

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Der Stellenwert der Ösophago-gastro-duodenoskopie
bei asymptomatischen Patienten vor oraler
Antikoagulationstherapie, ACVB-OP
oder Herzklappenersatz**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Kornelia Lindner

aus Neuenkirchen

Würzburg, Februar 2015

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Keller

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Walles

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2015

Die Promovendin ist Ärztin

Für Joachim, Marlis und Annette

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die obere gastrointestinale Blutung	1
1.2	Helicobacter pylori	3
1.2.1	Pathogenese der Helicobacter pylori-Infektion	3
1.2.2	Diagnostik der Helicobacter pylori-Infektion	4
1.2.3	Therapie der Helicobacter pylori-Infektion	6
1.3	Die Auswirkung von NSAR und ASS auf den Gastrointestinaltrakt	8
1.4	Orale Antikoagulation	10
1.5	Erhöhte Inzidenz bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine	11
1.6	Zielsetzung der Arbeit	12
2	Material und Methoden	12
2.1	Patientengut	12
2.2	Untersuchungen im Rahmen der Studie	13
2.2.1	Endoskopische Untersuchungen	13
2.2.2	Nachweis von Helicobacter pylori	13
2.3	Auswertungsmethodik	13
2.4	Definition	17
2.5	Statistik	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Patientenkollektiv	18
3.1.1	Geschlechtsverteilung	19
3.1.2	Altersverteilung	20
3.2	Weitere untersuchte Patientenparameter	21
3.2.1	Indikation zur Durchführung einer diagnostischen ÖGD	21
3.2.2	Begleiterkrankungen	22
3.2.3	Therapie mit NSAR/ASS	23
3.2.4	NSAR/ASS-Therapie und Alter	24
3.2.5	Glukokortikoidtherapie	25
3.2.6	Einnahme von PPI vor Diagnosestellung	26
3.2.7	Nachweis von Helicobacter pylori	27

Inhaltsverzeichnis

3.2.8	Ulkusanamnese	28
3.3	Pathologische Befunde	29
3.3.1	Gesamtheit der pathologischen Befunde	29
3.3.2	Ulkus als Befund	30
3.3.3	Gastritis als Befund	33
3.3.4	Blutungsrelevante Befunde	37
4	Diskussion	40
4.1	Relevanz einzelner Parameter	42
4.1.1	Geschlecht	42
4.1.2	Alter	43
4.1.3	Komorbidität	45
4.1.4	Helicobacter pylori	45
4.1.5	NSAR/ASS und Glukokortikoide	46
4.1.6	Zusammenhang H.-pylori Infektion und NSAR	48
4.1.7	Nutzen-Kosten-Analyse	49
4.2	Abschließende Bewertung	50
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	55
7	Abbildungsverzeichnis	66
8	Tabellenverzeichnis	67
9	Abkürzungsverzeichnis	68
10	Danksagung	
11	Lebenslauf	
12	Anhang	
12.1	Eigene Kongressbeiträge	

1. Einleitung

1.1 Die obere gastrointestinale Blutung

Die obere gastrointestinale Blutung stellt auch heute noch ein lebensgefährliches Krankheitsbild dar. Die jährliche Inzidenz liegt bei 50 auf 100.000 Personen [1, 2, 3, 4]. Trotz weiter entwickelter Blutstillungsverfahren und endoskopischer Techniken sowie verbesserter endoskopischer Gerätschaften liegt die Letalität in Deutschland und den USA auch heute noch zwischen 5 und 10%, in einigen Untersuchungen sogar bei bis zu 30% [4, 5, 6]. Therapie der ersten Wahl ist in den allermeisten Fällen eine endoskopische Intervention. Allerdings ist auch weiterhin nicht sicher geklärt, wann der optimale Zeitpunkt für eine endoskopische Diagnostik oder Intervention ist [7, 8, 9]. Neben technischen Verbesserungen konnten bis heute jedoch auch Fortschritte im Management der klinischen Versorgung von Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung erreicht werden.

Gastrointestinale Blutungen werden in variköse und nicht variköse Blutungen eingeteilt [10]. Die häufigsten Blutungsquellen sind gastroduodenale Ulzera und erosive Schleimhautveränderungen insbesondere im Magen, ösophageale und gastrale Varizen, Mallory-Weiss-Läsionen und Gefäßanomalien [5].

Die Häufigkeit der gastroduodenalen Ulkuskrankheit und der damit verbundenen Blutungsgefahr ist heute insgesamt rückläufig, was sicherlich auch auf die Eradikationstherapie bei *Helicobacter pylori* assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen zurückzuführen ist [11].

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen haben aufgrund der häufig notwendigen gerinnungshemmenden Therapie entweder mit Acetylsalicylsäure oder mit Cumarinderivaten bzw. auch den neuen antikoagulativen Substanzen ein erhöhtes Blutungsrisiko. Es stellt sich daher die Frage, ob eine Ösophago-gastro-duodenoskopie vor Einleitung einer effektiven Antikoagulation eine Risikoreduktion für relevante obere gastrointestinale Blutungen darstellt. Die

gleiche Fragestellung gilt auch für Patienten vor ACVB-Operation oder operativen Herzklappenersatz unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine.

In dieser Arbeit wurde zunächst der Frage nachgegangen, ob eine ÖGD vor effektiver insbesondere oraler Antikoagulation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen relevante Befunde in ausreichender Anzahl ergibt, so dass letztlich eine ÖGD gerechtfertigt ist. Hierfür wurden in einer retrospektiven Untersuchung Patienten vor oraler Antikoagulation, vor ACVB- oder Herzklappenoperation ohne abdominelle Schmerzen mit einer Kontrollgruppe aus Patienten mit unklarer abdomineller Beschwerdesymptomatik ohne Indikation zur effektiven Antikoagulation verglichen. Hierfür wurden zugrunde liegende ÖGD-Befunde und Angaben aus den Krankengeschichten ausgewertet.

1.2 Helicobacter pylori

Bei *Helicobacter pylori* handelt es sich um ein gramnegatives Stäbchenbakterium, welches sich mittels Geißeln bewegt [12]. Erstmals wurde das Bakterium *Helicobacter pylori* 1982 aus Magenbiopsien isoliert. Für die Entdeckung des Zusammenhanges zwischen *Helicobacter pylori* Infektion und der gastroduodenalen Ulkuskrankheit wurde im Jahre 2005 den beiden Australiern Barry Marshall und J. Robin Warren der Nobelpreis für Medizin verliehen [13].

Der Mensch stellt das wichtigste Erregerreservoir da, wobei die Infektion oftmals im Kindesalter erworben wird. Über die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit diesem Organismus infiziert [14]. In Deutschland sind ca. 5% der Kinder und 24% der Erwachsenen durchseucht [(11]. Übertragen wird H.-pylori von Mensch zu Mensch. Dabei ist der genaue Übertragungsweg noch nicht bekannt. Möglich wäre ein oral-oral, gastral-oral oder ein fäkal-orale Übertragungsmechanismus [11, 15].

1.2.1 Pathogenese der Helicobacter pylori-Infektion

Die chronische H.-pylori assoziierte Gastritis verursacht bei den meisten Betroffenen keine Symptome [16]. Die Erkrankung bleibt folglich oft lange unentdeckt. Im Zuge der chronisch-entzündlichen Veränderung der Magenschleimhaut kann es zu einer chronisch-atrophischen Gastritis kommen, auf deren Boden sich dann ein Magen- oder Duodenalulcus entwickeln kann [17]. Darüber hinaus stellt eine chronische Infektion mit *Helicobacter pylori* einen Risikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms und MALT-Lymphoms dar [18].

Helicobacter pylori ist in der Lage durch Sezernierung von Enzymen die gastrale Schleimhaut zu schädigen und eine mukosale Entzündungsreaktion

hervorzurufen. Ausgelöst wird diese Entzündungsreaktion durch das Anheften von H.-pylori an Epithelzellen. Daraufhin folgt die Infiltration der Submukosa durch neutophile Granulozyten, T- und B-Lymphozyten sowie Plasmazellen und Makrophagen [19]. Im Verlauf kommt es zu einer gesteigerten Produktion der Zytokine Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 beta, Interleukin-6 und Interleukin-8 [20, 21]. Letztlich folgt eine Entzündungskaskade, die zu einer Hypergastrinämie führt [22, 23].

H.-pylori ist imstande Harnstoff in Ammoniak und CO_2 zu spalten. Katalysiert wird dieser Vorgang durch das Enzym Urease. Durch diesen Vorgang entsteht ein alkalisches Milieu, durch welches das Überleben von H.-pylori gewährleistet wird [24]. Inzwischen sind 370 Stämme von *Helicobacter pylori* beschrieben. Hiervon ist der *Helicobacter pylori* Stamm I stark pathogen in Bezug auf die gastroduodenale Ulkuserkrankung und die Entstehung eines Magenkarzinoms [25]. Dieser Stamm verfügt über ein vakuolisierendes Zytotoxin (VacA Genprodukt). Dieses Zytotoxin bewirkt die Bildung von Vakuolen in den Epithelzellen, welche sich bis zum Zerplatzen mit Säure füllen und das Gewebe zerstören [26]. Ein weiterer Virulenzfaktor von H.-pylori bildet das Protein CagA, welches sich in einer Gruppe mit ca. 29 Genen auf der so genannten cag-Pathogenitätsinsel befindet. Mit Hilfe eines nadelartigen Fortsatzes gelangt das CagA-Protein vom Bakterium in die Epithelzelle. Hier wird das CagA-Protein phosphoryliert und an einen Rezeptor gebunden wodurch eine Reaktionskette in Gang gesetzt wird die letztlich zur Entzündung der Magenschleimhaut führt [19].

Infektionen mit H. pylori Stämmen, denen die cag-Pathogenitätsinsel fehlt sind weniger häufig mit Folgeerkrankungen wie z.B. der gastroduodenalen Ulkuskrankheit und dem Magenkarzinom assoziiert, als cag-positive Stämme.

1.2.2 Diagnostik der *Helicobacter pylori*-Infektion

Zum Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion stehen nicht-invasive und invasive Testverfahren zur Verfügung.

Nicht-invasive Testverfahren

Das Bakterium *Helicobacter pylori* zeichnet sich durch eine hohe Ureaseaktivität aus. Diese Eigenschaft macht sich der ^{13}C -Harnstoffatemtest zu nutze. Dem Patienten wird oral ^{13}C markierten Harnstoff verabreicht. *H. pylori* spaltet den Harnstoff, dabei entsteht $^{13}\text{CO}_2$ welches über die Lungen abgeatmet und dessen Konzentration mit Hilfe eines Massenspektrometers gemessen wird [27]. Dieser Test besitzt sowohl eine Sensitivität als auch eine Spezifität von 90-95% [11]. Verwendung findet dieser Test vor allem bei der Kontrolle des Therapieerfolges nach erfolgter Eradikationstherapie.

Eine weitere nicht-invasive diagnostische Methode stellt der serologische Nachweis von *Helicobacter pylori* dar. Jedoch kann beim Nachweis von spezifischen IgG- und IgA-Antikörpern keine Aussage darüber getroffen werden ob es sich um eine frühere oder eine gegenwärtige Infektion handelt. Dieses Verfahren ist mit einer Sensitivität und Spezifität von 80-90% dem ^{13}C -Harnstoffatemtest unterlegen [28].

Der Nachweis mittels Stuhlantigentest, auf der Basis monoklonaler Antikörper, ermöglicht dagegen den Nachweis einer aktiven Infektion und besitzt eine Sensitivität und Spezifität von 89-95% [29]. Dieses Testverfahren wird ebenfalls wie der Atemtest bevorzugt zur Therapiekontrolle eingesetzt.

Invasive Testverfahren

Als Goldstandard für den Nachweis einer *Helicobacter*-Besiedelung gilt der histologische Nachweis des Bakteriums.

Hierzu müssen mittels Gastroskopie je zwei Gewebeprobe aus dem Magenantrum und Magenkorpus gewonnen und anschließend histologisch aufgearbeitet werden. Die Histologie besitzt zwar die höchste Sensitivität, erreicht aber keine 100%, da die Probeentnahme vom Untersucher abhängig ist.

Die Besiedelung mit H.- pylori kann fleckförmig sein und somit der Biopsie entgehen [11, 30].

Bei Patienten, die im Rahmen einer Endoskopie eine H. pylori-Diagnostik erhalten, ist die Kombination aus Urease-Schnelltest und Histologie geeignet den Erreger nachzuweisen. Weichen die Ergebnisse dieser beiden Testverfahren voneinander ab, sollte ein weiterer nicht-invasiver Test durchgeführt werden. In jedem Fall sollten für eine zuverlässige H.-pylori Diagnostik zwei positive Testergebnisse vorliegen. Ausnahme bildet ein bestehendes Ulkus duodeni, bei dem bereits ein positives Testergebnis ausreichend ist, um die Indikation zur Therapie zu stellen [11].

Der Urease-Schnelltest mittels Gewebeprobe beruht auf einem Farbumschlag durch die Urease-Aktivität der Gewebeprobe. Ein Farbindikator zeigt die pH-Verschiebung in den alkalischen Bereich in Form einer Rotfärbung an. Die Sensitivität und Spezifität liegt bei 90-95% [11].

1.2.3 Therapie der Helicobacter pylori-Infektion

Gemäß der S3-Leitlinien, der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, kann eine Therapie im Falle einer H.-pylori-Infektion angezeigt sein bei:

- Dyspeptischen Beschwerden, die länger als vier Wochen bestehen
- Asymptomatischer H.-pylori assoziierter Gastritis, wenn eine Langzeittherapie mit NSAR oder ASS vorgesehen ist
- Idiopathischer thrombozytopenischer Purpura
- Morbus Ménétrier
- Lymphozytärer Gastritis mit H. pylori-Nachweis
- Erhöhtem Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms z .B.:
 - Verwandten 1.Grades von Patienten mit Magenkarzinom
 - Pangastritis
 - Korpus dominanter H.-pylori.-Gastritis
 - Patientenwunsch

- Gastralen Adenomen
- Z.n. endoskopischer Mukosaresektion eines Magenfrühkarzinoms

In folgenden Fällen ist eine Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion obligat:

- Peptisches Ulcus ventriculi oder duodeni
- Peptisches Ulcus in der Anamnese
- H.-pylori positives gastrales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ

Wobei beim gastralen Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ im Stadium I die alleinige H.-pylori-Eradikation die Therapie der ersten Wahl mit kurativer Intention darstellt [11].

Die Erstbehandlung einer H.-pylori-Infektion sollte mindestens 7 Tage durchgeführt werden und besteht aus einem Protonenpumpeninhibitor und zwei Antibiotika. In der Triple-Therapie werden die Antibiotika Metronidazol oder Amoxicillin mit Clarithromycin und einem Protonenpumpenhemmer kombiniert.

Als alternative Erstlinientherapie kann eine sequentielle Therapie bestehend aus PPI plus Amoxicillin für 5 Tage gefolgt von PPI plus Clarithromycin plus Imidazolderivat für weitere 5 Tage durchgeführt werden [11].

Therapieform	Protonenpumpenhemmer	Antibiotikum	Antibiotikum
French triple (PCA)	PPI Tag 1-7	Clarithromycin Tag 1-7	Amoxicillin Tag 1-7
Italian triple (PCM)	PPI Tag 1-7	Clarithromycin Tag 1-7	Metronidazol Tag 1-7
Sequenztherapie	PPI Tag 1-5 (6-10)	Amoxicillin Tag 1-5	Clarithromycin Metronidazol Tag 6-10
Vierfachtherapie	PPI Tag 1-7	Clarithromycin Tag 1-7	Metronidazol Amoxicillin Tag 1-7

Tab.1: Eradikationsschemata in Anlehnung an die S-3 Leitlinien

Mit dem ^{13}C -Harnstoff-Atemtest (siehe Diagnostik) kann etwa vier bis sechs Wochen nach Therapieende der Eradikationserfolg überprüft werden.

Als Ursache für einen Misserfolg der Eradikationstherapie kommt neben mangelnder Compliance auch eine Antibiotika-Resistenz in Betracht.

Die jährliche Reinfektionsrate, nach erfolgreicher Eradikationstherapie, ist gering und liegt bei etwa 1% pro Jahr [11].

1.3 Die Auswirkung von NSAR und ASS auf den Gastrointestinaltrakt

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) gehören zu den meist verordneten Medikamenten weltweit, da sie aufgrund der Kombination aus antiphlogistischer, antipyretischer und analgetischer Wirkung gut zur Therapie verschiedenster Erkrankungen geeignet sind [31]. So bilden NSAR z.B. einen zentralen Bestandteil der Schmerztherapie bei degenerativen und entzündlichen Erkrankungen des Skelettsystems. Ferner stellt Acetylsalicylsäure (ASS) aufgrund seiner Fähigkeit zur Thrombozytenaggregationshemmung in schon niedriger Dosierung (30 mg/d) ein wichtiges Medikament in der Therapie der koronaren Herzerkrankung, Thrombose- und Embolieprophylaxe sowie der Prävention zerebraler Durchblutungsstörung dar [32].

Nichtsteroidale Antiphlogistika stellen jedoch selbst einen wesentlichen Morbiditätsfaktor dar. Auf ungefähr jede 3000. NSAR-Therapie kommt eine Komplikation und auf jede 30.000. Behandlung ein Todesfall [33]. Dabei erstreckt sich das Spektrum der NSAR-induzierten Erkrankungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes von der Dyspepsie bis hin zum Ulkus bzw. den ulkusassoziierten Komplikationen.

Die meisten NSAR sind schwache lipidlösliche Säuren. Sie diffundieren durch die Oberflächenmembran der Schleimhautepithelien, dissoziieren hier bei einem neutralen pH-Wert, akkumulieren in den Zellen, schädigen die Zellmembran und entkoppeln die mitochondriale oxidative Phosphorylierung. Andererseits führen NSAR durch eine systemische Hemmung der Cyclooxygenase, dem Schlüsselenzym der Prostaglandinsäurebiosynthese zu

einer Schleimhautschädigung [34, 35, 36, 37].

Für die Entwicklung gastroduodener Schleimhautdefekte scheinen systemische Effekte ausschlaggebend zu sein. Entscheidend ist hier vor allem die verminderte Synthese mukosaler Prostaglandine [35, 38, 39]. Durch den hemmenden Effekt der nichtsteroidalen Antirheumatika auf die Cyclooxygenase (COX) kann Arachidonsäure nicht in Prostaglandin umgewandelt werden. Bislang wurden zwei Isoenzyme, COX-1 und COX-2, mit unterschiedlicher Funktion nachgewiesen. Die COX-1 wird in verschiedenen Geweben in unterschiedlicher Ausprägung exprimiert und reguliert physiologische Vorgänge wie die Nierenfunktion, Thrombozytenaggregation und den Schutz der Magenschleimhaut. Wohingegen die COX-2 vor allem durch Entzündungsprozesse induziert wird [40].

Endoskopisch können innerhalb von einigen Stunden Hämorrhagien und Erosionen erkennbar sein. Diese heilen in der Hälfte der Fälle innerhalb von 2-3 Wochen spontan ab. Bei einem Teil der Patienten ist jedoch die Entwicklung einzelner oder multipler Ulzerationen zu beobachten [41].

Häufig ist der Verlauf von NSAR-induzierten Ulzerationen lange asymptomatisch. Entdeckt werden sie oftmals erst durch Komplikationen wie Blutung oder Perforation [42, 43]. Jedoch wird das Risiko für Gastropathien und deren Komplikationen nicht durch NSAR alleine bestimmt. Eine weitere Rolle spielen auch höheres Lebensalter, bestehende Komorbidität, Komedikation mit Glukokortikoiden und Ulzera in der Anamnese [44, 45, 46]. Häufig findet man bei älteren Patienten ein Zusammentreffen von NSAR-Exposition und *Helicobacter pylori* induzierter Gastritis [42].

1996 konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass 8% aller *Ulcera ventriculi* auf die Einnahme von NSAR zurückzuführen sind. Beim *Ulcus duodeni* bestand in 30% der Fälle eine NSAR-Medikation, jedoch wurde hier in

99% der Fälle *Helicobacter pylori* nachgewiesen [47].

Es gibt verschiedene Ansätze, den Nebenwirkungen von NSAR vorzubeugen. Diese bestehen zum Einen in der Optimierung der gastrointestinalen Verträglichkeit der NSAR und zum anderen darin, die Schleimhautprotektion durch Medikamente zu unterstützen. Zu nennen sind hier die Protonenpumpeninhibitoren.

1.4 Orale Antikoagulation

Zur Prävention thromboembolischer Ereignissen wird bei Patienten mit chronischem oder rezidivierendem Vorhofflimmern, nach mechanischem Herzklappenersatz, tiefer Becken- oder Bein thrombose sowie bei Lungenarterienembolie eine orale Antikoagulationstherapie durchgeführt [48].

In Deutschland wird heute noch vor allem Phenprocoumon eingesetzt. Bei diesem Cumarinderivat handelt es sich um einen Vitamin-K Antagonisten. Durch die Hemmung von Vitamin K unterbleibt die postribosomale Modifikation der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein M und der Inhibitoren Protein C und Protein S. Das Wirkprinzip von Phenprocoumon beruht auf der Hemmung der Epoxidreduktase, wodurch die Carboxylierung der Glutaminsäurereste der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unterbleibt [49].

Die Therapie mit Phenprocoumon birgt Risiken, so z.B. für Blutungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes, die besonders schwer verlaufen können [50, 51, 52].

Eine niederländische Analyse umfasste 6814 Patienten, die mit Cumarinderivaten behandelt wurden. In 1003 Fällen zeigten sich Blutungskomplikationen, dabei handelte es sich in 162 Fällen um gravierende Blutungen. Ferner wurde beobachtet, dass mit steigendem Alter das Blutungsrisiko stieg: 32% Erhöhung für alle Blutungen, 46% Erhöhung für starke Blutungen [53]. Auf Grund der Häufigkeit und Schwere der Blutungen erfordert der Einsatz von antikoagulatorisch wirksamen Medikamenten eine Nutzen- Risikoabwägung [54].

1.5 Erhöhte Inzidenz bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine

Im Jahre 2012 wurden in Deutschland ca. 55.000 Bypass-Operationen durchgeführt [55]. Dieser Eingriff wird in den meisten Fällen am kardioplegischen Herzen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Für den Zeitraum der Operation wird eine Heparinisierung des Blutes durchgeführt, um thromboembolische Ereignissen zu vermeiden. Dabei wird die partielle Thromboplastinzeit auf ein mehrfaches der Norm verlängert wodurch ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Treten nach einer operativen Revaskularisation Blutungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes auf so sind diese schwer zu diagnostizieren und verlaufen häufig letal [56].

Konermann et al. untersuchten in ihrer Studie Patienten, die sich einer Operation am Herzen unterzogen. Diese Patienten waren asymptomatisch hinsichtlich einer Erkrankung im Bereich des Gastrointestinaltraktes. Bei 47,1% der Patienten fanden sich endoskopisch relevante Veränderungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes. Da die Inzidenz für Veränderungen im oberen Verdauungstrakt 54-mal höher war als in der Normalbevölkerung, befürworteten Konermann et al. die Durchführung einer endoskopische Untersuchung vor einer Herzoperation, da sich durch Kenntnis blutungsrelevanter Befunde im oberen Verdauungstrakt die Inzidenz und die Sterblichkeitsrate senken lassen würden [57].

1.6. Zielsetzung der Arbeit

An der Medizinischen Klinik II (Klinik für Kardiologie) und der Gefäßchirurgie des Mathias Spitals in Rheine wird bei Patienten vor oraler Antikoagulation, Aorto-Coronarer–Venens-Bypass-Operation (ACVB-OP) oder Herzklappenersatz routinemäßig eine Ösophago-gastro-duodenoskopie (ÖGD) durchgeführt. Für die Durchführung der ÖGD ist dabei nicht entscheidend, ob der Patient symptomatisch ist hinsichtlich einer Erkrankung im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob eine ÖGD vor effektiver insbesondere oraler Antikoagulation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen relevante Befunde in ausreichender Anzahl ergibt, so dass letztlich eine ÖGD gerechtfertigt ist. Hierfür wurden in einer retrospektiven Untersuchung Patienten vor oraler Antikoagulation, vor ACVB- oder Herzklappenoperation ohne abdominelle Schmerzen mit einer Kontrollgruppe aus Patienten mit unklarer abdomineller Beschwerdesymptomatik ohne Indikation zur effektiven Antikoagulation verglichen. Zu diesem Zweck wurden zugrunde liegende ÖGD-Befunde und Angaben aus den Krankengeschichten ausgewertet.

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut

Die Untersuchung ist eine retrospektive single-center Kohortenanalyse. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die in dem Zeitraum Januar 2005 bis Dezember 2006, eine Ösophago-gastro-duodenoskopie in der Medizinischen Klinik I des Mathias Spitals in Rheine, erhielten.

2.2 Untersuchungen im Rahmen der Studie**2.2.1 Endoskopische Untersuchung**

Bei allen Patienten des Gesamtkollektivs wurde eine Ösophago-gastro-duodenoskopie durchgeführt. Endoskopisch tätig war hierbei ein erfahrenes und konstantes Team aus 4 Ärzten der Medizinischen Klinik I des Mathias Spitals in Rheine. Die Befunde wurden digital dokumentiert. Dabei wurde ein Ulkus als umschriebener Defekt der Magen- bzw. der Duodenalwand, über die Mukosa hinausgehend, definiert. Die endoskopische Einteilung der chronischen Gastritis erfolgte gemäß der Sydney-Klassifikation:

- Erythem und/oder Exsudation
- Flache Erosionen
- Polypoide Erosionen
- Atrophie (Schleimhautfalten abgeflacht, durchscheinende Venen)
- Hämorrhagien
- Reflux (Galle in den Magen)
- Riesenfalten

2.2.2 Nachweis von Helicobacter pylori

Der Nachweis von Helicobacter pylori erfolgte histologisch und/oder mittels Urease-Schnelltest. Für die histologische Untersuchung wurden je 2 Antrum- und 2 Korpusbiopsien entnommen und anschließend durch den Pathologen mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt und ausgewertet. Als Urease-Schnelltest wurde der HUT® der Firma Astra-Zeneca verwendet mit letzter Ablesung nach 24 Stunden.

2.3 Auswertungsmethodik

Mittels elektronischer Datenverarbeitung konnten die Patienten, die eine Ösophago-gastro-duodenoskopie in den Jahren 2005 und 2006 erhalten hatten, ermittelt werden.

Für unsere Analyse teilten wir die so ermittelten Patienten in zwei Gruppen ein. Gruppe A umfasste Patienten ohne gastrointestinale Symptome. Bei diesem Kollektiv handelte es sich um Patienten der Kardiologie und der Gefäßchirurgie, die eine ÖGD vor oraler Antikoagulation, ACVB-Operation oder mechanischem Herzklappenersatz erhielten. 698 Patienten konnten dieser Gruppe zugeordnet werden.

Bei 2779 Patienten bestanden Symptome hinsichtlich einer Erkrankung im oberen Gastrointestinaltrakt. Diese Patienten wurden Gruppe B zugeordnet welche das Kontrollkollektiv darstellt. Gruppe B setzt sich dabei aus Patienten der Medizinischen Klinik I (Gastroenterologie, Hämatonkologie), Medizinische Klinik III (Diabetologie/Geriatrie), Patienten der chirurgischen Kliniken sowie Patienten der Pädiatrie zusammen.

Mittels eines, zu diesem Zweck entwickelten Dokumentationsblattes, wurden die Krankenakten der Patienten durchgesehen, ausgewertet und die relevanten Daten erfasst [Tab. 2].

Tab.2: Dokumentenblatt

Faktor	Wert
Alter	In Jahren
Geschlecht	1= weiblich, 2= männlich
Fachabteilung	1= Kardiologie 2= Gefäßchirurgie 3=Gastroenterologie/Hämatookologie 4= Geriatrie 5= Pädiatrie
NSAR/ASS-Einnahme	1= ja, 2= nein
Glukokortikoid-Therapie	1= ja, 2= nein
PPI vor ÖGD	1= ja, 2= nein
Anzahl der Begleiterkrankungen	Freitext
Ulkusanamnese	1=ja, 2= nein
Indikation zur ÖGD	<p>1. Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oberbauch-und epigastrische Schmerzen - Übelkeit und. Erbrechen - Aufstoßen - Dysphagie - Retrosternales Brennen - Ingestion von Fremdkörpern - Hämatemesis <p>2. Orale Antikoagulation auf Grund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern - vor ACVB-OP - Mechanischem Klappenersatz - Lungenarterienembolie - Becken-/Beinthrombose - pAVK - arterielle Embolie
Zeitpunkt der Untersuchung	Tag, Monat und Jahr

Tab.2: Dokumentenblatt

Faktor	Wert
Endoskopisch-makroskopischer Befund	0= Normalbefund 1= Ulcus: a) Ulcus ventriculi b) Ulcus duodeni 2= Gastritis: a) erosive Gastritis b) hämorrhagische Gastritis c) floride Gastritis d) chronische Gastritis 3= Sonstiges (Freitext)
Urease-Schnelltest	0= nicht erfolgt, 1= pos., 2= neg.
Histologie	0= nicht erfolgt 1= Ulkus mit H.-pylori-Nachweis 2= Ulkus ohne H.-pylori-Nachweis 3= floride Gastritis 4= chron. Gastritis - Typ-A Gastritis - Typ-B Gastritis - Typ-C Gastritis 5= Sonstiges (Freitext)

2.4 Definitionen

Patienten, bei denen mittels Urease-Schnelltest und/oder histologischer Gewebeuntersuchung der Nachweis von *Helicobacter pylori* erfolgte, wurden als H.-pylori infizierte Patienten erfasst.

Bei negativem Nachweistest von *Helicobacter pylori* wurden die Patienten als nicht mit H.-pylori infiziert definiert. Als Urease-Schnelltest diente der HUT® der Firma Astra-Zeneca.

Die histologische Begutachtung erfolgte durch Dr. med. Käpernick, Institut für Pathologie in Rheine, nach Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

Als NSAR-Einnahme wurde die Einnahme jeglicher NSAR inklusive 100 mg Acetylsalicylsäure definiert.

Patienten ohne Nachweis von *Helicobacter pylori* und ohne NSAR-Medikation wurden als Patienten ohne H.-pylori- Infektion und ohne NSAR-Einnahme definiert.

Erhielt ein Patient mehrere Ösophago-gastro-duodenoskopien während eines stationären Aufenthaltes bei gleicher Grunderkrankung, so ging nur die Erstuntersuchung in die Gesamtstatistik ein.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der erfassten Daten erfolgte mittels des Datenverarbeitungsprogrammes Excel 2007 der Firma Microsoft.

Primär wurde eine deskriptive statistische Auswertung erstellt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Balkendiagrammen.

Wenn Unabhängigkeit oder Abhängigkeit von dichotomen Variablen bewiesen oder widerlegt werden sollte, wurde der Chi-Quadrat-Test (Vierfeldertafel) eingesetzt. Eine signifikante Abweichung von einer erwarteten Abhängigkeit zweier Variablen wurde angenommen, wenn $p \leq 0,05$ war und eine hochsignifikante Abweichung für $p < 0,001$.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv dieser Studie umfasste 3477 Patienten. Dieses Kollektiv unterteilten wir in die Gruppen A und B.

Gruppe A wurden 698 Patienten zugeordnet. Diese waren asymptomatisch hinsichtlich einer Erkrankung im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes. Bei diesem Kollektiv handelte es sich um Patienten der Kardiologie (n=659) und der Gefäßchirurgie (n=39). Die Indikation zur ÖGD bestand im Ausschluss blutungsrelevanter Befunde vor oraler Antikoagulation, operativer Myokardrevaskularisation oder mechanischem Herzklappenersatz.

Gruppe B (Kontrollkollektiv) bestand aus symptomatischen Patienten in Bezug auf eine Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes und umfasste 2779 Patienten.

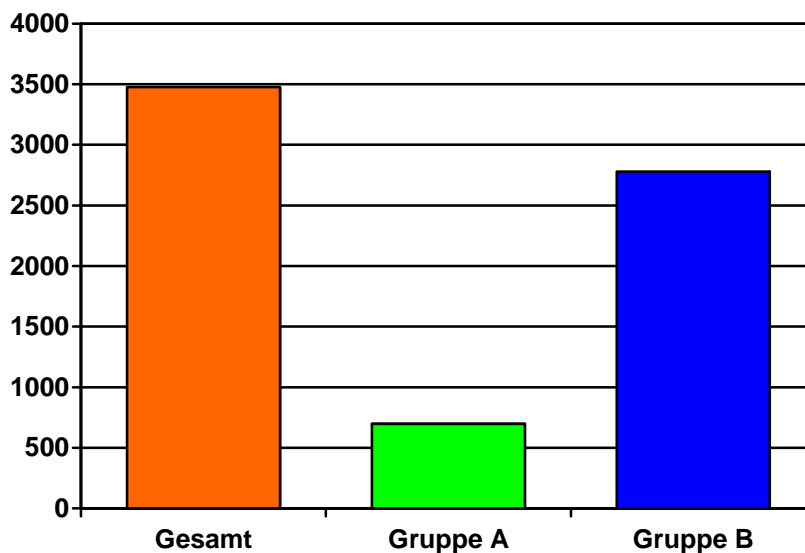


Abbildung 1: Verteilung von asymptomatischen-und symptomatischen Pat.

3.1.1 Geschlechtsverteilung

1872 (53,8%) Männer und 1605 (46,2%) Frauen. Hierbei handelte es sich um ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis mit 1,2:1 (m:w). Innerhalb der Gruppen A und B zeigte sich ebenfalls eine ausgewogene Geschlechtsverteilung: Gruppe A 1,6:1(m:w) und Gruppe B 1,1:1 (m:w).

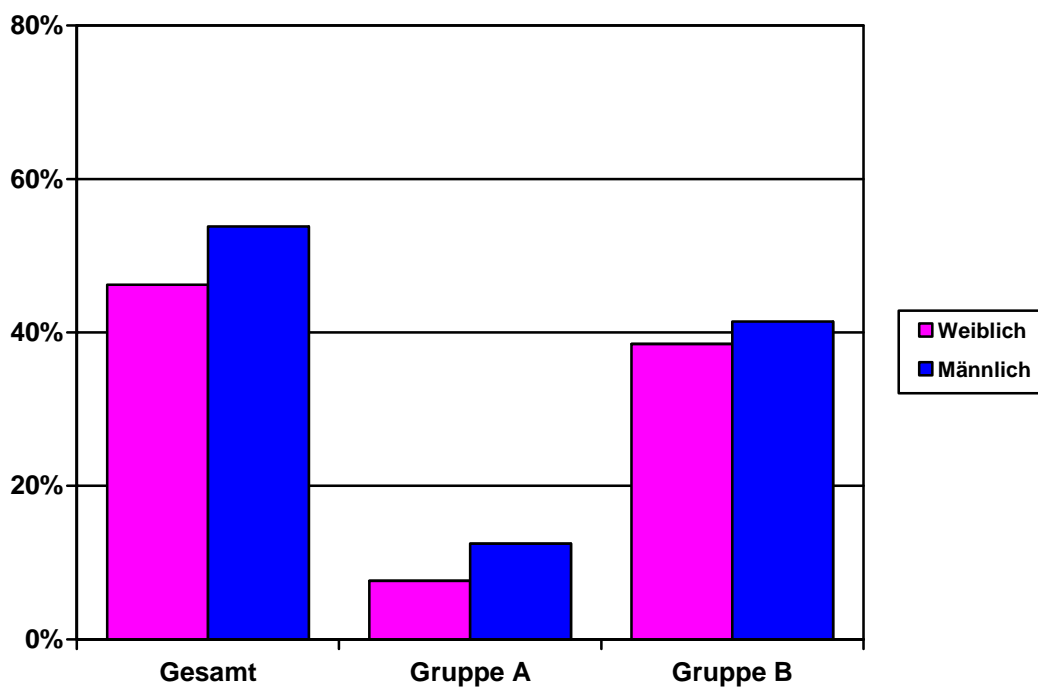


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung

3.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter lag in Gruppe A bei 68,5 Jahren, wobei die Spannweite 67 Jahre betrug. Der jüngste Patient war 22 und der älteste 89 Jahre alt. Der Altersgipfel lag in dieser Gruppe zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Hier fanden sich insgesamt 476 Patienten (68,2%). Die Gruppe der Patienten zwischen dem 4. und 5. Lebensjahrzehnt sowie die Gruppe der über 80-Jährigen waren etwa gleich groß. Patienten zwischen dem 20.sten und 30.sten Lebensalter stellten mit 2,14% eine Minderheit dar.

In Gruppe B lag das Durchschnittsalter mit 58 Jahren 10,5 Jahre unter dem Durchschnittsalter von Gruppe A. Hier betrug die Spannweite 97,6 Jahren, wobei der jüngste Patient 4 Monate und der älteste Patient 98 Jahre alt war. Der größte Anteil der Patienten befand sich auch in dieser Gruppe zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt, fiel jedoch um 20% kleiner aus als in Gruppe A. Es fanden sich hier 1303 Patienten (46,9%). Die zweitstärkste Gruppe stellten Patienten zwischen dem 40.sten und 50.sten Lebensjahr dar. Die Gruppe der über 80-Jährigen war annähernd so groß wie die Gruppe der Patienten im 2. und 3. Dezennium.

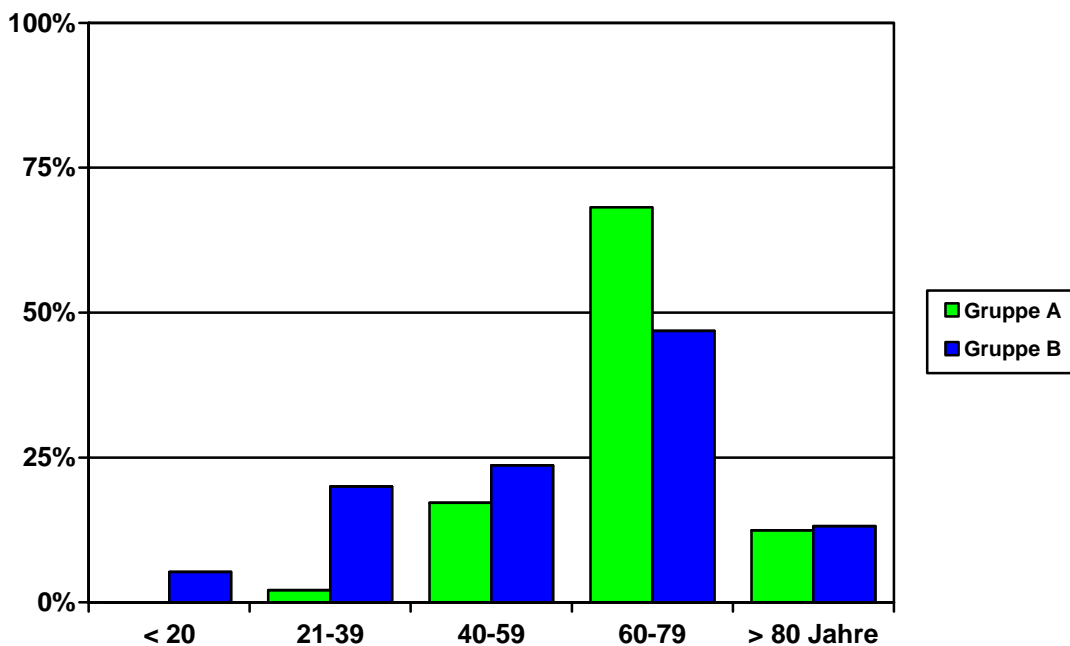


Abbildung 3: Altersverteilung

3.2 Weitere untersuchte Patientenparameter

3.2.1 Indikation zur Durchführung einer diagnostischen ÖGD

Bei dem Patientenkollektiv von Gruppe A handelte es sich bei 94,4% (n=659) um asymptomatische Patienten der kardiologischen Abteilung. Eine ÖGD erfolgte bei allen Patienten zum Ausschluss blutungsrelevanter Befunde vor oraler Antikoagulation, ACVB-OP oder mechanischem Herzklappenersatz.

396 Patienten (56,7%) erhielten eine ÖGD auf Grund einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Bei Lungenarterienembolie wurde eine ÖGD bei 114 (16,3%) der Untersuchten durchgeführt. Vor einer ACVB-OP erfolgte die endoskopische Diagnostik in 122 (18,5%) Fällen. 66 (9,5%) Patienten waren vorgesehen für einen Klappenersatz.

39 Patienten (5,6%) stammten aus der Gefäßchirurgie. Hier war eine OAK bei tiefer Becken-Bein thrombose oder auf Grund von peripheren Bypässen oder deren Verschluss vorgesehen.

3.2.2 Begleiterkrankungen

Der überwiegende Anteil des Patientenkollektivs von Gruppe A zeichnete sich dadurch aus, dass neben einer Erkrankung im GI-Trakt 2 und mehr Begleiterkrankungen bestanden. Von den 698 untersuchten Patienten hatten nur 116 (16,6%) keine Nebenerkrankungen. Bei 398 (57%) der Patienten waren 2 und mehr Komorbiditäten vorhanden.

Im Kontrollkollektiv fanden sich 1445 (52%) Patienten ohne Begleiterkrankungen. 253 Patienten (9,1%) wiesen auch in dieser Gruppe 2 und mehr Nebendiagnosen auf.

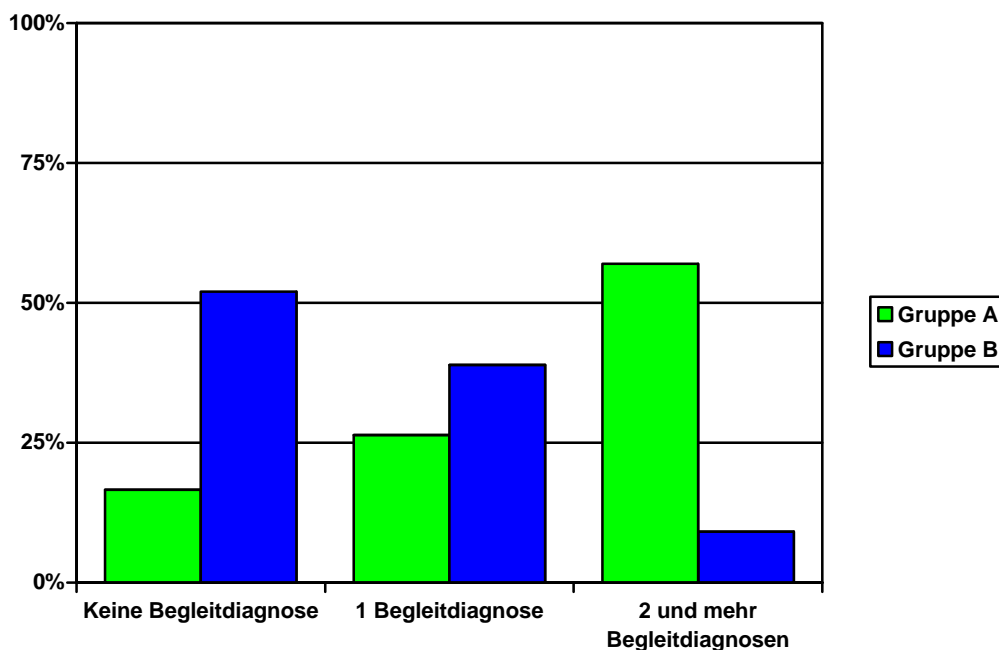


Abbildung 4: Anzahl der Begleiterkrankungen

Es ergab sich in Gruppe A eine sehr signifikante Häufung von 2 und mehr Nebenerkrankungen, neben einer Erkrankung im Bereich des GI-Traktes ($p < 0,001$).

3.2.3 Therapie mit NSAR/ASS

In der vorliegenden Arbeit nahmen 225 Patienten der Gruppe A regelmäßig NSAR/ASS ein. Das entspricht 32,2% des Gesamtkollektivs von Gruppe A. Im Kontrollkollektiv lag die NSAR/ASS-Einnahme lediglich bei 10,8%.

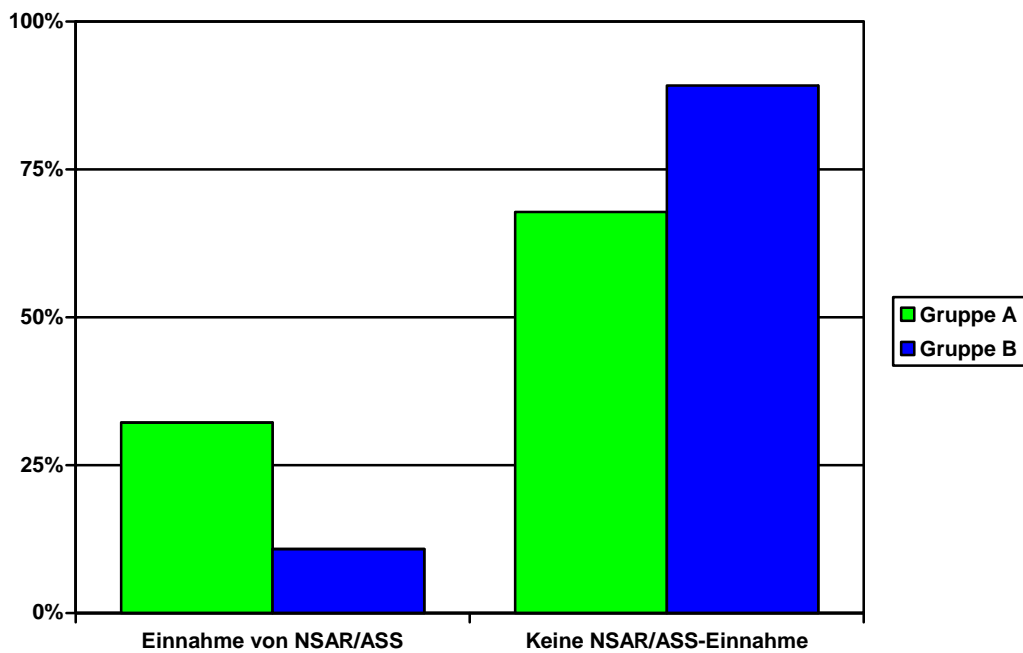


Abbildung 5: Häufigkeit der NSAR/ASS-Einnahmen

Wie das zu Grunde liegende Patientengut vermuten ließ, ergab die statistische Analyse ein hochsignifikant vermehrtes Vorkommen von NSAR/ASS Benutzern in Gruppe A ($p < 0,001$).

3.2.4 NASR/ASS-Therapie und Alter

In Gruppe A nahmen 225 Patienten (32,2% v. 698) regelmäßig NSAR/ASS ein. Wir unterteilten diese Patienten in Altersgruppen. Dabei zeigte sich, dass die Häufigkeit der NSAR/ASS-Therapie im Alter von 60 bis 79 Jahre mit 18,9% am höchsten war.

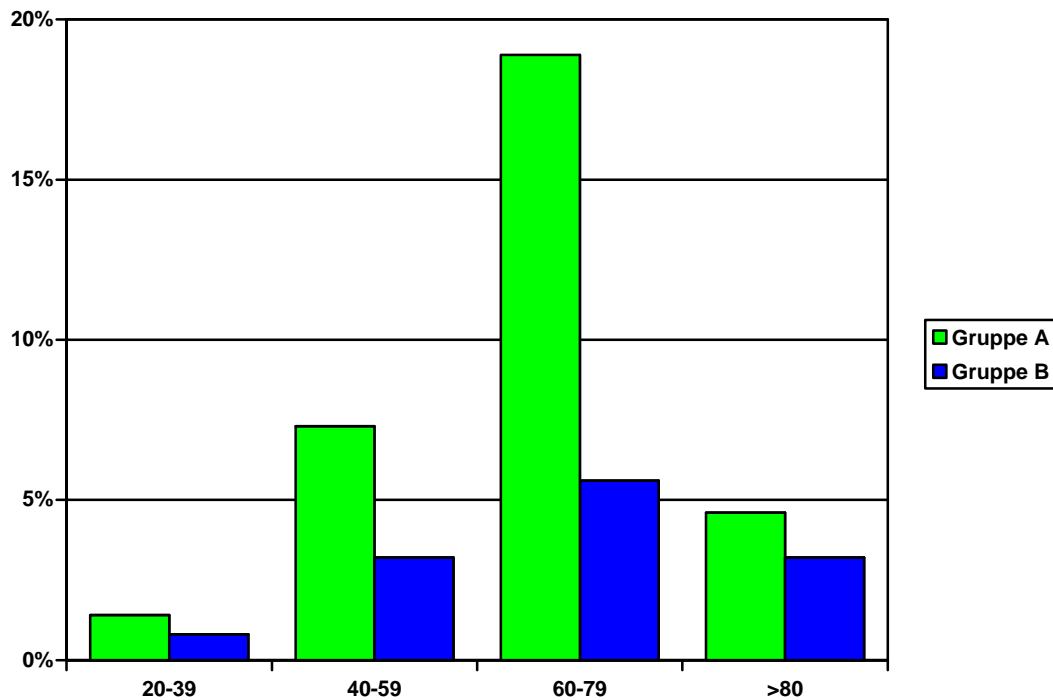


Abbildung 6: NSAR/ASS-Therapie und Alter

3.2.5 Glukokortikoidtherapie

42 Patienten (6%) der Gruppe A erhielten eine Therapie mit Glukokortikoiden.

Simultan bestand bei 19 Patienten (2,7%) eine Therapie mit NSAR/ASS.

In Gruppe B konnte bei 209 Patienten eine Glukokortikoidtherapie bestimmt werden. Dies entspricht einem Anteil von 7,5%. Eine gleichzeitige Einnahme von NSAR/ASS fand sich bei 81 Patienten (2,9%).

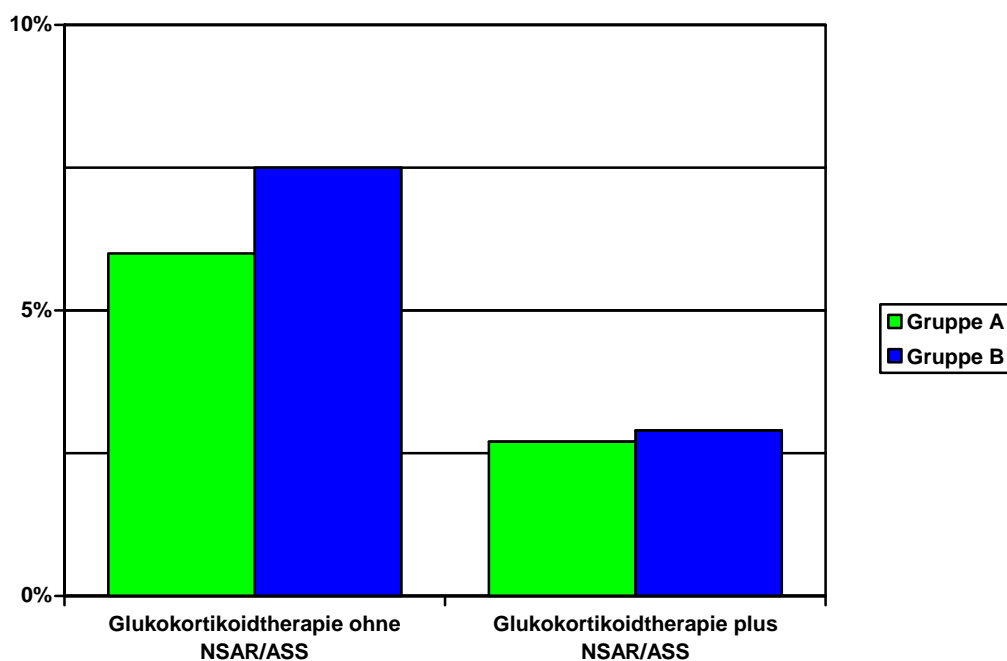


Abbildung 7: Häufigkeit einer Glukokortikoidtherapie

In keiner der untersuchten Gruppe ergab sich ein signifikant gehäuftes Vorkommen einer Therapie mit Glukokortikoiden oder einer Kombination aus Glukokortikoid- und NSAR/ASS-Therapie.

3.2.6 Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren vor Diagnosestellung

Wir untersuchten das Patientenkollektiv auch im Hinblick auf die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) vor Diagnosestellung.

Von 693 (99,3%) Patienten der Gruppe A lag die Information über eine PPI-Medikation vor. 30 Patienten (4,3%) wurden vor Diagnosestellung mit PPI behandelt gegenüber 663 (95%) ohne bestehende PPI - Medikation vor ÖGD.

In Gruppe B lag bei 2451 (88,2%) die Information über eine PPI Therapie vor. 255 (9,2%) gaben eine bestehende PPI-Medikation vor Diagnosestellung an. Keine PPI Therapie vor ÖGD gaben 2196 (79%) Patienten an.

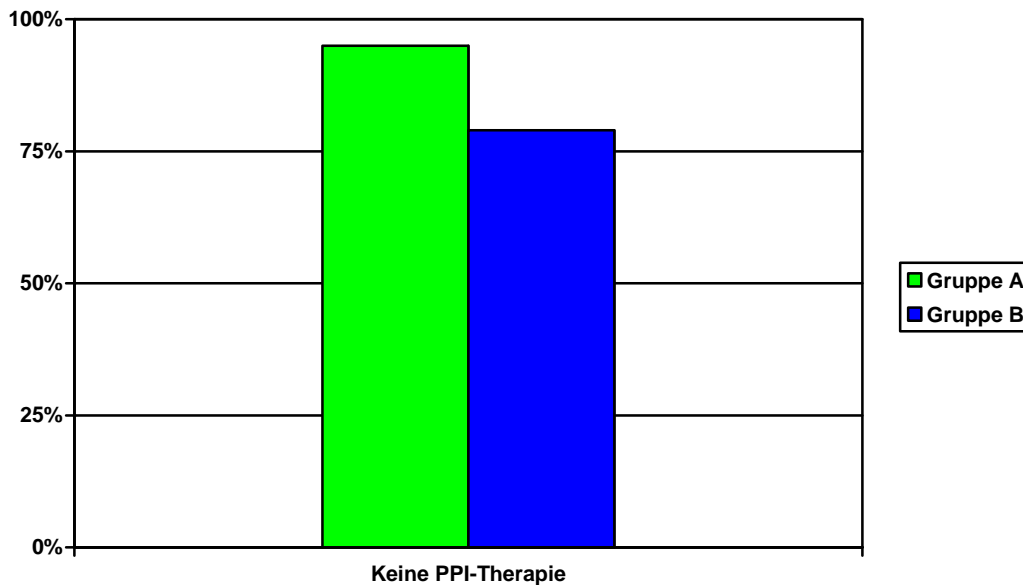


Abbildung 8: Patienten ohne PPI-Medikation vor ÖGD

3.2.7 Nachweis von *Helicobacter pylori*

Insgesamt wurde in Gruppe A bei 651 der Untersuchten (93,3%) unmittelbar eine Diagnostik auf *Helicobacter pylori* durchgeführt. Bei 328 Patienten (47%) ergab sich ein H.-pylori Nachweis. Im Kontrollkollektiv erfolgte bei 2130 Patienten (76,6%) die Bestimmung des Bakteriums. Ein positiver H.-pylori Status ergab sich bei 842 Patienten (30,3%).

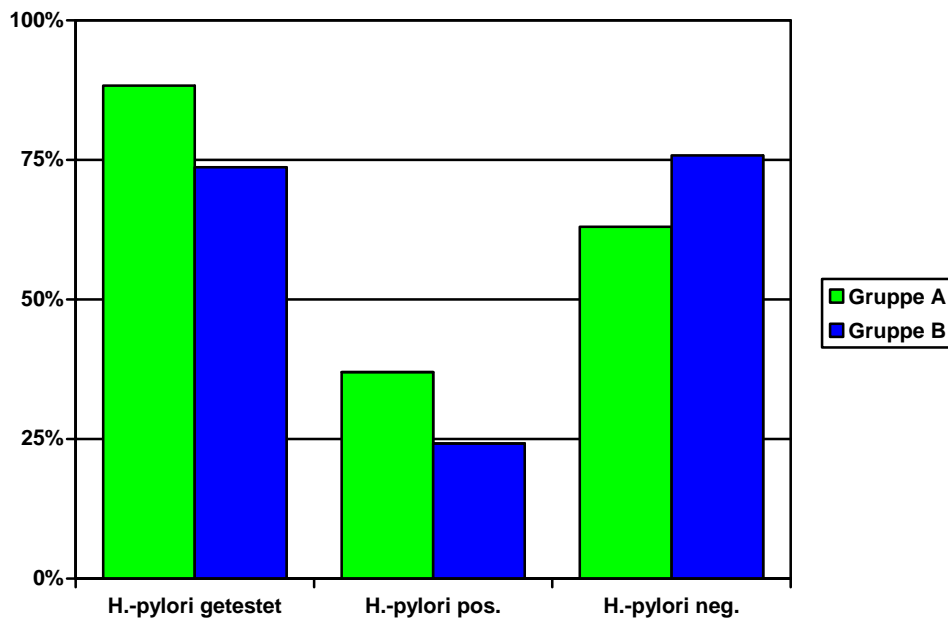


Abbildung 9: Histologischer Nachweis von *Helicobacter pylori*

Die weitere Auswertung ergab, dass in Gruppe A signifikant häufiger eine Diagnostik auf *Helicobacter pylori* erfolgte als in Gruppe B. Infolge dessen ergab sich für Gruppe A eine hochsignifikante Häufung an *Helicobacter pylori*-Infizierten.

3.2.8 Ulkusanamnese

Beide Gruppen wurden auf eine frühere Ulkuserkrankung untersucht. In Gruppe A gaben 17 Patienten (2,4%) an, schon einmal an einem Ulkus erkrankt gewesen zu sein. Bei 142 Patienten (5,1%) ergab sich in dem Kontrollkollektiv eine positive Ulkusanamnese.

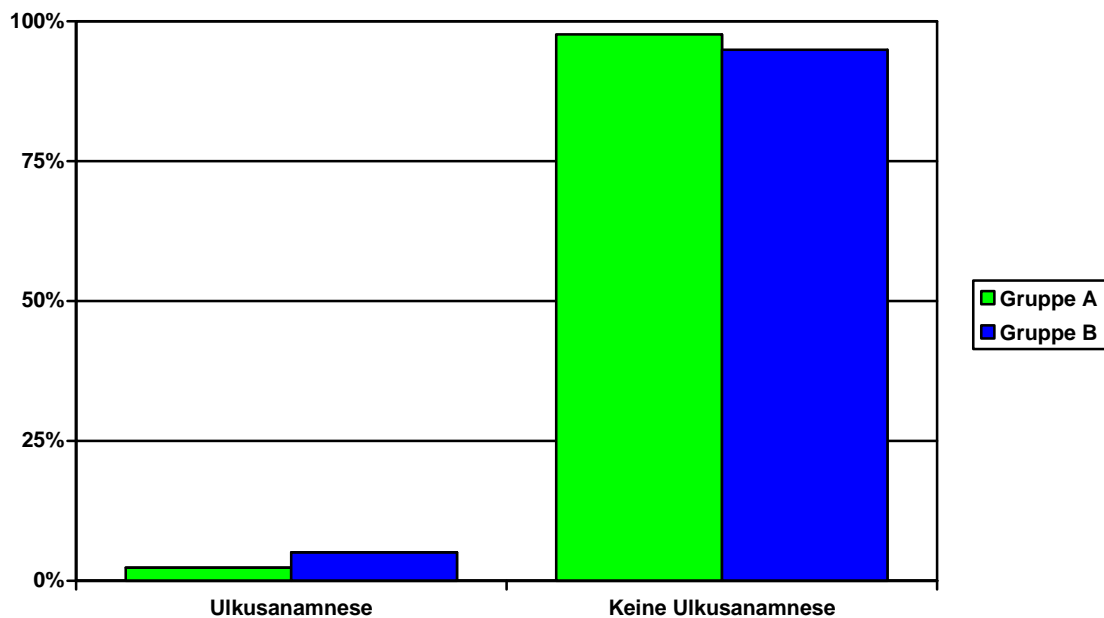


Abbildung 10: Anzahl der Pat. mit einer Ulkusanamnese

Prozentual ergab sich eine mehr als doppelt so häufige Ulkusanamnese in dem Kontrollkollektiv, welche sich in der statistischen Analyse in einer sehr hohen Signifikanz äußerte ($p < 0.002$).

Die geringe Fallzahl in Gruppe A führt jedoch zu einer kritischen Bewertung dieser Analyse.

3.3 Pathologische Befunde

Im Folgenden werden die pathologischen Befunde graphisch dargestellt und ausgewertet

3.3.1 Gesamtheit der pathologischen Befunde

Die folgende Auswertung wurde im Hinblick auf pathologische Befunde vorgenommen. Berücksichtigt wurden dabei Gastritiden, Ulzera, Ösophagusvarizen, Ösophagitiden, Mallory-Weiss-Läsionen, Angiodysplasien und Malignome.

In Gruppe A (n=698) fand sich in 121 Fällen (17,3%) ein Ulkus. Bei 495 (70,9%) Patienten konnte eine Gastritis als Befund erhoben werden. In 5 Fällen wurden Ösophagusvarizen festgestellt. Bei weiteren 5 Patienten fand sich eine Ösophagitis. Ein Malignom wurde bei 6 Pat. diagnostiziert. 66 Patienten (9,5%) wiesen keinen pathologischen Befund auf. In der Summe ergab sich somit in Gruppe A ein pathologischer Befund bei 632 Patienten (90,5%).

489-mal (17,6%) konnte in dem Kontrollkollektiv (n=2779) ein Ulkus festgestellt werden. 1559 (56%) wurde eine Gastritis als Befund erhoben. In 24 Fällen erfolgte die Diagnose einer Mallory-Weiss-Läsion, die bei Gruppe A nicht vorkam. Ösophagusvarizen kamen in 50 Fällen vor, eine Ösophagitis bei 69 Patienten. Ferner erfolgte in 15 Fällen der Nachweis von Angiodysplasien, welche in Gruppe A ebenfalls nicht vorkamen. Eine tumoröse Raumforderung wurde bei 79 Patienten (2,8%) festgestellt. In 494 Fällen (17,8%) wurde kein pathologischer Befund im Sinne der oben angegebenen Definition erhoben. In der Gesamtheit ergab sich in dieser Gruppe ein pathologischer Befund bei 2285 Patienten (82,2%).

3.3.2 Ulkus als Befund

In Gruppe A konnte ein Ulkus bei 121(17,3%) von 698 Patienten diagnostiziert werden.

In Gruppe B kam ein Ulkus bei 489 von 2779 Patienten (17,6%) zur Darstellung.

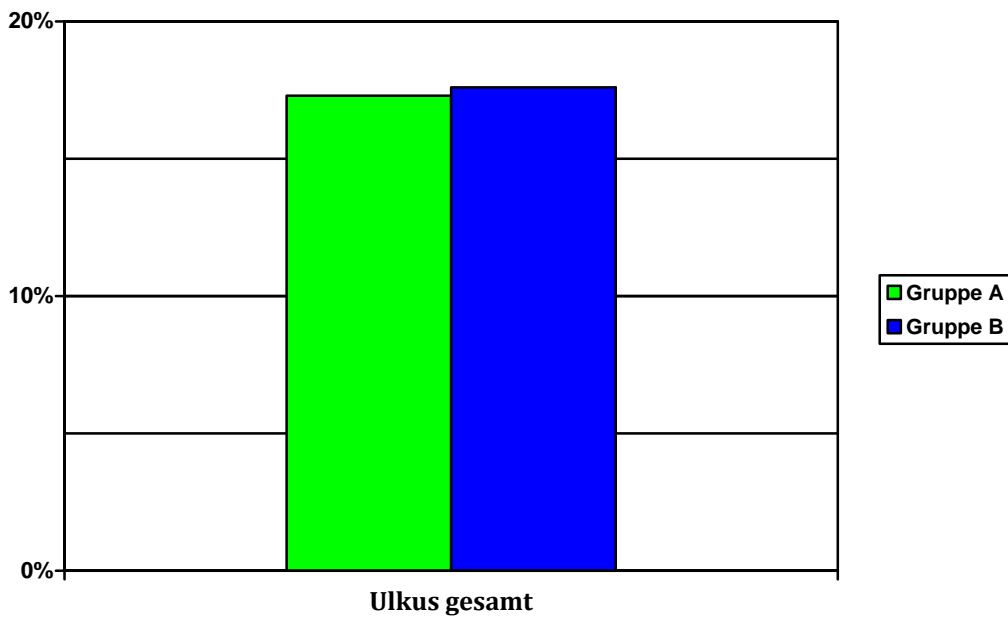


Abbildung 11: Verteilung der Ulzera in den Gruppen

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens eines Ulkus als allgemeinen Befund in einer der beiden Gruppen.

Ulcus ventriculi

Im Weiteren wurden die Ulzera nach ihrer Lokalisation und Ätiologie untersucht. In Gruppe A wurde in 72 Fällen (10,3%) ein gastrales Ulkus diagnostiziert. Bei 25 Patienten (3,6%) ergab sich für das gastrale Ulkus ein H.-pylori Nachweis. In 16 Fällen (2,3%) bestand eine NSAR/ASS Medikation, dabei war H.-pylori nicht nachweisbar. Eine H.-pylori Infektion und gleichzeitige Einnahme von NSAR/ASS bestand bei 9 (1,3%) Patienten. 22-mal (3,2%) war weder H.-pylori nachweisbar noch bestand eine Therapie mit NSAR/ASS.

Die Diagnose eines gastralen Ulkus konnte in Gruppe B 363-mal (13,1%) diagnostiziert werden. Der Nachweis einer H.-pylori Infektion wurde 75-mal (2,7%) festgestellt. 43 (1,5%) Patienten hatten ein Ulkus unter NSAR/ASS Therapie und es ergab sich kein Nachweis für Helicobacter pylori. Die Kombination von NSAR/ASS Einnahme und einer Infektion mit H.-pylori war beim gastralen Ulkus in Gruppe B 8-mal (0,3%) nachweisbar und bei 237 Patienten (8,5%) konnte weder ein positiver H.-pylori Status noch eine Arzneimitteltherapie mit NSAR/ASS bestimmt werden.

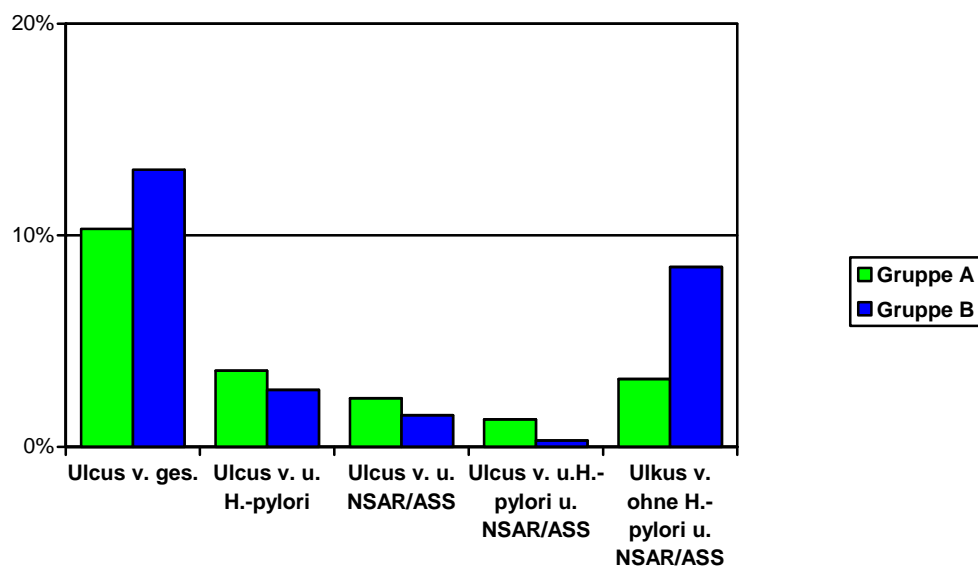


Abbildung 12: Ulcus ventriculi nach Ätiologie

Wie die prozentuale Verteilung zeigt kommt das Ulcus ventriculi in Gruppe B häufiger vor als in Gruppe A (13,1%:10,3%) es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied und der kausale Faktor weder in einer Helicobacter pylori Infektion noch in der Einnahme von NSAR/ASS besteht.

Ulcus duodeni

Ein Duodenalulkus wurde in Gruppe A 49-mal (7%) diagnostiziert. In 6 Fällen (0,9%) ergab sich ein H.-pylori Nachweis. Eine NSAR/ASS Einnahme wurde bei 17 Patienten (2,4%) festgestellt. 19-mal (2,7%) wurde das Bakterium Helicobacter pylori unter Behandlung mit NSAR/ASS nachgewiesen. Bei 7 Patienten (1%) konnte weder H.-pylori noch eine Therapie mit NSAR/ASS bestimmt werden.

In Gruppe B wurde 126-mal (4,4%) ein Duodenalulkus festgestellt. Der Nachweis des Bakteriums H.-pylori wurde bei 38 Patienten (1,4%) und eine NSAR/ASS Therapie in 48 Fällen (1,7%) ermittelt. Die Verbindung H.-pylori mit einer NSAR/ASS Medikation wurde 21-mal (0,8%) bestimmt. Bei 19 Patienten (0,7%) konnte weder H.-pylori noch die Einnahme von NSAR/ASS bestimmt werden.

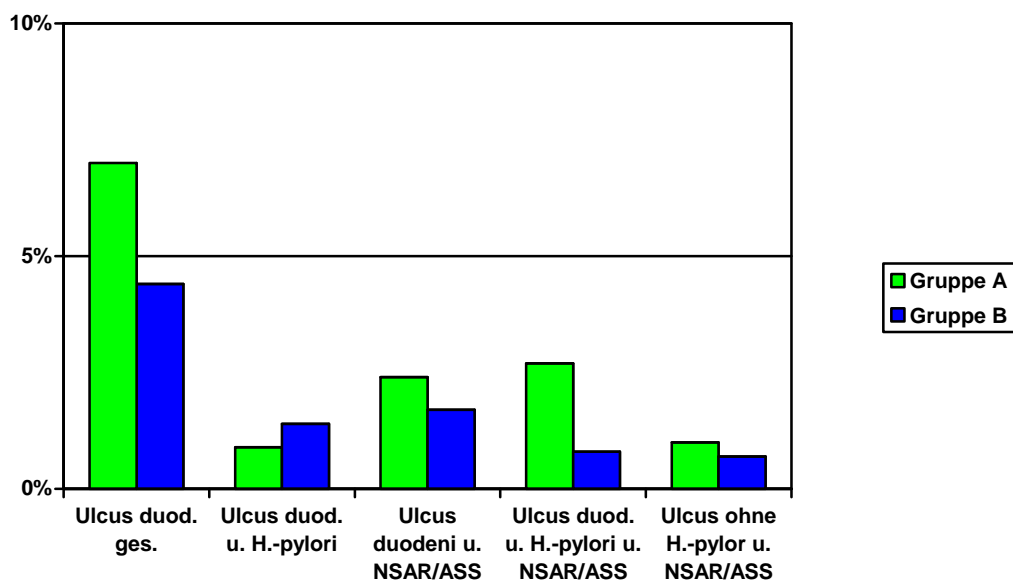


Abbildung 13: Ulcus duodeni nach Ätiologie

Die prozentuale Verteilung zeigt ein häufigeres Vorkommen des Ulcus duodeni in Gruppe A (7%:4,4%).

Dabei besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Kombination Ulcus duodeni unter NSAR/ASS-Therapie und Ulcus duodeni unter NSAR/ASS-Therapie und simultaner Helicobacter pylori (2,4%:2,7%).

3.3.3 Gastritis als Befund

Histologischer- vs. makroskopischer Nachweis einer Gastritis

Eine Gastritis konnte in Gruppe A in 495 (70,9%) Fällen nachgewiesen werden. Davon 455-mal (91,9%) mittels Histologie und bei 40 Patienten (8,1%) endoskopisch. Bei diesen 40 Patienten erfolgte keine Gewebeentnahme da eine effektive Antikoagulation mit einem INR \leq 1,6 bestand.

In Gruppe B wurde eine Gastritis bei 1580 Patienten (56,8%) diagnostiziert. Dieses erfolgte 1062-mal (67,2%) histologisch und 518-mal (32,8%) endoskopisch.

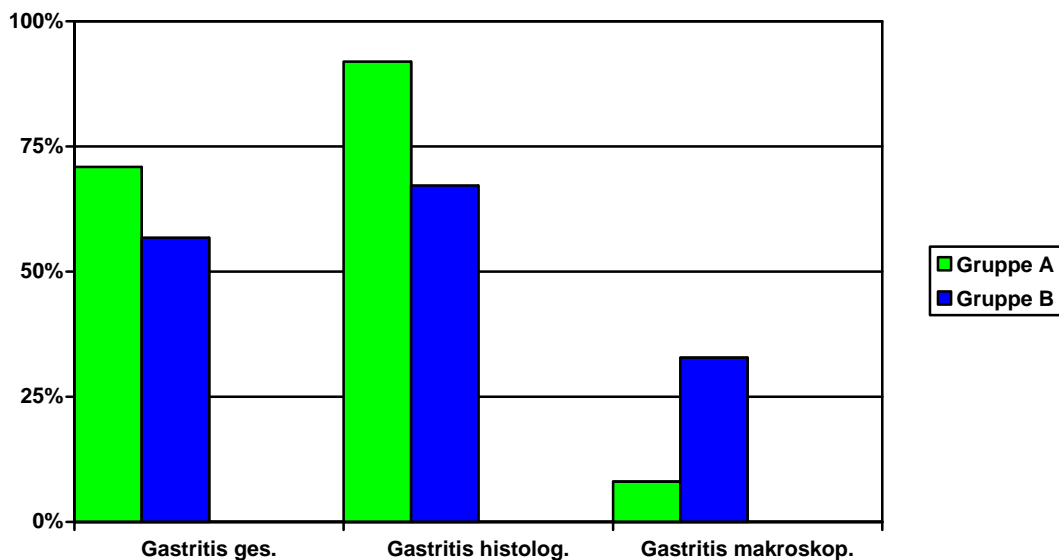


Abbildung 14: Gastritis histologisch vs. makroskopisch

Die statistische Analyse ergab ein hochsignifikantes Auftreten der Gastritis in Gruppe A ($p < 0,001$) und wie schon aus der prozentualen Verteilung zu erwarten war wurden in Gruppe A signifikant mehr Gastritiden histologisch gesichert als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Chronische Gastritis vs. floride Gastritis

Von 495 Gastritiden konnte 482-mal (97,4%) in Gruppe A die Diagnose einer chronischen Gastritis gestellt. Davon 447-mal (90,3%) durch Biopsie und anschließender Histologie und in 35 Fällen (7,1%) makroskopisch. 5-mal (1%) wurde makroskopisch und 8-mal (1,6%) histologisch eine floride Gastritis festgestellt.

In Gruppe B handelte es sich in 1365 (86,4%) um eine chronische Gastritis, die bei 858 Patienten (54,3%) histologisch und bei 507 Patienten (32,1%) endoskopisch erfolgte. 34-mal (2,1%) wurde eine floride Gastritis nachgewiesen. Davon 23-mal (1,4%) histologisch und 11-mal makroskopisch. (0,7%). Bei 181 Patienten (11,5%) gab es keine Angaben bezüglich chronischer oder florider Gastritis.

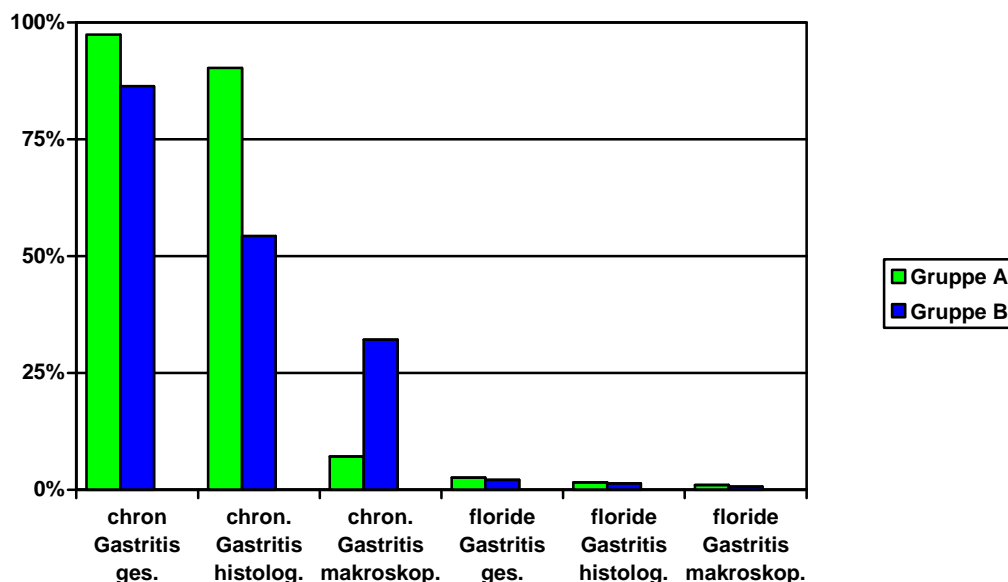


Abbildung 15: Chronische- vs. floride Gastritis

Erosive Gastritis vs. nicht erosive Gastritis

Bei 213 (43%) Patienten der Gruppe A (Gastritis gesamt n=495) wurde eine erosive Gastritis und bei 282 (56,7%) Patienten eine nicht-erosive Gastritis dokumentiert. In Gruppe B (Gastritis gesamt n=1580) wurde in 296 (18,7%) Fällen eine erosive Gastritis festgestellt. Eine nicht-erosive Gastritis fand sich bei 1263 (79,9%) Patienten und bei 21 Patienten fanden sich keine Angaben bezüglich erosiver- oder nicht-erosiver Gastritis.

Die statistische Analyse ergab ein signifikant häufigeres Vorkommen der erosiven Gastritis in der Gruppe A ($p < 0,001$) als in Gruppe B in der die nicht erosive Gastritis signifikant häufiger auftrat.

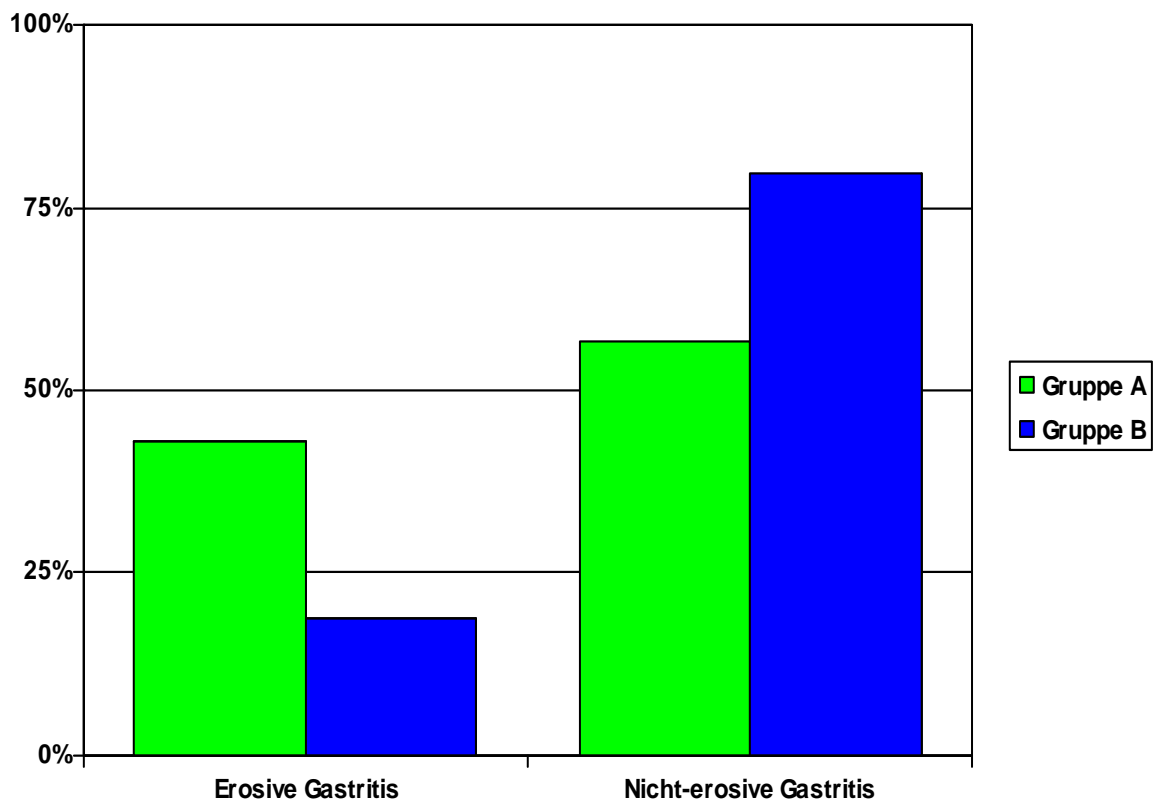


Abbildung 16: Häufigkeit erosive u. nicht erosive Gastritis

Typ B- vs. Typ C-Gastritis histologisch

Vergleicht man die Gruppen hinsichtlich einer Typ B- und Typ C- Gastritis so ergibt sich folgendes Ergebnis: In Gruppe A konnten 455 (91,9%) Gastritiden histologisch gesichert werden. Bei 192 Patienten (38,8%) wurde eine Typ B-Gastritis diagnostiziert werden. In 184 Fällen (37,8%) handelte es sich um eine Typ C-Gastritis. Bei 79 (15,9%) Patienten fand sich eine Kombination von *Helicobacter pylori* und NSAR- oder ASS-Einnahme.

In Gruppe B wurden 1062 (67,2%) Gastritiden durch Histologie gesichert. Eine Typ B-Gastritis wurde in 655 Fällen (41,4%) nachgewiesen. 362-mal (22,9%) fand sich eine Typ C-Gastritis und 45-mal (2,9%) ergab sich die Kombination von *Helicobacter pylori*- Besiedelung und NSAR- bzw. ASS-Einnahme.

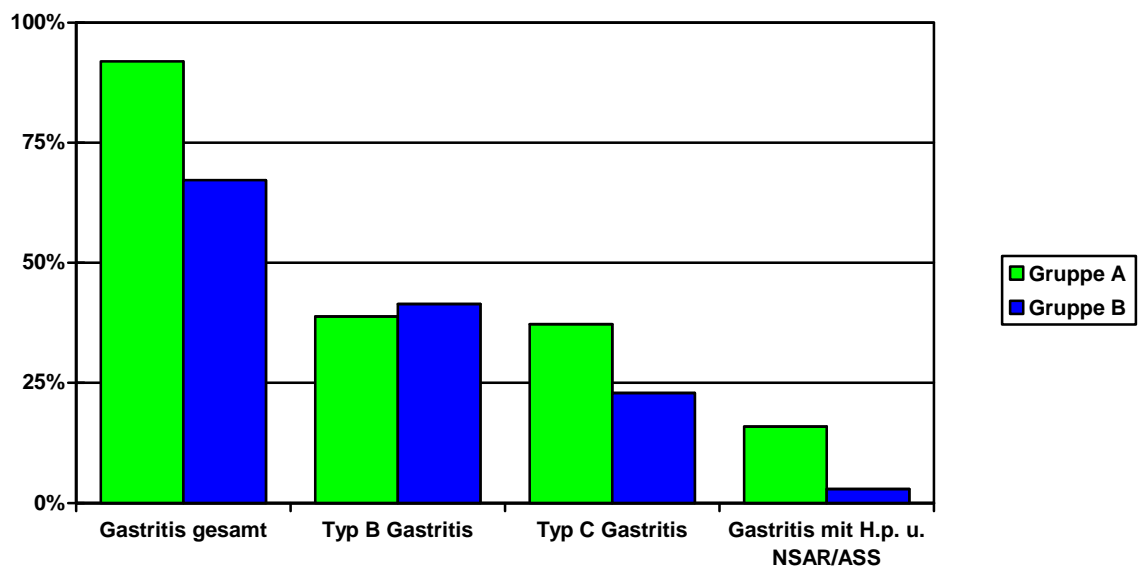


Abbildung 17: Typ B- vs. Typ C-Gastritis histologisch

Die statistische Analyse ergab kein signifikant häufigeres Vorkommen der Typ B-Gastritis in einer der beiden Gruppen. Indes trat die Typ C-Gastritis in Gruppe A hochsignifikant ($p < 0,001$) häufiger auf als in der Kontrollgruppe.

3.3.4 Blutungsrelevante Befunde

Als blutungsrelevante Befunde wurden in Gruppe A bei 121 Patienten ein Ulkus diagnostiziert und bei 213 Patienten eine erosive Gastritis. Ösophagusvarizen und eine Ösophagitis konnten jeweils bei 5 Patienten festgestellt werden. Die Diagnose eines Malignoms ergab sich in 6 Fällen. In der Summe fand sich ein blutungsrelevanter Befund bei 350 Patienten (50,1%).

In Gruppe B ergab sich bei 489 Patienten ein Ulkus und bei 296 Patienten eine erosive Gastritis. Ösophagusvarizen zeigten sich bei 50 Patienten und eine Ösophagitis bei 9 Patienten. Eine Neoplasie wurde in 79 Fällen diagnostiziert. Ferner fanden sich bei 15 Patienten Angiodysplasien und in 24 Fällen eine Mallory- Weiss-Läsion, die in Gruppe A nicht vorkam. Es wurde in der Gesamtheit ein blutungsrelevanter Befund in 962 Fällen (34,6%) erhoben.

Die statistische Auswertung zeigte für Gruppe A ein signifikant häufigeres Vorkommen an blutungsrelevanten Befunden ($p < 0,001$).

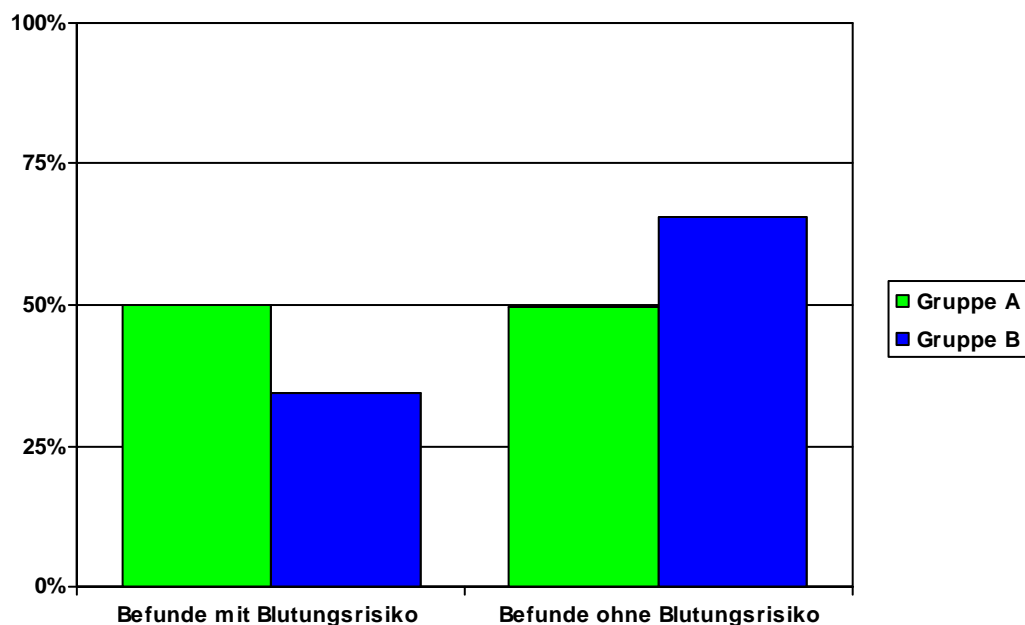


Abbildung 18: Blutungsrelevante - vs. nicht blutungsrelevante Befunde

Blutungsrelevante Befunde in Abhängigkeit von der Anzahl der Nebenerkrankungen

Im Folgenden wurde untersucht ob eine Beziehung zwischen der Anzahl der Nebenerkrankungen und dem Auftreten blutungsrelevanter Befunde besteht.

In Gruppe A bestand bei 184 Patienten (26,4%) eine weitere Erkrankung neben einer Erkrankung im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes. Davon wiesen 14 Patienten (7,6%) einen blutungsrelevanten Befund auf. Bei 398 Patienten (57%) konnten zwei und mehr Nebenerkrankungen dokumentiert werden. Von diesen ergab sich in 22,9% der Fälle ein Blutungsrisiko im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes.

In Gruppe B konnte bei 1081 Patienten (38,9%) eine Begleiterkrankung dokumentiert werden. Ein Blutungsrisiko bestand hier bei 56 Patienten (5,1%). Zwei und mehr Nebendiagnosen wurden in dieser Gruppe bei 253 Patienten (9,1%) festgehalten. Davon ergab sich bei 19 Patienten (7,5%) ein blutungsrelevanter Befund.

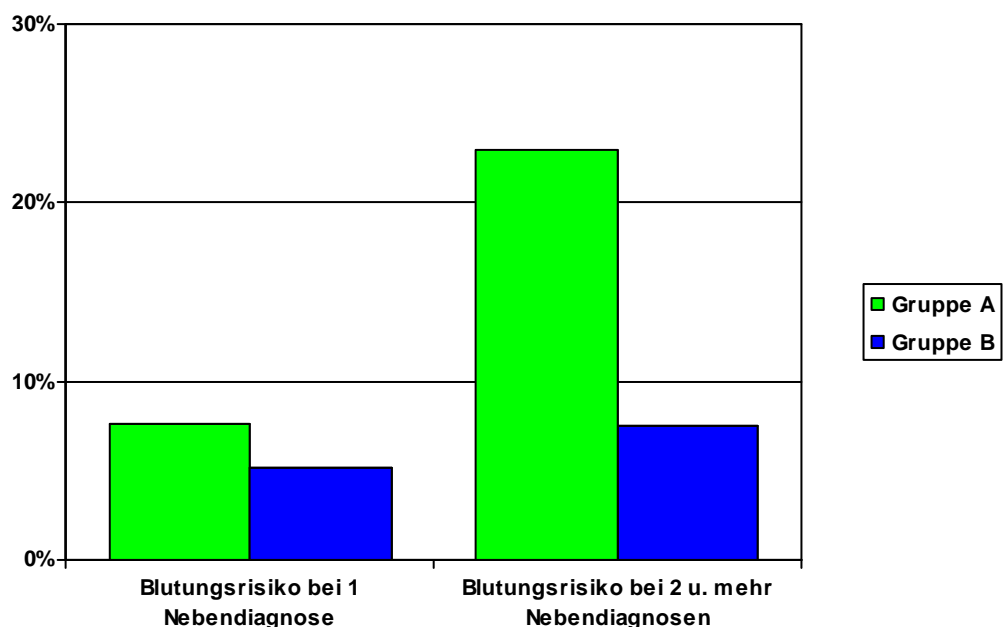


Abbildung 19: Blutungsrelevante Befunde in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleiterkrankungen

Wie die prozentuale Verteilung erahnen lässt, steigt in beiden Gruppen das Risiko für das Auftreten einer blutungsgefährdeten Läsion mit steigender Komorbidität.

Altersverteilung der blutungsrelevanten Befunde

In Gruppe A lag der Altersgipfel der Patienten mit einem blutungsrelevanten Befund in der Altersgruppe der 60 bis 79 Jährigen. Dieses Kollektiv umfasste 256 Patienten (36,7%). 32 Patienten (4,6%) waren 80 Jahre und älter. In der Gruppe der 40 bis 59 Jährigen wiesen 51 Patienten (7,3%) einen blutungsrelevanten Befund auf. Die kleinste Fraktion bildete die Gruppe der 20 bis 39 Jährigen mit 11 Patienten (1,6%) Patienten unter 20 Jahren kamen in dieser Gruppe nicht vor.

Auch in Gruppe B fanden sich bei den 60 bis 79 Jährigen die meisten blutungsrelevanten Befunde. Dieser Altersgruppe konnten 498 Patienten (17,9%) zugeordnet werden und umfasste somit annähernd die Hälfte der Patienten wie in Gruppe A. Gefolgt wurde diese Gruppe von den 40 bis 59 Jährigen mit 175 Patienten (6,3%) die größer war als die Gruppe der 80 Jährigen und älter mit 133 Patienten (4,8%). Die Altersklasse der 20 bis 39 Jährigen umfasste mit 152 Pat. (5,5%) nahezu 3,5-mal so viele Personen wie Gruppe A. Die Minorität bildeten Patienten unter 20 Jahren mit 4 Patienten (0,14%).

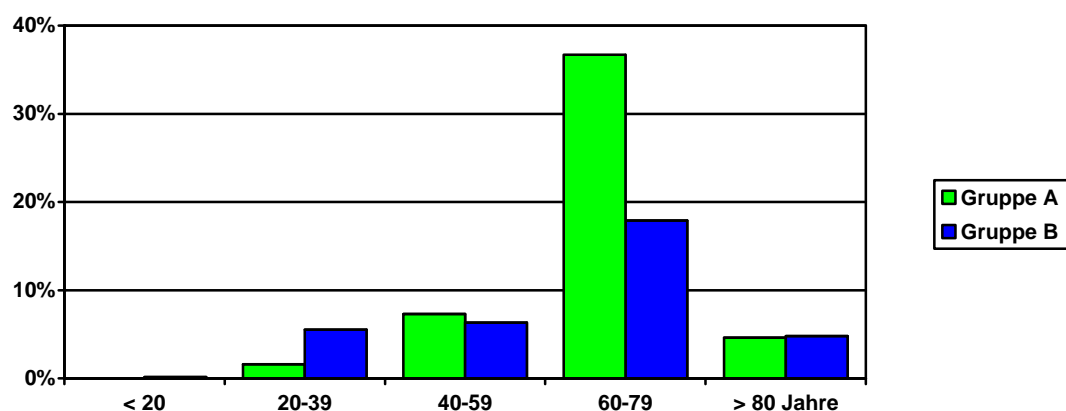


Abbildung 20: Altersverteilung der blutungsrelevanten Befunde

4. Diskussion

Gegenstand dieser Studie war die Frage, ob eine ÖGD bei asymptomatischen Patienten gerechtfertigt ist oder sogar routinemäßig vor oraler Antikoagulation, operativer Myokardrevaskularisation oder Klappenersatz durchgeführt werden sollte, um potentielle Blutungsquellen zu identifizieren.

Verglichen wurde eine Gruppe aus 698 asymptomatischen Patienten hinsichtlich einer Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes, bei denen die Indikation zur ÖGD im Ausschluss einer blutungsrelevanten Schleimhautläsion begründet lag, mit einer Gruppe aus 2779 symptomatischen Patienten im Hinblick auf eine Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes.

In der Mehrzahl der Fälle sind Blutungen unter oraler Antikoagulation (OAK) im Gastrointestinaltrakt lokalisiert [58].

Die vorliegende retrospektive Analyse zeichnet eine hohe Prävalenz potentieller Blutungsquellen bei asymptomatischen Patienten vor Einleitung einer oralen Antikoagulation, ACVB-OP oder geplantem Herzklappenlappenersatz auf. Bei der Hälfte der untersuchten, asymptomatischen Patienten konnte ein blutungsrelevanter Befund mittels ÖGD identifiziert werden.

Die Blutung stellt die häufigste Komplikation einer oralen Antikoagulation dar [59, 60]. Am häufigsten betroffen sind der Gastrointestinal- und der Urogenitaltrakt [61]. Die Inzidenz für Blutungskomplikationen liegt zwischen 10-17 pro 100 Patientenjahre, für schwerwiegende- und für letale Blutungen zwischen 2-5 pro 100 Patientenjahre [61, 62].

Rubin et al. untersuchten im Rahmen einer Studie Patienten, die unter oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten standen und Hinweise auf eine obere gastrointestinale Blutung boten. Dabei ergab sich endoskopisch in 81% ein pathologischer Befund im oberen Gastrointestinaltrakt [63]. Eine Studie von Thomopoulos et al, durchgeführt an Patienten mit und ohne orale Antikoagulation, ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer peptische Läsion im Bereich des oberen GI-Traktes als potentielle Blutungsquelle. Allerdings zeigte sich, dass ein bedeutsamer

Zusammenhang im Auftreten blutungsgefährdeter Schleimhautveränderungen mit der Einnahme von NSAR/ASS bestand. So wurde bei Patienten mit bestehender NSAR/ASS-Therapie in 74,3% der Fälle ein Ulkus diagnostiziert wohingegen bei Patienten ohne NSAR/ASS-Medikation ein Ulkus in 32,9% der Fälle festgestellt wurde [64].

Struhal et al verglichen in ihrer Studie Patienten vor geplanter Antikoagulationstherapie die asymptomatisch waren, hinsichtlich einer blutungsrelevanten Veränderung im oberen Gastrointestinaltrakt, mit symptomatischen Patienten. In der vorgenannten Studie ergab sich für das asymptomatische Patientenkollektiv eine Inzidenz von 18,2% für pathologische Befunde mit einem potentiellen Blutungsrisiko. In der Gruppe der symptomatischen Patienten lag die Inzidenz für blutungsrelevante Veränderungen bei 18,4%. Folglich war das Vorkommen von blutungsgefährdeten Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten annähernd gleich hoch.

Des Weiteren beobachteten Struhal et al, dass die hohe Inzidenz pathologischer Befunde mit einem potentiellen Blutungsrisiko mit der Zahl der Begleiterkrankungen und der bestehenden Medikation korreliert. Insbesondere mit der Einnahme von NSAR bzw. ASS [65].

In der vorliegenden Arbeit liegen die blutungsrelevanten Befunde, die eine orale Antikoagulation nicht zuließen, mit 50,1% deutlich über denen von Struhal.

Eine Erklärung für diesen signifikanten Unterschied könnte sein, dass in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu Struhal auch Malignome als potentielle Blutungsquelle berücksichtigt wurden. Zum anderen ist obwohl in der vorliegenden Studie andersartige Altersstufen als bei Struhal gewählt wurden zu erkennen, dass der Anteil an Patienten über 60 Jahre und älter deutlich über dem von Struhal liegt. Ferner ist im Gegensatz zu Struhal eine deutliche Zunahme pathologischer Befunde mit steigendem Lebensalter zu beobachten.

Wie von Struhal et al. vermutet kann ein Zusammenhang zwischen steigender Zahl an Komorbiditäten auf der einen Seite und Medikamententherapie auf der anderen auch für das hier untersuchte Patientenkollektiv angenommen werden. So konnten bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten aus Gruppe A (57%) neben einer Erkrankung des GI-Traktes zwei- und mehr Begleiterkrankungen eruiert werden. Nahezu ein Drittel dieser Patientengruppe (32,2%) stand unter NSAR- und/ oder ASS-Therapie.

4.1 Relevanz einzelner Parameter

Im Folgenden werden einzelne untersuchte Parameter im Hinblick auf ihre Relevanz für die Ausbildung blutungsrelevanter Befunde diskutiert.

4.1.1 Geschlecht

In einer Arbeit von Lindh et al wurde das männliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für schwere Blutungen benannt [66]. In der vorliegenden Analyse ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten potentieller Blutungsquellen und dem Geschlecht.

4.1.2 Alter

In der vorliegenden Analyse konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten blutungsrelevanter Befunde und höherem Lebensalter festgestellt werden. Insgesamt befanden sich in Gruppe A 41,3% der Patienten in der Altersklasse der 60-Jährigen und älter. Bestätigt wurde diese Beobachtung durch das Kontrollkollektiv. Dieses war im Durchschnitt 10 Jahre jünger, dennoch fanden sich auch hier die meisten blutungsrelevanten Befunde zwischen dem sechsten und achten Lebensjahrzehnt.

Viele, jedoch nicht alle Studien, sehen einen Zusammenhang zwischen Alter und Häufigkeit des Auftretens von Blutungen unter Therapie mit Vitamin K Antagonisten.

So beobachtete Keeling in seiner Studie, dass bei älteren Patienten unter Therapie mit Vitamin K Antagonisten eine 5-fach höhere Inzidenz für gravierende Blutungen vorlag als bei jüngeren Patienten [67]. Auch eine Studie von Abdelhafiz und Wheeldon, durchgeführt an 402 Patienten, kommt zu dem Ergebnis, dass über 75-jährige ein höheres Blutungsrisiko unter OAK aufweisen als jüngere Patienten [68].

Ein Zusammenhang zwischen Alter und Auftreten von Blutungen wird auch von Rubboli A et al. beschrieben. Dieses wäre unter anderem zurückzuführen auf eine erhöhte Prävalenz für Pathologika wie z.B. Angiodysplasien die zu Blutungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes führen können. Ferner steige mit zunehmendem Alter das Blutungsrisiko auf Grund zunehmender Komorbiditäten und der damit verbundenen Anzahl eingenommene Medikamente [60].

Anhand der vorgenannten Arbeiten liegt der Schluss nahe, dass nicht nur ein höheres Lebensalter an der steigenden Inzidenz für relevante Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt verantwortlich ist, sondern dass ein Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und medikamentöser Therapie angenommen werden kann. So findet sich häufig im fortgeschrittenen Lebensalter eine zunehmende Multimorbidität, die mit einer erhöhten Anzahl an Medikamenten einhergeht [69]. So nehmen z.B. Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis mit dem Alter zu und von weltweit 30 Millionen Menschen mit einer täglichen NSAR-Therapie seien 40% sechzig Jahre und älter [70].

Auch in der vorliegenden Analyse zeigte sich, dass eine Therapie mit NSAR/ASS in beiden untersuchten Gruppen am häufigsten in der Altersgruppe der 60 bis 79 jährigen vorkam.

Ab welchem Alter ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Antikoagulation besteht, wird in der gesichteten Literatur unterschiedlich angegeben. So finden sich Angaben für ein erhöhtes Risiko zwischen dem sechzigsten- und 75.sten Lebensjahr [71, 72].

In der vorliegenden Analyse ergab sich ein erhöhtes Risiko für blutungsrelevante Befunde ab dem sechzigsten Lebensjahr. Jedoch zeigte sich, dass in 8,6% der Fälle potentielle Blutungsquellen auch bei Patienten unter 60 Jahren und jünger auftraten. Somit ist zu überlegen, ob die Entscheidung für eine diagnostische ÖGD bei asymptomatischen Patienten zum Ausschluss von Kontraindikationen vor OAK, operativer Myokardrevaskularisation oder Klappenersatz allein vom Lebensalter abhängig gemacht werden sollte.

4.1.3 Komorbidität

Von einigen Autoren wird das Vorhandensein von Komorbiditäten als Risikofaktor für Blutungen unter oraler Antikoagulation beschrieben [73, 74].

In der vorliegenden Arbeit ergab sich für Gruppe A ein signifikant höheres Vorkommen von 2 und mehr Begleiterkrankungen. So fanden sich in dieser Gruppe in 57% der Fälle 2- und mehr Begleiterkrankungen, wohingegen in der Kontrollgruppe mit 9,1% die Komorbiditätsrate deutlich niedriger ausfiel. Darüber hinaus legt die vorliegende Analyse die Vermutung nahe, dass mit steigender Anzahl der Begleiterkrankungen das Risiko für das Auftreten einer Blutung steigt. Während bei einer Begleiterkrankung 7,6% der Gruppe A einen blutungsrelevanten Befund aufwiesen stieg die Zahl um das Dreifache bei 2 und mehr Nebendiagnosen auf 22,9%. Hierzu ist anzumerken, dass in der vorliegenden Analyse nicht untersucht wurde, welche Erkrankungen das Risiko für eine Blutung unter OAK erhöhen. Somit kann hier nur eine Aussage bezüglich der Quantität von Komorbiditäten und nicht ihre Qualität in Bezug auf Blutungen unter oraler Antikoagulation getroffen werden.

4.1.4 Helicobacter pylori

Die Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* stellt weltweit die häufigste Infektionskrankheit dar. Die mit dem Bakterium assoziierten gastralen Erkrankungen reichen von der Gastritis, dem Ulcus duodeni et ventriculi bis hin zum niedrigmalignen MALT-Lymphom des Magens und dem Magenkarzinom [17]. Darüber hinaus wird von einigen Autoren diskutiert, ob das Bakterium einen Risikofaktor für die Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung darstellt. So untersuchten Mendall et al. 111 Patienten mit bekannter KHK und verglichen dieses Kollektiv mit Patienten ohne KHK. In 59% der KHK-Erkrankten fand sich eine H.-pylori-Infektion. Bei den Patienten ohne KHK hingegen lag die Infektionsrate 20% niedriger. Daraus schloss Mendall, dass die Infektion mit *Helicobacter pylori* einen Pathogenitätsfaktor für die Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung darstellt [75].

Das untersuchte Kollektiv der Gruppe A setzt sich aus Patienten der Kardiologie und der Gefäßchirurgie zusammen, also aus Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. In 93,3% wurde bei diesen Patienten ein Test auf *Helicobacter pylori* durchgeführt. Bei nahezu der Hälfte dieses Patientenkollektivs konnte das Bakterium *Helicobacter pylori* nachgewiesen werden. Wohingegen im Kontrollkollektiv der positive Nachweis einer *Helicobacter pylori* Infektion um 20% niedriger ausfiel.

Ausgehend von der Hypothese, dass Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten vor geplanter ACVB-OP gehäuft eine koronare Herzerkrankung aufweisen, zeigt die vorliegende Analyse eine ähnliche Tendenz wie die Arbeit von Mendall, so dass eine Infektion mit dem *Helicobacter pylori* Bakterium zu mindesten als ergänzender Pathogenitätsfaktor für die KHK nicht auszuschließen ist.

4.1.5 NSAR/ASS und Glukokortikoide

In Deutschland werden pro Jahr ca. 11 Millionen Menschen mit NSAR behandelt. Bei ca. 68% der NSAR-Verwender kommt es zu Schleimhautschädigungen im oberen Gastrointestinaltrakt. 15% der Verwender erkranken infolge einer NSAR-Therapie an einem Ulkus und ca. 10% versterben infolge einer Ulkuskomplikation [70, 76, 77].

In Gruppe A bestand in 32% eine NSAR/ASS-Medikation, wobei die Einnahme signifikant erhöht war gegenüber dem Kontrollkollektiv mit 10,8%. Dieses Ergebnis war auf Grund der Altersstruktur und der Grunderkrankung von Gruppe A zu erwarten. Zum Einen lag das Durchschnittsalter 10,5 Jahre über dem des Kontrollkollektivs und zum Anderen handelte es sich ausschließlich um Patienten mit kardiologisch/vaskulären Erkrankungen, bei denen eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern häufiger als bei anderen Patienten anzutreffen ist. Folglich fand sich in Gruppe A auch mit 27,3% ein signifikant erhöhtes Vorkommen an potentiellen Blutungsquellen in Form eines

Ulkus. Trotz aller Einwände untermauert dieses Ergebnis, dass eine bestehende Thrombozytenaggregationshemmung maßgeblich für gravierende Veränderungen im Bereich des oberen GI-Traktes verantwortlich gemacht werden kann.

Werden mehrere Medikamente gleichzeitig verabreicht, so kann es zu Interaktionen zwischen den eingenommenen Arzneimitteln kommen. Als Ursache für diese Medikamenteninteraktion werden unterschiedliche Ansätze in der gesichteten Literatur diskutiert. Ein Erklärungsversuch besteht darin, dass die Anzahl der eingenommenen Substanzen ursächlich für eine Medikamenteninteraktion ist. So liegt das allgemeine Interaktionsrisiko bei Einnahme von 2 Arzneimitteln bei 13% und steigt mit der Anzahl der eingenommenen Substanzen. Bei 7 eingenommenen Arzneimitteln beträgt das Interaktionsrisiko bis zu 82% [78]. Klinisch relevante Interaktionen treten dabei häufiger bei Substanzen mit geringerer therapeutischer Breite auf [79].

Nielsen et al. [80] untersuchten in einer retrospektiven Studie das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung bei simultaner Einnahme von Glukokortikoiden und Thrombozytenaggregationshemmern. Es zeigte sich, dass bei gleichzeitiger Einnahme der o.g. Substanzen ein 9,8-mal höheres Risiko für eine Blutung im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes bestand, als bei Patienten ohne eine derartige Therapie. Unter Monotherapie mit Glukokortikoiden war das Risiko für eine Blutung im oberen Verdauungstrakt 2,9-mal höher als für Nichtverwender.

Die vorliegende Studie vermag jedoch hierzu keine Aussagen zu treffen, da in keiner der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der simultanen Einnahme von Glukokortikoiden und NSAR/ASS bestand.

4.1.6 Zusammenhang Helicobacter pylori-Infektion und NSAR-Einnahme

Ob eine Interaktion zwischen einer H.-pylori-Besiedelung und dem gleichzeitigen Gebrauch von NSAR besteht, wird in der gesichteten Literatur kontrovers diskutiert. So kamen Pilotto et al. in ihrer Studie an 146 Patienten zu dem Ergebnis, dass H. pylori- Infizierte mit bestehender NSAR-Therapie ein niedrigeres Blutungsrisiko aufweisen als H. pylori negative Patienten unter NSAR-Therapie [81]. Eine Studie von Chan et al. aus dem Jahre 2002 an 210 Probanden zeigte dagegen, dass H. pylori negative Probanden mit bestehender NSAR-Medikation ein niedrigeres Ulkusrisiko zeigen als H. pylori-Infizierte [82]. Dieses Ergebnis fand sich wieder in einer Metaanalyse von 25 Studien, die im Jahre 2002 veröffentlicht wurde. Hier wurde angeführt, dass ein 6-fach erhöhtes Ulkusblutungsrisiko bei Patienten mit NSAR-Exposition und simultaner Helicobacter pylori-Infektion besteht, dagegen für Patienten mit einem negativen H.-pylori Status und einer NSAR-Einnahme ein 4,85-faches Risiko [83].

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 10,9% der Patienten, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Gruppe A, ein Ulkus unter NSAR-/ASS-Therapie und simultaner H. pylori-Infektion festgestellt werden. Indes kam bei alleiniger H. pylori-Infektion ein Ulkus in 4,4% der Fälle und bei 4,7% der Untersuchten unter NSAR-/ASS-Therapie vor. In dem Kontrollkollektiv ergab sich ein anderes Verhältnis. Hier kam in 1% der Fälle ein Ulkus bei synchroner NSAR-/ASS-Therapie und Helicobacter pylori-Infektion vor. Die Gruppe der Patienten mit Ulzera bei H. pylori-Infektion oder alleiniger NSAR-Medikation war mit 4% bzw. 3,3% annähernd so groß wie in Gruppe A.

Stellt man die Ergebnisse beider Gruppen gegenüber, so erhält man für Gruppe A eine deutlich erhöhte Prävalenz für Ulzera unter NSAR-/ASS-Therapie bei synchroner Infektion mit Helicobacter pylori. Dieses verleitet zu der These, dass ein Ulkus unter NSAR-/ASS-Therapie und simultaner H.- pylori-Infektion häufiger auftritt, als wenn nur einer der o.g. Faktoren vorliegen würde. Diese Schlussfolgerung ist jedoch auf Grund der Resultate des Kontrollkollektivs nur bedingt zulässig. Vielmehr wird durch die o.g. Ergebnisse erneut deutlich, dass

die entscheidenden Faktoren im höheren Lebensalter und in der zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankung und der jeweiligen therapeutischen Konsequenzen zu suchen sind. Entsprechend bis heute publizierter Daten zeigt die Prävalenz der *Helicobacter pylori* Infektion innerhalb einer Population eine altersabhängige Zunahme von 1% pro Lebensalter [11].

4.1.7 Nutzen-Kosten-Analyse

Aussagen zur Ökonomie der routinemäßigen ÖGD vor Einleitung einer oralen Antikoagulationstherapie können nur bedingt getroffen werden, da bundesweit kein Register existiert in dem Blutungskomplikationen unter OAK erfasst werden. Daher stützt sich die vorliegende Studie auf eine regionale Erhebung von Schmiedl et al [84]. Die vorgenannte Studie umfasst einen Zeitraum von 9 Jahren und schließt 6887 Patienten ein die aufgrund Marcumar®-assoziierter Nebenwirkungen stationär behandelt wurden. Bei 482 Patienten (66,7%) wurde eine gastrointestinale Blutung diagnostiziert. 13,3% der Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt werden und 8 Patienten starben infolge einer Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation. Der stationäre Aufenthalt in Folge einer Marcumar®-assozierten Blutung betrug im Durchschnitt 9 Tage.

Die Kosten einer gastrointestinalen Blutung werden durch das Diagnosis Related Group-System (DRG) abgebildet. Dabei entfällt der größte Teil der Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung unter OAK auf die DRG G46C. Danach belaufen sich die durchschnittlichen Kosten einer stationären Behandlung für einen Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung unter orale Antikoagulation auf 2853,- Euro.

Ausgehend davon, dass in Deutschland schätzungsweise circa 1 Million Patienten unter oraler Antikoagulationstherapie stehen und laut Schmiedl et al eine Inzidenz von circa 5 bis 7 Blutungsereignissen je 1000 mit OAK behandelten Patienten und Jahr anzunehmen ist [84] belaufen sich die jährlichen Kosten schätzungsweise zwischen 14.3 und 20 Millionen Euro.

Laut Kassenärztlicher Bundesvereinigung Stand 1/2014 betragen die Kosten für eine ÖGD 84,59 Euro. Bezogen auf ca. 5000 bis 7000 Blutungsereignisse pro Jahr würden hierbei die Kosten zwischen 422.950,- und 592.130,- Euro liegen. In dem vorliegenden Studienkollektiv wiesen 350 Patienten einen blutungsrelevanten Befund auf. Geht man davon aus, dass es bei diesen Patienten unter OAK zu einer oberen gastrointestinalen Blutung kommen würde hätte man mit Kosten von ca. 998.550,- Euro zu rechnen. Dem gegenüber stehen 29.606,50 Euro für eine diagnostische ÖGD. Aus diesem Rechenbeispiel wird ersichtlich, dass die diagnostische ÖGD vor oraler Antikoagulationstherapie das Gesundheitswesen finanziell erheblich entlasten könnte.

4.2 Abschließende Bewertung

Die vorliegende Analyse zeigt auf, dass die Ösophago-gastro-duodenoskopie vor Einleitung einer oralen Antikoagulationstherapie, ACVB-OP oder Herzklappenersatz eine sinnvolle Maßnahme ist, blutungsrelevante Schleimhautläsionen zu entdecken. Hierdurch wäre es möglich die Mortalitätsrate, die bei Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung nach einem herzchirurgischen Eingriff erhöht ist, zu senken [85, 86]. Da bei dem vorgenannten Patientengut bei Vorliegen einer gastrointestinalen Blutung die stationäre Verweildauer erhöht ist [86], ließen sich durch eine präoperative, diagnostische ÖGD auch die Kosten für das Gesundheitswesen senken. Dabei sollte der Einsatz dieser endoskopischen Diagnostik von bestehenden Risikofaktoren abhängig gemacht werden, wie z.B. ab einem Alter von 60 Jahren. 41,3% des untersuchten Patientengutes mit einem blutungsrelevanten Befund waren 60 Jahre und älter.

Einen weiteren Risikofaktor stellt die Anzahl der Begleiterkrankungen dar. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass mit steigender Komorbidität das Risiko für blutungsrelevante Schleimhautläsionen im oberen Gastrointestinaltrakt steigt. In der untersuchten Gruppe stieg das Risiko einer potentiellen

Blutungsquelle um das 3-fache bei zwei und mehr Nebenerkrankungen im Gegensatz zu einer Begleiterkrankung.

Die orale Antikoagulationstherapie kann zu allgemeinen Blutungskomplikationen führen. Um dieses Risiko quantifizieren zu können wurden verschiedene Scores entwickelt, so z.B. der HAS-BLED-Score.

Bei diesem Score werden zur Abwägung des Risikos einer Blutung unter OAK folgende klinische Parameter berücksichtigt:

- Hypertension (RR > 160 mmHg systolisch)
- Abweichende Leberfunktion (Zirrhose oder Bilirubin mehr als das Doppelte über der Norm erhöht oder Transaminasen mehr als das Dreifache des Normalwertes.
- Abweichende Nierenfunktion (Dialyse, Nierentransplantation, Serumkreatinin > 2,6 mg/L).
- Schlaganfall
- Blutungsneigung oder Hinweise darauf (Anämie)
- Labile INR`s
- Lebensalter \geq 65 Jahre
- Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die die Blutungsneigung erhöhen, z.B. ASS, NSAR oder Glukokortikoide.

Die oben erwähnten Parameter werden je mit einem Punkt bewertet. Ein HAS-BLED-Score von 3 oder darüber bedeutet ein hohes Risiko für eine Blutung unter OAK [87].

Ein solcher Score wäre auch hilfreich für die Abwägung, ob ein Patient vor Einleitung einer OAK eine ÖGD erhalten sollte oder nicht. In Anlehnung an den HAS-BLED-Score und unter Berücksichtigung der hier untersuchten Parametern könnte dieser wie folgt aussehen:

Tab. 3: Score zur Erfassung von Risikopatienten vor oraler Antikoagulation in Anlehnung an den HAS-BLED-Score

Faktor	1. Werte
Alter \geq 60 Jahre	1 Punkt
Bestehende Medikation mit NSAR/ASS	2 Punkte
Positiver ^{13}C -Harnstoffatemtest oder Positiver Stuhltest	2 Punkte
Ulkusanamnese	2 Punkte
Niereninsuffizienz	1 Punkt
Lebererkrankungen	1 Punkt
Zerebraler Insult	1 Punkt
Malignom in der Anamnese	1 Punkt
Schlecht eingestellter Hypertonus	1 Punkt

Im Gegensatz zum HAS-BLED-Score wird bei diesem Score nicht jeder Parameter mit einem Punkt bewertet.

Bei Nachweis einer *Helicobacter pylori* Infektion, einer vorbestehenden Therapie mit NSAR oder ASS oder einer positiven Anamnese einer gastroduodenalen Ulkuskrankheit ist prinzipiell von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen. Daher wurden für diese Faktoren jeweils 2 Punkte vergeben.

Ab 2 Punkten wäre eine ÖGD vor oraler Antikoagulation, ACVB-OP bzw. Herzklappenersatz empfehlenswert. Bei drei Punkten und mehr sollte eine endoskopische Diagnostik in jedem Fall erfolgen.

Ein Schwachpunkt des o.g. Score besteht in der Bestimmung des Helicobacter-Status, hier sollte darauf geachtet werden, dass zum Zeitpunkt des Testes keine PPI-Medikation oder antibiotische Therapie besteht die Helicobacter pylori sensitiv ist, da diese zu falsch negativen Ergebnissen führen können [11]. Ob mit Hilfe dieses Score tatsächlich all die Patienten korrekt erfasst werden können, die vor OAK eine ÖGD erhalten sollten und ob durch die ÖGD relevante Blutungsereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt vermieden werden können, müsste durch eine prospektive Studie evaluiert werden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie befasste sich mit der Frage, ob eine ÖGD bei asymptomatischen Patienten vor oraler Antikoagulation oder ACVB-OP routinemäßig durchgeführt werden sollte, um mögliche Blutungsrisiken frühzeitig zu identifizieren. Der Untersuchungszeitraum umfasste Januar 2005 bis Dezember 2006. Insgesamt wurden die Daten von 3477 Patienten analysiert. Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A setzte sich aus asymptomatischen Patienten zusammen, die eine ÖGD vor oraler Antikoagulation, ACVB-OP oder Herzklappenersatz erhielten. Dieser Gruppe konnten 698 Patienten zugeordnet werden. Das Durchschnittsalter lag in dieser Gruppe bei 68,5 Jahren und umfasste mehr Männer als Frauen 1,6:1. Gruppe B stellte das Kontrollkollektiv dar und setzte sich aus symptomatischen Patienten zusammen. Dieses Kollektiv bestand aus 2779 Patienten. Hier betrug das Durchschnittsalter 58 Jahre und die Verteilung der Geschlechter war nahezu 1:1.

In Gruppe A wurde bei 90,5% der Patienten ein pathologischer Befund mittels ÖGD diagnostiziert. In 50,1% der Befunde handelte es sich um eine potentielle Blutungsquelle.

Die vorliegende Analyse zeigt mögliche Risikofaktoren für eine potentielle blutungsrelevante Schleimhautläsion auf. Dabei handelt es sich um: höheres Lebensalter, Anzahl der Begleiterkrankungen, positiver Helicobacter pylori-Status, Begleitmedikation mit NSAR/ASS sowie das simultane Auftreten einer H.-pylori Infektion und NSAR/ASS-Medikation. Demzufolge stellt die diagnostische ÖGD, vor oraler Antikoagulation oder ACVB-OP, möglicherweise eine sinnvolle diagnostische Maßnahme dar, um blutungsgefährdete Schleimhautläsionen zu identifizieren. Dabei sollte der Einsatz der endoskopischen Untersuchung auf Risikopatienten beschränkt bleiben. Ein Score-System wäre sicherlich hilfreich, gefährdete Patienten zu identifizieren und auch jüngere Risikopatienten mit erhöhtem Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation zu erfassen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, et al. Akute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(7): 1494-9
- [2] Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomlicated peptic ulcer in a Danish country 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5): 945-53
- [3] Rollhauser C, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: *Endoscopy* 2004; 36(1): 52-8
- [4] Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(12): 1459-1466
- [5] Ell C, Hagemüller F, Schmitt W et al. Multicenter prospective study of the current status of treatment for bleeding ulcer in Germany. *Dtsch Med Wochenschr.* 1995; 120(1-2): 3-9
- [6] Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C et al. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(4): 568-73
- [7] Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL et al. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990; 264(4): 494-9
- [8] Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102(1): 139-48

[9] Jairath V, Kahan BC, Logan RF et al. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy* 2012; 44(8): 723-30

[10] Wee E, Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Postgrad Med* 2011; 57(2): 161-7

[11] Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, et al. S-3-guideline „helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease“ of the German society for digestive and metabolic disease (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registration-no. 021/001.Z *Gastroenterol*, 2009; 47(12): 1230-63

[12] Suerbaum S, Bakterielle Physiologie und Virulenzfaktoren, in Malfertheimer P. *Helicobacter pylori-Von der Grundlage zur Therapie*. 3. Aufl. 2000; Stuttgart; New York: Thieme Verlag

[13] Rickes S. Nobelpreis: Über „Walter Krienitz“. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(8): A-468

[14] Suerbaum S, Michitti P: *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1175-86

[15] Wizla-Derambure, Micaud L, Ategbo S et al. Familial and community environmental risk factors of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 58-63

[16] Wagner S, Gastritis. In Messmann (Hrsg.) *Klinische Gastroenterologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2012; 238-247

[17] Koop H, Magen und Duodenum. In Koop I (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Gastroenterologie compact, 2. komplett überarbeitete, aktualisierte und erweiterte Auflage 2009; 85-130

[18] Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006; 19(3): 449-490

[19] Kist M, Glocker E, Suerbaum S. Pathogenese, Diagnostik und Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt* 2005, 48, 6 : 669-678

[20] Crabtree JE, Shallcross TM, Heatly RV et al. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut*, 1991;32(12): 1473-1477

[21] Noach LA, Bosma NB, Jansen J et al. Mucosal tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(5): 425-9

[22] Beales IL, Calam J. *Helicobacter pylori* infection and tumour necrosis factor-alpha increase gastrin release from human gastric fragments. *Eur Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(8): 773-7

[23] Suzuki T, Gramal E, Bowman C et al. TNF-alpha and interleukin 1 activate gastrin gene expression via MAPK-and PKC-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281(6): 1405-12

[24] Mobley, HLT. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter

[25] Guillemin K, Salama NR, Tompkins LS, Falkow S. Cag pathogenicity island-specific responses of gastric epithelial cells to *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99(23):15136-41

[26] Baldari CT, Lanzavecchia A, Telford JL. Immune subversion by *Helicobacter pylori*. *Trends in Immunol.* 2005; 26(4): 199-207

[27] Hoc S. *Helicobacter pylori*: Neuer Atemgastest auf Basis von $^{13}\text{CO}_2$: *Dtsch Arztebl* 1998; 95(37): A-2276

[28] Vaira D, Vakil N: Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48(3): 287-9

[29] Martin-de-Argilia C, Boixeda D, Canton r, et al. Usefulness of the combined IgG and IgA antibody determinations for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(12): 1191-6

[30] Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT: Accuracy of invasive and noninvasive test to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109(1): 136-41

[31] Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, et al. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-years follow-up in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(11): 2025-28

[32] Mc Carthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology. *American Journal of Medicine* 1998; 105(5A): 3S-9S

-
- [33] Blum AL, Bolten WW, Labenz J, Stolte M, Rösch W. Therapie und Prävention des ASS- und NSAR-Ulkus. Dt Ärztebl 1998; 95(7): A 348-354
- [34] Rainsford KD. Mechanism of gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti inflammatory drugs. Scandinavian Journal of Gastroenterology Suppl 1989; 163: 9-16
- [35] Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. Am J Med 1989; 86(4): 449-458.
- [36] Lee M, Cryer B, Feldmann M. Dose effects of aspirin on gastric prostaglandins and stomach mucosal injury. Ann Intern Med 1994; 120(3): 184-189
- [37] Rammer M, Kirchgatterer A, Knoflach P. Prophylaxe NSAR-induzierter Ulzera. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2 (4): 12-15
- [38] Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. N Engl J Med 1988; 319(26): 1707-15
- [39] Soll AH, Weinstein WM, Kurata J et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. Ann Intern Med 1991; 114(4): 307-319
- [40] Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effect of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. N Engl J Med 1980; 303(3): 136-138
- [41] Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. Ann Intern Med 1986; 104: 390-398

[42] Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology*, 1989; 96 (2Pt 2 Suppl): 647-55

[43] Kneitz C, Tony H, Krüger K. NSAR und Coxibe: aktueller Stand. *Internist* 2006;47(5), 533-4, 536-8, 540

[44] Ballinger A, Smith G. COX-2 inhibitors vs. NSAIDs in gastrointestinal damage and prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(1): 31-40

[45] Barkun AN, Cockermam AW, Plourde V, et al. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(12): 1565-84

[46] Rösch W. NSAR-induzierte Ulzera-Therapie und Prävention. *Z Rheumatol* 1995; 54(1): 2-8; discussion 9-11

[47] Ng TM, Fock KM, Khor JL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and bleeding gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(2): 203-9

[48] Freedmann MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Safe*, 1994; 10 (5): 381-394

[49] Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991; 324(26): 1865-1875

[50] Levine MN, Raskob H, Hirsh J. Risk of haemorrhage associated with long term anticoagulant therapy. *Drugs* 1985; 30 (5): 444-460

[51] Beyth RJ. Management of haemorrhagic complications associated with oral anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1 (2): 129-136

[52] Hollowell J, Ruigomez A, Johansson S, et al. The incidence of bleeding complications associated with warfarin treatment in general practice in the United Kingdom. *Br J Gen Pract* 2003; 53(489): 312-4

[53] van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vadenbroucke JP, et al: Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153 (13): 1557-1562

[54] Beyth RJ. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy. *Clin Geriatr Med* 2001; 17 (1): 49-56

[55] http://www.dgthg.de/pm_herzbericht2013 (abgerufen am 22.11.2014)

[56] Andersson J, Nilsson J, Brandt P, et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 326-333

[57] Konermann M, Grotz J, Sorge-Hadicke B et al. Frequency of pathological changes of the upper gastrointestinal tract in patients awaiting heart surgery. *Klin Wochenschr.* 1990; 68(21): 1059-1065

[58] Launbjerg J, Egeblad H, et al. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991; 229(5): 1270-3

[59] Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 287S-310S

[60] Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol* 2011, 3 (11): 351-358

[61] Landefeld CS und Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-328

[62] van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP et al. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost*, 1996; 76(1): 12-16

[63] Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(3): 369-73

[64] Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11(9): 1365-1368

[65] Struhal W, Doppler G, Berger J, Lenzhofer R. Gastroduodenoscopy for screening of patients scheduled for oral anticoagulant therapy: incidence and age dependence for potentially bleeding pathologies. *Acta Med Austria* 2003; 30(3): 80-82

[66] Lindh JD, Holm L, Dahl ML, et al. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25(2): 151-159

[67] Keeling D. Duration of anticoagulation: decision making based on absolute risk. *Blood Rev*, 2006; 20: 173-178

[68] Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6(1): 1-11

[69] Holt S, Schmiedl S, Thürmann P. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztl Int* 2010; 107(31-32): 543-51

[70] Rösch W. Therapie und Prävention des ASS-und NSAR-Ulkus. *Dtsch Arztebl* 1998; 95 (7): A-348-354

[71] Kuijer PMM, Hutten BA, Prins MH, Büller T, Stolte M, Borsch G. Prediction of the risk of during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 457-460

[72] Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 26-31

[73] Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105(2): 91-99

[74] McMahan DA, Smith DM, Carey MA, et al. risk of major hemorrhage for outpatients with treated warfarin. *J Gen Intern Med* 1998; 13 (5): 311-6

[75] Mendall M, Goggin P, Molineaux N, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994; 71: 437-439

[76] Koelz H R, Beat M. Nichtsteroidale Antirheumatika: Magenschutztherapie oder COX-2-Hemmer? Dtsch Arztlbl 2004; 101(45): A 3041-3046

[77] Kobata Y, Yajima H, Yamao J, et al. Risk factors for the development of gastric mucosal lesions in rheumatoid arthritis patients receiving long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the efficacy of famotidine obtained from the FORCE study. Mod Rheumatol 2009; 19(6), 629-36

[78] Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med, 1996; 14: 447-450

[79] Storka A, Pleiner J. Medikamenteninteraktionen in der Gastroenterologie. J Gastroenterol Hepatol Erk 2008; 6 (4): 21-25

[80] Nielsen GL, Sorensen HT, Mellemkjoer L, et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. Am J Med 2001; 111(7): 541-5

[81] Pilotto-A; Leandro G, Di Mario F et al. Role of Helicobacter pylori infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study. Dig Dis Sci (Unites States), Mar 1997; 42(3): 586-591

[82] Chan FK, To KF, Wu JC et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. Lancet 2002; 359(9300): 9-13

[83] Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359(9300): 14-22

[84] Schmiedl S et al.: Bleeding complications and liver injuries during phenprocoumon treatment- a multicentre prospective observational study in internal medicine departments. Dtsch Arztl Int 2013; 110(14): 244-52.

[85] Egleston CV, Wood AE, Gorey TF et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. Ann R Coll surg Engl 1993; 75(1): 52-6

[86] Perugini RA, Orr RK, Porter D et al. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients. Arch Surg 1997; 132(4): 352-7

[87] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation; the Euro Heart Survey. Chest 2010; 138(5): 1093-1100

Abb. 1:	Patientenkollektiv	18
Abb. 2:	Geschlechtsverteilung	19
Abb. 3:	Altersverteilung	20
Abb. 4:	Begleiterkrankungen	22
Abb. 5:	Häufigkeit der NSAR-/ASS-Einnahme	23
Abb. 6:	NSAR/ASS-Therapie und Alter	24
Abb. 7:	Häufigkeit einer Glukokortikoidtherapie	25
Abb. 8:	PPI-Medikation vor ÖGD	26
Abb. 9:	Nachweis von Helicobacter pylori	27
Abb. 10:	Anzahl der Patienten mit einer Ulkusanamnese	28
Abb. 11:	Verteilung der Ulzera	30
Abb. 12:	Ulcus ventriculi nach Ätiologie	31
Abb. 13:	Ulkus duodeni nach Ätiologie	32
Abb. 14:	Gastritis histologisch vs. makroskopisch	33
Abb. 15:	Chronische Gastritis vs. floride Gastritis	34
Abb. 16:	Häufigkeit erosive und nicht erosive Gastritis	35
Abb. 17:	Typ B vs. Typ C-Gastritis histologisch	36
Abb. 18:	Blutungsrelevante- vs. nicht blutungsrelevante Befunde	37
Abb. 19	Blutungsrelevante Befunde in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleiterkrankungen	38
Abb. 20	Altersverteilung der blutungsrelevanten Befunde	39

Tab. 1:	Eradikationsschemata	7
Tab. 2:	Dokumentenblatt	15
Tab. 3	Score zur Erfassung von Risikopatienten vor OAK	52

ACB	Aorto-Coronarer-Venenbypass
ASS	Azetylsalisylsäure
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COX	Cyclooxygenase
chr.	chronisch
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
histolog.	histologisch
H.-pylori	Helicobacter pylori
HUT	Helicobacter-Urease-Test
makroskop.	makroskopisch
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika
OAK	orale Antikoagulation
ÖGD	Ösophago-gastro-duodeno-skopie
o.g.	oben genannt
OP	Operation
patholog.	pathologisch
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
u.	und
Ulcus v.	Ulcus ventriculi
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Privatdozent Dr. med. Ralf Keller** für die Überlassung des Dissertationsthemas und die hervorragende und engagierte Betreuung. Er stand mir stets mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Michael Hutmacher, der mir half die endoskopischen Befunde zusammen zutragen.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name, Vorname: Lindner, geb. Bley, Kornelia

Berufserfahrung:

05/2013 Anerkennung der Schwerpunktbezeichnung
Gastroenterologie

02/2010 Anerkennung der Facharztbezeichnung Innere
Medizin

01/2004 bis 01/2010 Weiterbildung zur Fachärztin für Innere
Medizin

12/2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Lebenslauf

10/2002 bis 11/2003

Studium im Fach Humanmedizin an der
Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster
-Praktisches Jahr-

10/1988 bis 09/2002

Studium im Fach Humanmedizin an der
Heinrich Heine Universität Düsseldorf

04/1983 bis 12/1985

Allgemeine Hochschulreife

Anhang

Eigene Kongressbeiträge:

März 2008:

R. Keller, K. Lindner, J. Odenthal. Stellenwert der Ösophagogastroduodenoskopie bei asymptomatischen Patienten vor oraler Antikoagulation oder ACVB-Operation. 114. Kongress der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden 2008. HJ. Med Klinik 2008, 103 (3): 70 (PS207)