Personen in der Schweiz lag 2002 bei 16%; 26% der Bevölkerung trank mehrmals wöchentlich Alkohol, hatte also regelmässig Alkoholkonsum (22). Hier ist der Anteil der trinkenden Patienten aus unserem Patientengut also deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Grafik 5-6 Alkoholkonsum



In der Gruppe der säure-assoziierten Patienten fanden sich signifikant weniger Alkoholtrinker als bei den übrigen Patienten (Chi-Test  $p=0.011$ , Exakter Test nach Fischer  $p=0.017$ ). Bei dieser Betrachtung muss bedacht werden, dass einige der anderen Blutungsätiologien oftmals mit Alkoholmissbrauch in Zusammenhang gebracht werden und sich deshalb die grosse Mehrheit der Alkohol konsumierenden Patienten in dieser Gruppe wiederfinden: Oesophagusvarizen, portal-hypertensive Gastropathien, Mallory-Weiss-Läsion.

## **6 Komorbiditäten**

Bei 132 Patienten fand sich mindestens eine Komorbidität (89.2%), am häufigsten waren Erkrankungen des Herzkreislaufsystems. Einleuchtend erscheint dabei, dass fast zwei Drittel (64%) der Komorbiditäten bei den über 65-jährigen zu finden waren ( $p=0.003$ ).

### **6.1 Gastrointestinale Erkrankungen**

Zum Zeitpunkt der oberen GI-Blutung litten 64% der Patienten an einer weiteren Erkrankung im abdominalen Bereich. Am häufigsten waren dies Leberpathologien (am häufigsten äthylische Hepatopathien und Leberzirrhosen); daneben wurden Refluxoesophagitiden, Divertikulosen und gastrointestinale Karzinome dokumentiert.

### **6.2 Erkrankungen des Herzkreislaufsystems**

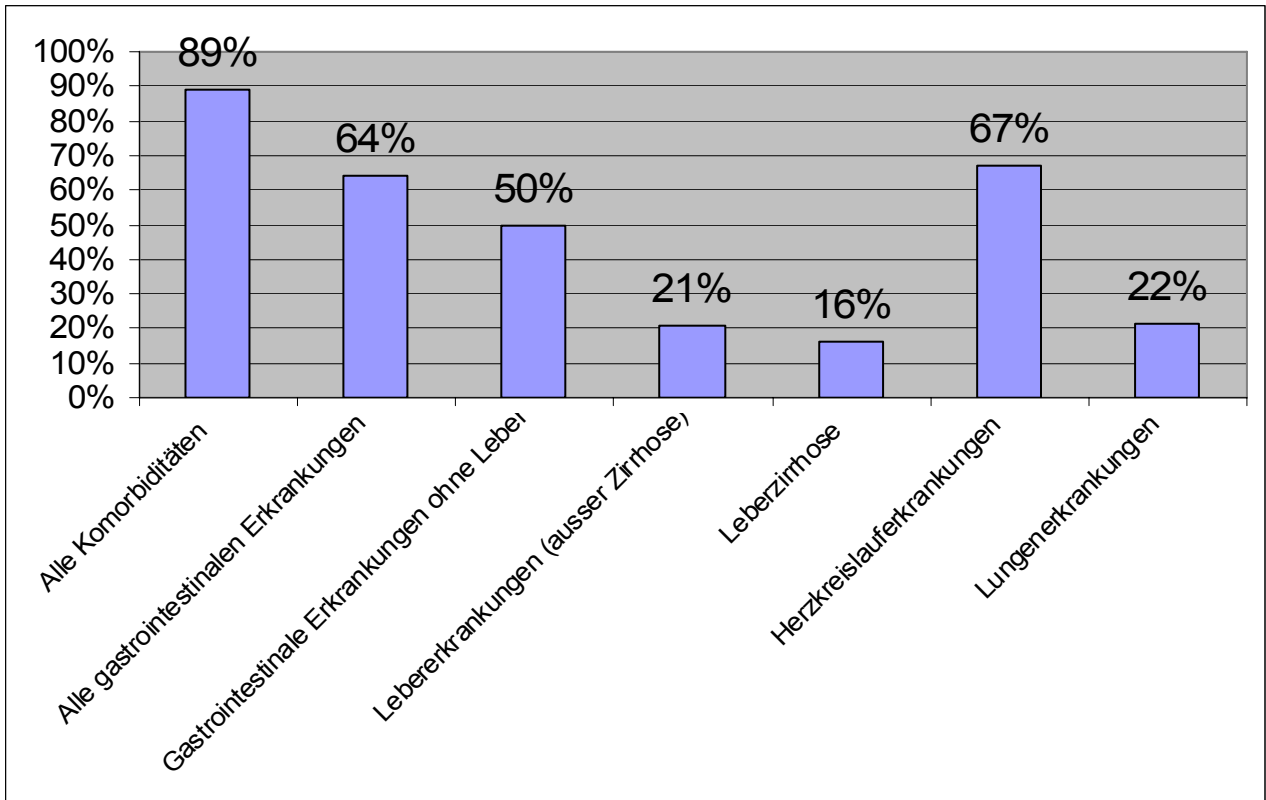
67% aller Patienten waren zum Zeitpunkt des Spitaleintritts am Herzkreislaufsystem erkrankt, 26% des gesamten Patientenguts litt sogar unter mehr als einer Erkrankung in diesem Bereich.

24% der Patienten wiesen eine koronare Herzerkrankung auf. 15% hatten bekannte kardiale Arrhythmien wie chronisches oder intermittierendes Vorhofflimmern.

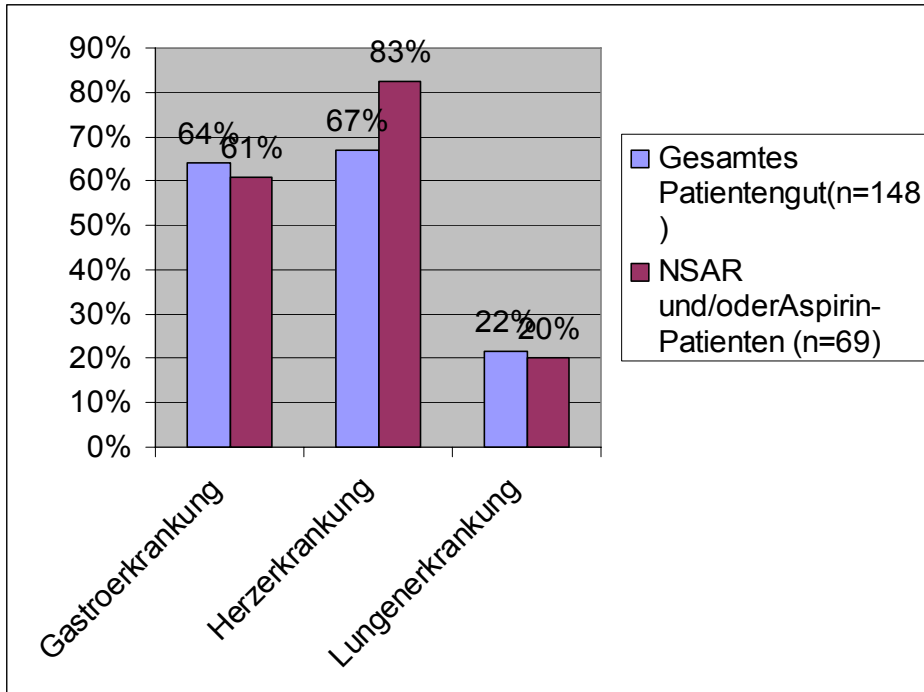
57% aller Patienten litten an anderen Herzkreislauferkrankungen wie (in absteigender Häufigkeit) arterieller Hypertonie, Klappenvitien, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Status nach TIA (Transiente ischämische Attacke) oder CVI (Cerebrovaskulärer Insult) und weiteren Kardiopathien.

### **6.3 Erkrankungen der Lunge**

Erkrankungen der Lunge zeigten sich bei 22% der Patienten bei Spitaleintritt. Mehr als die Hälfte dieser Patienten litten unter chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), die anderen zeigten Krankheitsbilder wie Status nach Pneumonie, Lungenembolie, Schlafapnoe, Asthma bronchiale, Lungenfibrose und andere (in absteigender Häufigkeit). Teilweise litten Patienten an COPD und anderen Lungenerkrankungen gleichzeitig.

**Grafik 6-1** Komorbiditäten

Vergleicht man das Vorkommen von Komorbiditäten zwischen dem gesamten Patientengut und bei den NSAR und/oder Aspirin-Patienten, fällt auf, dass sich in der NSAR/Aspirin-Gruppe deutlich mehr kardiovaskuläre Erkrankungen finden.

**Grafik 6-2 Vergleich Komorbiditäten**

## 7 Ätiologie der Blutungen

Die Ursachen der oberen gastrointestinalen Blutung sind in Tabelle 7-1 dargestellt.

**Tabelle 7-1 Ätiologie der akuten oberen GI-Blutung**

| Ätiologie                        | Anzahl    |      |
|----------------------------------|-----------|------|
|                                  | Patienten | %    |
| Ulkus ventrikuli                 | 79        | 53.4 |
| Oesophagusvarizen                | 15        | 10.1 |
| Erosive Gastritis/Duodenitis     | 13        | 8.8  |
| GI-Blutung unbekannter Ätiologie | 8         | 5.4  |
| Schwere Oesophagitis             | 8         | 5.4  |
| Ulkus duodeni                    | 6         | 4.1  |
| Dieulafoy Läsion                 | 5         | 3.4  |
| Mallory-Weiss-Läsion             | 5         | 3.4  |
| Tumor                            | 2         | 1.3  |
| Cameron Läsion                   | 2         | 1.3  |
| Untere GI-Blutung                | 2         | 1.3  |
| Kleine Oesophagusruptur          | 2         | 1.3  |
| Portale Hypertension             | 1         | 0.7  |

Die Ätiologien und die Pathologie der gefundenen Blutungsursachen sind vielfältig. Bei 57.5% der Patienten wurde ein peptisches Ulcus ventrikuli oder duodeni als Blutungsursache gefunden, bei 8.8% war eine erosive Gastritis und/oder erosive Duodenitis ursächlich. Somit fand sich bei 66% aller Blutungen eine säure-assoziierte Blutungsursache. Auf eben diese möchten wir nun näher eingehen.

### 7.1 Säure-assoziierte Ätiologien

Unter einem Ulkus versteht man einen Schleimhautdefekt, welcher - im Gegensatz zur Erosion - die Lamina muscularis mucosae überschreitet. In den folgenden Ausführungen sind unter „säure-assoziierten Läsionen“ das Ulcus ventrikuli, das Ulcus duodeni, die erosive Gastritis und/oder die erosive Duodenitis zu verstehen.

Diese Läsionen können entstehen, wenn ein Ungleichgewicht zwischen aggressiven (vor allem Säure) und defensiven Faktoren der Mukosa vorliegt. Durch Verminderung der defensiven Faktoren bekommt die Säuresekretion eine zentrale Rolle in der Pathogenese. Ätiologisch sind zwei wesentliche Faktoren mit der Entstehung der Läsionen assoziiert:

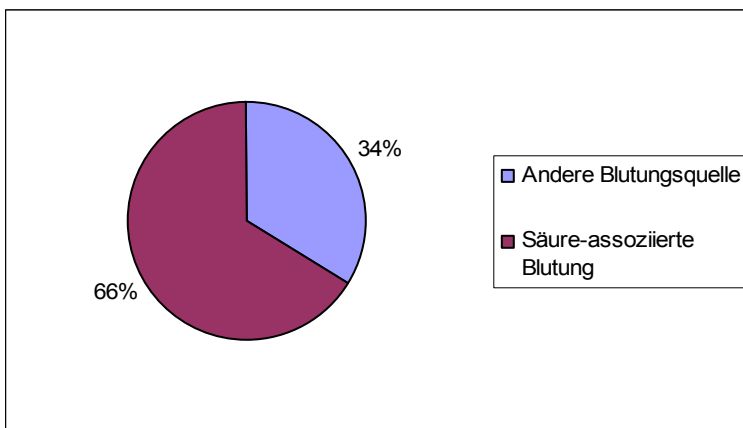
1. NSAR-, Aspirin-, Cox-2-Einnahme sowie
2. Helicobacter pylori-Infektionen.

Im folgenden Teil wird nun auf diese Assoziationen eingegangen und ihre Beziehung zu den säure-assoziierten Läsionen aufgezeigt.

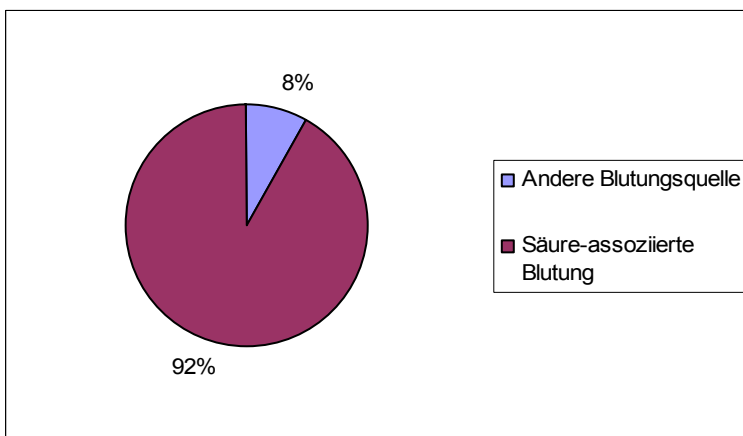
### 7.1.1 Konventionelle NSAR und säure-assoziierte Läsionen

Eindrücklich sieht das Resultat aus, wenn man die säure-assoziierten Blutungsquellen unter NSAR-Einnahme anschaut: Unter den 24 NSAR-Patienten fand man bei 22 Patienten eine säure-assoziierte Läsion, was bedeutet, dass in der NSAR-Gruppe bei 92% eine säure-assoziierte Läsion die Blutungsquelle darstellte, während dies im gesamten Patientengut nur bei 66% der Fall war. Hier besteht also ein deutlicher Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme und säure-assoziiertes Läsion (Chi-Test  $p=0.004$ , Exakter Test nach Fischer  $p=0.004$ ).

**Grafik 7-1 Säure-assoziierte Blutung Gesamtvorkommen**



**Grafik 7-2 Säure-assoziierte Blutung unter NSAR (n=24)**

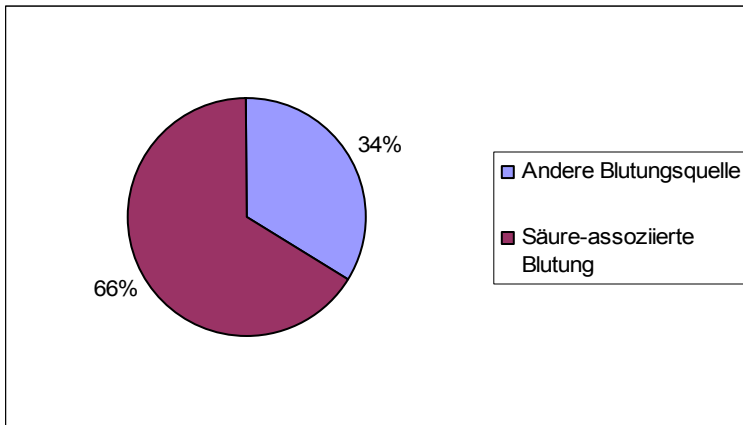


### 7.1.2 Aspirin und säure-assoziierte Läsionen

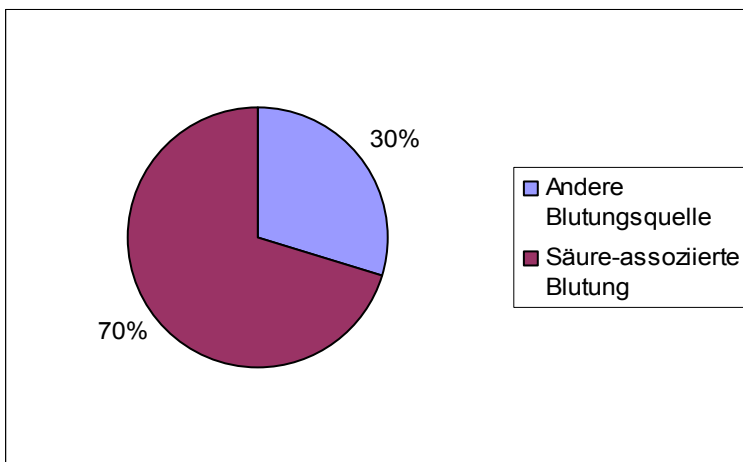
Betrachtet man die Beziehung zwischen Aspirineinnahme und säure-assoziierten Läsionen, so besteht hier kein signifikanter Zusammenhang (Chi-Test  $p=0.418$ ). Bei

70% der Aspirin-Patienten fand man eine säure-assoziierte Läsion, im Vergleich zu 66% im Gesamtpatientengut vorgefundenen säure-assoziierten Läsionen.

**Grafik 7-3 Säure-assoziierte Blutung Gesamtvorkommen**

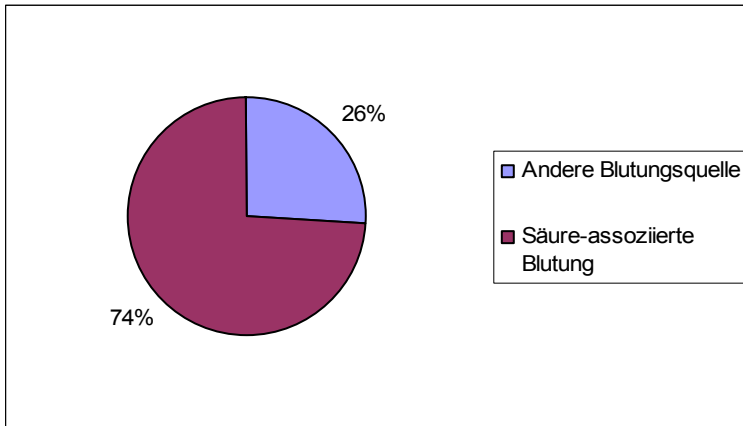


**Grafik 7-4 Säure-assoziierte Blutung unter Aspirin (n=54)**



Alle 7 Patienten, welche bei Spitaleintritt den Plättchenaggregationshemmer Clopidogrel (Plavix) einnahmen, wiesen eine Blutung säure-assoziiertes Ätiologie auf. Aufgrund der geringen Grösse dieser Gruppe kann jedoch hier kein signifikanter Zusammenhang dokumentiert werden ( $p=0.053$ ). Fasst man Aspirin und Plavix zusammen in eine Gruppe, sind dies insgesamt 61 Personen, die Plättchenaggregationshemmer einnahmen. 45 Personen dieser Gruppe hatten eine säure-assoziierte Blutung. Hier ist nun ein Trend zu beobachten zwischen Säure-Blutung und Plättchenaggregationshemmer; der Zusammenhang war aber statistisch nicht signifikant ( $p=0.104$ ).

**Grafik 7-5 Säure-assoziierte Blutung unter Plättchenaggregationshemmer (Aspirin und Clopidogrel) (n=61)**

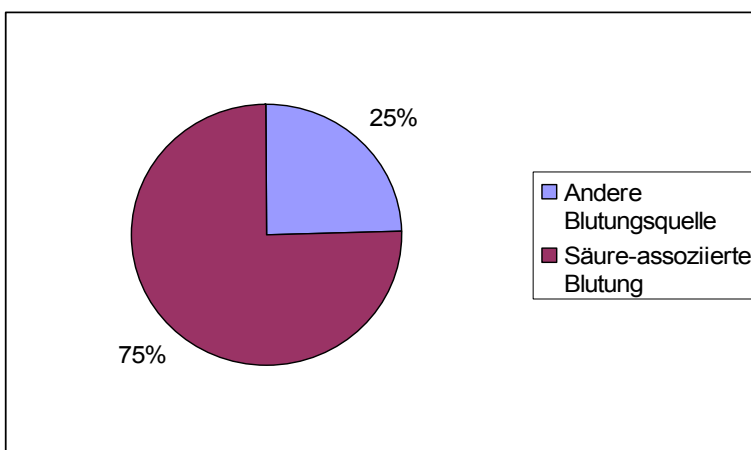


### 7.1.3 Aspirin und/oder NSAR-Einnahme und säure-assoziierte Läsionen

Aspirin wird als Cyclooxygenasehemmer ebenfalls zu den nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) gezählt (23). Deshalb möchten wir an dieser Stelle den Zusammenhang von Aspirin und/oder NSAR-Einnahme mit säure-assoziierten Läsionen aufführen, nachdem er oben bereits separat für Aspirin beziehungsweise NSAR zur Darstellung gekommen ist.

69 Patienten nahmen bei Spitaleintritt Aspirin und/oder NSAR ein, 9 von ihnen beide Substanzen gleichzeitig. Von diesen 69 Patienten erlitten 52 eine säure-assoziierte Blutung (75.4%); dies stellt einen signifikanten Zusammenhang dar ( $p=0.028$ ).

**Grafik 7-6 Säure-assoziierte Blutung unter Aspirin und/oder NSAR-Einnahme (n=69)**

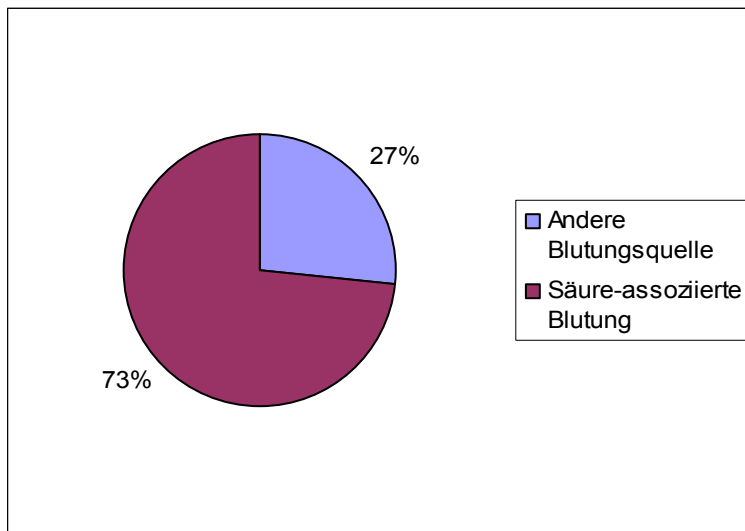


### 7.1.4 COX-2-Einnahme und säure-assoziierte Läsionen

Die geringe Anzahl COX-2 einnehmender Patienten (15 Patienten) macht es schwierig, einen Zusammenhang zwischen Säure-Ätiologie und COX-2-Hemmer zu erkennen.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zur Gesamthäufigkeit im Patientengut (Chi-Test  $p=0.539$ , Exakter Test nach Fischer  $p=0.774$ ).

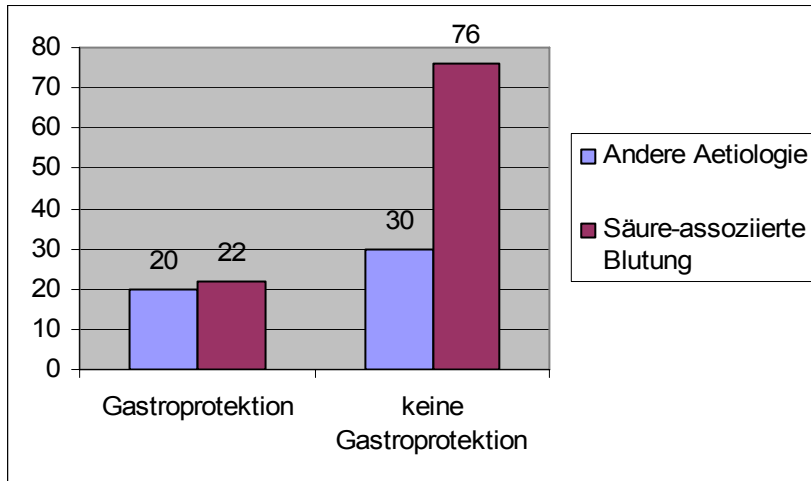
**Grafik 7-7 Säure-assoziierte Blutung unter COX-2 (n=15)**



## 7.2 Gastroprotektiva

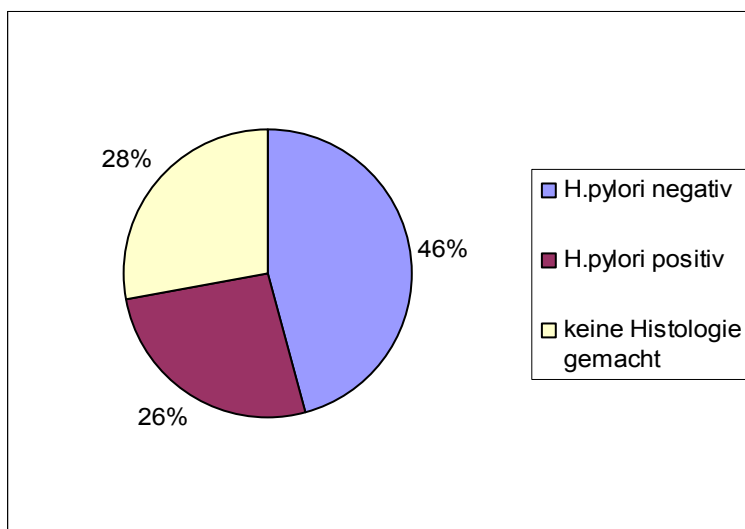
42 Patienten nahmen zum Zeitpunkt des Spitaleintritts Gastroprotektiva ein. Nur 2 der 24 NSAR-Patienten, für welche eine Indikation für einen Magenschutz bestehen würde, nahmen ein Gastroprotektivum ein. Nur 10 von 69 Patienten mit NSAR und/oder Aspirin-Einnahme hatten einen Magenschutz.

22 Patienten aus der Gastroprotektiva-Gruppe erlitten eine säure-assoziierte Blutung, die 20 übrigen wiesen eine andere Blutungsätiologie auf. Hier besteht ein Zusammenhang: In der Gastroprotektiva-Gruppe finden sich signifikant weniger säure-assoziierte Läsionen als bei den Patienten, welche keine GP nahmen ( $p=0.025$ , Fisher= $0.034$ ).

**Grafik 7-8 Gastroprotektion (n=148)**

### 7.3 Helicobacter pylori

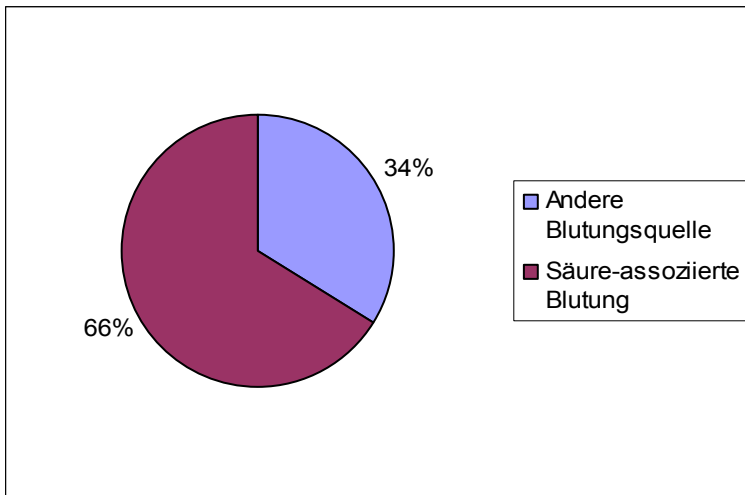
Eine Infektion mit dem Bakterium Helicobacter pylori ist neben den oben beschriebenen Medikamenten eine Hauptursache für ein Ulkusleiden mit Blutungsgefahr. Bei Spitaleintritt wurden alle Patienten oesophagogastrrodueno-skopiert, dabei wurden auch Biopsien aus Antrum und Corpus des Magens entnommen. Die Histologie wurde bei 107 der 148 Patienten untersucht und zeigte bei 39 Patienten (26%) ein positives, bei 68 (46%) Patienten ein negatives Resultat.

**Grafik 7-9 H. pylori Biopsien (n=148)**

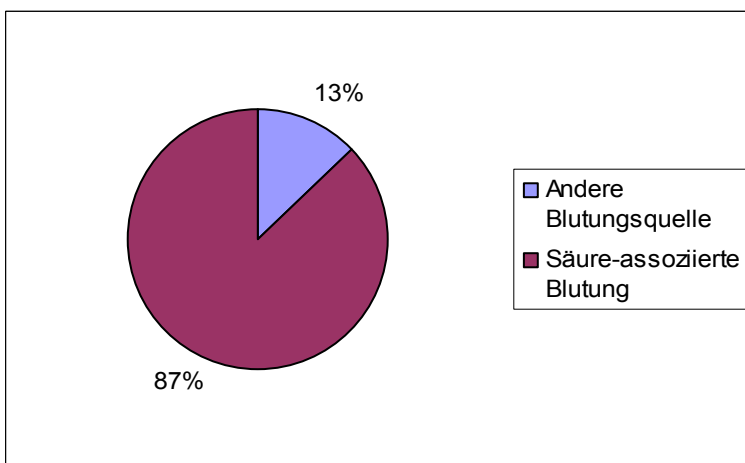
Unter den Patienten mit säure-assoziierten Läsionen wurde bei 85 von 98 ein Helicobacter pylori gesucht und bei 34 (40%) auch gefunden.

Von den 39 H. pylori-Patienten erlitten 34 eine säure-assoziierte Blutung (Signifikanz  $p=0.001$ ).

**Grafik 7-10 Säure-assoziierte Blutung Gesamtvorkommen**



**Grafik 7-11 Säure-assoziierte Blutung bei H. pylori Positivität**



In der säure-assoziierten Gruppe (98 Patienten) waren also 69 Patienten, welche NSAR und/oder Aspirin einnahmen und 34 Patienten waren H. pylori-positiv. Für beide Faktoren kann somit hier ein hoch signifikanter Zusammenhang mit der Entstehung von säure-assoziierten Läsionen dokumentiert werden.

Die beiden Faktoren unterscheiden sich dadurch, dass unter NSAR und/oder Aspirin-Einnahme Säureschäden durch gleichzeitige Gabe von Gastroprotektiva verhindert werden können. Besonders bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren, die in Kombination mit NSAR und/oder Aspirin die Schleimhaut noch mehr schädigen können, ist

eine Gastroprotektion indiziert. Im folgenden Kapitel werden wir nun auf die Risikofaktoren unter NSAR und/oder Aspirin-Therapie eingehen und eine Risikostratifizierung vornehmen, um besonders gefährdete Patientenprofile zu identifizieren.

## 8 Risikofaktoren und Risikostratifizierung

Bei Einnahme von NSAR und/oder Aspirin gibt es zwei Hauptrisikofaktoren, welche das Risiko einer oberen GI-Blutung markant erhöhen: ein Lebensalter >65 Jahre und ein bereits früher in der Krankengeschichte erlebtes Ulkusleiden und/oder eine frühere obere GI-Blutung. Weitere bekannte Risikofaktoren sind die gleichzeitige Einnahme von Steroiden, Antikoagulation und verschiedene Komorbiditäten. Vor allem wenn verschiedene Faktoren gleichzeitig vorhanden sind, steigt das Risiko für eine Komplikation deutlich an. In den folgenden Abschnitten wird aufgezeigt, wie viele NSAR und/oder Aspirin einnehmende Patienten bei Spitaleintritt 2, 3 oder mehr Risikofaktoren aufwiesen und welche dieser Patienten effektiv eine säure-assoziierte Blutung erlitten.

Bei Vorhandensein von 2 Risikofaktoren ist eine prophylaktische Gastroprotektion empfehlenswert; bei Vorliegen von 3 oder mehr Risikofaktoren sind die Patienten bereits im Hochrisikobereich, und eine Gastroprotektion ist aufgrund der vorliegenden Evidenz notwendig.

Das Erkennen dieser Risikoprofile ist wichtig, liegt doch darin ein grosses Potential für die Primärprävention von säure-assoziierten Blutungen unter NSAR und/oder Aspirin-Einnahme.

Wie bereits erwähnt, können folgende Risikofaktoren unter NSAR und/oder Aspirin-Einnahme zu säure-assoziierten oberen GI-Blutungen führen:

- **Alter >65 Jahre**
- **Vorgeschichte Ulkuskrankheit/GI-Blutung**
- Kombination von verschiedenen konventionellen NSAR
- Kombination von NSAR und Aspirin
- Steroide
- Antikoagulation
- Komorbiditäten

Die folgende Zusammenstellung zeigt die Ergebnisse der vorliegenden Studie.

**Tabelle 8-1 Risikofaktoren für obere GI-Blutung unter Einnahme von NSAR und/oder Aspirin**

| Risikofaktoren unter NSAR und/oder Aspirin-Einnahme | NSAR-Einnahme n=24 | Aspirin-Einnahme n=54 | NSAR und/oder Aspirin-Einnahme n=69 |
|---|--------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| <b>&gt;65 Jahre</b>                                 | <b>18</b>          | <b>41</b>             | <b>51</b>                           |
| <b>Vorgeschichte Ulkuskrankheit/GI-Blutung</b>      | <b>1</b>           | <b>12</b>             | <b>13</b>                           |
| Verschiedene NSAR oder zusätzlich COX-2             | 3                  | 2                     | 3                                   |
| Aspirin   | 9                  | x                     | x                                   |
| Steroide  | 1                  | 5                     | 5                                   |
| Antikoagulation                                     | 4                  | 6                     | 10                                  |
| 1 Komorbidität                                      | 23                 | 52                    | 66                                  |
| Kardiale Komorbidität                               | 19                 | 46                    | 57                                  |
| GI-Komorbidität                                     | 11                 | 34                    | 42                                  |
| Lungenkomorbidität                                  | 3                  | 13                    | 14                                  |

Der obigen Tabelle 8-1 ist zu entnehmen, dass die meisten NSAR und/oder Aspirin einnehmenden Patienten mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen ( $\geq 2$  Risikofaktoren). Für alle hier aufgeführten Patienten wäre eine Gastroprotektion gemäss dieser einfachen Aufstellung bereits empfehlenswert gewesen.

In den folgenden Abschnitten werden nun alle Patienten mit mindestens 3 Risikofaktoren identifiziert, vorerst getrennt nach den beiden Hauptrisikofaktoren Alter und Status nach Ulkusleiden und/oder GI-Blutung und dann aus allen Risikofaktoren gemeinsam.

### 8.1 Hauptrisikofaktor Alter >65

74% der NSAR und/oder Aspirin einnehmenden Patienten waren über 65 Jahre alt im Vergleich zu 59.5% des gesamten Patientengutes.

In der folgenden Tabelle sind die Patienten aufgeführt, welche NSAR und/oder Aspirin einnahmen, über 65 Jahre alt waren und einen weiteren Risikofaktor aufwiesen, also 3 oder mehr Risikofaktoren für eine säure-assoziierte Blutung hatten. Zusätzlich sind in der rechten Spalte diejenigen Patienten aufgeführt, bei welchen tatsächlich eine säure-assoziierte Läsion gefunden wurde.

**Tabelle 8-2** „NSAR und/oder Aspirin und Alter >65 Jahre“: Patienten mit  $\geq 3$  Risikofaktoren für säure-assoziierte Blutung

| Risikofaktoren unter Aspirin und/oder NSAR-Einnahme | Aspirin und/oder NSAR-Einnahme und <b>Alter &gt;65 Jahre</b> | Davon säure-assoziierte Blutung |
|---|--|---------------------------------|
| <b>St. n. Ulcusleiden und/oder GI-Blutung</b>       | 7  | 5                               |
| Verschiedene NSAR oder zusätzlich COX-2             | 1  | 1                               |
| NSAR und Aspirin gleichzeitig                       | 8  | 8                               |
| Steroide  | 5  | 4                               |
| Antikoagulation                                     | 9  | 6                               |
| 1 Komorbidität                                      | 51   | 39                              |
| Kardiale Komorbidität                               | 49   | 38                              |
| GI-Komorbidität                                     | 31   | 20                              |
| Lungenkomorbidität                                  | 10   | 5                               |

## 8.2 Hauptrisikofaktor Status nach Ulcusleiden und/oder oberer GI-Blutung

Bei 11% aller Patienten war ein vorheriges Ulcusleiden bekannt, 16% aller Patienten hatten bereits eine GI-Blutung erlitten, ein Drittel dieser Patienten sogar mehrere Blutungen.

In der folgenden Tabelle sind die Patienten aufgeführt, welche NSAR und/oder Aspirin einnahmen, Status nach Ulcusleiden und/oder GI-Blutung in ihrer Anamnese und einen weiteren Risikofaktor aufwiesen, also mindestens 3 Risikofaktoren für eine säure-assoziierte Blutung hatten. Zusätzlich sind in der rechten Spalte diejenigen Patienten aufgeführt, bei welchen tatsächlich eine säure-assoziierte Läsion gefunden wurde.

**Tabelle 8-3** „NSAR und/oder Aspirin und Status nach Ulcusleiden und/oder oberer GI-Blutung“: Patienten mit  $\geq 3$  Risikofaktoren für säure-assoziierte Blutung

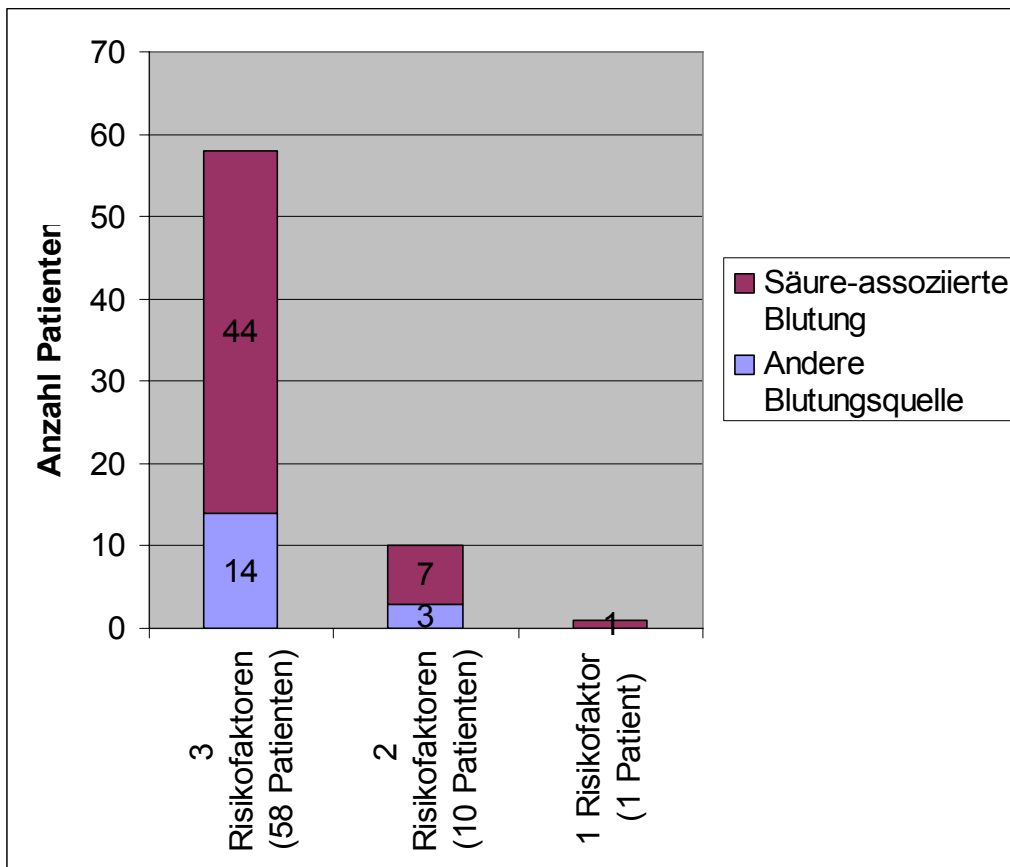
| Risikofaktoren unter Aspirin und/oder NSAR-Einnahme | Aspirin und/oder NSAR-Einnahme und <b>St. n. Ulcusleiden und/oder GI-Blutung</b> | Davon säure-assoziierte Blutung |
|---|--|---------------------------------|
| <b>&gt;65 Jahre</b>                                 | 7  | 5                               |
| Verschiedene NSAR oder zusätzlich COX-2             | 0  | 0                               |
| NSAR und Aspirin gleichzeitig                       | 0  | 0                               |
| Steroide  | 0  | 0                               |
| Antikoagulation                                     | 1  | 0                               |
| 1 Komorbidität                                      | 11   | 8                               |
| Kardiale Komorbidität                               | 10   | 7                               |
| GI-Komorbidität                                     | 7  | 4                               |
| Lungenkomorbidität                                  | 3  | 1                               |

### 8.3 Alle Risikofaktoren

Ergänzt man die oben aufgeführten Risikokonstellationen mit allen weiteren möglichen Kombinationen von Risikofaktoren (Teil JEDER Kombination: NSAR und/oder Aspirin-Einnahme), ergibt sich folgende Situation:

- 58 der 69 NSAR und/oder Aspirin-Patienten wiesen bei Spitaleintritt 3 oder mehr Risikofaktoren auf
- 44 dieser 58 Hochrisikopatienten erlitten eine säure-assoziierte Blutung (6 von ihnen unter GP)
- Unter den 10 Patienten mit 2 Risikofaktoren fanden sich 7 säure-assoziierte Blutungen
- 1 einziger Patient wies nur einen Risikofaktor auf und erlitt ebenfalls eine säure-assoziierte Blutung

**Grafik 8-1 Anzahl Risikofaktoren und säure-assoziierte Blutung (n=69)**



Diese Aufstellung zeigt, dass 76% der Hochrisikopatienten eine säure-assoziierte Blutung erlitten, welche zumindest bei einem Teil von ihnen bei rechtzeitigem Erkennen der Risikofaktoren hätte verhindert werden können.

## 8.4 Risikostratifizierung

Hier wird kurz darauf eingegangen, welche Risikofaktoren am häufigsten vorkamen und auf welche deshalb ein besonderes Augenmerk gerichtet werden muss. Den mit Abstand am häufigsten vorgefundenen Risikofaktor stellte die kardiovaskuläre Komorbidität dar. Unter 52 säure-assoziierten Blutungen unter NSAR und/oder Aspirin-Einnahme waren 43 kardiovaskuläre Patienten zu finden. 38 von ihnen waren zusätzlich über 65 Jahre alt. **Das Risikoprofil NSAR und/oder Aspirin-Einnahme, kardiovaskuläre Komorbidität und Alter >65 Jahre war somit für einen Löwenanteil der säure-assoziierten Blutungen verantwortlich.** Anmerkung: Kardiovaskuläre Erkrankungen und die Einnahme von NSAR und/oder Aspirin sind als nicht gänzlich voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von säure-assoziierten Blutungen zu betrachten. Berücksichtigt man beide Risikofaktoren gleichzeitig in einem logistischen Regressionsmodell, so ist ein leichter Rückgang der jeweiligen Effekte zu verzeichnen. Dieser Rückgang besteht für die kardiovaskulären Erkrankungen in einer Abnahme der Odds Ratio von 1.81 auf 1.469 (Änderung p-Wert von 0.102 auf 0.32) und für die NSAR und/oder Aspirin-Einnahme in einer Abnahme der Odds Ratio von 2.194 auf 1.964 (Änderung p-Wert von 0.029 auf 0.074). Es kommt somit bei isolierter Betrachtung der beiden Faktoren zu einer leichten Überschätzung der Effekte; dieser Überschätzungseffekt ist für die kardiovaskulären Erkrankungen etwas höher als für die NSAR und/oder Aspirineinnahme. Somit kann man sagen, dass zwar eine schwache Abhängigkeit der beiden Risikofaktoren voneinander besteht, grundsätzlich ihre Effekte auf säure-assoziierte Blutungen aber bestehen bleiben.

Eine weniger grosse Rolle schien hingegen der Risikofaktor Status nach Ulkusleiden und/oder GI-Blutung bei den säure-assoziierten Ätiologien unter NSAR und/oder Aspirin-Einnahme zu spielen. Dies ist vermutlich dem Umstand zu verdanken, dass bei dieser Patientengruppe bereits heute weniger NSAR/Aspirin eingesetzt wird.

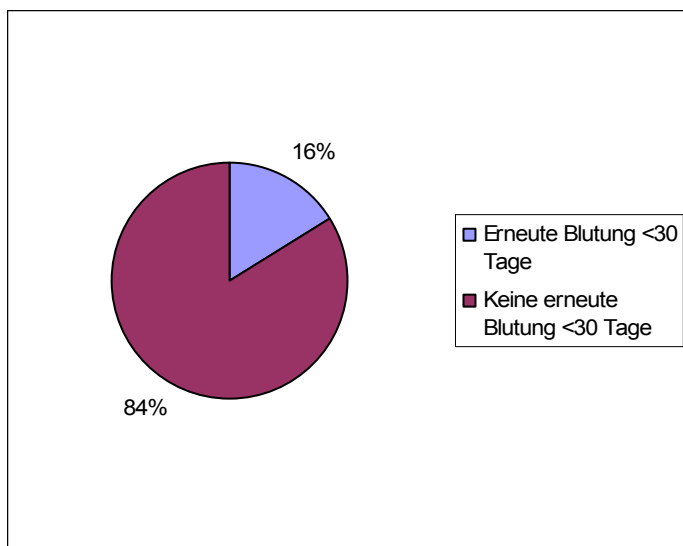
Einen fraglichen Risikofaktor stellen die gastrointestinalen Komorbiditäten dar. Auch bei Nichtmiteinbezug der vielen Leberpathologien (welche eher zu anderen Blutungsätiologien als zu säure-assoziierten führen), ist kein klarer Zusammenhang mit den säure-assoziierten Blutungen unter NSAR/Aspirin zu erkennen. Überhaupt keinen Risikofaktor stellt den Auswertungen zufolge die Lungenkomorbidität dar.

## 9 Follow up (Sekundäre Ziele der Dissertation)

### 9.1 Erneute obere gastrointestinale Blutung innerhalb von 30 Tagen nach dem Blutungsereignis

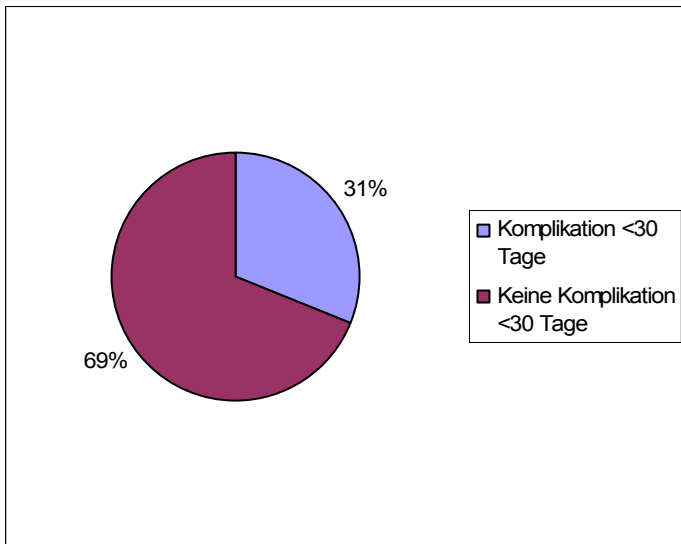
24 Patienten (16%) erlitten innerhalb von 30 Tagen nach Spitaleinweisung eine erneute obere gastrointestinale Blutung.

**Grafik 9-1 Erneute Blutung innerhalb von 30 Tagen**



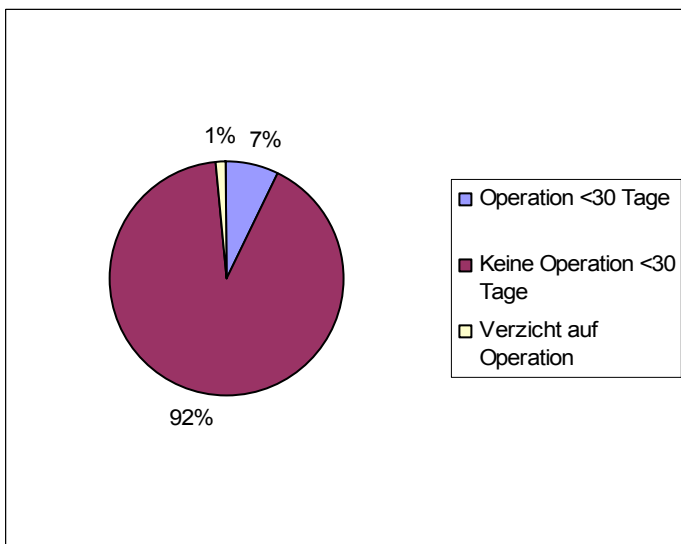
### 9.2 Komplikation innerhalb 30 Tagen nach dem Blutungsereignis

46 Patienten (31%) erlitten eine Komplikation innerhalb von 30 Tagen nach der oberen gastrointestinalen Blutung; 15 Patienten verstarben an der Blutung.

**Grafik 9-2**      **Komplikation innerhalb von 30 Tagen**

### 9.3      **Operation innerhalb von 30 Tagen nach dem Blutungsereignis**

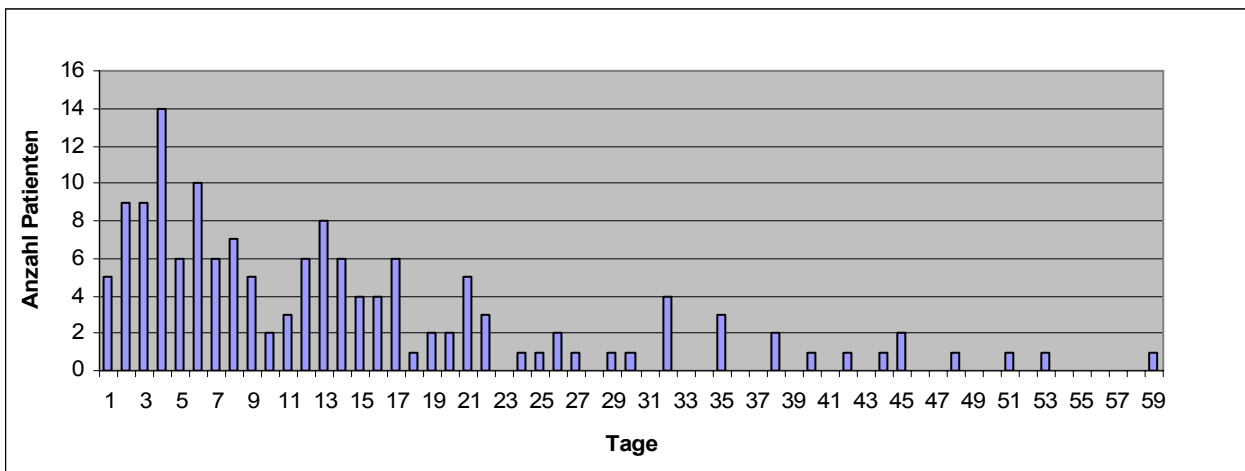
11 Patienten (7%) mussten innerhalb von 30 Tagen nach dem Blutungsereignis operiert werden. Bei 2 Patienten wurde aufgrund der Gesamtsituation darauf verzichtet.

**Grafik 9-3**      **Operation innerhalb von 30 Tagen**

## 9.4 Dauer des Spitalaufenthaltes

Im Mittel betrug der Spitalaufenthalt nach dem Blutungsereignis 14 Tage (Median 11). Tod = Austritt. Der längste Aufenthalt betrug 59 Tage.

**Grafik 9-4** Anzahl Tage im Spital, Mittelwert=14 Tage



## 10 Diskussion

Eine Kernaussage dieser Dissertation zur Epidemiologie ist die Feststellung, dass die Inzidenz oberer gastrointestinaler Blutungen in der Nordwestschweiz mit 33.5/100'000/Jahr deutlich kleiner ist, als in der Literatur oft angegeben wird. Die Mortalität von 10% deckt sich hingegen mit den Angaben aus der Literatur.

Demographisch waren bezüglich dem Gewicht (BMI) und der Rasse weitgehend keine Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung beziehungsweise zur Literatur zu beobachten.

Hingegen lag die Altersverteilung mit 67.7 Jahren deutlich über dem in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Alter bei Blutungsereignis. 59.5% unserer Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung waren älter als 65 Jahre, ein Viertel sogar älter als 80 Jahre. Bei den säure-assoziierten Blutungen waren sogar 64.5% älter als 65 Jahre. Unterschiede fanden sich auch bezüglich Geschlechterverteilung: Hier waren die Frauen im Verhältnis mit einem signifikant höheren Anteil an den säure-assoziierten Blutungen beteiligt. In punkto Rauchen bestand kein Unterschied zur Allgemeinbevölkerung, interessanterweise fanden sich unter den Patienten der säure-assoziierten Ätiologien signifikant mehr Nichtraucher als Raucher. Der Anteil der Alkohol konsumierenden Patienten lag deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Bei fast 90% der Patienten fand sich mindestens eine Komorbidität, darunter am häufigsten kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die Ätiologie der oberen gastrointestinalen Blutungen ist hauptsächlich den säure-assoziierten Läsionen zuzuschreiben (66%). Es konnte dokumentiert werden, dass NSAR und/oder Aspirin-Einnahme und *H. pylori* die Hauptfaktoren in der Entstehung von säure-assoziierten Läsionen darstellen und dass Gastroprotektiva einen wirkungsvollen, aber unter NSAR und/oder Aspirin-Therapie viel zu selten genutzten Schutz vor eben diesen Läsionen bieten. Nur 14% der NSAR und/oder Aspirin-Patienten standen zum Zeitpunkt des Spitaleintritts unter Gastroprotektion!

Das wichtigste und am häufigsten vertretene Risikoprofil stellte die Kombination von NSAR und/oder Aspirin-Einnahme, kardiovaskulärer Komorbidität und Alter >65 Jahre dar. Mittels Einteilung der Patienten nach Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass 85% der NSAR und/oder Aspirin-Patienten 3 oder mehr Risikofaktoren für eine säure-assoziierte Blutung aufwiesen und ein Grossteil von ihnen (76% der Hochrisikopatienten) eine ebensolche auch erlitten hatten. Hier besteht Handlungsbedarf, denn, wie oben aufgezeigt, sehr viele Patienten fallen in ein Hochrisikoprofil und erhalten viel zu selten Gastroprotektiva. Dieser Missstand kann auf einfache Weise behoben werden: Mittels einer kurzen persönlichen sowie Medikamenten-Anamnese zur Erhebung der Risikofaktoren und darauf folgender Kategorisierung in Risikogruppen kann in Arztpraxis und Spital jeder Patient überprüft werden, bevor er eine NSAR und/oder Aspirin-Therapie erhält (Anmerkung: NSAR und Aspirin können auch rezeptfrei OTC erworben und eingenommen werden), sodass bei entsprechendem Risikoprofil eine Gastroprotektion von Anfang an mitgegeben oder eine Alternative zu NSAR/Aspirin-Einsatz gesucht werden kann.

## 11 Appendix

### 11.1 Medikamente (23)

#### 11.1.1 NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika werden vorwiegend zur peripheren Schmerzeseitigung eingesetzt

Dazu gehören die Medikamentengruppe der **Salicylate** wie Aspirin (Acetylsalicylsäure) sowie die so genannten konventionellen NSAR wie:

**Arylessigsäurederivate** wie Voltaren (Diclofenac), Indocid (Indometacin), Arthrotec (Diclofenac+Misoprostol), Froben (Flurbiprofen),

**Arylpropionsäurederivate** wie Brufen (Ibuprofen), Apranax (Naproxen),

**Anthranilsäurederivate** wie Ponstan (Mefeminsäure).

Ebenfalls zu den NSAR gehören die selektiven COX-2-Hemmer wie Vioxx (Rofecoxib) und Celebrex (Celecoxib).

#### Wirkmechanismus:

NSAR hemmen die Cyclooxygenase, das Schlüsselenzym der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine verursachen im Organismus eine Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit, zusätzlich sind sie am Ablauf des entzündlichen Geschehens beteiligt und wirken pyrogen (fiebererzeugend).

Es gibt zwei funktional verschiedene Cyclooxygenaseisoenzymformen: COX-1 und COX-2. COX-1 fördert die durch Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation, die Thromboxanbildung und den Schutz der Magenschleimhaut, während COX-2 proinflammatorische Prozesse, die Entstehung von Fieber und die Sensibilisierung für den Schmerz fördert.

Die NSAR-Effekte auf Schmerz und Entzündungen beruhen auf der Hemmung der induzierten COX-2, während die Hauptursache für die NSAR-Toxizität auf der Hemmung der COX-1-vermittelten Prostanoidsynthese in gastrointestinaler Mukosa, Nieren und Blutplättchen beruht.

Die so genannten selektiven COX-2-Hemmer beschränken ihren pharmakologischen Angriff auf die Hemmung des COX-2-Enzyms. Da die COX-1 nicht gehemmt wird, bleibt deren protektive Wirkung auf die Magenschleimhaut unbeeinträchtigt.

#### Unerwünschte Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt:

Aspirin: An der Magenschleimhaut verursacht Acetylsalicylsäure diffuse Blutungen. Durch die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese wird die Schutzwirkung der Prostaglandine auf die Magenschleimhaut aufgehoben. Zusätzlich wird die Thrombozytenaggregation gehemmt, was eine Blutungsneigung bewirkt.

Konventionelle NSAR: Sämtliche unspezifischen Cyclooxygenasehemmer können durch Aufhebung der Schutzwirkung von Prostaglandinen auf die Magenschleimhaut via Prostaglandinbiosynthesehemmung die Magenschleimhaut schädigen und Blutungen auslösen.

COX-2-Hemmer: COX-2-Hemmer können die Ulkusheilung verzögern, da COX-2 bei Patienten mit Magenschädigungen und am Rand von Ulzera vermehrt wird.

### 11.1.2 Plättchenaggregationshemmer

Aspirin (Acetylsalicylsäure), bereits bei den NSAR besprochen, hat ausser seinen antiphlogistischen, antipyretischen und antirheumatischen Wirkungen auch eine hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation. Dabei hemmt ASS mittels seiner Prostaglandinsynthesehemmung Thromboxan A<sub>2</sub> und Prostaglandine, welche für die Thrombozytenaggregation nötig sind.

Aspirin in seiner Funktion als Thrombozytenaggregationshemmer ist induziert bei Zustand nach Myokardinfarkt und zur Verbesserung der cerebralen Durchblutung.

Plavix (Clopidogrel) gehört zu einer neuen Wirkstoffklasse von Thrombozytenaggregationshemmern. Es hemmt irreversibel die ADP-Bindung an den Rezeptor auf der Oberfläche des Blutplättchens, wodurch das bereits aktivierte Plättchen wieder deaktiviert wird; somit wird die Aggregation verhindert.

Unerwünschte Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt: Gastrointestinale Ulzera.

Durch die Thrombozytenaggregationshemmer wird die gerinnungshemmende Wirkung anderer Antikoagulationen verstärkt, was eine erhöhte Blutungsneigung bewirkt.

### 11.1.3 Antikoagulation

Heparine (Heparin) und Cumarine (Marcoumar) hemmen die Blutgerinnung und sind indiziert zur Thromboseprophylaxe, bei eingetretenen Thrombosen, Embolien, zur Myokardinfarktprophylaxe, Cumarine im Speziellen bei Vorhofflimmern und Herzklappenersatz.

Unerwünschte Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt: Bei zu hoher Dosierung kann es zu multiplen Blutungen im Gastrointestinaltrakt kommen, welche wegen der therapeutisch gewünschten Herabsetzung der Gerinnung nicht mehr stillbar sind.

Interaktionen:

Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin wird durch Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure) und andere Cyclooxygenasehemmer wie NSAR erheblich gesteigert!

### 11.1.4 Kortikosteroide

Glukokortikoide wie zum Beispiel Prednison (Decortin) haben eine antiphlogistische und antirheumatische Wirkung und werden bei entzündlichen Krankheiten eingesetzt. Ihr Wirkmechanismus besteht darin, die Synthese von Thromboxanen und Prostaglandinen sowie die Phospholipase A<sub>2</sub> zu hemmen und somit die Bildung von Prostaglandinen und die Freisetzung von Leukotrienen zu verhindern.

Unerwünschte Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt: Zunahme der Säure- und Pepsinproduktion im Magen. Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese wird die Produktion von Schleim als Magenschutzfaktor gehemmt. Dadurch wird die Ulkulentstehung begünstigt. Hinzu kommt, dass die Entzündungsreaktionen unterdrückt werden und somit keine Schmerzen entstehen. Die am meisten gefürchtete

Komplikation der Glukokortikoidtherapie ist die Entstehung und Perforation eines Magenulkus.

## **11.2 Risikoprofile der NSAR-Patienten (aufgeschlüsselt)**

Die 24 NSAR-Patienten hatten folgende Risikoprofile:

1 Risikofaktor:

- 1 Patient NSAR-Einnahme

2 Risikofaktoren:

- 1 Patient NSAR + Kombination NSAR und/oder COX-2,
- 2 Patienten NSAR + Komorbidität

3 Risikofaktoren:

- 1 Patient NSAR + Komorbidität + Status nach Ulkus und/oder GI-Blutung
- 6 Patienten NSAR + Komorbidität + Alter>65

4 Risikofaktoren:

- 1 Patient NSAR + ASS + Komorbidität + Kombination NSAR und/oder COX-2
- 4 Patienten NSAR + OAK + Komorbidität + Alter>65
- 6 Patienten NSAR + Komorbidität + ASS + Alter<65

5 Risikofaktoren:

- 1 Patient NSAR + ASS + Komorbidität + Alter>65 + Kombination NSAR und/oder COX-2
- 1 Patient NSAR + ASS + Steroide + Komorbidität + Alter>65

## 12 Referenzen

1. Friedmann LS, Martin P. The problem of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22(4):717-21.
2. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981;27(2):80-93
3. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. I. Study design and baseline data. *Gastrointest Endosc* 1981;27(2):73-9.
4. Farrell JJ, Friedmann LS. Gastrointestinal bleeding in older people. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29(1):1-36, v.
5. Farrell JJ, Friedmann LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30(2):377-407, viii.
6. Solomon DH, Gurwitz JH. Toxicity of nonsteroidal inflammatory drugs in the elderly: is advanced age a risk factor? *Am J Med* 1997;102(2):207-15
7. Segal WN, Cello JP. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient. *Am J Gastroenterol* 1997;92(1):42-6.
8. Rosen AM. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1999;15(3):511-25
9. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama* 2000;284(10):1247-55.
10. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(11):727-34
11. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Rasz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Acid suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(11):719-26
12. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-8, 2 p following 8.

13. Bombardier C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. *Am J Cardiol* 2002;89(6A):3D-9D.
14. Hawkey CJ. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract res Clin Gastroenterol* 2001;15(5):801-20.
15. Hawkey CJ, Jackson L, Harper SE, Simon TJ, Mortensen E, Lines CR. Review article: the gastrointestinal safety profile of rofecoxib, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(1):1-9.
16. Stover RR. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? Both the CLASS and VIGOR trials support the COX 2 hypothesis. *Bmj* 2002;325(7356):161; discussion.
17. Herold G, *Innere Medizin*. 6. Aufl. Verlag Arzt und Information, Köln (2005)
18. Bundesamt für Statistik, Bevölkerung nach Kantonen 2003, , erhältlich auf: [http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/02/blank/key/raeumliche\\_verteilung/kantone\\_gemeinden.html](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/02/blank/key/raeumliche_verteilung/kantone_gemeinden.html) (zugegriffen am 31.10. 2007)
19. Wallner G, Ciecianski A, Wesolowski M, Sory A, Misiuna P. Treatment of acute upper gastrointestinal bleeding with intravenous omeprazole or ranitidine. *European Journal of Clinical research* 1996;8:235-43.
20. Daneshmand TK, Hawkey CJ, Langmann MJ, Logan RG, Walt RP. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: Randomised double blind controlled trial. *BMJ* 1992;304:143-7.
21. Hawkey GM, Cole AT, McIntyre AS, Long RG, Hawkey CJ. Drug Treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points. *Gut* 2001;49:372-9.
22. Bundesamt für Statistik, Schweizerische Gesundheitsbefragung 2002, erhältlich auf: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/01/keyw.html> (zugegriffen am 31.10. 2007)
23. Küttler T, *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie*. 18. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München (2002)