

Aus der Klinik für Chirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Peter Bruch

**Chirurgisches Management konservativ interventionell  
nicht beherrschbarer oberer gastrointestinaler Blutungen**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von  
Anja Großmann  
aus Werdau

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: PD Dr. med. R. Czymek

2. Berichterstatterin: PD Dr. med. Constanze Banz-Janzen

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.04.2014

Promotionskommission der Sektion Medizin

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Definition und Einteilung der oberen gastrointestinalen Blutung</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>3</b>
<b>1.3</b>	<b>Ätiologie oberer gastrointestinaler Blutungen</b>	<b>5</b>
<b>1.4</b>	<b>Klinik oberer gastrointestinaler Blutungen</b>	<b>8</b>
<b>1.5</b>	<b>Diagnostik und interventionelle Therapie</b>	<b>9</b>
1.5.1	Endoskopie	11
1.5.2	Alternative Verfahren	12
1.5.2.1	Angiographie	12
1.5.2.2	Radionuklid-Szintigraphie	14
1.5.2.3	Doppelballon-Enteroskopie (push and pull-enteroscopy)	14
1.5.2.4	Spiral-Computertomographie	15
1.5.2.5	Magnetresonanztomographie	16
1.5.2.6	Kapselendoskopie	16
1.5.3	Chirurgische Therapie	17
<b>1.6</b>	<b>Rezidivblutungen</b>	<b>18</b>
<b>1.7</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>Studiendesign und Genehmigung durch die Ethikkommission</b>	<b>21</b>
<b>2.2</b>	<b>Datenerhebung</b>	<b>24</b>
<b>2.3</b>	<b>Diagnose und Therapie der akuten oberen gastrointestinalen Blutung</b>	<b>25</b>
<b>2.4</b>	<b>Statistik</b>	<b>28</b>

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientendaten</b>	<b>29</b>
3.1.1	Alter und Geschlecht	29
3.1.2	Anamnese	30
<b>3.2</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>31</b>
<b>3.3</b>	<b>Therapie</b>	<b>34</b>
<b>3.4</b>	<b>Behandlungserfolg</b>	<b>38</b>
<b>3.5</b>	<b>Mortalität</b>	<b>40</b>
<b>3.6</b>	<b>Einflüsse auf den Behandlungserfolg</b>	<b>41</b>
3.6.1	Komplikationsrisiko	42
3.6.2	Mortalitätsrisiko	44
3.6.3	Multivariate Analyse	45
<b>3.7</b>	<b>Implementierter Behandlungspfad</b>	<b>46</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>ANHÄNGE</b>	<b>79</b>
7.1	Abkürzungen	79
7.2	Publikationsliste	80
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>82</b>

## **1 Einleitung und Fragestellung**

Die Bedeutung chirurgisch operativer Interventionen bei akuter oberer gastrointestinaler Blutung hat in den letzten Jahrzehnten durch die technische Weiterentwicklung endoskopischer Verfahren abgenommen. Die Operation ist heute in der Regel nur noch bei schwersten Blutungen mit hämorrhagischem Schock, endoskopisch primär nicht stillbaren Blutungen und schweren Rezidivblutungen nach primär endoskopisch erfolgter Hämostase indiziert (Knoefel und Rehders, 2006). Diese Indikationen repräsentieren etwa 6-12% aller Patienten mit einer akuten Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (Rutgeerts et al., 1997; Chiu et al., 2009).

Während in der Literatur zahlreiche Studien zu den Ergebnissen der Endoskopie bei akuter oberer gastrointestinaler Blutung vorhanden sind, existieren nur sehr wenige Daten bezüglich des Behandlungserfolges bei solchen Patienten, die konservativ interventionell nicht erfolgreich therapiert werden können und daraufhin einer operativen Therapie zugeführt werden müssen.

### **1.1 Definition und Einteilung der oberen gastrointestinalen Blutung**

Gastrointestinale Blutungen lassen sich klassisch nach ihrer anatomischen Lokalisation in obere und untere gastrointestinale Blutungen einteilen. Dabei befindet sich bei oberen gastrointestinalen Blutungen die Blutungsquelle im Ösophagus, Magen oder Duodenum. „Als Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes werden Hämorrhagien bezeichnet, die ihren Entstehungsort proximal der Flexura duodenojejunalis, des so genannten Treitz’schen Bandes (Übergang vom retroperitoneal gelegenen Duodenum zum in der freien Bauchhöhle liegenden Jejunum), haben“ (Rehders et al., 2008). Eine andere Einteilung differenziert zwischen drei Lokalisationen gastrointestinaler Blutungen: die obere gastrointestinale Blutung proximal des Treitz-Bandes, die mittlere gastrointestinale Blutung zwischen Treitz-Band und Bauhin-Klappe und die eigentliche untere gastrointestinale Blutung in

Kolon und Rektum (Albert et al., 2010). Eine weitere dreiteilige Klassifizierung erfolgt in Anlehnung an die Diagnostik: Demnach liegt die Blutungsquelle der eigentlichen oberen gastrointestinalen Blutung oberhalb der Papilla vaterii und ist durch die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) erkennbar. Die Diagnose einer Blutung im mittleren Abschnitt, d.h. zwischen Papilla vaterii und terminalem Ileum, ist eine Domäne von Angiographie, Kapselendoskopie und Doppelballonendoskopie. Eine Kolonblutung ist dagegen durch die Kolonoskopie am günstigsten zu diagnostizieren (Raju et al., 2007).

Neben einer Einteilung nach anatomischen Aspekten kann auch eine Gruppierung nach der Blutungsdauer und -intensität vorgenommen werden. Man unterscheidet zwischen akuten und chronischen Blutungen: Chronische Blutungen bleiben klinisch häufig unauffällig und werden beispielsweise akzidentell im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen (Hämokult<sup>®</sup>-Test) oder bei routinemäßig durchgeführten Blutbildkontrollen (Anämie) erkannt, während sich akute Blutungen in der Regel durch die Ausscheidung von Blut in Form einer Hämatochezie, Meläna oder Hämatemesis manifestieren (vgl. Kapitel 1.4, S. 8).

Nach dem Endoskopiebefund unterscheidet man nach einer Einteilung von Forrest et al. (1974) weiterhin aktive von inaktiven Blutungen (Tabelle 1). Die Anwendung dieser Klassifikation ist weit verbreitet, da sie eine entscheidende Bedeutung für die Einschätzung des Risikos einer Rezidivblutung sowie für die Therapieplanung und die Prognose besitzt (Dousset et al., 1997; Guglielmi et al., 2002; Wong et al., 2002).

Tabelle 1: Forrest Klassifikation gastrointestinaler Blutungen (Forrest et al., 1974)

Forrest Kriterien	Endoskopische Zeichen
Forrest I	aktive Blutung
- Ia	Spritzend
- Ib	Sickernd
Forrest II	Zeichen einer stattgehabten Blutung
- IIa	sichtbarer Gefäßstumpf
- IIb	Ulkus mit anhaftendem Blutkoagel
- IIc	Ulkus mit Hämatinbelägen
Forrest III	kein Zeichen einer stattgehabten Blutung
	Ulkus mit unauffälligem Grund

## 1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der oberen gastrointestinalen Blutung variiert regional stark. In bevölkerungsbasierten Studien reicht die Inzidenz beispielsweise von 37/100 000 beziehungsweise 48/100 000 Erwachsenen/Jahr in Dänemark bzw. den Niederlanden (Yavorski et al., 1995; van Leerdam et al., 2003) bis hin zu 172/100 000 Erwachsenen/Jahr in Westschottland (Blatchford et al., 1997). Insgesamt wurden in den Jahren 2000-2005 jährlich etwa 95 000 Krankenhausaufenthalte wegen oberer gastrointestinaler Blutungen verzeichnet ((Langner et al., 2011).

Allgemein ist die epidemiologische Entwicklung der letzten Jahrzehnte durch gegenläufige Tendenzen schwierig zu beurteilen: Einerseits ist durch die Entwicklung von H<sub>2</sub>-Blockern und Protonenpumpeninhibitoren sowie die Entdeckung von *Helicobacter pylori*- assoziierten Infektionen und deren Eradikationstherapie die Inzidenz akuter oberer gastrointestinaler Blutungen bei Patienten <50 Jahren deutlich zurückgegangen (Sonnenberg, 1995; Foitzik und Klar, 2006). Andererseits kann aber dennoch kein deutlicher Rückgang im Auftreten akuter OGI-Blutungen ver-

zeichnet werden, da parallel die regelmäßige Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (Bardhan et al., 1989; Higham et al., 2002) und Antikoagulantien wie Phenprocoumon oder Acetylsalicylsäure (Derry und Loke, 2000; Ridker et al., 2005) angestiegen ist. Zusätzlich nimmt der Anteil älter werdender Menschen an der Gesamtbevölkerung stetig zu. Dadurch steigt das Potenzial zusätzlich auftretender Risikofaktoren und Komorbiditäten an (Koelz und Arn, 2006). Die Inzidenz oberer gastrointestinaler Blutungen steigt mit zunehmendem Alter deutlich an (Laporte et al., 2004; Lanas et al., 2005; Kang et al., 2006; Zullo et al., 2007). So sind Personen in der neunten Lebensdekade etwa 30 Mal häufiger betroffen als solche in der dritten Dekade (Foitzik und Klar, 2006).

Die höhere Inzidenz bei älteren Patienten beruht einerseits auf einer Reduzierung defensiver Mechanismen der gastrointestinalen Mukosa im Alter (Pilotto, 1999; Newton, 2005). Diese altersbedingten pathophysiologischen Prozesse betreffen:

- schleimsezernierende Zellen,
- Prostaglandin-Produktion,
- Hydrophobie der Schleimhautoberfläche,
- Bicarbonat-Sekretion (basal und stimuliert),
- Expression von Trefoil-Faktoren,
- Glutathion-Konzentration,
- Proliferation von Epithelzellen,
- Magenentleerung und
- Magendurchblutung (Pilotto, 1999; Newton, 2005).

Alle genannten Faktoren schützen entweder die gastrointestinale Mukosa vor der Entstehung neuer Läsionen oder sie fördern die Heilung bestehender Erosionen und Ulzera.

Andererseits liegt bei älteren Patienten häufig eine höhere Prävalenz von außen zugeführter aggressiver Faktoren vor (Marshall, 1994; Pilotto, 1999; Newton, 2005; Ohmann et al., 2005). In einer deutschen Multicenter-Studie wurde bei-

spielsweise bei älteren Patienten ein signifikanter Anstieg von Ulkusblutungen festgestellt, der auf eine mit dem Alter zunehmende Medikation mit NSAR, Acetylsalicylsäure und oralen Antikoagulantien zurückgeführt wurde, während gleichzeitig bei jüngeren Personen ein Rückgang gastrointestinaler Ulzera mit der *Helicobacter pylori*-Eradikation korrelierte (Ohmann et al., 2005).

Durch die beschriebenen gegenläufigen Entwicklungen liegt die Letalität oberer gastrointestinaler Blutungen trotz verbesserter diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten seit Jahrzehnten unverändert bei etwa 5-15 % (Vreeburg et al., 1997; van Leerdam et al., 2003).

### 1.3 Ätiologie oberer gastrointestinaler Blutungen

Eine Übersicht über häufige Ursachen oberer gastrointestinaler Blutungen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Häufige Ursachen oberer gastrointestinaler Blutungen (Knoefel und Rehders, 2006)

<b>Ätiologie der oberen gastrointestinalen Blutung</b>
Ulcus duodeni Ulcus ventriculi erosive Gastritis Oesophagusvarizen Oesophagitis Mallory-Weiss-Syndrom Dieulafoy-Läsion Angiodysplasien Malignome Haemobilie Haemosuccus pancreaticus

Die häufigsten Ursachen oberer GI-Blutungen sind mit ca. 30% die peptischen Ulzera, vorwiegend im Bulbus duodeni und etwas weniger häufig im Magen (vgl. Tabelle 3). Das Ulcus duodeni tritt dabei bei Männern drei Mal häufiger auf als bei Frauen, während die Geschlechterverteilung beim Ulcus ventriculi eher ausgeglichen ist (Rehders et al., 2008). Als zweithäufigste Ursache werden mit ca. 20 % Ösophagus- und Magenfundusvarizen als Folgen einer portalen Hypertension beschrieben. Eine große Rolle spielen auch die durch NSAR oder Steroide medikamenteninduzierten Mukoseschäden. Die erosive Gastritis, die *Helicobacter pylori*-assoziierte Gastritis sowie die Ösophagitis sind weitere Ursachen einer oberen GI-Blutung. Auch ein Magenkarzinom oder das Mallory-Weiss-Syndrom können als Auslöser in Frage kommen. Seltener Ursachen stellen Gefäßanomalien (Ulcus Dieulafoy), traumatische Läsionen oder eine akute Hämobilie dar (van Leerdam, 2008). Exogenen Noxen wie Alkohol und Nikotin kommt eine prädisponierende Bedeutung zu (Kaufman et al., 1999; Hawkey, 2000; Lanas et al., 2006; Zullo et al., 2007; Rehders et al., 2008). Als weitere prädisponierende Faktoren sind das zunehmende Lebensalter und das Geschlecht von Bedeutung (Rehders et al., 2008; van Leerdam, 2008).

Tabelle 3: Verteilung der Ursachen oberer gastrointestinaler Blutungen sowie deren Mortalität

Autoren	N	Duodenalulzera (%)	Magenulzera (%)	Varizen (%)	Erosive Mukoseschäden (%)	Mallory-Weiss (%)	Andere/keine Ursache (%)	Mortalität (%)
(Rockall et al., 1995)	4185	20	12	4	24	5	31	14
(Blatchford et al., 1997)	1882	17	11	6	47	7	20	8
(Longstreth, 1997)	258	36	24	6	16	4	11	4
(Vreeburg et al., 1997)	951	20	18	9	16	5	28	14
(Czernichow et al., 2000)	2133	37*		14	27	7	15	14
(Paspatis et al., 2000)	353	27	21	4	34	k.A.	10	5,6
(Thomopoulos et al., 2004)	636	37	19	13	1	5	11	k.A.

\* Autoren unterscheiden nicht zwischen Duodenal- und Magenzera

#### 1.4 Klinik oberer gastrointestinaler Blutungen

Sichtbare Zeichen einer oberen GI-Blutung sind typischerweise, jedoch nicht obligat, eine Hämatemesis, Hämatochezie oder auch Meläna:

- Als Hämatemesis (Bluterbrechen) wird das Erbrechen von rotem oder kaffeefarbenem Blut bezeichnet. Die kaffeefarbene Färbung entsteht durch den Kontakt des Blutes mit der Magensäure, welche Hämoglobin zu Hämatin oxidiert.
- Als Hämatochezie (Rote Darmblutung) wird der transanale, makroskopisch sichtbare Blutabgang bezeichnet, der sich entweder nach dem Stuhlgang als Auflagerung bzw. am Toilettenpapier zeigt. Dieses Symptom ist eher typisch für die untere GI-Blutung, kann aber auch bei massiver oberer gastrointestinaler Blutung oder beschleunigter Passage auftreten.
- Melaena (Teerstuhl) ist definiert als Abgang eines schwarzen, glänzenden, klebrigen Stuhls infolge einer Oxidation des Hämatins. Zwischen dem Blutungsbeginn und dem Auftreten von Teerstühlen können acht bis zehn Stunden liegen, andererseits können Teerstühle noch bis zu fünf Tagen nach Sistieren der Blutung abgesetzt werden.

Akute Blutungen verlaufen durch den hohen Blutverlust in kurzer Zeit und die fehlende Adaptation des Organismus häufig fulminanter und vital bedrohlicher. Dagegen äußern sich chronische Verlaufsformen oft nur durch unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Atemnot. Gelegentlich werden Blutungen nur aufgrund pathologischer Laborparameter wie beispielsweise eine Eisenmangelanämie oder durch einen positiven Test auf okkultes Blut diagnostiziert.

Die Differenzierung zwischen oberer und unterer gastrointestinaler Blutung kann sich im klinischen Alltag schwierig gestalten und ist oft nur durch apparative Diagnostik, bei deren Versagen durch den Chirurgen oder im Ausnahmefall sogar erst durch den Pathologen möglich.

## 1.5 Diagnostik und interventionelle Therapie

Die akute und hämodynamisch wirksame obere gastrointestinale Blutung stellt eine potenziell lebensbedrohliche Situation dar. Dabei erscheint die Diagnostik als mindestens so große Herausforderung wie die intensivmedizinische, endoskopische oder chirurgische Therapie. Die Diagnose ergibt sich zunächst aus einer Summe wegweisender Indizien wie Anamnese, Klinik (Hämatemesis, Hämatochezie, Melaena), Laborwerte und Kreislaufparameter (Blutdruck, Puls, Schockindex). Wichtig ist zunächst die Einschätzung des akuten Gefährdungsgrades des Patienten anhand der kardiopulmonalen Parameter unter Berücksichtigung laborchemischer Schnelltests.

Die Schwere des Blutverlustes kann insbesondere im Anfangsstadium akuter Blutungen Schwierigkeiten bereiten, da Kreislaufparameter, Blutdruck und Hb-Wert noch stabil sein können. Daher muss eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung stattfinden. Eine Hilfe zur Einschätzung des gastrointestinalen Blutverlustes kann das einfache Schema in Tabelle 4 geben (Messmann und Schölmerich, 2000).

Tabelle 4: Abschätzung der Blutungsstärke bei gastrointestinalen Blutungen (Messmann und Schölmerich, 2000)

	Leicht	Mittel	Schwer
Blutverlust (ml/Tag)	< 250	250-1000	≥ 1000
Hämoglobin (g/100ml)	< 11	9-11	< 9
Konservenverbrauch (EK/Tag)	Keine	1-3	≥ 4
Kreislaufreaktion	Keine	Puls ↑ RR (↓) ZVD ↓	Puls ↑ RR ↓ ZVD ↓

RR = systolischer Blutdruck, ZVD = zentraler Venendruck

Eine Einschätzung des Mortalitätsrisikos erlaubt der sogenannte Rockall-Score. Nach dem in Tabelle 5 gezeigten Schema können maximal 11 Punkte vergeben werden. Es bedeuten: < 3 Punkte: gute Prognose, 4-7 Punkte: mittleres Risiko; > 8 Punkte: hohes Mortalitätsrisiko (Rockall et al., 1995). In Bezug auf Rezidivblutungen ziehen andere Autoren allerdings die Grenze zwischen Hochrisikopatienten und Patienten mit einem geringen Risiko bereits bei 6 Punkten (Messmann und Schölmerich, 2000; Bessa et al., 2006; Ortner und Dorta, 2006), und während ein Patient mit drei Punkten ambulant behandelt werden kann, bedarf ein Patient mit sechs Punkten und mehr der Intensivbetreuung (Messmann und Schölmerich, 2000).

Tabelle 5: Rockall-Score zur Therapieplanung (Rockall et al., 1995)

Rockall-Score	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Alter (Jahre)	< 60	60 – 79	≥80	
Schock	keiner Puls <100 RR ≥ 100	Tachykardie Puls ≥ 100 RR ≥ 100	Hypotension RR < 100	
Komorbidität	Keine		Kardiale Insuffizienz und andere schwere Erkrankungen	Nierenversagen, Leberinsuffizienz, disseminierte Karzinomerkrankung
Diagnose	Mallory Weiss keine Läsion	alle anderen Diagnosen		
Endoskopische Stigmata	keine oder Hämatin		Koagel, aktive Blutung, Blut im oberen GI-Trakt	

RR systolischer Druck (mmHg)

### 1.5.1 Endoskopie

Bis heute existiert keine einheitliche, Klinik übergreifende, standardisierte, diagnostische und therapeutische Strategie zur Behandlung oberer gastrointestinaler Blutungen. Dies liegt nicht nur an fachlich divergierenden Meinungen über die optimale Vorgehensweise, sondern auch in hohem Maße an der Verfügbarkeit personeller und materieller Ressourcen innerhalb der erstversorgenden Klinik. Bei Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung wird heute jedoch in den allermeisten Fällen zunächst eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt, die nicht nur eine Lokalisation sondern in etwa 80% der Fälle auch eine zumindest temporäre Stillung der Blutungsquelle erlaubt (Foitzik und Klar, 2006). Wird bei der ÖGD die Blutungsquelle nicht gefunden, kann eine Reendoskopie durch einen erfahrenen Kollegen sinnvoll sein, bevor weitergehende andere diagnostische Schritte eingeleitet werden (Ortner und Dorta, 2006).

Bei Patienten mit Hämatemesis sowie bei ca. 15% der Patienten mit dem Symptom einer fulminanten Hämatochezie liegt der Ursprung im oberen GI-Trakt, der der endoskopischen Diagnostik in der Regel sehr gut zugänglich ist. Auch bei akutem Blutabgang ab ano wird eine ÖGD einer Koloskopie vorgeschaltet. Weiterhin sollte sie einer negativen Koloskopie folgen.

Blutungen im oberen GI-Trakt treten oft mit stärkerer Ausprägung und nicht selten vital bedrohlicher auf als Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt, wie z. B. bei einer Ösophagusvarizenblutung infolge portaler Hypertension. Beim Vorliegen von Ösophagusvarizen erlaubt die ÖGD eine vergleichsweise leichte und schnelle Diagnose. Die Aspiration von unblutigem Magensaft gilt nicht als Ausschluss einer oberen GI-Blutung, der Nachweis von Galle im Sondensekret macht dagegen eine obere Blutung unwahrscheinlich (Wingen und Gunther, 2006).

Zur Endoskopie werden Standardendoskope eingesetzt, bei starken Blutungen ist ein großlumiger Arbeitskanal zum Absaugen von Blut und Koageln sinnvoll. Bei ca. 90% der Patienten mit oberer GI-Blutung gelingt die Lokalisation der Blu-

tungsquelle mittels Endoskop. Dabei kann in der Regel durch eine Injektionstherapie mit Epinephrin gleichzeitig eine Hämostase erreicht werden. Durch die Gabe größerer Volumina (10-20 ml) kann die initiale Blutstillungsrate gesteigert und das Risiko einer Rezidivblutung gesenkt werden. Darüber hinaus können zur definitiven Blutstillung bei großen Gefäßen oder aktiver Blutung zusätzliche Verfahren wie Fibrininjektionen, elektrische Koagulation oder das Einbringen von Gefäßclips notwendig werden (Park et al., 1994; Brullet et al., 1996; Rutgeerts et al., 1997; Guglielmi et al., 2002; Wong et al., 2002).

Unlängst wurden erste Erfahrungsberichte über die Anwendung eines „Nanopulvers“ veröffentlicht, das mit Hilfe eines Sprühkatheters in die Nähe der Blutungsquelle appliziert wird und welches sich zur topischen Blutstillung eignen soll (Giday, 2011; Chen et al., 2012). Über die Wirksamkeit dieser neuen Methode und ihren praktischen Nutzen existiert noch keine hinreichende Evidenz.

## **1.5.2 Alternative Verfahren**

### 1.5.2.1 Angiographie

Heute haben die endoskopischen Verfahren die früher bevorzugt verwendete radiologische Diagnostik weitgehend verdrängt. Jedoch stellt die intraarterielle Angiographie mit ggf. konsekutiver angiographischer Intervention insbesondere bei akuten Blutungen ein sensitives Verfahren dar, da der Blutaustritt direkt sichtbar gemacht und eine angiographische Intervention zur Therapie angeschlossen werden kann (Wingen und Gunther, 2006). Je nach der vorab angenommenen oder endoskopisch diagnostizierten Lokalisation wird die Angiographie am Truncus coeliacus und seinen Ästen wie der A. mesenterica superior, genauso jedoch an der A. mesenterica inferior oder der A. iliaca interna durchgeführt. Voraussetzung für den angiographischen Blutungsnachweis ist eine Blutungsrate von mindestens

0,5-1,0 ml/min, was einem Blutersatz von zwei bis drei Erythrozytenkonzentraten pro Tag entspricht (Baum et al., 1973).

Die Angiographie ist als Diagnostikum der Wahl bei der selteneren akuten Dünndarmblutung zu betrachten. Ebenso bietet die Methode bei Angiodysplasien Vorteile, da sich auch ohne Blutaustritt Gefäßanomalien darstellen lassen. Eine weitere Indikation zur Angiographie stellen stattgehabte komplexe Oberbauchoperationen dar, die zur endoskopischen Unzugänglichkeit einzelner Darmabschnitte führen können. Aufgrund des intermittierenden Charakters vieler Blutungen kann es jedoch zu falsch negativen Ergebnissen kommen. Der Einsatz der Angiographie kann bei längeren Krankheitsverläufen mit rezidivierenden, nicht detektierbaren Blutungen von Vorteil sein, insbesondere, wenn diese ein klinisch relevantes Ausmaß einnehmen (Wingen und Gunther, 2006).

Bei der Angiographie handelt es sich wie bei der Endoskopie um ein invasives Verfahren. Typische Komplikationen angiographischer Embolisationen wie Ischämien und Nekrosen benachbarter Organe sind durch verbesserte Techniken deutlich seltener geworden. Die Häufigkeit schwerwiegender ischämischer Komplikationen wird in der neueren Literatur mit 0% (Ljungdahl et al., 2002; Holme et al., 2006) bis 7% (Poultides et al., 2008) angegeben. Weniger risikoreich, aber mit hohen Rezidivraten behaftet, stellt die selektive Katheter-gestützte Vasopressininfusion eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums dar. Hierbei wird über einen in die A. mesenterica oder A. gastrica eingeführten Katheter über 24-48 Stunden kontinuierlich Vasopressin infundiert, bis die aktive Blutung sistiert. Die Dosierung des Vasopressin muss kontinuierlich überprüft und ggf. angeglichen werden, um das Risiko typischer Komplikationen in Form von kardialen Arrhythmien und Myokardschäden möglichst gering zu halten (Miller und Smith, 2005; Loffroy und Guiu, 2009; Walker, 2009).

Bei angiographischem Nachweis einer Blutungsquelle ist es vorteilhaft, den selektiven Katheter auch bei frustran verlaufener Embolisation vor Ort zu belassen, da

in Kombination mit einer intraoperativen Röntgendiagnostik die Lokalisation der Blutung zur Darmsegmentresektion über die radiologische Darstellung des Katheters möglich ist. Je nach Literaturangabe wird über positive Nachweisraten von 30-75% berichtet, wobei die höheren Ergebnisse bei Patienten mit einer noch aktiven Blutungssituation zu verzeichnen sind. Bei kooperationsunfähigen Patienten ist der Einsatz der Angiographie durch Atem- und Bewegungsartefakte eingeschränkt (Wingen und Gunther, 2006).

#### 1.5.2.2 Radionuklid-Szintigraphie

Eine weiterführende diagnostische Möglichkeit stellt die Radionuklid-Szintigraphie dar. Die Szintigraphie mit Hilfe Technetium-markierter Erythrozyten erlaubt auch die Diagnose intermittierender Blutungen, weil die markierten Erythrozyten bis zu 24 h nachweisbar sind. Als Vorteil der Szintigraphie gilt darüber hinaus die hohe Empfindlichkeit: Es ist nur eine Blutungsrate von 0,1-0,5 ml/min erforderlich (Alavi et al., 1977; Smith et al., 1987). Nachteilig ist jedoch, dass für die genaue Lokalisation der Blutungsquelle häufig eine weitere Endoskopie oder Angiographie nachgeschaltet werden muss (Zuckerman und Prakash, 1998). Da die Szintigraphie nicht invasiv ist, lohnt sich ihre Verwendung vor allem als Such- oder Selektionsverfahren (Wingen und Gunther, 2006).

#### 1.5.2.3 Doppelballon-Enteroskopie (push and pull-enteroscopy)

Ein neues und viel versprechendes Verfahren zur Diagnostik von Dünndarmblutungen stellt die Doppelballon-Enteroskopie (push and pull-enteroscopy) dar. Mit Hilfe dieser Methode ist eine vollständige diagnostische und bedarfsweise therapeutische Erschließung des Dünndarmes möglich. Unter Anwendung eines zwei Meter langen Endoskops und eines flexiblen Übertubus kann in einem Zeitrahmen innerhalb von ein bis zwei Stunden der gesamte Dünndarm eingesehen

werden (Pata et al., 2010; Riccioni et al., 2011; Shi et al., 2011). Um dieses Ziel zu erreichen, ist häufig ein alternierendes Vorgehen von transoral und transanal notwendig. Bei der Enteroskopie ist die gleichzeitige Entnahme von Biopsien, die Entfernung von Polypen und die Verödung blutender Läsionen möglich (May et al., 2005; May und Ell, 2006; May et al., 2006; May et al., 2010). Über den Einsatz in akuten Blutungssituationen existieren bisher nur wenige Erfahrungen, und in der Diagnostik und Therapie der oberen gastrointestinalen Blutung hat das Verfahren keine klinische Bedeutung.

#### 1.5.2.4 Spiral-Computertomographie

Durch die Einführung und Weiterentwicklung der Spiral-Computertomographie (Multidetector computed tomography, MDCT) wurde die Darstellung des gesamten Gastrointestinaltraktes und der dazugehörigen Gefäße möglich. Diese Untersuchungsmethode ist weitestgehend frei von Atem- und Bewegungsartefakten, und es lassen sich Blutungen von etwa 0,4 ml/Minute nachweisen. Durch die Anwendung von Kontrastmittel, die Schnittbildtechnik und die hohe Ortsauflösung ist der direkte Blutungsnachweis durch Kontrastmittelübertritt in das Lumen des Gastrointestinaltraktes möglich. Besonders sicher ist die Darstellung der Blutungsquelle mit Hilfe intraarterieller Kontrastmittelgabe über die Aorta abdominalis oder die A. mesenterica superior, jedoch ist auch die einfachere intravenöse Kontrastmittelapplikation häufig ausreichend (Ernst et al., 2003; Tew et al., 2004).

Mit Nachweisraten von 50 bis 80 % wird mit der Spiral-CT vor allem bei akuten Blutungen eine etwas höhere Sensitivität als bei der Angiographie erzielt (Tew et al., 2004; Laing et al., 2007). Daher könnte diese wenig invasive, schnell durchführbare und fast überall verfügbare Technik in Zukunft, insbesondere bei akuten Blutungen, an Bedeutung gewinnen (Wingen und Gunther, 2006; Stunell et al., 2008). Allerdings bleibt die Computertomographie im Gegensatz zur Angio-

graphie eine ausschließlich diagnostische Methode, die keine therapeutische Intervention erlaubt.

#### 1.5.2.5 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie spielt beim Nachweis von gastrointestinalen Blutungen eine untergeordnete Rolle. Grundsätzlich ist ein Blutungsnachweis möglich. Aufgrund der hohen Kosten, des Aufwandes und der Verfügbarkeit ist die Methode bisher nur speziellen Zentren und Indikationen vorbehalten (Wingen und Gunther, 2006).

#### 1.5.2.6 Kapselendoskopie

In nicht akut lebensbedrohlichen Situationen stellt die Kapselendoskopie eine Methode zur Lokalisation der Blutungsquelle bei okkultem Blut (rezidivierende Eisenmangelanämie oder positiver Haemocult®-Test) oder offenen Blutungen unbekannter Genese dar (Raju et al., 2007; Chan und Chu, 2008). Bei der Kapselendoskopie wird eine Miniaturkamera in einer biokompatiblen, verdauungsresistenten Kapsel untergebracht (Gesamtgewicht etwa 3,7 g, Ausmaße: 11 x 26 mm). Diese Kapsel wird nach zehnstündigem Fasten vom Patienten eingenommen und mit der Peristaltik durch den Dünndarm transportiert. Dort zeichnet sie während ihrer etwa achtstündigen Transitzeit Bilder von den Darmwänden auf (Fork und Aabakken, 2007; Stunell et al., 2008). Die lange Passagedauer verbietet den Einsatz in akuten Fällen. Außerdem ist die Methode kosten- und zeitaufwändig: Neben den hohen Kosten für die Kapsel selbst ist die Auswertungszeit von etwa 50-100 Minuten pro Patient zu berücksichtigen (Ali et al., 2004; Stunell et al., 2008). In der Diagnostik oberer gastrointestinaler Blutungen kommt dem Verfahren keine Bedeutung zu.

### 1.5.3 Chirurgische Therapie

Aufgrund der Weiterentwicklungen der endoskopischen und medikamentösen Therapie hat sich der Stellenwert der Chirurgie deutlich geändert. Heute erfolgt eine chirurgische Intervention nur dann, wenn durch andere Verfahren keine ausreichende Hämostase erreicht werden kann, so dass der Anteil chirurgischer Interventionen nur noch etwa 6-12% aller hämostatischen Behandlungen der OGI-Blutungen einnimmt (Rutgeerts et al., 1997; Chiu et al., 2009). Während beispielsweise früher bei den häufig vorkommenden peptischen Ulzera in hoher Anzahl proximal selektive Vagotomien oder Magenteilresektionen nach Billroth mit entsprechenden Operationsrisiken und Folgeerscheinungen wie Postvagotomie- und Postgastrektomiesyndromen durchgeführt wurden, finden heute mehrheitlich die weniger invasiven Verfahren Anwendung, und resezierende Verfahren werden nur noch bei etwa 10 % der Patienten vorgenommen (Hermansson et al., 1997; Rehders et al., 2008).

Als Indikationen zur chirurgischen Therapie können gelten (Knoefel und Rehders, 2006):

1. schwerste Blutungen mit hämorrhagischem Schock,
2. endoskopisch primär nicht stillbare Blutungen,
3. schwere Rezidivblutungen nach primär endoskopisch erfolgter Hämostase.

Trotz primär erfolgreicher endoskopischer Blutstillung kommt es in ca. 15-20 % der Fälle zu einem Blutungsrezidiv (vgl. Kapitel 1.6). Zur Risikoeinschätzung und Therapieplanung werden die Forrest-Kriterien und der Rockall-Score eingesetzt.

Die eine chirurgische Intervention erfordernden Ulkusblutungen liegen zumeist im Bulbus duodeni (Koenig et al., 2010). Zur Blutstillung kann eine Duodenotomie mit Ulkusübernähung und extraduodenaler Ligatur der A. gastroduodenalis und A. gastroepiploica dextra, oft in Kombination mit einer intraduodenalen Umstechung

proximal und distal des Ulkus, durchgeführt werden. Alternativ kommen resezierende Verfahren z.B. nach Billroth II zur Anwendung. Durch die mögliche Gabe von Protonenpumpenhemmern ist in der Regel keine selektive proximale Vagotomie mehr notwendig (Knoefel und Rehders, 2006).

Bei einem blutenden *Ulcus ventriculi* wird in Abhängigkeit von der Lage und Größe eine Exzision und Übernähung des betreffenden Ulkus durchgeführt (Knoefel und Rehders, 2006). Die Indikation zur partiellen Gastrektomie bei Lokalisation der Läsion im Magen besteht nur noch bei so genannten „giant ulcers“, d.h. bei massiver Vernarbung der umgebenden Magenwand oder bei großen im Antrum gelegenen Ulzerationen mit folgender Obstruktion und Passagehindernis (Simeone et al., 1999; Rehders et al., 2008).

Bei der Therapie der Varizenblutung hat die Ligaturbehandlung die Sklerotherapie weitgehend verdrängt. In der Behandlung der Fundus-Cardia- und Korpusvarizen stellt Histoacryl weiterhin die Erstlinientherapie dar. Bei Ligaturversagen kann diese auch für die Therapie von Ösophagusvarizen genutzt werden. Die früher favorisierte Anwendung von Ballontamponaden (Senkstaken-Blakemore-Sonde, Linton-Nachlas-Sonde) wird wegen eines erhöhten Rezidivrisikos und bestehender Perforationsgefahr nur noch bei Therapieversagen angewendet (Ortner und Dorta, 2006).

## **1.6 Rezidivblutungen**

Rezidivblutungen stellen bei oberen Gastrointestinalblutungen eine gefürchtete und nicht seltene Komplikation dar: Trotz primär erfolgreicher endoskopischer Hämostase ereignen sich Rezidive bei etwa 15-20% der Patienten (Lau et al., 1999; Wong et al., 2002; Zullo et al., 2007; Chiu und Ng, 2009). Als Ursache für die hohe Rezidivrate bei OGI-Blutungen wird die komplexe arterielle Blutversorgung mit ihrer vielfältigen Kollateralbildung diskutiert (Defreyne et al., 2001).

Als Risikofaktoren für eine Rezidivblutung haben sich folgende Parameter erwiesen:

- Forrest-Kategorie Ia/Iia/Iib (Forrest et al., 1974; Guglielmi et al., 2002)
- Ulkusdurchmesser > 2 cm (Lau et al., 1999; Simeone et al., 1999; Guglielmi et al., 2002)
- Blutung bei kreislaufinstabilen Patienten (Defreyne et al., 2001; Wong et al., 2002)
- Höheres Patientenalter (Zullo et al., 2007)
- Blutverlust (Hb < 10 g/dl) (Ginn und Ducharme, 2001)
- Relevante Komorbiditäten (Leberzirrhose, Gerinnungsstörungen) (Afessa und Kubilis, 2000; del Olmo et al., 2000; Lecleire et al., 2005; Chiu und Ng, 2009)

Als Richtgröße für die Schwere einer Rezidivblutung wird der Transfusionsbedarf angegeben. Bei einem Transfusionsbedarf von mehr als sechs Erythrozytenkonzentraten/24h oder weiterem Transfusionsbedarf nach endoskopischer Blutstillung besteht weitgehende Einigkeit über die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs (Rehders et al., 2008).

Die Letalität einer Rezidivblutung nach erfolglosem endoskopischem Therapieversuch ist mit bis zu 50% außerordentlich hoch (Chung, 1999; Gonzalez-Gonzalez et al., 2011b).

## 1.7 Fragestellung

In den letzten Jahren und Jahrzehnten ist eine Verschiebung in der Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen weg von der chirurgischen Operation hin zu internistisch und radiologisch konservativ interventionellen Methoden zu verzeichnen gewesen. Diese Entwicklung ist in erster Linie Folge der Optimierung endoskopischer, radiologisch bildgebender und angiographischer Techniken. Trotz eines bestehenden Trends zur Standardisierung klinischer Verfahrensabläufe (z.B. SOP – Standard Operational Procedure) existieren mannigfaltige, publizierte Empfehlungen zum Vorgehen bei oberer gastrointestinaler Blutung. Diese unterscheiden sich häufig grundsätzlich und werfen die Frage auf, ob es einen idealen Weg, einen so genannten „Goldstandard“, gibt.

Gleichzeitig sind in den einschlägigen medizinischen Datenbanken zwar eine nicht unerhebliche Anzahl von Behandlungsergebnissen bei Vorliegen einer oberen gastrointestinalen Blutung zu beziehen, die Verläufe chirurgisch operativ therapierter Patienten sind dagegen nur marginal und unzureichend dokumentiert. Ziel dieser Arbeit war es, diese spezielle Gruppe von Patienten, deren obere gastrointestinale Blutung mit konservativ interventionellen Techniken nicht beherrscht werden konnte, zu analysieren.

Im Rahmen der Auswertung sollen die epidemiologischen, klinischen und postoperativen Daten dieser Patienten evaluiert werden. Das Ziel der Untersuchung ist die Ermittlung von Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Mortalität und das Entstehen von Komplikationen haben.

Auf der Basis der im Universitätsklinikum Lübeck bewährten diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise und unter Berücksichtigung der hier erhobenen Daten und Erfahrungen soll ein diagnostischer und therapeutischer Pfad für die obere gastrointestinale Blutung aufgezeigt und zur Diskussion gestellt werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Genehmigung durch die Ethikkommission

Die vorliegende Untersuchung wurde als monozentrische retrospektive deskriptive Studie konzipiert.

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Krankenakten von Patienten, die zwischen Januar 2000 und August 2009 an der Klinik für Allgemeine Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, wegen einer akuten transfusionspflichtigen Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt stationär behandelt wurden.

Durch das vergleichsweise geringe Aufkommen an Patienten mit einer Indikation für die chirurgische Therapie der OGIB in Zusammenhang mit den gewählten Ausschlusskriterien war die Stichprobengröße für die vorliegende Untersuchung selbst limitierend. Mit einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren wurde daher auf der einen Seite eine möglichst lange Zeitspanne gewählt, um die Zahl der auswertbaren Patienten zu erhöhen. Auf der anderen Seite wurden länger zurückliegende Erkrankungsfälle nicht berücksichtigt, um innerhalb der Untersuchungsgruppe Einflüsse durch Weiterentwicklungen der endoskopischen und chirurgischen Techniken zu minimieren.

Folgende Einschlusskriterien waren für die Aufnahme in die Datenerfassung maßgebend:

- Klinikeinweisung in das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Lübeck aus dem ambulanten Bereich mit der Hauptdiagnose „akute obere gastrointestinale Blutung“,
- Dokumentierte Diagnose einer spontanen akuten transfusionspflichtigen Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt,
- mindestens eine operative Intervention aufgrund der Hämorrhagie im stationären Verlauf.

In der Chirurgischen Klinik wurden im Beobachtungszeitraum 288 Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung therapiert. Bei 152 Patienten konnte die Blutung primär endoskopisch gestillt werden. Von den übrigen 136 Patienten wurden 45 Patienten nach einer ersten Prüfung der gefundenen Daten aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- keine akute Blutung als Aufnahme-diagnose,
- bereits bestehende Hospitalisierung des Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der oberen gastrointestinalen Blutung,
- eine unvollständige Patientenakte,
- Blutungen als direkte Folge eines Traumas wie z.B. nach Verkehrsunfällen oder penetrierenden Verletzungen,
- Blutungen als Folge eines diagnostischen Eingriffs,
- Blutungen als Folge eines operativen Eingriffs,
- Patienten nach Vorbehandlung in einem anderen Krankenhaus,
- Patienten mit unterer gastrointestinaler Blutung,
- Gastrointestinale Blutungen ohne chirurgisch operative Intervention.

Es verblieben 91 Patienten, deren Daten für die vorliegende Untersuchung ausgewertet wurden (Abbildung 1).

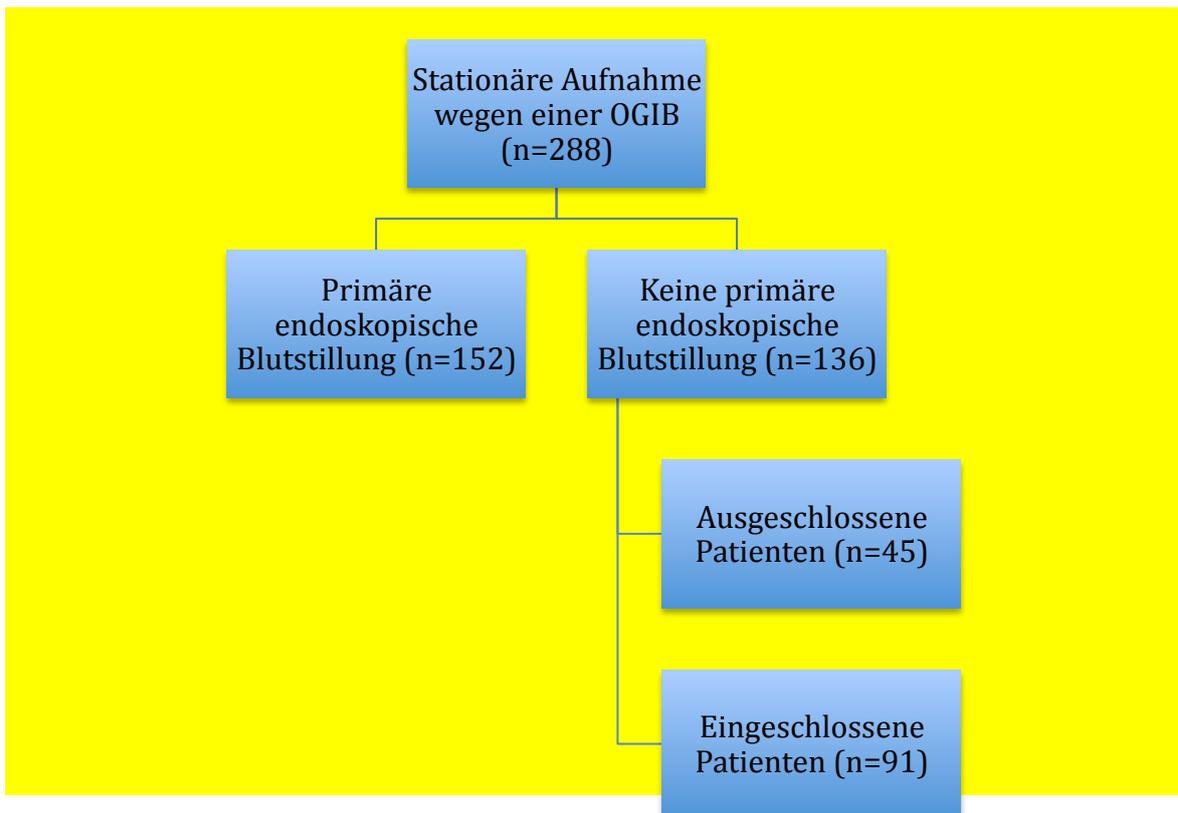


Abbildung 1: Diagramm zum Ein- und Ausschluss potenzieller Patienten in die vorliegende Untersuchung

Als Endpunkte der Verlaufsbeobachtung wurden entweder die Entlassung aus der stationären Krankenhausbehandlung (Abschluss der stationären Akte) oder das Versterben des Patienten festgelegt.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um die Erhebung und Auswertung bereits dokumentierter Patientendaten. Weder die Diagnostik noch die Therapie der eingeschlossenen Patienten wurde durch das Projekt beeinflusst. Alle Patienten wurden im Rahmen der Datenerfassung anonymisiert. Eine ethische Rechtfertigung erhält diese Analyse insbesondere durch den Versuch, aus den Ergebnissen Aussagen zum Erfolg oder Misserfolg der angewandten Therapie zu tätigen und diese möglicherweise für die Zukunft positiv zu adaptieren. Weder für die Promovierende noch für andere an dieser Untersuchung Beteiligte besteht ein Interessenskonflikt. Eine externe materielle oder finanzielle Förderung der Arbeit

hat nicht stattgefunden. Studieninhalt und Studiendesign wurden nach Vorlage durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 06-038).

## **2.2 Datenerhebung**

Zwischen Januar 2000 und August 2009 wurden im Aktenarchiv der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, die vollständigen Krankengeschichten der in der elektronischen Datenbank identifizierten Patienten mit Hilfe eines Datenaufnahmebogens erfasst.

Die Datenerhebung umfasste folgende Parameter:

- Geschlecht,
- Alter,
- Blutungsanamnese in der Vorgeschichte,
- Hämoglobin-Gehalt (Hb) im Blut bei Aufnahme,
- Menge der erforderlichen Bluttransfusionen im stationären Verlauf,
- Begleiterkrankungen,
- prästationäre dauerhafte Medikamenteneinnahme,
- Diagnosezeitpunkt,
- Ätiologie der Blutung,
- Liegedauer auf der Intensivstation und Gesamtliegedauer,
- durchgeführte Diagnostik und Therapie,
- postoperative Beatmungspflichtigkeit,
- postoperativer Katecholaminbedarf,
- Morbidität und Mortalität.

Bei der Erstellung des Datenaufnahmebogens wurden nur Datensätze verwendet, welche eindeutig und vollständig aus den vorhandenen Aufzeichnungen zu erheben waren. Klinische Daten wie Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur oder periphere Sauerstoffsättigung wurden daher wegen häufig lückenhafter Dokumentation in den Akten nicht berücksichtigt. Hinsichtlich der operativen Therapie wurden die Eingriffsart, die erfolgte Resektion, das Ausmaß des Ersteingriffs und das Ausmaß der definitiven operativen Versorgung erfasst. Zu den Daten Blutung in der Vorgeschichte, Komplikationen, Endoskopiebefund, Diagnose, Eingriff, weitere Diagnostik, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen wurde der Eintrag parallel zur kodierten Aufnahme in den Datensatz auch im Klartext festgehalten.

Anhand der aus der Literatur bekannten Risikofaktoren wurde die Abhängigkeit des Therapieerfolges (Entlassung, Komplikationen, Mortalität) von diesen Parametern analysiert.

### **2.3 Diagnose und Therapie der akuten oberen gastrointestinalen Blutung**

Die diagnostisch-therapeutische Strategie richtet sich in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, nach der Intensität der oberen gastrointestinalen Blutung. Bei klinisch symptomatischer Hämorrhagie steht die Stabilisierung des Patienten mit gleichzeitiger Einschätzung des Patientenrisikos und der Blutungsintensität im Vordergrund. Dieses Schockraummanagement lehnt sich an die Kriterien des ATLS® (Advanced Trauma Life Support) an: Bei diesem Konzept ist die Sicherung der Funktion der kardiopulmonalen Organsysteme mit synchroner Volumensubstitution, ggf. auch mit Blutersatzprodukten wie Erythrozytenkonzentraten (EK), Frischplasmen (FFP) oder Thrombozytenkonzentraten (TK) wesentlich.

Nach einer sorgfältigen Anamneseerhebung (bei stabilem Allgemeinzustand) werden die Patienten einschließlich digital rektaler Palpation klinisch untersucht. Es erfolgt die Bestimmung der Laborwerte (Blutbild, Gerinnungswerte, Elektrolyte,

Glucose, Leber- und Nierenwerte, Pankreasenzyme). Regelmäßig wird ein Monitoring zur Messung des Blutdruckes, der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung im Blut und ein EKG durchgeführt. Nach ausreichender Stabilisierung des Patienten und in Abhängigkeit von den Ergebnissen der erhobenen Parameter erfolgt die Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen zur Lokalisierung der Blutungsquelle, die regelhaft die endoskopische Notfalldiagnostik mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) beinhaltet. Bei Kreislaufinstabilität erfolgt dies sofort, bei pathologisch erniedrigtem Hämoglobingehalt innerhalb von sechs Stunden. Bei stabilem Hb-Wert wird die ÖGD in einem Zeitrahmen von maximal 24 Stunden durchgeführt. Bei endoskopisch nicht diagnostizierbarer Blutungsquelle wird der Patient weiteren Untersuchungen (Kolonoskopie, Angiographie, CT oder Szintigraphie) zugeführt.

Eine Notfallindikation zur operativen Versorgung sehen wir bei hämodynamisch instabilem Patienten mit interventionell nicht stillbarer Blutung und einem Transfusionsbedarf von  $\geq 6$  Einheiten Blut/24 Stunden. Als dringliche Indikation wird eine kontinuierliche oder rezidivierende transfusionspflichtige Blutung angesehen, die länger als 72 Stunden besteht. Eine semi-elektive Indikation besteht bei Vorliegen einer signifikanten Rezidivblutung innerhalb einer Woche nach initialer Hämostase nach internistisch-chirurgischer Konsensbildung (Tabelle 6).

Tabelle 6: Indikationen zur chirurgisch operativen Intervention in der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck

<p><b>Notfall</b></p> <p>perakute Blutung  hämodynamisch instabiler Patient  interventionell nicht stillbare Blutung (&gt; 6 EK in 24 h)</p>
<p><b>Dringlich</b></p> <p>kontinuierliche Hämoglobin-wirksame oder  rezidivierende transfusionspflichtige Blutung</p>
<p><b>Semi-elektiv</b></p> <p>Blutung aus primär chirurgisch sanierbarer Läsion  nach interventioneller Blutstillung  oder zwischenzeitlichem Blutungsstillstand</p>

Die weiteren therapeutischen Schritte richten sich nach der Lokalisation der Blutungsquelle, der Intensität der Blutung, dem Erfolg einer endoskopischen Blutstillung und nach patientenabhängigen Parametern wie Kreislaufstabilität und Bedarf an Blutkonserven.

## 2.4 Statistik

Für metrische Parameter wie Patientenalter, Laborwerte oder Anzahl transfundierter Einheiten wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Diskrete Parameter wie Geschlecht (weiblich/männlich), Gastroskopie durchgeführt (ja/nein) oder Art der Operation wurden durch die Angabe einer Häufigkeitsverteilung charakterisiert.

Der Vergleich metrischer Parameter zwischen zwei Gruppen (zum Beispiel Patientenalter bei Frauen und Männern) erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Bei diskreten Parametern wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet, bei dichotom verteilten diskreten Parametern (Hb über/unter Normwert) der in diesem Fall zuverlässigere exakte Test nach Fisher (Sachs, 2004; Pospeschill, 2006).

Für die Untersuchung des Einflusses potentieller Risikofaktoren auf das Behandlungsergebnis der Operationen wurde die logistische Regression benutzt (Bender et al., 2002). Dabei werden so genannte Odds Ratios („Chancen-Verhältnisse“) berechnet. Die Odds Ratio gibt das Risiko der einen Gruppe (zum Beispiel Frauen) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer) für eine der beiden Ausprägungen der Zielvariable (zum Beispiel Auftreten einer postoperativen Komplikation) im Vergleich zur anderen Ausprägung (keine Komplikation) an. Liegt das 95%-Konfidenzintervall der Odds Ratio außerhalb des Wertes 1, dann ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Männer/Frauen) statistisch signifikant.

Alle genannten Testverfahren sind nichtparametrische Tests, die auch dann zuverlässige Ergebnisse liefern, wenn wichtige Voraussetzungen anderer Testverfahren (zum Beispiel Normalverteilung) nicht erfüllt sind oder aufgrund kleiner Stichprobenumfänge nicht zuverlässig geprüft werden können.

Als Grenze zur statistische Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  angesetzt. Alle Auswertungen wurden mit dem Statistik-Programmpaket STATISTICA durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientendaten

In die Auswertung konnten die Daten von 91 Patienten mit akuten oberen gastrointestinalen Blutungen aufgenommen werden, die zwischen Januar 2000 und August 2009 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Lübeck, operativ versorgt worden waren.

##### 3.1.1 Alter und Geschlecht

Von den 91 Patienten waren 58 männlich (63,7 %) und 33 weiblich (36,3 %; Abbildung 2).

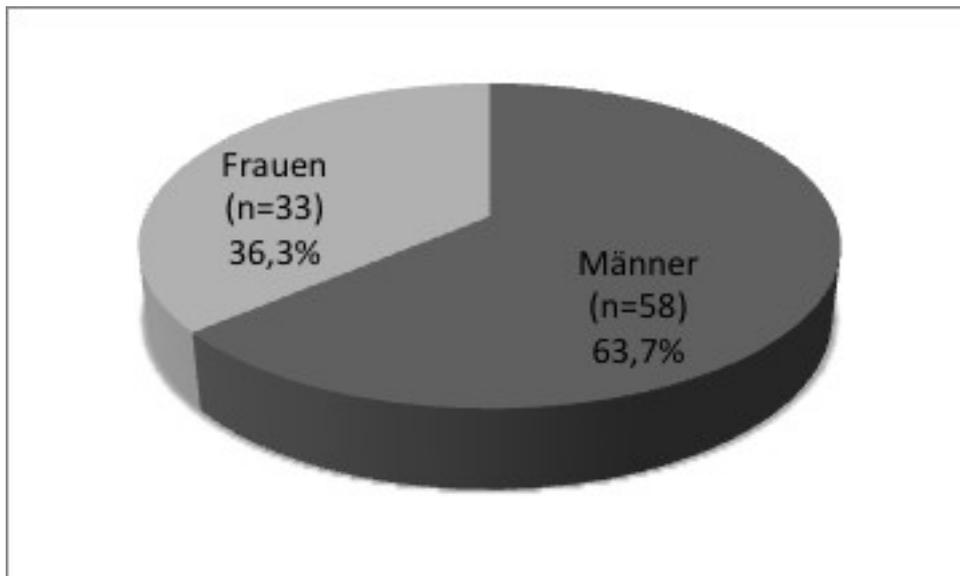


Abbildung 2: Verteilung der Geschlechter in der untersuchten Stichprobe

Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Aufnahme lag bei  $67,4 \pm 14,4$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die Altersspanne der Patienten reichte von 29

bis 93 Jahren. Männliche Patienten waren im Durchschnitt  $65,0 \pm 13,9$  Jahre alt (29 bis 92 Jahre) und damit statistisch signifikant jünger als weibliche, für die ein mittleres Lebensalter von  $71,5 \pm 14,4$  Jahre (41 bis 93 Jahre) errechnet wurde (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,037$ ; Abbildung 3).

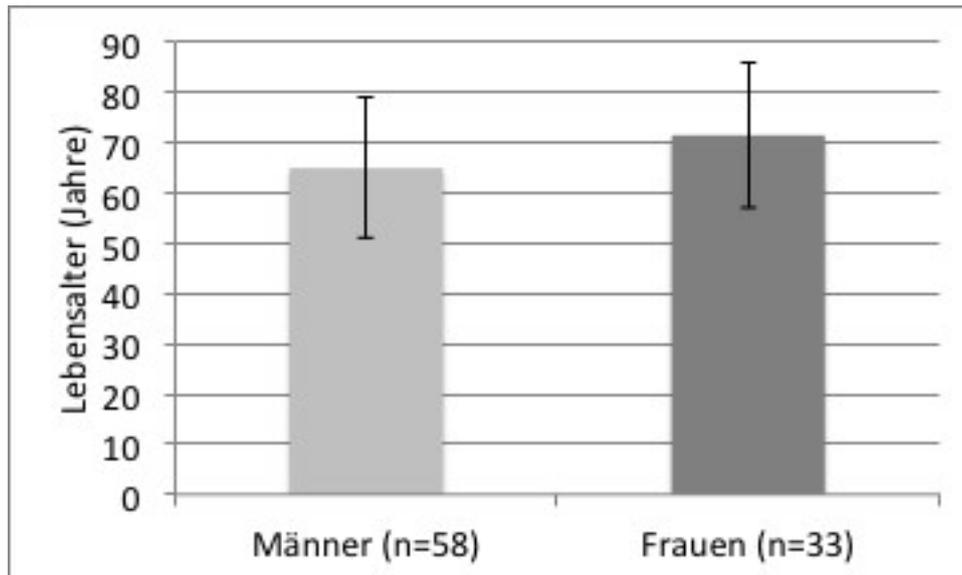


Abbildung 3: Altersvergleich der männlichen und weiblichen Patienten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

### 3.1.2 Anamnese

Alle Patienten litten unter einer operationspflichtigen Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes. Für 80 der 91 Patienten (87,9 %) waren zudem relevante Nebenerkrankungen dokumentiert, die in Tabelle 7 nach absteigender Häufigkeit geordnet aufgeführt sind. Am häufigsten war eine koronare und/oder periphere arteriosklerotische Gefäßerkrankung (42 Patienten; 46,2 %) dokumentiert, gefolgt von einem Hypertonus (35 Patienten; 38,5%), einem Diabetes mellitus (19 Patienten; 20,9%), hepatobiliären Krankheitsbildern (14 Patienten; 15,4%) und Tumorerkrankungen

(10 Patienten; 11,0%). Bei einem Patienten (1,1%) lag eine Gerinnungsstörung vor.

Tabelle 7: Häufigkeit von Nebenerkrankungen in der untersuchten Stichprobe (Mehrfachnennungen möglich)

Bekannte Nebenerkrankung	Anzahl	Anteil (%)
Arteriosklerose / pAVK	42	46,2%
Hypertonie	35	38,5%
Diabetes mellitus	19	20,9%
Hepatobiliäre Krankheitsbilder	14	15,4%
Tumorerkrankungen	10	11,0%
Gerinnungsstörung	1	1,1%

Von den 91 Patienten nahmen 75 (82,4%) dauerhaft Medikamente ein: Am häufigsten war die regelmäßige Einnahme von Antihypertensiva (32 Patienten; 35,2%), gefolgt von nichtsteroidalen Antirheumatika (23 Patienten; 25,3%), Antikoagulantien (19 Patienten; 20,9%), Protonenpumpeninhibitoren (7 Patienten; 7,7%), Kortikoiden (7 Patienten; 7,7%). Andere Medikamente waren 35 Patienten (68,6 %) verordnet worden.

Bei 16 der 91 Patienten (17,6 %) war in der Vorgeschichte eine gastrointestinale Blutung aufgetreten.

### 3.2 Diagnostik

Der erste erhobene Hb-Wert betrug in der hier untersuchten Stichprobe  $8,4 \pm 2,4$  mg/dl (4,0 bis 14,4 mg/dl). Unterhalb des Normbereiches (Männer: 14,0 mg/dl, Frauen: 12,5 mg/dl) lagen 88 der 91 Werte (96,7 %). Dieser Anteil war

bei den männlichen Patienten mit 57 von 58 (98,3 %) höher als bei den weiblichen mit 31 von 33 (93,9 %). Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (exakter Fisher-Test,  $p = 0,26$ ).

Für die Suche nach der Blutungsquelle wurden bei allen 91 Patienten eine oder mehrere Endoskopien durchgeführt, im Mittel waren dies  $3,1 \pm 2,1$  Endoskopien. Bei 14 Patienten (15,4 %) war genau eine Endoskopie dokumentiert (Abbildung 4), 31 weitere Patienten (34,1 %) wurden zweimal endoskopiert und 19 Patienten (20,9 %) genau dreimal. Höchstens vier Endoskopien waren bei 76 Patienten (83,5 %) durchgeführt worden.

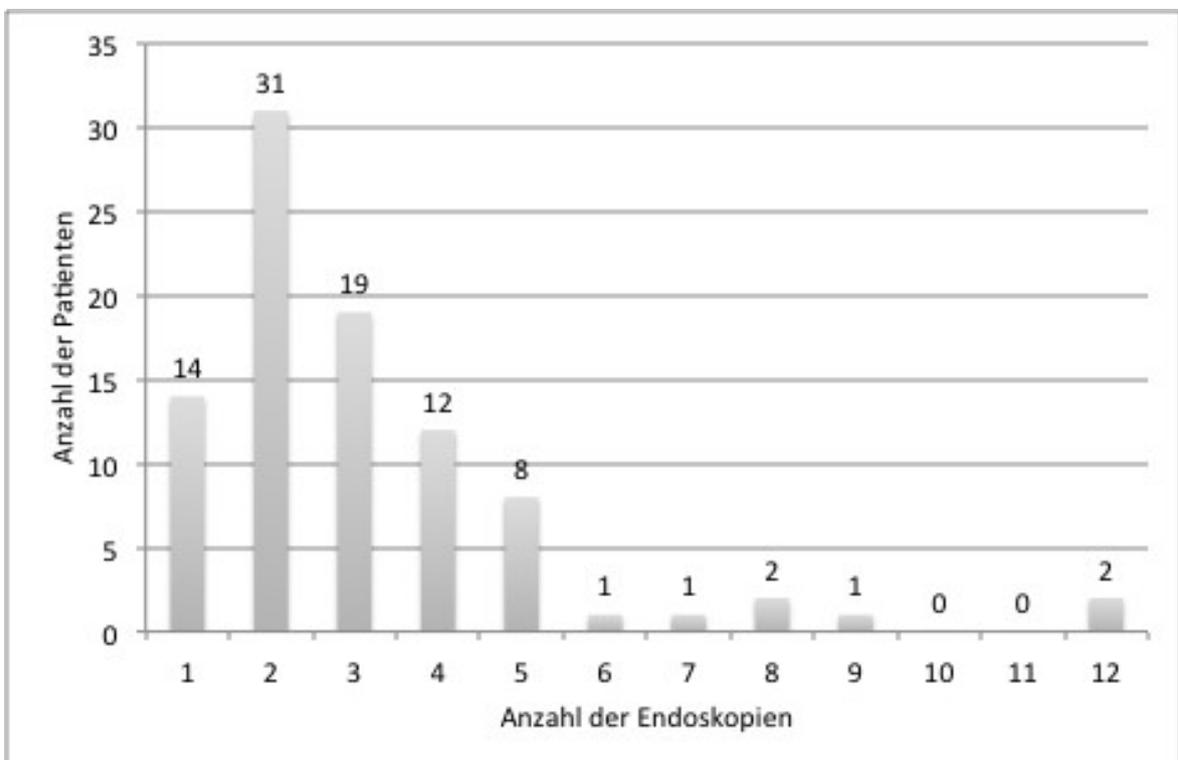


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Endoskopien pro Patient in der untersuchten Stichprobe

Alle 91 Patienten wurden gastroscopisch untersucht. Eine Kolonoskopie wurde bei 13 Patienten durchgeführt (14,3 %) und vier Patienten (4,4 %) waren mittels Proktoskopie untersucht worden.

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeit der diagnostischen Endoskopie-Kombinationen. Ausschließlich gastrokopisch diagnostiziert wurde die Lokalisation der oberen Gastrointestinalblutung bei 78 der 91 Patienten (85,7 %). Eine Kombination aus Gastroskopie und Kolonoskopie war bei neun Patienten (9,9 %) gegeben und alle drei Verfahren wurden bei vier Patienten (4,4 %) angewendet.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der endoskopischen Diagnosekombinationen

<b>Endoskopische Verfahren</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil ( %)</b>
Nur Gastroskopie	78	85,7 %
Gastroskopie und Kolonoskopie	9	9,9 %
Gastroskopie und Kolonoskopie und Proktoskopie	4	4,4 %

Weitere diagnostische Verfahren waren eine Szintigraphie bei 37 Patienten (40,7 %), eine Sonographie bei 43 Patienten (47,3 %), ein Computertomogramm bei 21 Patienten (23,1 %) und eine Angiographie bei drei Patienten (3,3%).

Die Blutungsquelle konnte bei 80 Patienten (87,9 %) präoperativ und bei 11 Patienten (12,1 %) intraoperativ ermittelt werden. Sie fand sich bei 58 Patienten (63,7 %) im Duodenum, bei 26 Patienten (28,6 %) im Magen und bei 7 Patienten (7,7%) in Magen und Duodenum. Bei keinem der hier ausgewerteten Patienten waren Ösophagus- oder Fundusvarizen die Ursache der akuten Blutung.

### 3.3 Therapie

In 66 Fällen (72,5 %) war eine therapeutische Endoskopie dokumentiert, die allerdings in keinem Fall zum definitiven Erfolg führte, so dass bei allen 91 Patienten eine offen chirurgische Versorgung der Blutungsquelle vorgenommen werden musste. Tabelle 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Operationstechniken bei der primären chirurgischen Intervention. In 48 Fällen (52,7 %) war eine Durch- bzw. Umstechung vorgenommen worden. Zweithäufigste Operation war eine Teilresektion des Magens nach Billroth II in 29 Fällen (31,9 %). Alle anderen Operationstechniken waren bei höchstens 4 Patienten (4,4 %) dokumentiert.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Operationstechniken bei erster Intervention

Art der OP-Technik	Anzahl	Anteil ( %)
Durch-/Umstechung	48	52,7
Billroth II	29	31,9
Billroth I	4	4,4
Atypische Magenteilresektion	4	4,4
Gastrektomie	3	3,3
Chirurgische Exploration	3	3,3

Vor dem ersten operativen Eingriff erhielten die Patienten im Durchschnitt  $10,8 \pm 9,4$  Erythrozytenkonzentrate, während des weiteren stationären Verlaufs  $8,4 \pm 8,9$  Erythrozytenkonzentrate. Zusammen mit intraoperativ verabreichten Blutkonserven ergab sich ein Gesamttransfusionsbedarf von  $27,3 \pm 22,1$  Erythrozytenkonzentrat bzw.  $34,1 \pm 27,6$  (Erythrozytenkonzentrate + Fresh Frozen Plasma).

Postoperativ wurden 89 der 91 Patienten (97,8 %) auf die Intensivstation verlegt, ein Patient konnte sofort auf die Normalstation überführt werden (1,1 %) und ein Patient verstarb unter der Operation. Die Dauer des Intensivaufenthaltes lag zwischen 0 und 74 Tagen, sie betrug im Mittel  $11,2 \pm 14,2$  Tage. 50 der 91 Patienten (54,9 %) waren maximal eine Woche intensivmedizinisch versorgt worden, weitere 20 Patienten (22,0 %) verblieben zwischen einer und zwei Wochen auf der Intensivstation. Die weitere Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauern ist der Abbildung 5 zu entnehmen.

Eine Beatmung war bei 74 Patienten erforderlich (81,3 %). Die Dauer der Beatmung lag zwischen einem und 69 Tage, sie betrug im Mittel  $9,1 \pm 13,8$  Tage, wobei bei 42 der 74 Patienten (56,8 %) maximal drei Tage lang beatmet werden mussten.

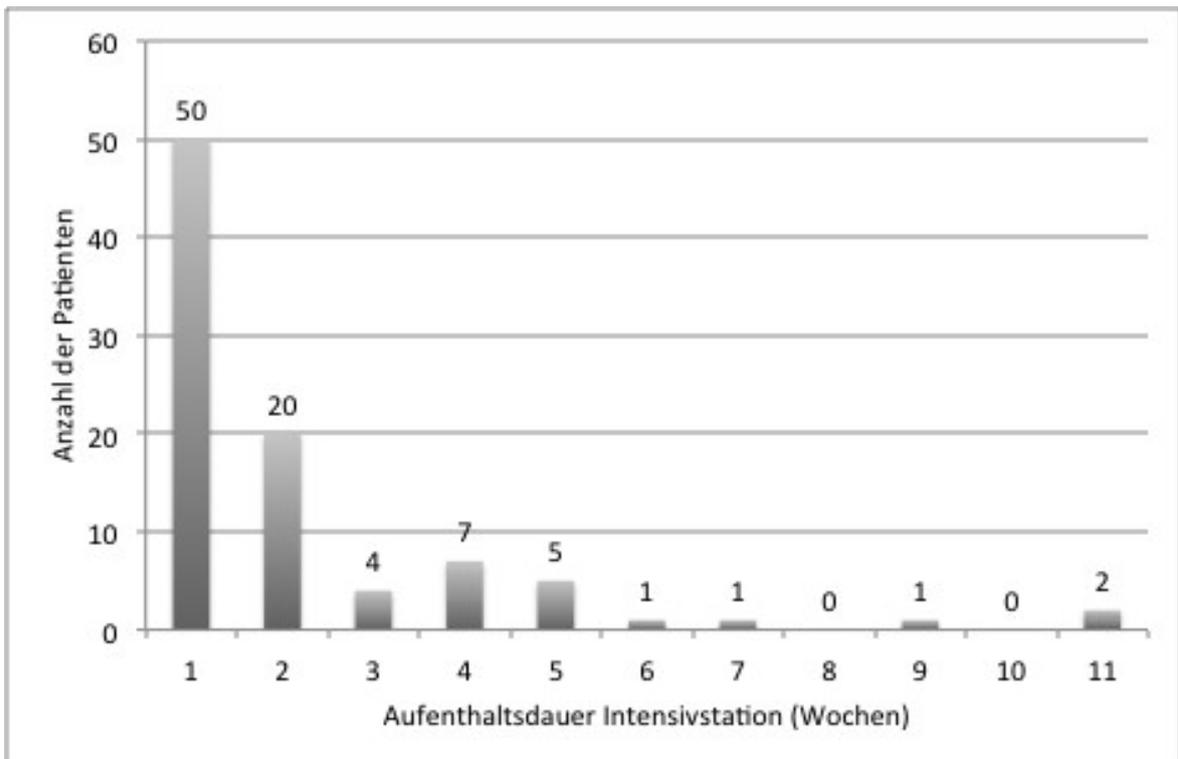


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Die Liegezeit auf der Normalstation betrug im Mittel  $12,1 \pm 10,7$  Tage bei einer Spannweite von 0 bis 54 Tagen. Bis zu einer Woche befanden sich 35 Patienten (38,5%), ein bis zwei Wochen 26 Patienten (28,6%), zwei bis drei Wochen 17 Patienten (18,7%) und länger als drei Wochen 13 Patienten (14,3%) auf der Normalstation (Abbildung 6).

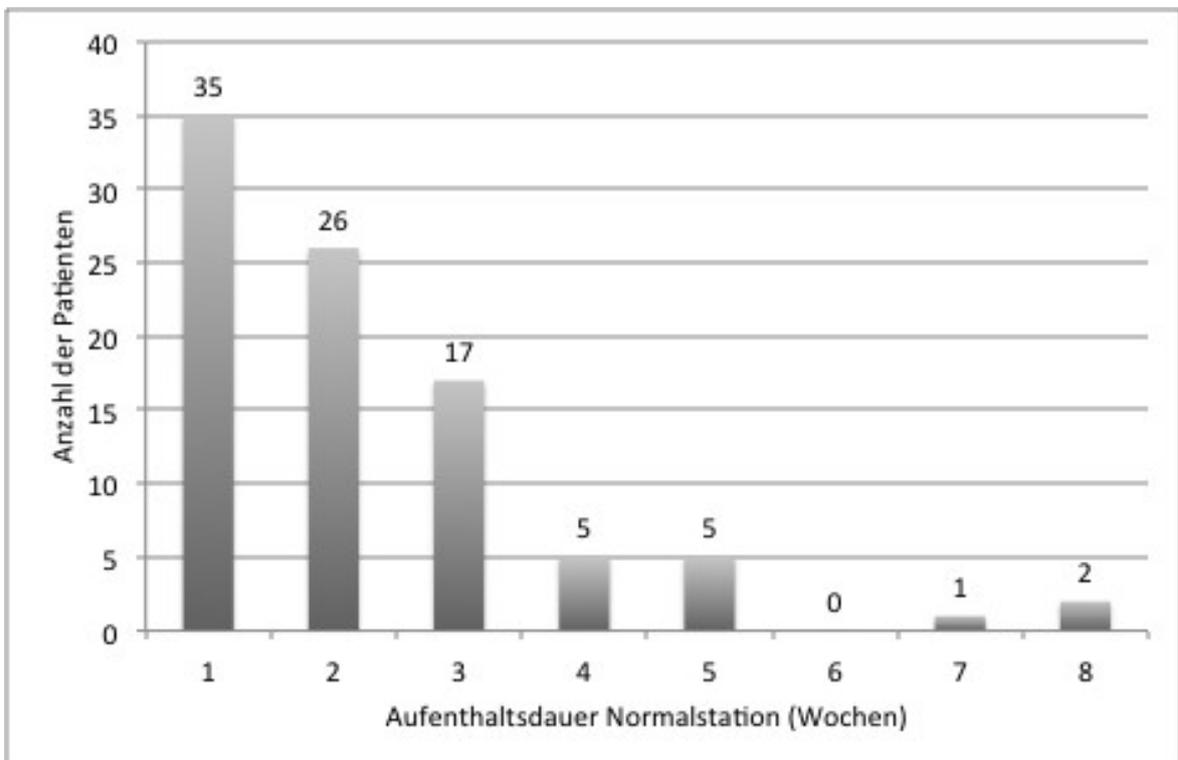


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauer auf der Normalstation

Die Länge des gesamten Krankenhausaufenthaltes betrug im Mittel  $23,3 \pm 16,2$  Tage. Sie lag zwischen einem und 77 Tagen. Abbildung 7 zeigt, dass für 6 Patienten (6,6 %) maximal eine Woche Gesamtliegezeit dokumentiert war, für 19 Patienten (20,9 %) zwischen einer und zwei Wochen, für 24 Patienten (26,4 %) zwischen zwei und drei Wochen und für 18 (19,8 %) Patienten zwischen

drei und vier Wochen. Eine Gesamtliegezeit von mehr als vier Wochen war bei 24 Patienten (26,4 %) dokumentiert.

Klammert man die verstorbenen Patienten aus der Betrachtung aus, betrug die Gesamtliegezeit  $23,2 \pm 14,5$  Tage (6-77 Tage).

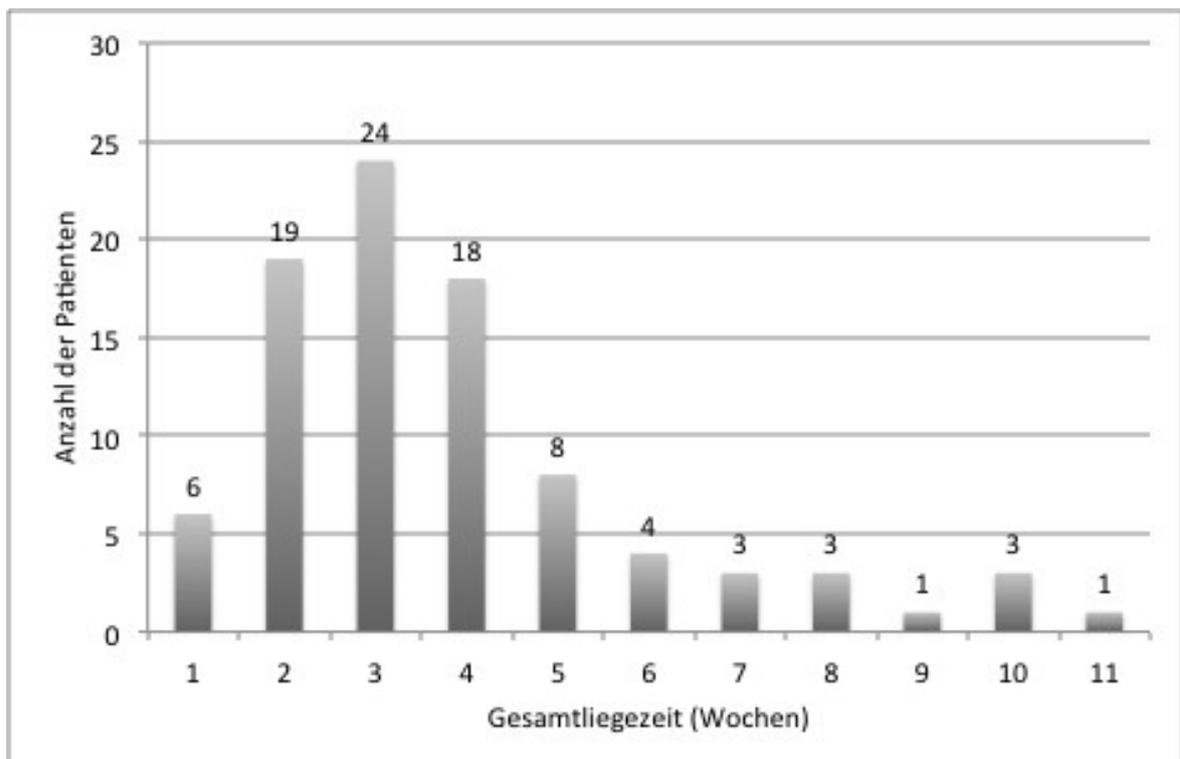


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Gesamtliegezeit (Wochen)

### 3.4 Behandlungserfolg

Insgesamt 27 Patienten (29,7 %) mussten sich nach dem Primäreingriff mindestens einer weiteren Operation unterziehen. Davon wurden 13 Patienten zweimal operiert, sechs Patienten dreimal und vier Patienten viermal. Bei je einem Patienten waren fünf, sechs, acht bzw. 13 Operationen dokumentiert.

Komplikationen traten in 70 Fällen auf (76,9 %; Abbildung 8). Häufigste Komplikation war eine Pneumonie in 27 Fällen (29,7 %; Tabelle 10), gefolgt von einer Rezi-divblutung bei 18 Patienten (19,8 %).

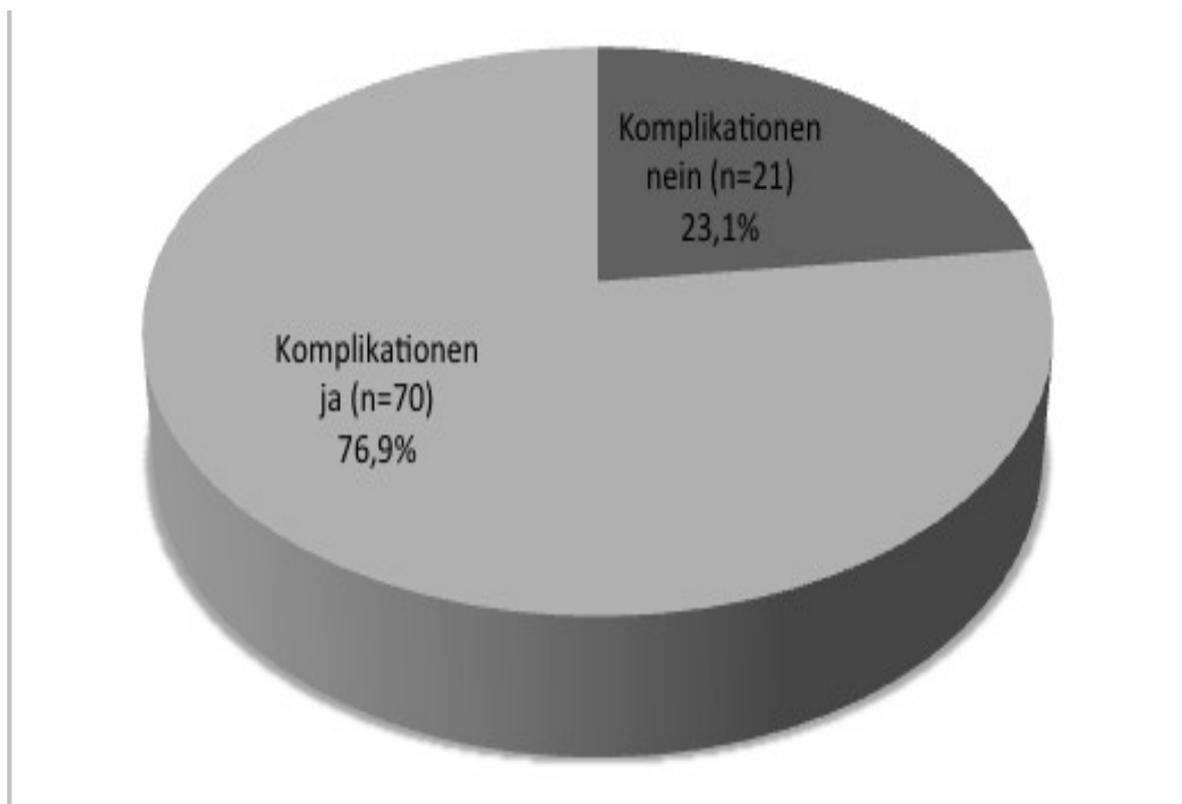


Abbildung 8: Häufigkeit von Komplikationen in der untersuchten Stichprobe

Tabelle 10: Komplikationsspektrum innerhalb der untersuchten Stichprobe (Mehrfachnennungen möglich)

<b>Art der Komplikation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil ( %)</b>
Pneumonie	27	29,7
Rezidivblutung	18	19,8
Akutes Nierenversagen	16	17,6
Sepsis	15	16,5
Myokardiale Ischämie	14	15,4
Multiorganversagen	10	11,0
Aspiration bei Beatmung oder Endoskopie	9	9,9
Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	8	8,8
Peritonitis	5	5,5
Leberversagen	5	5,5
Wundinfektion	4	4,4
Anastomoseninsuffizienz	2	2,2
<i>Clostridium difficile</i> assoziierte Diarrhoe	2	2,2
Pankreatitis	2	2,2
Hirn-organisches Psychosyndrom (HOPS)	2	2,2
Medikamentenallergie	2	2,2
Endokarditis	1	1,1
Epilepsie	1	1,1
Lungenembolie	1	1,1
Oberschenkelhalsfraktur	1	1,1
TIA / Apoplex	1	1,1
Parotitis	1	1,1
Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	1	1,1
Heparin-induzierte Thrombozytopenie	1	1,1
Keine Komplikation	21	23,1

### 3.5 Mortalität

31 Patienten (34,1 %) starben während des Krankenhausaufenthaltes (Abbildung 9).

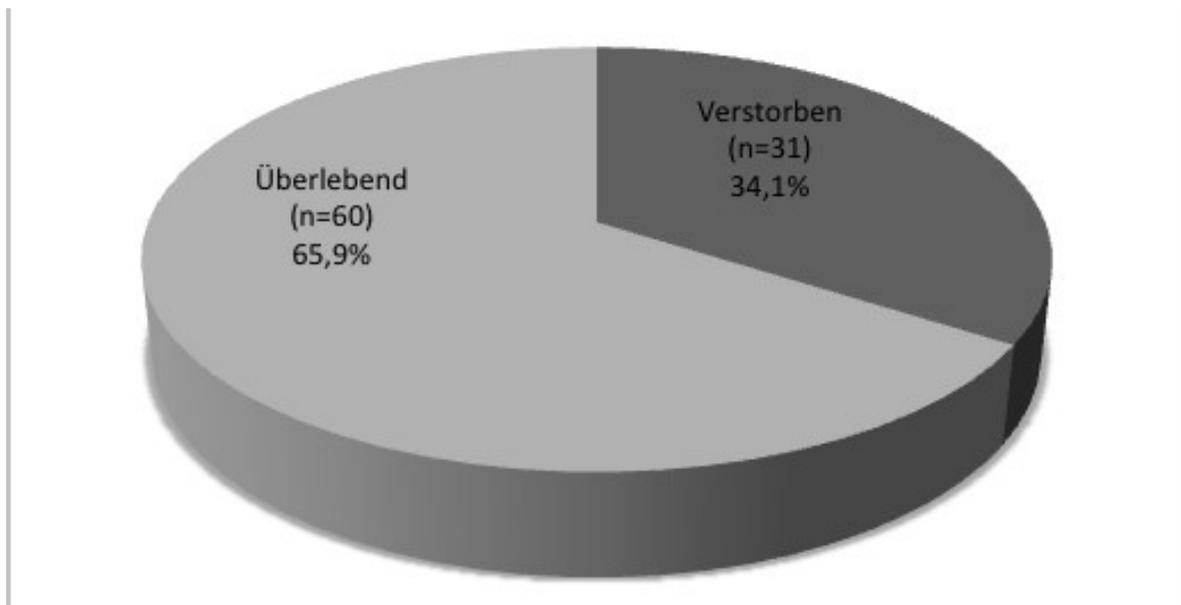


Abbildung 9: Anteil überlebender und verstorbener Patienten in der untersuchten Stichprobe

Die Dauer zwischen der Operation und dem Tod der Patienten lag zwischen 0 und 74 Tagen und betrug im Mittel  $23,6 \pm 19,1$  Tage. Auch hier war, ähnlich wie bei den Aufenthaltsdauern in Abbildung 7, der Anteil in den Kategorien bis vier Wochen deutlich höher als bei den längeren Zeiträumen. Von den verstorbenen 31 Patienten starben 23 (74,2 %) innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (Abbildung 10).

Bezogen auf die Gesamtzahl von 91 Patienten betrug die 30-Tage-Krankenhaus-Mortalität 25,3% (23 von 91 Patienten).

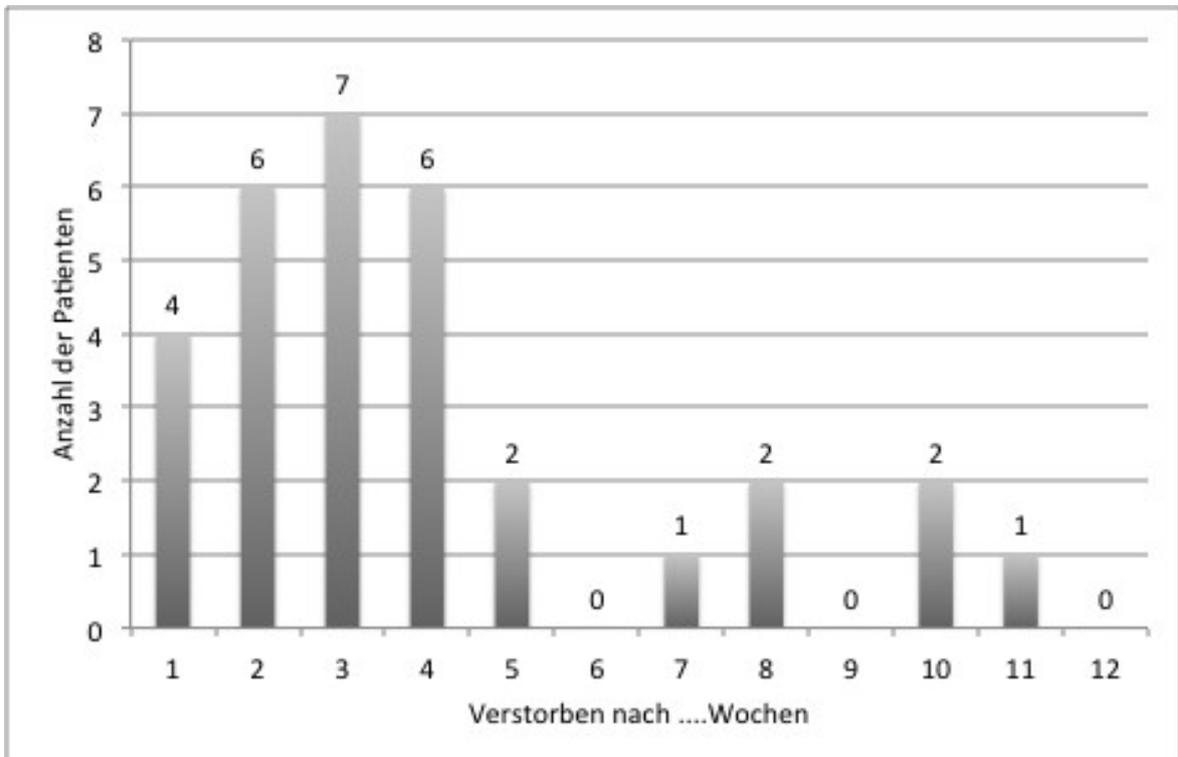


Abbildung 10.: Häufigkeitsverteilung der Adrenalinmatsauern bis zum Tod des Patienten (Wochen)

### 3.6 Einflüsse auf den Behandlungserfolg

Im Rahmen der weiteren Auswertungen sollten der Einfluss bekannter Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen und die Mortalität analysiert werden. Als Einflussfaktoren wurden dabei untersucht: Alter, Geschlecht, erster gemessener Hb, Beatmungspflicht postoperativ, Re-Operation sowie Anzahl transfundierter Einheiten.

Die Auswertungen wurden mit dem Verfahren der univariaten und der multivariaten logistischen Regression (Bender et al., 2002) durchgeführt.

### 3.6.1 Komplikationsrisiko

Tabelle 11 und Abbildung 11 zeigen das Ergebnis der univariaten Analyse für den Einfluss der genannten Risikofaktoren auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Als statistisch signifikant erwiesen sich die Risikofaktoren „Beatmung postoperativ“ ( $p = 0,0024$ ), „Anzahl transfundierter Einheiten“ ( $p = 0,0041$ ) und „Tage Intensivstation“ ( $p = 0,0035$ ). Die OddsRatios aller drei Risikofaktoren waren größer als 1. Beatmungspflichtige Patienten sowie solche, die vergleichsweise viele Transfusionen erhalten hatten und die lange auf der Intensivstation verblieben, wiesen ein deutlich höheres Risiko für postoperative Komplikationen auf als solche, die nicht beatmet wurden, denen wenige Einheiten transfundiert wurden oder die nur kurz auf der Intensivstation verblieben. Auch der Risikofaktor „Anzahl operativer Eingriffe“ deutete mit einer OddsRatio von 3,46 auf ein deutliches Risiko hin; hier war das Ergebnis allerdings knapp statistisch nicht signifikant ( $p = 0,059$ ).

Keinen nachweisbaren Einfluss auf postoperative Komplikationen hatten das Patientenalter, das Geschlecht und der erste gemessene Hb-Wert ( $p > 0,05$ ).

Tabelle 11: Ergebnisse der logistischen Regression zum univariaten Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Auftreten postoperativer Komplikationen für alle 91 Patienten. Angegeben sind OddsRatio (OR) samt 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert

Parameter	Kategorie / Einheit	OR	95 %-KI	p-Wert
Alter	(pro Jahr)	1,00	0,97 - 1,04	0,92
Geschlecht	männlich	1,05	0,64 - 1,74	0,84
Erster bekannter Hb-Wert	(pro mg/dl)	0,90	0,74 - 1,09	0,28
Beatmung postoperativ	ja	2,41	1,37 - 4,25	0,0024
Anzahl operativer Eingriffe	(pro OP)	3,46	0,95 - 12,58	0,059
Anzahl der transfundierten Einheiten	(pro Einheit)	1,06	1,02 - 1,10	0,0041
Tage Intensivstation	(pro Tag)	1,36	1,11 - 1,66	0,0035

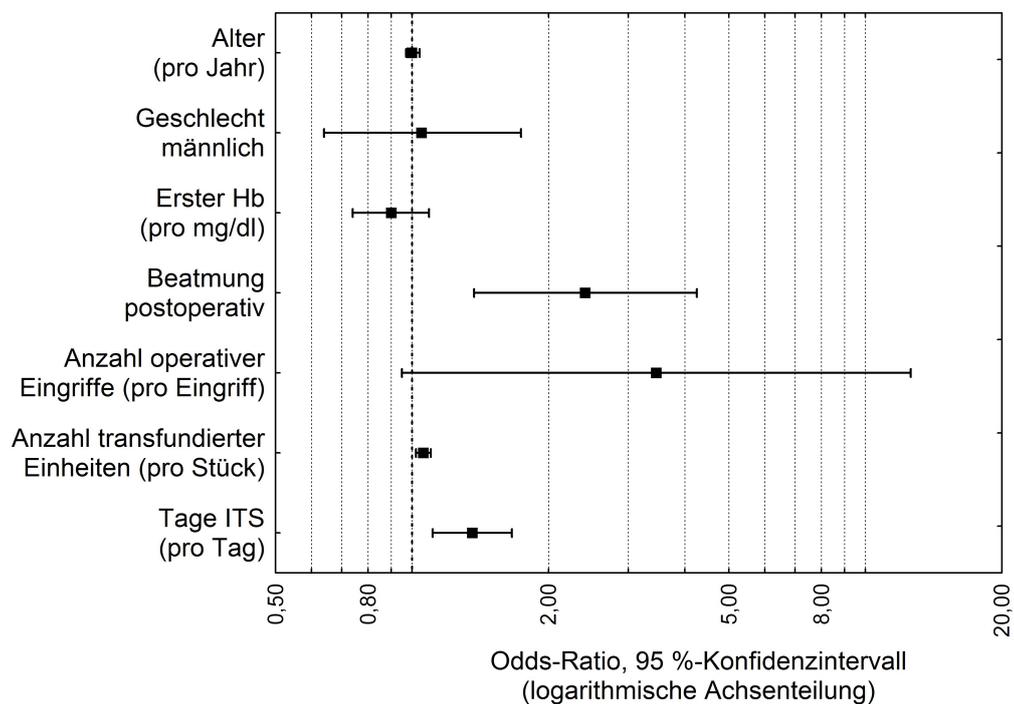


Abbildung 11: OddsRatios samt 95 %-Konfidenzintervall für den univariaten Einfluss der untersuchten Risikofaktoren auf das Auftreten postoperativer Komplikationen

### 3.6.2 Mortalitätsrisiko

Auch für die Mortalität erwiesen sich die Risikofaktoren „Beatmung postoperativ“ ( $p = 0,024$ ), „Anzahl transfundierter Einheiten“ ( $p = 0,0018$ ) und „Tage Intensivstation“ ( $p = 0,018$ ) als statistisch signifikant (Tabelle 12, Abbildung 12). Zusätzlich konnte hier auch der Risikofaktor „Anzahl operativer Eingriffe“ als statistisch signifikante Einflussgröße nachgewiesen werden ( $p = 0,017$ ). Die OddsRatios aller vier Risikofaktoren waren größer als 1: Alle vier Einflussgrößen wirkten mit zunehmenden Zahlenwerten als risikoverstärkend.

Tabelle 12: Ergebnisse der logistischen Regression zum univariaten Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Mortalität für alle 91 Patienten. Angegeben sind OddsRatio (OR) samt 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert

Parameter	Kategorie / Einheit	OR	95 %-KI	p-Wert
Alter	(pro Jahr)	1,01	0,98 - 1,04	0,60
Geschlecht	männlich	1,03	0,65 - 1,61	0,91
Erster bekannter Hb-Wert	(pro mg/dl)	0,94	0,79 - 1,13	0,53
Beatmung postoperativ	ja	3,30	1,17 - 9,31	0,024
Anzahl operativer Eingriffe	(pro OP)	1,67	1,10 - 2,54	0,017
Anzahl der transfundierten Einheiten	(pro Einheit)	1,03	1,01 - 1,05	0,0018
Tage Intensivstation	(pro Tag)	1,04	1,01 - 1,08	0,018

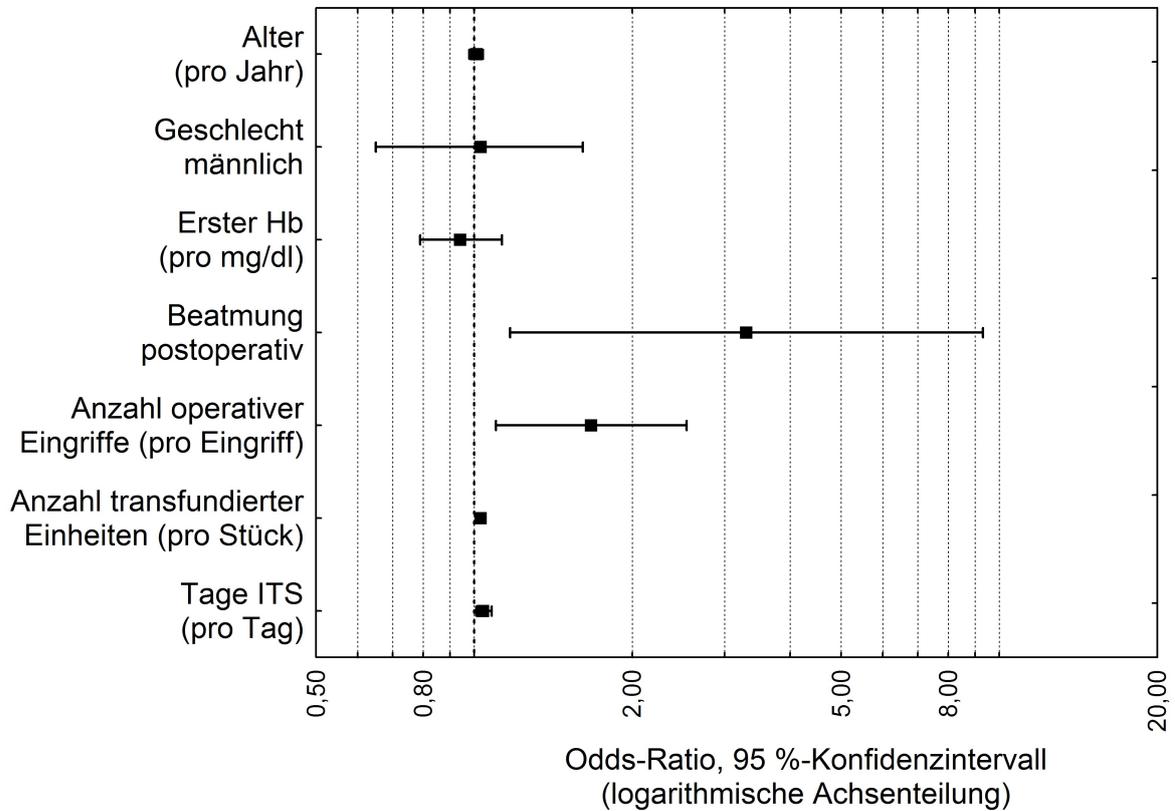


Abbildung 12: OddsRatios samt 95 %-Konfidenzintervall für den univariaten Einfluss der untersuchten Risikofaktoren auf die Mortalität

### 3.6.3 Multivariate Analyse

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der multifaktoriellen Auswertung, in die diejenigen Parameter eingingen, die unifaktoriell p-Werte von höchstens 0,15 erreichten. Als statistisch signifikant erwies sich hier nur noch der Parameter „Tage Intensivstation“ ( $p = 0,042$ ). Die Odds-Ratio ist mit 1,28 größer als 1, das heißt mit zunehmender Dauer des Intensivaufenthaltes steigt das Risiko für postoperative Komplikationen. Im Rahmen der multivariaten Analyse ergab sich kein statistisch

signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Risikofaktoren und dem Mortalitätsrisiko.

Tabelle 13: Ergebnisse der logistischen Regression zum uni- und multivariaten Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Komplikations- und Mortalitätsrisiko für alle 91 Patienten. Angegeben sind OddsRatio (OR) samt 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert

Parameter	Komplikationsrisiko		Mortalitätsrisiko	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
<b>Beatmung postoperativ</b>	1,64 (0,85 - 3,13)	0,14	2,44 (1,07 - 5,84)	0,10
<b>Anzahl operativer Eingriffe</b>	1,32 (0,31 - 5,63)	0,71	1,25 (0,76 - 2,04)	0,38
<b>Anzahl der transfundierten Einheiten</b>	1,01 (0,96 - 1,06)	0,80	1,02 (0,99 - 1,04)	0,15
<b>Tage Intensivstation</b>	1,28 (1,01 - 1,62)	0,042	1,00 (0,96 - 1,05)	0,82

### 3.7 Implementierter Behandlungspfad

Anhand der vorstehenden Ergebnisse wurde ein Behandlungsalgorithmus (Abbildung 13) entwickelt und implementiert.

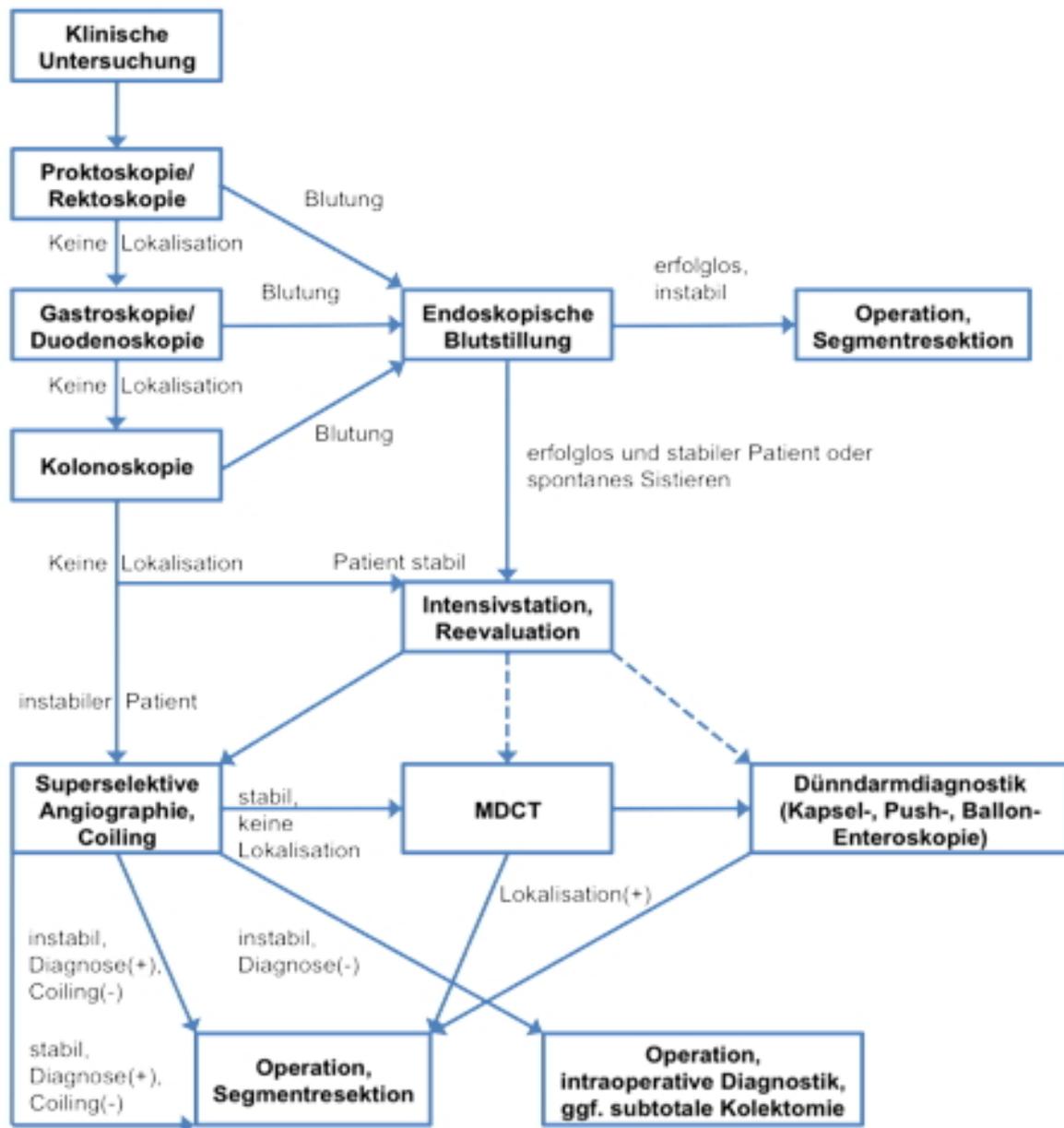


Abbildung 13: Diagnostischer und therapeutischer Pfad der eigenen Klinik bei kreislaufwirksamer Hämatochezie bzw. Meläna

MDCT: Multidetektor Computertomographie; gestrichelter Pfeil: Methode nach Einzelfallentscheidung möglich, durchgezogener Pfeil: Standardvorgehen

## 4 Diskussion

Die Therapie der akuten oberen gastrointestinalen Blutung (OGIB) ist seit vielen Jahren eine Domäne der Endoskopie. Diese konservative interventionelle Methode wurde in der Vergangenheit stetig optimiert, so dass selbst für eine Einrichtung der Maximalversorgung wie die Klinik für Chirurgie der Universität zu Lübeck die chirurgische Therapie der OGIB eine Ausnahmesituation darstellt. Die operative Behandlung bleibt den etwa 6-12 % der Patienten mit einer OGIB vorbehalten, die mit schwersten Blutungen und hämorrhagischem Schock, endoskopisch primär nicht stillbaren Blutungen und schweren Rezidivblutungen nach primär endoskopisch erfolgter Hämostase ein erhöhtes Risiko aufweisen (Rutgeerts et al., 1997; Knoefel und Rehders, 2006; Chiu et al., 2009). In der Literatur wird dieser Risikogruppe nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Daher war es das Ziel der vorliegenden Untersuchung, die Modalitäten des chirurgischen Vorgehens und die Behandlungsergebnisse der chirurgischen Therapie der akuten oberen gastrointestinalen Blutung zu analysieren. Im Rahmen der Auswertung sollte insbesondere der Frage nachgegangen werden, welche Risikofaktoren einen Einfluss auf das Entstehen von Komplikationen und die Mortalität in dieser speziellen Patientengruppe besitzen.

Um die Zahl derjenigen Risikofaktoren zu begrenzen, die nicht unmittelbar mit einer oberen gastrointestinalen Blutung in Zusammenhang stehen, wurden bereits hospitalisierte Patienten oder solche mit traumatisch bedingten oder iatrogenen oder postoperativen Hämorrhagien ausgeschlossen. Weiterhin wurden nur diejenigen Fälle eingeschlossen, deren Krankenakten im Hinblick auf die prospektiv gewählten, epidemiologischen, klinischen und postoperativen Untersuchungsparameter vollständig waren.

Auf diese Weise konnten 91 Patienten der Jahre 2000 bis 2009 in die Auswertung einbezogen werden. Es handelte sich um 58 Männer und 33 Frauen eines Durchschnittsalters von 67 Jahren. Die männlichen Patienten waren statistisch signifi-

kant jünger als die weiblichen Patienten ( $p < 0,05$ ). Damit spiegeln unsere Daten die in der Literatur beschriebene Verteilung wider: Im Allgemeinen sind Männer häufiger von oberen gastrointestinalen Blutungen betroffen als Frauen (Kurata und Corboy, 1988; Yavorski et al., 1995; Blatchford et al., 1997; Longstreth, 1997; Paspatis et al., 2000; Kuremu, 2002; van Leerdam et al., 2003). Als Ursachen hierfür werden sowohl genetische Faktoren als auch eine häufigere Exposition gegenüber Risikofaktoren wie Alkohol- und Tabakkonsum angegeben, wobei der letztgenannte Grund gleichzeitig als Erklärung für das jüngere Erkrankungsalter bei Männern herangezogen wird (Bayyurt et al., 2007; Gonzalez-Gonzalez et al., 2011a).

Die von uns erhobene Art und Verteilung der individuellen Begleiterkrankungen entspricht dem Querschnitt der Gesamtbevölkerung, und die Häufigkeit der Comorbiditäten spiegelt die Tatsache wider, dass allgemein eine Multimorbidität mit dem zunehmenden Patientenalter korreliert (Doucet et al., 1996; Pilotto, 1999; Ding-Greiner et al., 2008; van Leerdam, 2008). Als alterstypisch ist auch der hohe Anteil an Patienten mit regelmäßiger Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika zu werten, der die altersbedingten degenerativen Erkrankungen des muskuloskelettalen Bewegungsapparates reflektiert (Pilotto, 1999; Naesdal und Brown, 2006; Nahon et al., 2008). Den NSAR wird – ebenso wie Antikoagulantien – eine entscheidende Beteiligung an der Entstehung gastrointestinaler Blutungen bei älteren Patienten zugeschrieben, wobei die gleichzeitige Einnahme weiterer Arzneimittel, beispielsweise Kortikosteroide, einen additiven Effekt auszuüben scheint (Ohmann et al., 2005; Zullo et al., 2007). Da NSAR die gastrointestinale Mukosa angreifen, nimmt man an, dass bis zu 40% der Bevölkerung hierdurch einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt sind. Besonders bei peptischen Ulzera wurde eine Korrelation zwischen regelmäßiger NSAR-Einnahme und der Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen, dem Mortalitätsrisiko und allgemein einer erhöhten Anzahl stationärer Patienten nachgewiesen (Cebollero-Santamaria et al., 1999; Lanas et al., 2006; Ahsberg et al., 2010).

Da die betroffenen Patienten in einer vital bedrohlichen Situation eingeliefert werden, stehen Kreislaufstabilisierung, Anamneseerhebung sowie klinisch-laborchemische Untersuchungen an erster Stelle der zu ergreifenden Maßnahmen. Entsprechend dem Einschlusskriterium „akute transfusionspflichtige Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt“ lag bei fast allen unserer Patienten der erste dokumentierte Hämoglobinwert unterhalb des geschlechtsspezifischen Normwertes. Lediglich bei drei Patienten mit perakutem Verlauf spiegelte der Hämoglobingehalt den Blutverlust noch nicht wider: Sehr starke Blutungen sind in der Frühphase nicht an einem Hb-Abfall sondern nur an den entsprechenden Kreislaufparametern zu erkennen (Rehders et al., 2008).

Mit durchschnittlich etwa 8 mg/dl lag die Hb-Konzentration unserer Patienten bei der stationären Aufnahme deutlich unter derjenigen anderer Studien (Di Fiore et al., 2005; Marmo et al., 2008). Vor dem ersten operativen Eingriff war die Transfusion von durchschnittlich  $10,8 \pm 9,4$  Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Diese Daten belegen, dass trotz multidisziplinärem Ansatz zahlreiche Patienten erst in einem vital bedrohlichen Zustand in der chirurgischen Klinik vorgestellt wurden, d.h. es handelt sich um eine Negativselektion, da die Patienten erst nach dem Versagen der konservativen Therapie einschließlich stattgefundener (teilweise massiver) Transfusionen und medikamentös beeinflusster Gerinnung in die chirurgische Abteilung gelangten.

Das diagnostische Vorgehen zur Identifizierung der Blutungsquelle beinhaltet zunächst eine Proktoskopie/Rektoskopie zur Erkennung einer eventuell vorliegenden unteren Hämorrhagie, typischerweise aus Hämorrhoiden, gefolgt von einer Gastroduodenoskopie, die hier bei allen 91 Patienten durchgeführt wurde. Bei vergeblicher endoskopischer Suche nach der Blutungsquelle oder erfolgloser endoskopischer Blutstillung wird ein instabiler Patient radiologisch (Angiographie, MDCT) oder chirurgisch weiterbehandelt (Foitzik und Klar, 2006; Knoefel und Rehders, 2006; Czymek et al., 2010). Bei hämodynamisch stabilen Patienten erfolgt nach negativer Proktorektoskopie und Gastroskopie eine Kolonoskopie, die

bei etwa drei Viertel der Patienten zur Diagnose führt (Angtuaco et al., 2001). Naturgemäß spielte eine positive Kolonoskopie ebenso wie die Angiographie in dem hier untersuchten Patientengut mit einer OGIB eine untergeordnete Rolle. Die Angiographie kann bei schwersten Blutungen durch die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention mittels Mikroembolisation Vorteile bieten, ist allerdings im oberen Gastrointestinaltrakt aufwändiger und weniger sensitiv als endoskopische Verfahren (Ljungdahl et al., 2002; van Delden et al., 2006; Duvnjak und Andersen, 2010; Peynircioglu et al., 2011). Stattdessen wurde in den hier präsentierten Daten bei 40,7% der Patienten die Radionuklid-Szintigraphie genutzt, die neben dem Vorteil der Nicht-Invasivität eine hohe Sensitivität bei einer Nachweisgrenze von 0,1-0,5 ml/min besitzt (Alavi et al., 1977; Smith et al., 1987). Allerdings erlaubt die Szintigraphie nur bei zeitnaher Durchführung eine verlässliche Lokalisierung der Blutungsquelle. Im Zeitraum zwischen vier und 24 Stunden nach Blutungsbeginn können zusätzliche Endoskopien wegen der zunehmenden Hintergrundstrahlung erforderlich werden (Hoedema und Luchtefeld, 2005; Poultides et al., 2008). An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass der hier betriebene diagnostische Aufwand keinesfalls mit dem Standardvorgehen bei einer OGIB gleichgesetzt werden darf. Zwar sind beispielsweise wiederholte Endoskopien durchaus nicht ungewöhnlich, da sich zahlreiche zunächst endoskopisch nicht aufgefundene Blutungsquellen bei einem erneuten Versuch darstellen lassen (Triester et al., 2005), jedoch erweckt beispielsweise die hohe Zahl an hier durchgeführten Szintigraphien den Eindruck, dass dies ein routinemäßiges Verfahren bei einer oberen gastrointestinalen Blutung sei. Dies spiegelt die aktuelle Literatur nicht wider. Der hier betriebene hohe diagnostische Aufwand hinsichtlich der Szintigraphien steht zum Einen mit der Schwere, bzw. den komplexen Situationen in diesem ausgewählten – und letztlich operationspflichtigen – Patientenkontext in Zusammenhang. Zum Anderen repräsentieren die hier gezeigten Ergebnisse Daten der Jahre 2000 bis 2009. Durch eine Weiterentwicklung insbesondere der endoskopischen und radiologischen Techniken ist in den letzten Jahren die Szintigraphie in ihrer Bedeutung zurückgedrängt worden und würde bei einer heutigen Datenerhebung

eine deutlich geringere Rolle spielen. Diesen Trend der eigenen Erfahrung und der internationalen Literatur haben wir auch in dem in dieser Arbeit entwickelten diagnostischen und therapeutischen Pfad eingearbeitet (Abbildung 12), in dem der Szintigraphie kein exponierter Stellenwert eingeräumt wurde. Trotz aller diagnostischen Maßnahmen konnte bei 12% unserer Patienten die Blutungsquelle erst im Rahmen des chirurgischen Eingriffs ermittelt werden.

Während des hier gewählten Beobachtungszeitraums Januar 2000 bis August 2009 war kein standardisiertes Diagnose- und Behandlungskonzept für die untersuchte Patientenentität verfügbar. Das konkrete Vorgehen im Einzelfall hing daher in der Regel von den Erfahrungen des verantwortlichen Chirurgen ab. Im Rahmen der Standardisierung in der Medizin wurde in den letzten Jahren die Entwicklung und Etablierung von so genannten klinischen Behandlungspfaden forciert. Auf der Basis der Erfahrungen mit den in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Patienten und weiteren Patienten mit kreislaufwirksamer Hämatochezie bzw. Meläna der Klinik für Chirurgie der Universität zu Lübeck (Czymek et al., 2008) wurde unter Berücksichtigung der Literatur der letzten 30 Jahre ein diagnostischer und therapeutischer Pfad entwickelt, der die Vorgehensweise bei Patienten mit einer akuten OGIB standardisiert und durch seinen stufenweisen Ablauf die Entscheidungsfindung für die jeweils nächsten Schritte erleichtern soll. Der in Abbildung 13 dargestellte Algorithmus wurde im Jahr 2010 implementiert. Möglicherweise wird in Zukunft die Auffindung der Blutungsquelle bei einer akuten OGIB durch die Multidetektor-Computertomographie weiter erleichtert. Erste erfolgversprechende Resultate mit dieser Methode liegen bereits vor (Jaeckle et al., 2008; Frattaroli et al., 2009; McSweeney et al., 2010). Ob sich durch die Anwendung der standardisierten Vorgehensweise die hier ermittelte, ernüchternd hohe Mortalitätsrate von 34 % reduzieren lässt, wird Gegenstand zukünftiger geplanter Untersuchungen sein.

Mit den oben vorgestellten diagnostischen Mitteln konnten die Blutungsquellen bei 63,7 % unserer Patienten im Duodenum und bei 28,6 % im Magen lokalisiert werden. In der Literatur wird das Verhältnis zwischen Magen- und Duodenalblutungen

mit 1 : 1,3 bis 1 : 1,5 angegeben (Rockall et al., 1995; Blatchford et al., 1997; Longstreth, 1997; Vreeburg et al., 1997; Czernichow et al., 2000; Paspatis et al., 2000; Thomopoulos et al., 2004; Marmo et al., 2008). In der eigenen Patientenkohorte betrug dieser Quotient 1 : 2,3. Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte sein, dass die endgültige endoskopische Blutstillung ohne Notwendigkeit für einen offen-chirurgischen Eingriff im Magen häufiger gelingt als im Duodenum. Die häufig genannten Ursachen für akute obere gastrointestinale Blutungen in Form von Ösophagus- oder Fundusvarizen, Ösophagitis oder erosiver Gastritis (Henrion et al., 2008; van Leerdam, 2008; Halland et al., 2010) spielten im eigenen Patientengut trotz der langen Beobachtungsperiode von zehn Jahren keine Rolle, d.h. dass bei diesen Diagnosen in der Regel konservative Interventionen effektiv und chirurgische Eingriffe nur in Ausnahmefällen erforderlich sind.

Als Operationstechnik war bei der Hälfte der Patienten die Durch- bzw. Umstechung eines Gefäßes zur Blutstillung ausreichend. Auch in anderen Studien wird berichtet, dass dieses Verfahren häufig mit Erfolg zur endgültigen Blutstillung angewendet wird (Bulut et al., 1996; Blomgren, 1997). Bei großen Ulzera beziehungsweise großlumigen Gefäßen ist eine Ligatur allerdings nicht ausreichend. Daher mussten bei allen übrigen Patienten umfangreichere chirurgische Eingriffe mit gastrointestinalen Teilresektionen durchgeführt werden: mehrheitlich eine Billroth II-Operation, bei der nach der Magenresektion das Duodenum blind verschlossen und eine Seit-zu-Endanastomose zwischen Jejunum und Magenstumpf sowie zusätzlich eine laterolaterale Enteroanastomose (Fußpunkt-Anastomose) zwischen dem zu- und abführenden Dünndarmschenkel angelegt wird. Seltener wurden andere Varianten der Magen(teil)resektion angewendet. Das Ziel der resezierenden Eingriffe ist einerseits, ulzerierendes Gewebe zu entfernen und andererseits, die Säureproduktion durch Eliminierung des Antrums beziehungsweise der Belegzellen zu reduzieren, um einer erneuten Ulcusentstehung vorzubeugen (Siewert et al., 1989).

Die Schwere der Eingriffe beziehungsweise der bereits präoperativ schlechte Allgemeinzustand der Patienten erforderte bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten eine mehrtägige Betreuung einschließlich maschineller Beatmung auf der Intensivstation. Von der durchschnittlichen Gesamtliegezeit von 23 Tagen nahm der Aufenthalt auf der Intensivstation im Mittel 11 Tage ein, was die vital bedrohliche Situation der Erkrankten untermauert. Vergleichswerte über die Dauer des stationären Aufenthaltes nach chirurgischer Behandlung der OGIB liegen in der zugänglichen Literatur nicht vor. Nach konventioneller endoskopischer Diagnose und Therapie der akuten oberen gastrointestinalen Blutung wird eine Hospitalisierung von 72 h empfohlen, da Rezidive häufig innerhalb dieser Zeitspanne auftreten (Barkun et al., 2010). In retrospektiven Untersuchungen zeigte sich, dass nach der endoskopischen Blutstillung ein ein- bis zweitägiger Aufenthalt auf der Intensivstation erforderlich ist (Hay et al., 1997). Naturgemäß können diese Maßstäbe nicht auf die hier untersuchte Subgruppe konventioneller Therapieversager angewendet werden, und die hier beobachteten, häufig langen stationären Aufenthalte mit andauernder Intensivbetreuung lassen sich mit der hohen Komplikationsrate von 77% korrelieren. Dieser Wert ist für eine chirurgisch operative Intervention außergewöhnlich hoch. Das Spektrum schwerer Komplikationen umfasste unter anderem mit der OGIB direkt in Zusammenhang stehende Reoperationen und Rezidivblutungen, aber auch typische Komplikationen intensivmedizinischer Langzeitpatienten wie Pneumonien, akutes Nierenversagen, Sepsis, myocardiale Ischämien, Multiorganversagen oder aspirationsbedingte Zwischenfälle.

Die Mortalitätsrate für Patienten mit oberen gastrointestinalen Blutungen wird mit 5,6-14% angegeben (Rockall et al., 1995; Blatchford et al., 1997; Longstreth, 1997; Czernichow et al., 2000; Paspatis et al., 2000; Thomopoulos et al., 2004; van Leerdam, 2008). Sie fiel im hier untersuchten Patientenkollektiv mit 34,1% sehr viel höher aus. Bezogen auf die Gesamtzahl von 91 Patienten betrug die 30-Tage-Krankenhaus-Mortalität 25,3%. Diese Zahlen spiegeln die erheblichen Risiken wider, die mit der chirurgischen Intervention der oberen gastrointestinalen Blutungen bei einer negativ selektierten Patientengruppe konservativ interventioneller

Therapieversager verbunden sind. Dabei liegen die Risiken nicht unbedingt in der Blutung selbst begründet, sondern sie werden vielmehr durch eine Alteration des Gerinnungssystems nach Massentransfusion mit einer Aktivierung systemischer Mediatoren, schwere individuelle Komorbiditäten, ein hohes Lebensalter oder das Versagen bereits vorgeschädigter Organe beeinflusst (Blatchford et al., 1997; Paspatis et al., 2000; van Leerdam et al., 2003).

In der vorliegenden Untersuchung war das Patientenalter ohne Einfluss auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Trotz der allgemein bekannten Tatsache altersbedingt erhöhter Morbiditäts- und Mortalitätsraten erwies sich auch an anderer Stelle das Alter nicht als unabhängiger Risikofaktor (van Leerdam, 2008). In einer prospektiven Multicenterstudie an 3287 Patienten mit oberen gastrointestinalen Blutungen wurde nachgewiesen, dass bei älteren Patienten die Rezidivrate, die Morbidität und die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zu jüngeren Patienten nicht statistisch signifikant unterschiedlich war. Dagegen fiel die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant länger aus, die älteren Patienten benötigten mehr Transfusionseinheiten und es wurde häufiger die Indikation für eine chirurgische Intervention gestellt (Nahon et al., 2008).

Als Einflussfaktoren auf die Mortalität – aber auch auf die Komplikationsrate – wurden in der vorliegenden Untersuchung im Rahmen der univariaten Analyse die Dauer der Beatmung und des ITS-Aufenthaltes sowie die Anzahl transfundierter Einheiten und darüber hinaus die Anzahl der Reoperationen identifiziert. In der multivariaten Analyse war nur die Dauer des ITS-Aufenthaltes mit der Komplikationsrate, nicht aber mit der Mortalität, korreliert. Von den genannten Einflussfaktoren können die Zahlen transfundierter Einheiten und die Zahl der Reoperationen ursächlich mit der Grunderkrankung OGIB in Verbindung gebracht werden, während der Zusammenhang zur Dauer der ITS-Aufenthaltes beziehungsweise der Beatmung zumindest teilweise mit den intensivmedizinischen Maßnahmen selbst erklärt werden kann. Beispielsweise betrug unter den hier dokumentierten Komplikationen der Anteil an Patienten mit einer Pneumonie 29,7 %. Diese hohe Präva-

lenz belegt die große Gefährdung intensivtherapeutisch behandelter Patienten gegenüber nosokomialen Infektionen. Die Infektionsraten sollen bei Intensivpatienten im Vergleich zu Normalpatienten um das 5- bis 20-Fache erhöht sein (Fagon et al., 1994; Amato et al., 1998; Fan et al., 2013). Auch wurde beobachtet, dass unter Beatmung dieses Risiko mit jedem weiteren Behandlungstag um 1-3 % weiter ansteigt (Celis et al., 1988). Neben dem erhöhten Risiko für nosokomiale Infektionen kann das Lungengewebe auch direkt durch eine invasive Beatmung geschädigt werden (Amato et al., 1998). Hierbei kommt es durch ein Barotrauma und alveoläre Überdehnungen einerseits zu strukturellen Schäden der Lunge und andererseits zur Ausschüttung zahlreicher Entzündungsmediatoren, die inflammatorische Prozesse nicht nur an der Lunge sondern auch in anderen Organen in Gang setzen (Tremblay und Slutsky, 1998, 2006). Beispielsweise kann auch die Entstehung des ebenfalls bei Intensivpatienten häufigen akuten Nierenversagens – hier bei 17,6 % der Patienten – auf einer beatmungsbedingten Mediatorenfreisetzung beruhen, obwohl auch andere Mechanismen wie Imbalancen der Blutgase wie Hypoxie oder Hyperkapnie sowie Störungen der systemischen oder renalen Hämodynamik hierzu beitragen (Uchino et al., 2005; Kuiper et al., 2011). Alle geschilderten schwerwiegenden Komplikationen bedürfen weiterer intensivmedizinischer Maßnahmen bei und führen dennoch oft zu einem - häufig letalen - Multiorganversagen, welches hier bei 11,0 % der Patienten auftrat.

Vor diesem Hintergrund scheint die in der vorliegenden Untersuchung festgestellte Korrelation zwischen einem erhöhten Mortalitäts- beziehungsweise Komplikationsrisiko und einer langen ITS-/Beatmungsdauer wechselseitig zu sein, d.h. dass ein verlängerter ITS-Aufenthalt mit oder ohne assistierte Beatmung sowohl die Ursache als auch die Folge einer erhöhten Komplikationsrate unserer Patienten sein kann.

Wir streben daher grundsätzlich eine einzeitige, endgültige operative Versorgung der akuten oberen gastrointestinalen Blutung an. Dieses Ziel ist jedoch nur dann zu erreichen, wenn die Blutungsquelle prä- oder intraoperativ identifiziert werden

kann. Bei den hier behandelten schwerst kranken Patienten wurde teilweise auch ein erforderlicher Zweiteingriff billigend in Kauf genommen, um im Rahmen einer „damage control surgery“ zunächst eine chirurgische Blutstillung als lebensrettende Maßnahme durchzuführen. Gegebenenfalls wurde nach einer intensivtherapeutischen Stabilisierung des Herz-Kreislaufsystems, der Atmung, der Gerinnung und des Stoffwechsels die definitive chirurgische Versorgung geplant.

In unserem Patientenkollektiv war bei 72,5% der operierten Patienten ein erfolgloser Versuch der interventionell therapeutischen Endoskopie vorausgegangen. Dieses Ergebnis dürfte mit einer Bias aufgrund des langen Datenerhebungszeitraumes behaftet sein. Da in heutiger Zeit Patienten mit akuten gastrointestinalen Blutungen meist regelhaft den endoskopischen Abteilungen zugewiesen werden, ist im Jahr 2012 ein höherer Anteil endoskopisch zumindest versuchter Therapieansätze als 72,5% zu erwarten. Andererseits könnte der Anteil an Patienten mit einer vorausgegangenen endoskopischen Intervention hier auch eventuell durch eine unvollständige Dokumentation frustraner endoskopischer Therapieversuche verursacht worden sein.

Zahlreiche Autoren weisen darauf hin, dass bei solchermaßen vorbehandelten Patienten die Letalität mit 15-36% außerordentlich hoch ist (Park et al., 1994; Brullet et al., 1996; Imhof et al., 1998; Chung, 1999; Foitzik und Klar, 2006). Foitzik und Klar (2006) plädieren daher gemeinsam mit anderen bei Patienten mit erfolgloser endoskopischer Therapie und weiteren allgemeinen Risikofaktoren für einen frühen Operationszeitpunkt und sprechen sich nur dann für wiederholte Endoskopien aus, wenn durch den Zeitgewinn vor dem chirurgischen Eingriff eine Verbesserung des Allgemeinzustandes erreicht werden kann (Di Fiore et al., 2005; Foitzik und Klar, 2006). Einige Studien scheinen einen Überlebensvorteil nach frühelektiver Operation zu bestätigen (Siewert et al., 1989; Imhof et al., 1998; Monig et al., 2002; Imhof et al., 2003), jedoch liegt nur eine randomisierte Studie an 55 Patienten zu diesem Problemkreis vor (Imhof et al., 1998), und trotz der genannten Studien gelang es bisher nicht, die Indikationsstellung für eine frühelektive

Operation eindeutiger zu definieren. Daher ist bis heute nicht geklärt, ob und bei welchen Patienten die frühzeitige chirurgische Intervention von Vorteil ist, und es sind weitere randomisierte Studien an größeren Fallzahlen hierzu zu fordern.

Es wurden zahlreiche Entwürfe zur Risikostratifizierung akuter oberer Blutungen publiziert, die bezüglich der anzuwendenden Parameter variieren und sich auf unterschiedliche Zielgrößen beziehen, wie beispielsweise die Indikation für eine stationäre Behandlung (Lai et al., 1997; Blatchford et al., 2000), die Intensität der stationären Behandlung (Schein und Gecelter, 1989; Zimmerman et al., 1995; Corley et al., 1998; Blatchford et al., 2000), den Zeitplan für Endoskopien (Bordley et al., 1985) und die voraussichtliche Länge des Krankenhausaufenthaltes (Rockall et al., 1996b; Hay et al., 1997). Vielleicht das bekannteste System ist der Rockall-Score, der als Parameter das Alter, eine bestehende Schocksituation, die Komorbidität und die endoskopische Diagnose einschließlich Stigmata kürzlich entstandener Blutungen berücksichtigt und die Therapieplanung erleichtern sowie das Mortalitätsrisiko abschätzen soll (Rockall et al., 1996b, a). In der Praxis wird jedoch dieser Score auf Grund seiner komplexen Struktur selten genutzt (Imperiale et al., 2007). Darüber hinaus schließt der Rockall-Score – ebenso wie die übrigen Methoden – keine Möglichkeit ein, um solche Patienten zu identifizieren, die wegen einer nicht unmittelbar mit der OGIB zusammenhängenden Comorbidität eine längere stationäre Betreuung benötigen (Bordley et al., 1985; Zimmerman et al., 1995; Hay et al., 1996; Rockall et al., 1996a; Lai et al., 1997; Corley et al., 1998; Blatchford et al., 2000).

Als ein Weg zur Reduzierung der hohen Mortalität bei der chirurgischen Behandlung oberer gastrointestinaler Blutungen wurde die Einrichtung hierauf spezialisierter Klinikabteilungen angesehen. In einer solchen Spezialabteilung sank zwar die Mortalität aller OGIB-Patienten von 20,3% auf 10,4%, jedoch fiel die Mortalität der offen chirurgisch behandelten Patienten in den Zeiträumen vor und nach der Spezialisierung gleich hoch aus (21,6% vs. 23,5%) (Robson et al., 2008). Die Autoren begründen dies damit, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Operation be-

reits in schlechtem Allgemeinzustand befunden und zudem zahlreiche Comorbiditäten aufgewiesen hätten.

Letztlich kann bis heute im Vorfeld nicht mit Sicherheit gesagt werden, welcher Patient unter welchen Voraussetzungen von einer rein endoskopischen Behandlung beziehungsweise einer endoskopischen Behandlung mit früh-elektiver Operation profitieren wird. Eine Optimierung der therapeutischen Entscheidung zum Nutzen der Patienten können daher vor allem die empirisch gewonnenen Erfahrungen geben, die beispielsweise auch zur Erstellung von solchen Algorithmen geführt haben, wie sie nun in unserer Klinik verwendet werden. Ein Klinik übergreifender Pfad im Sinne einer Leitlinie wie in der Therapie onkologischer Krankheitsbilder ist in überschaubarer Zeit nicht zu erwarten, da bei der Notfalldiagnose akute gastrointestinale Blutung schnellstes Handeln erforderlich ist und dieses Management immer von den lokalen personellen (Erfahrung) und materiellen (zur Verfügung stehende Techniken) Ressourcen jeder Klinik abhängig ist.

Auch wenn die operative Intervention bei oberen gastrointestinalen Blutungen heute seltener geworden ist, ist deren hohe Mortalitätsrate in der Notfallsituation sehr unbefriedigend. Von den in dieser Arbeit identifizierten Risikofaktoren kann auf die postoperative Beatmung oder die Länge des Intensiv Aufenthaltes nur sehr schwer Einfluss genommen werden. Um so mehr Energie muss daher investiert werden, die potenziell optimierbaren Faktoren wie die Anzahl der notwendigen Blutersatzprodukte zu verbessern. Hier ist im klinischen Alltag zu fordern, dass die Beherrschung der Hämorrhagie schnell und dauerhaft suffizient eintreten muss. Im Idealfall wird dies durch ein konservativ interventionelles Verfahren ermöglicht. Bei Versagen dieser Ansätze ist ein frühzeitiges und aggressives Umdenken hin zur operativen Intervention dringend indiziert.

## 5 Zusammenfassung

Einleitung: Eine chirurgisch operative Behandlung der akuten oberen gastrointestinalen Blutung ist heute nur noch bei konservativ interventionell primär nicht stillbaren Blutungen und schweren Rezidivblutungen nach primär endoskopischer Hämostase indiziert. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei operationspflichtigen Patienten mit oberen akuten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes aufzuzeigen, die Behandlungsergebnisse darzustellen und die Einflussfaktoren auf das Komplikations- und Mortalitätsrisiko zu analysieren.

Material und Methode: In einer retrospektiven monozentrischen deskriptiven Studie wurden die Krankenakten von 91 Patienten (58 Männer und 33 Frauen, Durchschnittsalter 67 Jahre [29 – 93 Jahre]) einer chirurgischen Universitätsklinik ausgewertet, die innerhalb von zehn Jahren wegen einer akuten transfusionspflichtigen Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt offen chirurgisch behandelt worden waren.

Ergebnisse: Der Ausgangs-Hämoglobinwert bei Aufnahme in die Klinik betrug 8,4 mg/dl, vor dem ersten operativen Eingriff war die Transfusion von durchschnittlich 11 Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Den operativen Eingriffen waren bei 73% der Patienten erfolglose therapeutische Endoskopien vorausgegangen. Intraoperativ reichte eine einfache Durch-/Umstechung zur Blutstillung bei 51% Patienten aus, bei den übrigen Patienten waren resezierende Maßnahmen (Billroth II und I, Gastrektomien oder Teilresektionen) erforderlich. Im Behandlungsverlauf mussten pro Patient im Mittel 34 Einheiten Erythrozytenkonzentrat transfundiert werden. Die Komplikationsrate betrug 76,9%, die Mortalität 34,1% und die 30-Tage-Krankenhausmortalität 25,3%.

Bei der univariaten Analyse erwiesen sich die Dauer der Beatmung ( $p = 0,024$ ) und des ITS-Aufenthaltes ( $p = 0,018$ ), die Anzahl transfundierter Einheiten ( $p =$

0,0018) und die Anzahl der Reoperationen ( $p= 0,017$ ) als Risikofaktoren bezüglich der Mortalität. Die gleichen Risikofaktoren beeinflussten ebenfalls die Komplikationsraten statistisch signifikant. In der multivariaten Analyse war nur die Dauer des ITS-Aufenthaltes ( $p = 0,042$ ) mit der Komplikationsrate, nicht aber mit der Mortalität, korreliert.

Schlussfolgerungen: Die hohen Mortalitäts- und Komplikationsraten sind im Zusammenhang mit der Stärke der Hämorrhagie, dem frustranen und protrahierten Verlauf konservativer wie operativer Interventionen, dem schlechten Allgemeinzustand der Patienten bei Aufnahme sowie der individuellen altersbedingten Komorbidität zu sehen. Hierdurch fand in der präsentierten Subgruppe gastrointestinaler Blutungen eine Negativselektion der Patienten statt, bei der die Fortschritte radiologischer und endoskopischer Techniken in den letzten Jahren konterkariert und negativ überkompensiert wurden. Die Betrachtung der identifizierten Risikofaktoren legt den Schluss nahe, dass für den klinischen Alltag die schnelle und dauerhaft suffiziente Beherrschung der Hämorrhagie eintreten muss. Im Idealfall wird dies durch ein konservativ interventionelles Verfahren ermöglicht. Bei Versagen dieser Ansätze ist ein frühzeitiges und aggressives Umdenken hin zur operativen Intervention dringend indiziert und zu fordern, protrahierte rezidivierende erfolglose Endoskopieversuche zu vermeiden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Afessa B, Kubilis PS (2000) Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol* 95, 484-9
- Ahsberg K, Høglund P, Kim WH, von Holstein CS (2010) Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 45, 1404-15
- Alavi A, Dann RW, Baum S, Biery DN (1977) Scintigraphic detection of acute gastrointestinal bleeding. *Radiology* 124, 753-6
- Albert JG, Sarrazin C, Zeuzem S (2010) Untere gastrointestinale Blutung. *Gastroenterologie up2date* 6, 265-278
- Ali A, Santisi JM, Vargo J (2004) Video capsule endoscopy: a voyage beyond the end of the scope. *Cleve Clin J Med* 71, 415-25
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338, 347-54
- Angtuaco TL, Reddy SK, Drapkin S, Harrell LE, Howden CW (2001) The utility of urgent colonoscopy in the evaluation of acute lower gastrointestinal tract bleeding: a 2-year experience from a single center. *Am J Gastroenterol* 96, 1782-5
- Bardhan KD, Cust G, Hinchliffe RF, Williamson FM, Lyon C, Bose K (1989) Changing pattern of admissions and operations for duodenal ulcer. *Br J Surg* 76, 230-6

- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P (2010) International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 152, 101-13
- Baum S, Athanasoulis CA, Waltman AC, Ring EJ (1973) Gastrointestinal hemorrhage. II. Angiographic diagnosis and control. *Adv Surg* 7, 149-98
- Bayyurt N, Abasiyanik MF, Sander E, Salih BA (2007) Canonical correlation analysis of factors involved in the occurrence of peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 52, 140-6
- Bender R, Ziegler A, Lange S (2002) Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 127, T11-T13
- Bessa X, O'Callaghan E, Ballesté B, Nieto M, Seoane A, Panadès A, Vazquez DJ, Andreu M, Bory F (2006) Applicability of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 38, 12-17
- Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J (1997) Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 315, 510-4
- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M (2000) A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 356, 1318-21
- Blomgren LG (1997) Perforated peptic ulcer: long-term results after simple closure in the elderly. *World J Surg* 21, 412-4; discussion 414-5
- Bordley DR, Mushlin AI, Dolan JG, Richardson WS, Barry M, Polio J, Griner PF (1985) Early clinical signs identify low-risk patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage. *JAMA* 253, 3282-5

- Brullet E, Campo R, Calvet X, Coroleu D, Rivero E, Simo Deu J (1996) Factors related to the failure of endoscopic injection therapy for bleeding gastric ulcer. *Gut* 39, 155-8
- Bulut OB, Rasmussen C, Fischer A (1996) Acute surgical treatment of complicated peptic ulcers with special reference to the elderly. *World J Surg* 20, 574-7
- Cebollero-Santamaria F, Smith J, Gioe S, Van Frank T, Mc Call R, Airhart J, Perrillo R (1999) Selective outpatient management of upper gastrointestinal bleeding in the elderly. *Am J Gastroenterol* 94, 1242-7
- Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A (1988) Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 93, 318-24
- Chan FS, Chu KM (2008) Capsule endoscopy for gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Asian J Surg* 31, 96-9
- Chen YI, Barkun AN, Soulellis C, Mayrand S, Ghali P (2012) Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience (with video). *Gastrointest Endosc* 75, 1278-81
- Chiu PW, Ng EK (2009) Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 38, 215-30
- Chiu PW, Ng EK, Cheung FK, Chan FK, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Yung MY, Tsoi K, Lau JY, Sung JJ, Chung SS (2009) Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7, 311-6; quiz 253
- Chung SC (1999) Preventing ulcer rebleeding: the role of second-look endoscopy. *Can J Gastroenterol* 13, 409-11

- Corley DA, Stefan AM, Wolf M, Cook EF, Lee TH (1998) Early indicators of prognosis in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 93, 336-40
- Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, Amouretti M, Gouerou H, Capron MH, Herman H, Colin R (2000) Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12, 175-81
- Czymek R, Grossmann A, Roblick U, Jungbluth T, Fischer F, Bruch HP (2010) Die Operation als Notfalltherapie bei akuter gastrointestinaler Blutung. *Chirurg* 81, 922-9
- Czymek R, Kempf A, Roblick UJ, Bader FG, Habermann J, Kujath P, Bruch HP, Fischer F (2008) Surgical treatment concepts for acute lower gastrointestinal bleeding. *J Gastrointest Surg* 12, 2212-20
- Defreyne L, Vanlangenhove P, De Vos M, Pattyn P, Van Maele G, Decruyenaere J, Troisi R, Kunnen M (2001) Embolization as a first approach with endoscopically unmanageable acute nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. *Radiology* 218, 739-48
- del Olmo JA, Pena A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM (2000) Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 32, 19-24
- Derry S, Loke YK (2000) Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 321, 1183-7

- Di Fiore F, Leclaire S, Merle V, Herve S, Duhamel C, Dupas JL, Vandewalle A, Bental A, Gouerou H, Le Page M, Amouretti M, Czernichow P, Lerebours E (2005) Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17, 641-7
- Ding-Greiner C, Marwedel U, Kaufeler T, Weyerer S (2008) *Epidemiologie körperlicher Erkrankungen und Einschränkungen im Alter*. Kohlhammer, München
- Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Menard JF, Bercoff E (1996) Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 44, 944-8
- Dousset B, Sauvanet A, Bardou M, Legmann P, Vilgrain V, Belghiti J (1997) Selective surgical indications for iatrogenic hemobilia. *Surgery* 121, 37-41
- Duvnjak S, Andersen PE (2010) The effect of transcatheter arterial embolisation for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Dan Med Bull* 57, A4138
- Ernst O, Bulois P, Saint-Drenant S, Leroy C, Paris JC, Sergent G (2003) Helical CT in acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol* 13, 114-7
- Fagon JY, Novara A, Stephan F, Girou E, Safar M (1994) Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15, 428-34
- Fan E, Villar J, Slutsky AS (2013) Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Med* 11, 85
- Foitzik T, Klar E (2006) Akute gastrointestinale Blutungen. *Notfall Rettungsmed* 9, 635-645

- Fork FT, Aabakken L (2007) Capsule enteroscopy and radiology of the small intestine. *Eur Radiol* 17, 3103-11
- Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ (1974) Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 2, 394-7
- Frattaroli FM, Casciani E, Spoletini D, Polettini E, Nunziale A, Bertini L, Vestri A, Gualdi G, Pappalardo G (2009) Prospective study comparing multi-detector row CT and endoscopy in acute gastrointestinal bleeding. *World J Surg* 33, 2209-17
- Giday SA (2011) Preliminary Data on the Nanopowder Hemostatic Agent TC-325 to Control Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 7, 620-2
- Ginn JL, Ducharme J (2001) Recurrent bleeding in acute upper gastrointestinal hemorrhage: transfusion confusion. *CJEM* 3, 193-8
- Gonzalez-Gonzalez JA, Garcia-Compean D, Vazquez-Elizondo G, Garza-Galindo A, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H (2011a) Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. Clinical features, outcomes and predictors of in-hospital mortality. A prospective study. *Ann Hepatol* 10, 287-95
- Gonzalez-Gonzalez JA, Vazquez-Elizondo G, Garcia-Compean D, Gaytan-Torres JO, Flores-Rendon AR, Jaquez-Quintana JO, Garza-Galindo AA, Cardenas-Sandoval MG, Maldonado-Garza HJ (2011b) Predictors of in-hospital mortality in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 103, 196-203
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M, Kind R, Lombardo F, Rodella L, Catalano F, de Manzoni G, Cordiano C (2002) Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy* 34, 778-86

- Halland M, Young M, Fitzgerald MN, Inder K, Duggan JM, Duggan A (2010) Characteristics and outcomes of upper gastrointestinal hemorrhage in a tertiary referral hospital. *Dig Dis Sci* 55, 3430-5
- Hawkey CJ (2000) Risk of ulcer bleeding in patients infected with *Helicobacter pylori* taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 46, 310-1
- Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG (1996) Upper gastrointestinal hemorrhage clinical--guideline determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med* 100, 313-22
- Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG (1997) Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA* 278, 2151-6
- Henrion J, Schapira M, Ghilain JM, Maisin JM, De maeght S, Deltenre P, Moulart M, Delaunoit T (2008) Upper gastrointestinal bleeding: what has changed during the last 20 years? *Gastroenterol Clin Biol* 32, 839-47
- Hermansson M, Stael von Holstein C, Zilling T (1997) Peptic ulcer perforation before and after the introduction of H2-receptor blockers and proton pump inhibitors. *Scand J Gastroenterol* 32, 523-9
- Higham J, Kang JY, Majeed A (2002) Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 50, 460-4
- Hoedema RE, Luchtefeld MA (2005) The management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 48, 2010-24
- Holme JB, Nielsen DT, Funch-Jensen P, Mortensen FV (2006) Transcatheter arterial embolization in patients with bleeding duodenal ulcer: an alternative to surgery. *Acta Radiol* 47, 244-7

- Imhof M, Ohmann C, Roher HD, Glutig H (2003) Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients - results of a randomised study. *Langenbecks Arch Surg* 387, 327-36
- Imhof M, Schroders C, Ohmann C, Roher H (1998) Impact of early operation on the mortality from bleeding peptic ulcer --ten years' experience. *Dig Surg* 15, 308-14
- Imperiale TF, Dominitz JA, Provenzale DT, Boes LP, Rose CM, Bowers JC, Musick BS, Azzouz F, Perkins SM (2007) Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 167, 1291-6
- Jaeckle T, Stuber G, Hoffmann MH, Jeltsch M, Schmitz BL, Aschoff AJ (2008) Detection and localization of acute upper and lower gastrointestinal (GI) bleeding with arterial phase multi-detector row helical CT. *Eur Radiol* 18, 1406-13
- Kang JY, Elders A, Majeed A, Maxwell JD, Bardhan KD (2006) Recent trends in hospital admissions and mortality rates for peptic ulcer in Scotland 1982-2002. *Aliment Pharmacol Ther* 24, 65-79
- Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, Shapiro S (1999) The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 94, 3189-96
- Knoefel WT, Rehders A (2006) Chirurgische Therapiekonzepte bei oberer gastrointestinaler Blutung. *Chirurg* 77, 126-32
- Koelz HR, Arn M (2006) Neue Epidemiologie der akuten gastrointestinalen Blutung. *Chirurg* 77, 103-10

- Koenig AM, Gawad K, Yekebas E, Seewald S, Izbicki J (2010) Die chirurgische Therapie der oberen gastrointestinalen Blutung - Konzepte und zeitliche Planung. *Zentralbl Chir* 135, 65-9
- Kuiper JW, Vaschetto R, Della Corte F, Plotz FB, Groeneveld AB (2011) Bench-to bedside review: Ventilation-induced renal injury through systemic mediator release--just theory or a causal relationship? *Crit Care* 15, 228
- Kurata JH, Corboy ED (1988) Current peptic ulcer time trends. An epidemiological profile. *J Clin Gastroenterol* 10, 259-68
- Kuremu RT (2002) Surgical management of peptic ulcer disease. *East Afr Med J* 79, 454-6
- Lai KC, Hui WM, Wong BC, Ching CK, Lam SK (1997) A retrospective and prospective study on the safety of discharging selected patients with duodenal ulcer bleeding on the same day as endoscopy. *Gastrointest Endosc* 45, 26-30
- Laing CJ, Tobias T, Rosenblum DI, Banker WL, Tseng L, Tamarkin SW (2007) Acute gastrointestinal bleeding: emerging role of multidetector CT angiography and review of current imaging techniques. *Radiographics* 27, 1055-70
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM (2006) Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 55, 1731-8

- Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, Rodrigo L, Balanzo J, Bajador E, Almela P, Navarro JM, Carballo F, Castro M, Quintero E (2005) A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 100, 1685-93
- Langner I, Mikolajczyk R, Garbe E (2011) Regional and temporal variations in coding of hospital diagnoses referring to upper gastrointestinal and oesophageal bleeding in Germany. *BMC Health Serv Res* 11, 193
- Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 27, 411-20
- Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, Chan FK, Suen RC, Chung SC (1999) Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 340, 751-6
- Lecleire S, Di Fiore F, Merle V, Herve S, Duhamel C, Rudelli A, Nousbaum JB, Amouretti M, Dupas JL, Gouerou H, Czernichow P, Lerebours E (2005) Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. *J Clin Gastroenterol* 39, 321-7
- Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S (2002) Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg* 168, 384-90
- Loffroy R, Guiu B (2009) Role of transcatheter arterial embolization for massive bleeding from gastroduodenal ulcers. *World J Gastroenterol* 15, 5889-97

- Longstreth GF (1997) Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 92, 419-24
- Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Pera A, Bianco MA, Rocca R, Dezi A, Fasoli R, Brunati S, Lorenzini I, Germani U, Di Matteo G, Giorgio P, Imperiali G, Minoli G, Barberani F, Boschetto S, Martorano M, Gatto G, Amuso M, Pastorelli A, Torre ES, Triossi O, Buzzi A, Cestari R, Della Casa D, Proietti M, Tanzilli A, Aragona G, Giangregorio F, Allegretta L, Tronci S, Michetti P, Romagnoli P, Nucci A, Rogai F, Piubello W, Tebaldi M, Bonfante F, Casadei A, Cortini C, Chiozzini G, Girardi L, Leoci C, Bagnalasta G, Segato S, Chianese G, Salvagnini M, Rotondano G (2008) Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 103, 1639-47; quiz 1648
- Marshall BJ (1994) *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 89, S116-28
- May A, Ell C (2006) Push-and-pull enteroscopy using the double-balloon technique/double-balloon enteroscopy. *Dig Liver Dis* 38, 932-8
- May A, Farber M, Aschmoneit I, Pohl J, Manner H, Lotterer E, Moschler O, Kunz J, Gossner L, Monkemuller K, Ell C (2010) Prospective multicenter trial comparing push-and-pull enteroscopy with the single- and double-balloon techniques in patients with small-bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 105, 575-81
- May A, Nachbar L, Ell C (2005) Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 62, 62-70

- May A, Nachbar L, Schneider M, Ell C (2006) Prospective comparison of push enteroscopy and push-and-pull enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 101, 2016-24
- McSweeney SE, O'Donoghue PM, Jhaveri K (2010) Current and emerging techniques in gastrointestinal imaging. *J Postgrad Med* 56, 109-16
- Messmann H, Schölmerich J (2000) Akute gastrointestinale Blutungen. *Notfall Rettungsmed* 3, 334-342
- Miller M, Jr., Smith TP (2005) Angiographic diagnosis and endovascular management of nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 34, 735-52
- Monig SP, Lubke T, Baldus SE, Schafer H, Holscher AH (2002) Early elective surgery for bleeding ulcer in the posterior duodenal bulb. Own results and review of the literature. *Hepatogastroenterology* 49, 416-8
- Naesdal J, Brown K (2006) NSAID-associated adverse effects and acid control aids to prevent them: a review of current treatment options. *Drug Saf* 29, 119-32
- Nahon S, Nouel O, Hagege H, Cassan P, Pariente A, Combes R, Kerjean A, Doumet S, Cocq-Vezilier P, Tielman G, Paupard T, Janicki E, Bernardini D, Antoni M, Haioun J, Pillon D, Bretagnolle P (2008) Favorable prognosis of upper-gastrointestinal bleeding in 1041 older patients: results of a prospective multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6, 886-92
- Newton JL (2005) Effect of age-related changes in gastric physiology on tolerability of medications for older people. *Drugs Aging* 22, 655-61

- Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, Janzik U, Vogt C, Frieling T, Becker K, Neumann F, Faust S, Heiler K, Haas K, Jurisch R, Wenzel EG, Normann S, Bachmann O, Delgadillo J, Seidel F, Franke C, Luthen R, Yang Q, Reinhold C (2005) Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 40, 914-20
- Ortner MA, Dorta G (2006) Endoskopische Diagnostik und Therapie der gastrointestinalen Blutung. *Chirurg* 77, 111-6
- Park KG, Steele RJ, Mollison J, Crofts TJ (1994) Prediction of recurrent bleeding after endoscopic haemostasis in non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 81, 1465-8
- Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontithis C, Papanikolaou N, Chlouverakis GJ, Kouroumalis E (2000) An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12, 1215-20
- Pata C, Akyuz U, Erzin Y, Mercan A (2010) Double-balloon enteroscopy: the diagnosis and management of small bowel diseases. *Turk J Gastroenterol* 21, 353-9
- Peynircioglu B, Erkus F, Cil B, Ciftci T, Durhan G, Balkanci F (2011) Mesenteric angiography of patients with gastrointestinal tract hemorrhages: a single center study. *Diagn Interv Radiol*,
- Pilotto A (1999) Aging and the gastrointestinal tract. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31, 137-53
- Pospeschill M (2006) *Statistische Methoden*. Elsevier, Heidelberg
- Poultides GA, Kim CJ, Orlando R, 3rd, Peros G, Hallisey MJ, Vignati PV (2008) Angiographic embolization for gastroduodenal hemorrhage: safety, efficacy, and predictors of outcome. *Arch Surg* 143, 457-61

- Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B (2007) American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 133, 1694-6
- Rehders A, Nilges A, Knoefel WT (2008) Obere gastrointestinale Blutung. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date5*, 317-328
- Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, Spada C, Nista EC, Costamagna G (2011) Single-balloon push-and-pull enteroscopy system: does it work? A single-center, 3-year experience. *Surg Endosc* 25, 3050-6
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE (2005) A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352, 1293-304
- Robson AJ, Richards JM, Ohly N, Nixon SJ, Paterson-Brown S (2008) The effect of surgical subspecialization on outcomes in peptic ulcer disease complicated by perforation and bleeding. *World J Surg* 32, 1456-61
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC (1995) Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 311, 222-6
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC (1996a) Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 38, 316-21
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC (1996b) Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet* 347, 1138-40

- Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, Halttunen J, Dobrilla G, Richter G, Prassler R (1997) Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet* 350, 692-6
- Sachs L (2004) *Angewandte Statistik*. 11. Auflage. Springer, Berlin
- Schein M, Gecelter G (1989) APACHE II score in massive upper gastrointestinal haemorrhage from peptic ulcer: prognostic value and potential clinical applications. *Br J Surg* 76, 733-6
- Shi H, Ren J, Dong W (2011) Double-balloon enteroscopy in the diagnosis and management of small-bowel diseases. *Hepatogastroenterology* 58, 477-86
- Siewert JR, Bumm R, Holscher AH, Dittler HJ (1989) Obere gastrointestinale Ulkusblutung. Letalitätssenkung durch frühelektive chirurgische Therapie bei Risikopatienten. *Dtsch Med Wochenschr* 114, 447-52
- Simeone DM, Hassan A, Scheiman JM (1999) Giant peptic ulcer: a surgical or medical disease? *Surgery* 126, 474-8
- Smith R, Copely DJ, Bolen FH (1987) 99mTc RBC scintigraphy: correlation of gastrointestinal bleeding rates with scintigraphic findings. *AJR Am J Roentgenol* 148, 869-74
- Sonnenberg A (1995) Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 9 Suppl 2, 3-12
- Stunell H, Buckley O, Lyburn ID, McGann G, Farrell M, Torreggiani WC (2008) The role of computerized tomography in the evaluation of gastrointestinal bleeding following negative or failed endoscopy: a review of current status. *J Postgrad Med* 54, 126-34

- Tew K, Davies RP, Jadun CK, Kew J (2004) MDCT of acute lower gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol* 182, 427-30
- Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, Nikolopoulou VN (2004) Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16, 177-82
- Tremblay LN, Slutsky AS (1998) Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 110, 482-8
- Tremblay LN, Slutsky AS (2006) Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* 32, 24-33
- Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK (2005) A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 100, 2407-18
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294, 813-8
- van Delden OM, Rauws EA, Gouma DJ, Lameris JS (2006) [Increasing role for angiographic embolisation in the treatment of gastrointestinal haemorrhage]. *Ned Tijdschr Geneesk* 150, 956-61
- van Leerdam ME (2008) Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 22, 209-24

- van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, Tytgat GN (2003) Acute 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* 98, 1494-9
- Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN (1997) Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 92, 236-43
- Walker TG (2009) Acute gastrointestinal hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol* 12, 80-91
- Wingen M, Gunther RW (2006) Gastrointestinale Blutung. Interventionell-radiologische Diagnostik und Therapie. *Chirurg* 77, 117-25
- Wong SK, Yu LM, Lau JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Sung JJ, Chung SC (2002) Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 50, 322-5
- Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE (1995) Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol* 90, 568-73
- Zimmerman J, Siguencia J, Tsvang E, Beeri R, Arnon R (1995) Predictors of mortality in patients admitted to hospital for acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Scand J Gastroenterol* 30, 327-31
- Zuckerman GR, Prakash C (1998) Acute lower intestinal bleeding: part I: clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 48, 606-17
- Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S (2007) Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging* 24, 815-28

## 7 Anhänge

### 7.1 Abkürzungen

ARDS	Adult respiratory distress syndrome
ATLS	Advanced trauma life support
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Frischplasma (Fresh frozen plasma)
GI	Gastrointestinal
Hb	Hämoglobin
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
ITS	Intensivstation
k.A.	Keine Angabe(n)
KI	Konfidenzintervall
MDCT	Multidetector computed tomography (Spiral-CT)
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Werte
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OGI	Obererer Gastrointestinaltrakt
OGIB	Obere gastrointestinale Blutung
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OR	Odds ratio
p	Signifikanzniveau
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
SD	Standardabweichung
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat

## 7.2 Publikationsliste

### Originalarbeiten

Czymek R, **Großmann A**, Roblick UJ, Schmidt A, Fischer F, Bruch H-P, Hildebrand P. Surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: Still a major challenge. *Hepatogastroenterology* 2012; 59 (115): 768-773

Czymek R, **Großmann A**, Roblick U, Jungbluth T, Fischer F, Bruch H-P. Die Operation als Notfalltherapie bei akuter gastrointestinaler Blutung. *Chirurg* 2010; 81(10): 922-9

### Vorträge

Czymek R, **Großmann A**, Fischer F, Jungbluth T, Roblick U, Bruch H-P. Chirurgische Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen – eine bleibende Herausforderung. 3. Jahrestagung Viszeralmedizin; Hamburg; 02.10.2009

## **8 Danksagungen**

Vielen Dank an Herrn PD Dr. med. R. Czymek für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung und den jederzeit gern gewährten fachlichen Rat.

Herrn Professor Dr. Bruch danke ich für die Möglichkeit, die Untersuchung in seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Meinen Eltern danke ich herzlich für ihren Beistand und ihre Fürsorge.

Großer Dank gebührt auch meinem Partner Denny Rühle für seine Geduld und Unterstützung.

## 9 Lebenslauf

Name: Anja Großmann  
 Anschrift: Stolzenfelsstr. 31, 10318 Berlin  
 Geburtsdatum: 23.06.1972  
 Geburtsort: Werdau  
 Familienstand: ledig  
 Staatsangehörigkeit: deutsch  
 Kinder: 21.11.2007 Geburt Sohn Max Rühle  
 26.10.2010 Geburt Sohn Paul Rühle

### Schulbildung:

09/1979-07/1987 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule Rostock  
 09/1987-07/1989 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule Berlin  
 09/1989-07/1991 Gymnasium Berlin, Abschluss Abitur

### Berufsausbildung:

10/1991-09/1994 Ausbildung zur staatlich anerkannten Krankenschwester im  
 Universitätsklinikum Charité Standort Berlin-Wedding

### Studium:

10/1994-11/2000 Studium der Humanmedizin an der Humboldt Universität  
 zu Berlin  
 09/1996 Physikum  
 09/1997 1. Staatsexamen  
 09/1999 2. Staatsexamen  
 11/2000 3. Staatsexamen

### Berufserfahrung:

02/2001-08/2002 Ärztin im Praktikum in der orthopädischen Klinik im Ev.  
 Waldkrankenhaus Berlin Spandau  
 10/2002-10/2003 Assistenzärztin in der unfallchirurgischen Klinik im Ostalb-  
 Klinikum in Aalen Baden-Württemberg  
 11/2003-07/2004 Assistenzärztin in der orthopädischen Klinik im Ev. Wald-  
 krankenhaus und der orthop. Praxis Dres. med.  
 Sax/Müller/Müller-Foti  
 07/2004-12/2007 Assistenzärztin in der orthopädischen Klinik in der Park-  
 Klinik Weißensee  
 10/2007 Fachärztin für Orthopädie  
 11/2007-02/2009 Erziehungsjahr  
 10/2010/10/2011 Erziehungsjahr  
 seit 02/2009 Ärztin bei Dres. med. Flemming/Lock /Le Blond