

1. Einführung

1922 wurde erstmals über ein Viehsterben in Kanada berichtet, das durch starke Spontanblutungen der Tiere bedingt war. Dicumarol, ein Abbauprodukt von Cumarin konnte aus verdorbenem Süßklee als ursächliches Prinzip der Gerinnungshemmung isoliert werden. Die Weiterentwicklung von Dicumarol wurde erstmalig 1942 klinisch eingesetzt. Seitdem spielen Cumarinderivate als orale Antikoagulanzen in der Langzeitprophylaxe thromboembolischer Erkrankungen eine zentrale Rolle.¹

In Deutschland werden zurzeit ca. 800.000 Menschen aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen mit Antikoagulanzen (z.B. Marcumar) therapiert. Die wichtigste, ursächlich durch den Wirkmechanismus der Cumarine bedingte Komplikation während der Antikoagulationstherapie aber sind Blutungen. Die Inzidenz für Blutungskomplikationen während einer Antikoagulationstherapie liegt zwischen 10-17 pro 100 Patientenjahre, für ernsthafte und tödliche Blutungen zwischen 2-5 pro 100 Patientenjahre.^{2,3,4}

Am häufigsten treten Blutungen unter Einnahme oraler Antikoagulanzen (OAK) im Bereich des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitaltraktes, des Nasen-Rachen-Raumes, der Augen und des ZNS auf. Da in mehr als zwei Drittel der Fälle diese Blutungen lokalen pathologisch-anatomischen Veränderungen zugrunde liegen (Ulcerata, Gefäßanomalien, Polypen etc.), sollte gezielt danach gefahndet werden.

Die gezielte Suche aber durch eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) nach solchen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt vor der Einstellung des Patienten auf orale Antikoagulanzen ist weder in den Leitlinien der deutschen (AWMF)⁵ noch der internationalen medizinischen Fachgesellschaften vorgesehen.⁶

Durch die endoskopische Betrachtung der Speiseröhre (Ösophagus), des Magens und des Zwölffingerdarms (Duodenum) können krankhafte und unter Umständen zu einer Blutung prädisponierende Befunde erkannt werden. Eine erhöhte Blutungsgefahr geht insbesondere von Geschwüren (Ulcerata) der Speiseröhre, des Magens oder des Zwölffingerdarmes aus, aber auch deren Vorstufe, die Entzündung dieser Organe, kann nicht selten zu einer relevanten Blutung führen. Werden beim Vorliegen einer solchen pathologischen Veränderung zudem noch Antikoagulanzen verabreicht, können Komplikationen im Sinne oberer gastrointestinaler Blutungen die Folge sein.

Gastrointestinale Blutungen können bei antikoagulierten Patienten besonders schwer verlaufen und schlimmstenfalls auch tödlich enden.

Im Franziskuskrankenhaus in Berlin ist die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) eine routinemäßige Voruntersuchung vor der Einstellung der Patienten auf orale Antikoagulanzen. Der Anteil der ÖGD, die als Focussuche vor oraler Antikoagulation durchgeführt werden, nimmt jährlich zu. 1999 waren es 99 ÖGD (14,4%), 2000 144 (16,4%), 2001 162 (17,5%) und 2002 175 ÖGD (18,1%).

1.1 Fragestellung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, inwieweit eine routinemäßige Ösophagogastroduodenoskopie vor der Einnahme oraler Antikoagulanzen sinnvoll und notwendig ist. Es soll geklärt werden, ob durch eine gründliche Anamnese und die Erfassung von demographischen, klinischen und Laborparametern Patientengruppen bestimmbar sind, bei denen sicher keine Blutungsgefahr besteht und somit auf eine ÖGD als Voruntersuchung verzichtet werden kann. Dazu wird in der vorliegenden Arbeit unter anderem der Anteil der Patienten bestimmt, bei denen trotz unauffälliger Anamnese und nicht krankhaft veränderter Laborparameter ein pathologischer Befund festgestellt werden konnte und so durch Verschiebung der Antikoagulation bzw. zusätzlicher Medikation mögliche Komplikationen vermieden wurden. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Steht ein pathologischer endoskopischer Befund im direkten Zusammenhang mit den anamnestisch erfassbaren Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Medikamenten- oder Magenanamnese), der Grunderkrankung oder den Laborbefunden des Patienten?
- Welche Befunde waren ausschlaggebend für eine Verschiebung der Antikoagulation bzw. für die Veranlassung einer zusätzlichen Medikation?
- Wie viele pathologische Befunde konnten durch die routinemäßige ÖGD vor oraler Antikoagulation erhoben werden und somit eventuelle Komplikationen vermieden werden?
- Ist die routinemäßige ÖGD vor jeder oralen Antikoagulation sinnvoll und notwendig?

1.2 Die Ösophagogastroduodenoskopie

Die Endoskopie ist nicht nur eine minimalinvasive Untersuchungsmethode, sondern es sind auch therapeutische Eingriffe sowie histologische Probeentnahmen möglich.

Die Ösophagogastroduodenoskopie ist die älteste Form der Endoskopie. Im Jahre 1868 wurde wahrscheinlich die erste Magenspiegelung durchgeführt. Damals gelang es Adolf Kussmaul, eine starre Metallröhre einem Schwertschlucker vom Mund bis zum Magen vorzuschieben und durch ein Spiegelsystem den oberen Verdauungstrakt visuell zu erfassen.⁷ Das Endoskop gewann schnell an Bedeutung für therapeutische und diagnostische Zwecke und wurde stetig weiterentwickelt. 1881 befestigte der Chirurg Mikulicz an ein starres Gastroskop eine Beleuchtungsvorrichtung. 1932 entwickelten Wolf und Schindler das halbflexible Gastroskop und 1958 stellte Hirschowitz ein voll flexibles Gastroskop vor.^{8,9}

Das heutige Gastroskop ist ein etwa 110 cm langer und 0,9 cm dünner elastischer Schlauch mit einer in alle Richtungen biegsamen Instrumentenspitze. Zudem verfügt das Endoskop über mehrere Kanäle, die je nach Art des Eingriffes die unterschiedlichsten Instrumente aufnehmen können (z.B. Probeexzisionszange, Absaugkatheter, elektrische Schlingen).

Vor jeder Endoskopie erfolgt ein eingehendes Aufklärungsgespräch mit schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten. Der Eingriff setzt das Vorliegen des Blutbildes und des Gerinnungsstatus voraus. Die Thrombozytenzahl sollte über 60000 pro mm² liegen und die PTZ über 50%.¹⁰ Sechs Stunden vor der Untersuchung sollte der Patient keine Nahrung mehr zu sich nehmen.

Während der gesamten Untersuchung, die ca. 15 Minuten dauert, werden die Pulsfrequenz und die Sauerstoffsättigung des Blutes überwacht.

Jährlich werden in Deutschland circa 2 Millionen Ösophagogastroduodenoskopien durchgeführt.¹¹ Für die diagnostische ÖGD liegt die Komplikationsrate bei 0,01% und die Letalität bei 0,005%.¹² Die Mehrzahl der Komplikationen wie Atemdepression, Herzrhythmusstörungen und Aspiration steht im Zusammenhang mit der Sedierung und Prämedikation. Sehr selten kommt es zu Perforationen an Prädilektionsstellen wie der Ösophagusenge oder der Cardia. Die ÖGD ist damit eine sehr sichere, risikoarme und unter Sedierung auch den Patienten kaum belastende Diagnosemethode.

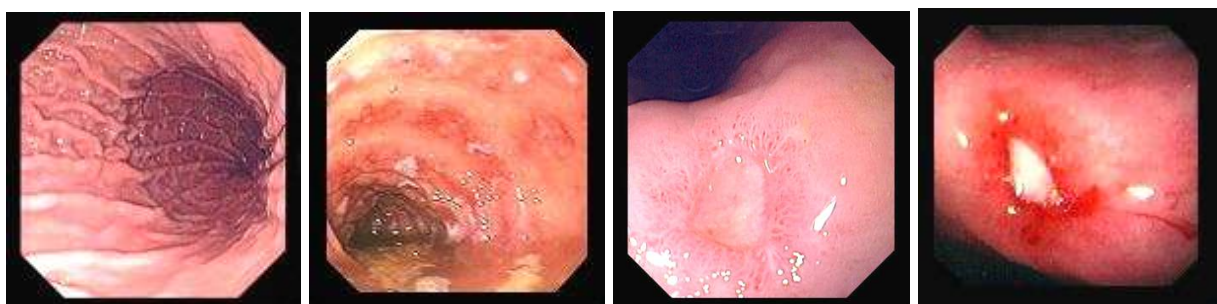
1.3 Endoskopisch erfassbare Pathologien des OGI-Traktes

Die häufigsten mit der Ösophagogastroduodenoskopie erfassbaren Befunde sind zum einen entzündliche (bakterielle und abakterielle) Schleimhautläsionen (akute oder chronische Gastritis, Bulbitis, Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Ösophagitis). Zum anderen können neoplastische Veränderungen der Schleimhaut des OGI-Traktes gesehen und identifiziert werden (benigne Magenpolypen, Ösophagus- und Magenkarzinome). Zudem treten besonders im höheren Lebensalter und bei Patienten mit rechtsführender Herzinsuffizienz Angiodysplasien der Magen- und Duodenalschleimhaut mit einer erhöhten Blutungsgefahr auf.

Ernstere Blutungen bei antikoagulierten Patienten treten zwischen 1,1- 4,9 Mal pro 100 Patientenjahre auf.^{13,14}

In einer Arbeit von Thomopoulos¹⁵ et al. wurden 70% der Blutungsursachen im Gastrointestinaltrakt auf identifizierbare peptische Läsionen zurückgeführt.

Für die Beschreibung blutungsrelevanter Befunde im Gastrointestinaltrakt gibt es keine einheitliche Definition, aber als Konsens der Gastroenterologen sind floride Ulcera, hämorrhagische Gastritiden und Ösophagitiden, Varizen, akute Blutungen (Forrest Ia/b) oder Zeichen einer stattgehabten Blutung (Forrest IIa/b) sowie Malignome als blutungsrelevante Befunde einzustufen. Die in dieser Untersuchung als blutungsgefährdet eingestuft Befunde entsprechen den oben erwähnten Befunden. Beispielhaft sind in den folgenden Abbildungen 1a-d typische Befunde und ihre Bedeutung für die Durchführung der Antikoagulation dargestellt.



1a.

1b.

1c.

1d.

Abb. 1 a-d. .

1 a. Normalbefund des Magenkorpus. 1 b. Hämorrhagische Pangastritis. 1 c. Typisches Ulcus ventriculi, großkurvaturseitig, benigner Aspekt, ohne Blutungsstigmata, Forrest III. 1 d. Typisches Ulcus ventriculi mit Randwallblutungen.

Im Folgenden werden die häufigsten endoskopisch erfassbaren Pathologien des OGI-Traktes kurz dargestellt.

Gastritis

Eine akute Gastritis entsteht oft unter Einwirkung exogener Noxen. Häufigste Ursache ist übermäßiger Alkoholgenuss, aber auch chemische Stoffe, wie Medikamente (v.a. Acetylsalicylsäure) oder toxinbildende Staphylokokken, Salmonellen oder andere Bakterien spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer akuten Gastritis. Die akute Gastritis ist durch starke Rötungen und Schwellungen der Magenschleimhaut mit eventuellen Erosionen gekennzeichnet. Der Verlauf ist oft heftig und plötzlich, aber sie heilt meist völlig aus.

Die chronische Gastritis bleibt häufig symptomlos und besteht oft jahrelang. Hier spielen neben exogenen auch endogene Ursachen eine Rolle bei der Entstehung. Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Häufigkeit der Erkrankung zu. Im 8. Lebensjahrzehnt sind 80% der Menschen erkrankt. Bei der chronischen Gastritis findet die ABC-Klassifikation Anwendung.

Typ A betrifft die Korpusschleimhaut. Autoimmunologische Phänomene sind typisch, eine Parietalzellatrophie prädisponiert zu einer Vitamin B12 Aufnahmestörung, zur Hypo- und Achlorhydrie mit erhöhtem Vorkommen von Magenkarzinomen. Typ B manifestiert sich in der Antrumschleimhaut und wird hauptsächlich durch *Helicobacter pylori* verursacht. Dieser Erreger ist bei über 80% der über 60jährigen Patienten nachweisbar. Die Dichte der HP-Besiedlung bestimmt das Ausmaß der Gastritis. Dieser Erreger ist eine Voraussetzung für die Entwicklung vieler *Ulcera ventriculi* und der meisten *Ulcera duodeni*.

Typ C wird durch chemische Stoffe zumeist Medikamente wie NSAR oder ASS induziert, aber auch durch übermäßigen Alkohol/ Nikotinkonsum.

Ösophagitis: die akute oder chronische Entzündung der Speiseröhre, durch z. B. virale Erreger (Herpes simplex), durch Pilze (Soorösophagitis) oder meist durch chemische Noxen (Refluxösophagitis), selten mechanische Läsionen (Fremdkörper z.B.)¹⁶

Am häufigsten tritt die magensäurebedingte Refluxösophagitis auf, verursacht durch eine ungenügende Verschlussfunktion des unteren Ösophagussphinkters. Erregerbedingte Ösophagitiden treten oftmals im Rahmen einer schweren Allgemeinerkrankung auf. Bei längerem Bestehen einer Ösophagitis kann es zu Erosionen oder *Ulcera* kommen, die wiederum zu Blutungen führen können. Symptome

sind selbst bei schweren ulcerösen Läsionen nicht immer vorhanden. Somit ist die Ösophagitis oftmals ein Zufallsbefund.

Im Laufe des Lebens sind ca. 10 % der Bevölkerung von einem Ulcus ventriculi oder duodeni betroffen.¹⁷ Das Ulcus duodeni ist in Mitteleuropa zwei- bis viermal häufiger als das Ulcus ventriculi. Die häufigste Blutungsquelle während einer Antikoagulationstherapie stellt ein Magen- oder Duodenalulcus dar.^{18,19}

Aktuelle epidemiologische Studien zeigen innerhalb der letzten Jahrzehnte eine rückläufige Inzidenz des peptischen Ulcus.²⁰

Das Ulcus duodeni ist das häufigste Ulcus im Gastrointestinaltrakt, das Menschen aller Altersklassen betreffen kann. Beschwerden können fehlen oder untypisch sein. Therapieresistenz, Blutungen, Perforation und Penetration sind typische Komplikationen.

Ulcus ventriculi – Bei Männern ist die Morbidität im 6. Lebensjahrzehnt, bei Frauen im 7. Lebensjahrzehnt am höchsten, wobei die Prävalenz bei Männern doppelt so hoch ist, wie bei Frauen.^{21,22} In bis zu 40% der Fälle finden sich Hinweise auf abgelaufene oder koexistente Ulcera duodeni. Komplikationen sind vor allem Blutungen, Perforation, Penetration und die Entwicklung eines Ulcuskarzinoms. Jedes Ulcus ventriculi sollte endoskopisch mit gezielter Biopsie untersucht und im Verlauf kontrolliert werden.

Insgesamt ist die peptische Ulcuserkrankung für ungefähr die Hälfte aller Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes verantwortlich.^{23,24,25}

Eine effektive Behandlung wurde mit der Entdeckung des Enzyms „H/K-ATPase“ (sog. Protonenpumpe) in den Belegzellen der Magenschleimhaut und der hier angreifenden Protonenpumpenhemmern ermöglicht.

Magenkarzinom – ist in Deutschland nach dem Lungen-, Kolon- und Prostatakarzinom die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern und die sechsthäufigste bei Frauen, auch wenn die Inzidenz und Mortalität in den letzten Jahren stetig rückläufig gewesen sind (Krebsursachenstatistik 1999, DKFZ Heidelberg). Weltweit finden sich Häufigkeitsunterschiede in den Mortalitätsraten, die teilweise durch ethnische und Umweltfaktoren bedingt sind. Männer erkranken weltweit doppelt so häufig wie Frauen. Das Magenkarzinom ist vor dem 40. Lebensjahr eher selten. Der Erkrankungsgipfel liegt für beide Geschlechter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr.²⁶

Ösophagusvarizen sind submuköse bzw. subepitheale erweiterte Venen des Ösophagus, die in den seltensten Fällen angeboren sind. Die häufigste Ursache ist die portale Hypertonie, wobei die Varizen als Umgehungskreislauf dienen. Die Gründe hierfür sind vor allem Leberzirrhosen oder Thrombosen der Lebervenen oder der Portalvene. Die Ösophagusvarizenblutung ist eine schwerwiegende und häufige Komplikation, deren Letalität beim ersten Ereignis zwischen 20 und 40 % liegt.²⁷

1.4 Hemmung der Blutgerinnung

Das System der Blutstillung

Schema der Blutgerinnung

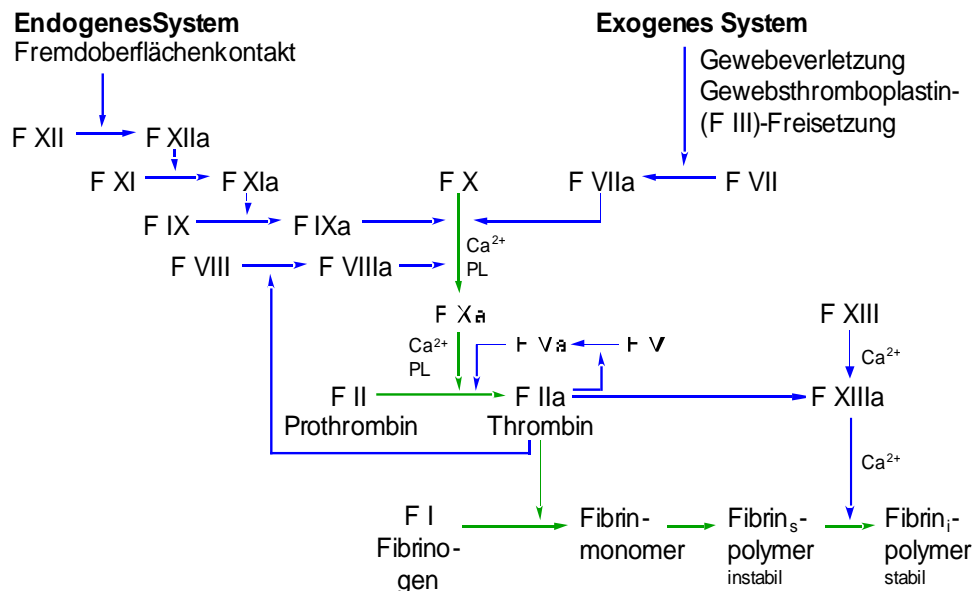


Abb.2 Schematische Darstellung der Blutgerinnung. Beide Wege der Gerinnungsaktivierung münden in der gemeinsamen Endstrecke der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, das die Spaltung von Fibrinogen mit konsekutiver Entstehung von Fibrin und die Gerinnung stabilisiert katalysiert.

Die Verzögerung oder Hemmung der Blutstillung wird durch Hemmung der Thrombozytenaggregation oder durch Hemmung der Blutgerinnung oder durch Störung der Fibrinbildung erzielt. Zur Prophylaxe und Therapie thrombolytischer Erkrankungen werden Arzneimittel mit diesem Wirkungsmechanismus eingesetzt.

Thrombozytenaggregationshemmer sind Stoffe, die die Blutstillung verzögern, indem sie die Bildung des Thrombus behindern.

Die Thrombozytenaggregation erfolgt unter Beteiligung von Thromboxan A₂, welches wie Prostaglandin aus Arachidonsäure gebildet wird. Viele Pharmaka, die die Prostaglandinbildung stören, (Analgetika/Antiphlogistika, Sympatholytika) hemmen somit auch die Thrombozytenaggregation und damit die Blutstillung. Vor allem Acetylsalicylsäure (ASS) und andere nicht-steroidale Antirheumatika, die die

Cyclooxygenase irreversibel hemmen, vermindern die Thrombozytenaggregation erheblich.

Fibrinolytika sind Pharmaka, die die Fibrinolyse als Plasminaktivatoren stimulieren. Noch nicht organisierte frische Thromben können so aufgelöst werden. Plasmin selbst oder Lysokinasen werden als Fibrinolytika eingesetzt.

1.4.1 Orale Antikoagulation

Antikoagulanzen im engeren Sinne sind Stoffe zur Hemmung der plasmatischen Gerinnungsvorgänge. Der plasmatische Teil der Blutstillung führt, verkürzt dargestellt, dass über eine Kaskade proteolytischer Enzyme (Gerinnungsfaktoren) Prothrombin in Thrombin umgewandelt wird und hierdurch die Fibringerinnbildung ermöglicht wird.

Die direkten Antikoagulanzen aktivieren entweder das körpereigene Antithrombin III (Heparin/Heparinoide) oder besitzen selbst Antithrombinaktivität (Hirudin/Amidin). Heparin, ein Gemisch hochpolymerer sulfatierter Glykosaminoglykane, hemmt die plasmatische Gerinnung durch:

1. die Bildung von Thromboplastin und Thrombin und
2. die Wirkung von Thrombin auf die Fibrinbildung und Thrombozytenaggregation.

Die indirekte Antikoagulation basiert auf der Strukturähnlichkeit von Cumarinderivaten mit dem Vitamin K. Das Glykosid Cumarin ($C_9H_6O_2$) ist ein farblos glänzendes Pulver, das in vielen Pflanzen (z.B. Waldmeister, Datteln) enthalten ist. Cumarin ist in Pflanzen glykosidisch gebunden und wird erst beim Welken der Pflanze freigesetzt. Einige Cumarintypen wurden früher als Geruchs- oder Geschmacksstoffe in Nahrungsmitteln verwendet.

Cumarin selbst wirkt nicht gerinnungshemmend. Erst das Derivat besitzt strukturelle Ähnlichkeit mit Phytomenadion (INN, Vitamin K – $C_{13}H_{46}O_2$) und vermag dies kompetitiv zu verdrängen. Vitamin K fungiert als Coenzym von Enzymen, die an der Synthese des Prothrombins und der Gerinnungsfaktoren VII (Proconvertin), IX (antihämophiles Globulin B), und X (Stuart-Prower-Faktor) beteiligt sind. Unter der Wirkung von Cumarin nimmt der Gehalt des Blutes an den genannten Gerinnungsfaktoren innerhalb von 1-3 Tagen ab und somit auch die Gerinnbarkeit.

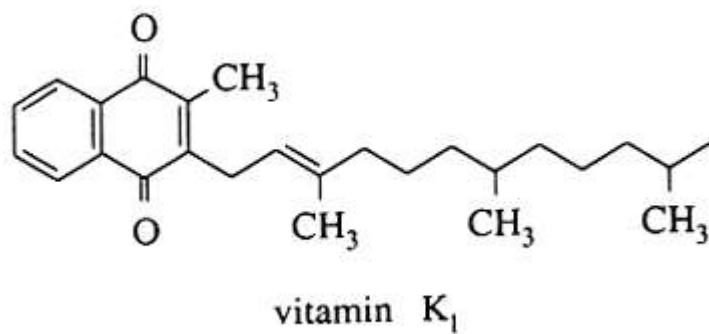


Abb.3 Strukturformel Vitamin K

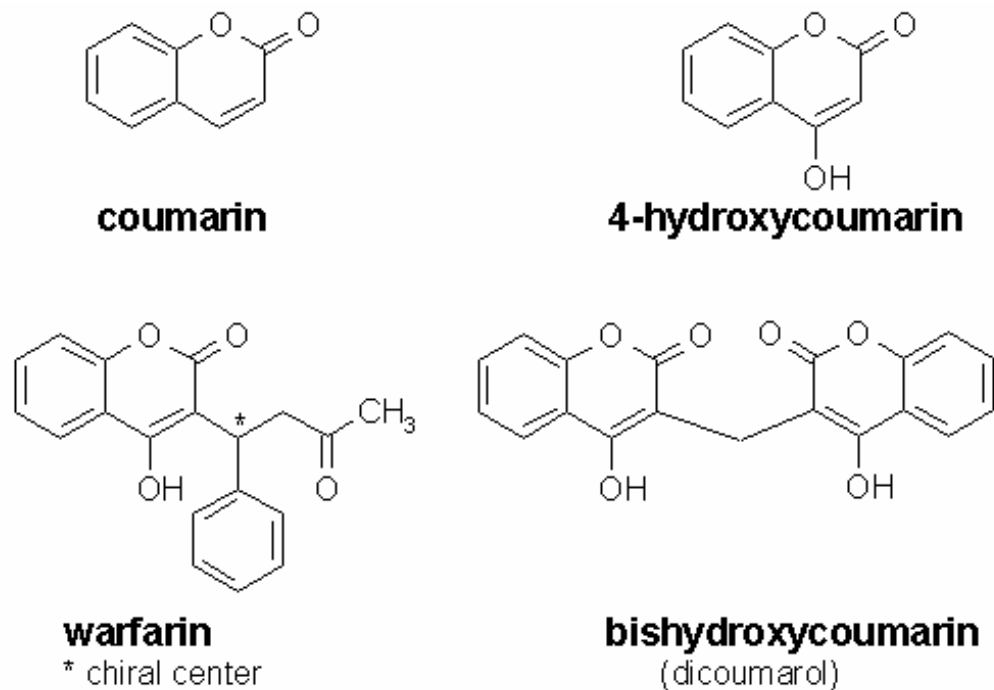


Abb. 4 Strukturformel Cumarinderivate

Alle Cumarinderivate sind lipophile Verbindungen, die schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Im Blut sind sie zu mehr als 99% an Plasmaproteine gebunden. Biologisch aktiv ist nur das freie Coumarin.²⁸ Die Metabolisierung unterliegt großen Schwankungen, aus diesem Grund sind stets eine individuelle Dosierung und engmaschige Kontrollen nötig.

In der Medizin werden Hydroxycumarine oder synthetische Cumarinderivate verwendet. Die synthetische Herstellung gelingt mit der Perkinsschen Synthese aus Salicylaldehyd und Essigsäureanhydrid.²⁹

Einige Derivate des 3-Hydroxycumarins werden als **orale Antikoagulantien** verwendet.

In Deutschland werden derzeit folgende Produkte angeboten:

Marcumar – Wirkstoff: Phenprocoumon

Falithrom – Wirkstoff: Phenprocoumon

Warfarin – Wirkstoff: Coumadin

Cumarinderivate interagieren mit sehr vielen Arzneimitteln. Vor allem ist hier die Wirkungsverstärkung infolge der Verdrängung der Stoffe aus der Plasmaproteinbindung z.B. durch peripher wirkende Analgetika/Antiphlogistika zu nennen. Aber auch die Hemmung ihres Abbaus durch eine Vielzahl von Arzneimitteln ist von Bedeutung. Weiterhin ist der synergistische Effekt von Salicylaten zu beachten, die in niedrigen Dosen die Thrombozytenaggregation hemmen und in hohen Dosen selbst auch Vitamin K antagonistisch wirken. Barbiturate dagegen beschleunigen den Abbau der Cumarine durch Enzyminduktion.

1.4.2 Monitoring der oralen Antikoagulation: Quick und INR

Die Verschreibung oraler Antikoagulantien hat seit 1980 deutlich zugenommen, weil zum einen randomisierte Studien die Wirksamkeit der OAK bei verschiedenen Indikationen bestätigt haben, zum anderen die Standardisierung der Behandlungskontrolle (International Normalized Ratio, INR) mehr Sicherheit gebracht hat.^{30,31}

Weil die Wirkung der Cumarine stark von individuellen Faktoren abhängig ist, wie Körpergewicht, Alter, Ernährungszustand und Co-Medikation des Patienten, sind regelmäßige Laborkontrollen der biologischen Wirksamkeit während einer OAK-Therapie zwingend notwendig. Die Messung der Thromboplastinzeit, als Labortest für die Blutgerinnung hat als erstes 1935 der amerikanische Arzt und Biochemiker Armand Quick beschrieben („Quick-Test“).³² Beim Quick-Test wird die Thromboplastinzeit als Prozentwert von Normalplasmen angegeben. Da die für den Test verwendeten Thromboplastine aus unterschiedlichen Quellen stammen (z.B. Kaninchenhirn oder menschliche Plazenta oder genetische Herstellung) ist auch die Empfindlichkeit auf die Verminderung einzelner Gerinnungsfaktoren unterschiedlich. Der in Prozenten angegebene Quick-Wert unterliegt somit starken Schwankungen und kann, wenn er in

verschiedenen Laboren durchgeführt wird, nur schwer verglichen werden. In den 80er Jahren wurde aufgrund dieser Standardisierungsprobleme unter Mitarbeit der WHO der International Normalized Ratio eingeführt. Beim INR werden die unterschiedlichen Thromboplastin-Empfindlichkeiten als Internationaler Standard Index (ISI) berücksichtigt.

Inzwischen hat man festgestellt, dass auch unterschiedliche Messverfahren (optische oder mechanische) erhebliche Einflüsse auf den Quick-Wert und den INR haben können. Dennoch wird heute davon ausgegangen, dass nur die Anwendung der INR bei stabil antikoagulierten Patienten die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Laboratorien ermöglicht.³³

1.4.3 Therapeutischer Einsatz oraler Antikoagulanzen (Phenprocoumon)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat folgende Indikationen für OAK zugelassen:

- Prophylaxe und Therapie von Thrombosen
- Prophylaxe und Therapie von Embolien, insbesondere Schlaganfällen
- Koronare Herzerkrankungen

Im Einzelnen sind also folgende Erkrankungen mit OAK therapierbar: Venenthrombosen; Lungenembolien; Vorhofflimmern; hereditärer Antithrombinmangel; Herzwandaneurysmen und als begleitende Therapie nach Herzklappenersatz oder einer Bypassanlage beispielsweise bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Bei der Einstellung auf orale Antikoagulanzen gilt für die meisten thromboembolischen Indikationen ein Ziel-INR von 2,0 bis 3,0, ein höherer INR Wert verbessert den Thromboseschutz nicht, erhöht aber signifikant das Risiko einer schweren Blutung. Bei einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, insbesondere einer künstlichen Mitralklappe, wird ein höherer INR-Wert von 3,0-4,5 angestrebt.^{34,35,36}

Thrombose – der komplette oder inkomplette thrombotische Verschluss der tiefen Leitvenen der oberen oder unteren Extremitäten, des Beckens, der großen Hohlvenen sowie der Venen des Halses.

In Deutschland werden pro Jahr ca. 860 000 Menschen wegen Thrombosen und ihren Folgeerscheinungen behandelt.³⁷

Die häufigste Manifestation einer Störung des Hämostasesystems ist die tiefe Beinvenenthrombose. Etwa 12% aller stationär behandelten Patienten entwickeln klinisch erkannte Bein- oder Beckenvenenthrombosen.³⁸

Die 1856 von Virchow beschriebene Trias der Thromboseentstehung ist auch heute noch gültig. Hierzu gehören: die Beeinträchtigung der Gefäßwand, der Blutströmung und der Blutzusammensetzung.

Die Ursachen für die Veränderungen der Gefäßwand sind vielfältig. Sie können entzündlich, degenerativ, traumatisch, hyperergisch oder allergisch bedingt sein.

Vor allem durch Immobilisation kann die Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit eine höhere Gerinnungsneigung des Blutes bedingen. Aber auch Varizen, Adipositas, höheres Lebensalter, Gravität, Herzinsuffizienz und Frakturen beeinflussen die Bildung einer Thrombose positiv.

Da Cumarinderivate verzögert zur Wirkung kommen, sollte die Therapie einer Thrombose mit der Gabe von Heparin beginnen und überlappend eine OAK anschließen. Dabei soll das Wachstum des Thrombus gestoppt, die Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes erreicht und eine Rethrombose verhindert werden. Wichtigste Komplikation der venösen Thrombose sind Lungenembolien. Arterielle Verschlüsse können ebenfalls auf dem Boden meist aus dem Herzen oder aus den großen Gefäßen stammender arterieller Thromben entstehen. Ein Thrombus führt am Ort des Entstehens zu einem Gefäßverschluss. Ein Embolus hingegen wird mit dem Blutstrom fortgeschwemmt und führt entstehungsortfern zu einem Verschluss. Frische Thromben können so eine Embolie verursachen. Für etwa 90% aller Embolien werden Herzerkrankungen verantwortlich gemacht. Im höheren Alter besteht eine gesteigerte Embolierate.

Akute Arterienverschlüsse betreffen vorwiegend das weibliche Geschlecht.

Häufigste Ursache sind arterielle Embolien (80-90%), hauptsächlich bei Vorhofflimmern, vor allem bei Mitralvitien (70-75%), ferner bei frischen Herzinfarkten mit wandständigen Thromben im linken Ventrikel (10-12%), thromboluzeröse Endokarditiden (2-4%), thrombosierten Aortenaneurysmen (1-2%), extrem selten Thrombosen der Lungenvenen.

Koronare Herzerkrankung (KHK) und Herzinsuffizienz

Durch primäre Veränderungen (Verengungen durch Ablagerungen) der Herzkranzgefäße kommt es zu morphologischen und funktionellen Abweichungen der Herztätigkeit. Die topographischen Bedingungen der arteriellen Gefäßversorgung aller Herzteile machen die Äste des Koronarsystems zu funktionellen Endarterien. Eine funktionelle (Spasmus) oder morphologische (arteriosklerotische Auflagerung, Thromben usw.) Einschränkung des Gefäßvolumens um mindestens 60% führt zu einer

nachweisbaren druckpassiven Verminderung der Blutungsströmung – die Durchblutung der Versorgungsareale der teilweise oder total verschlossenen Koronargefäße ist entsprechend eingeschränkt. Hypoxisch oder ischämisch bedingte Symptome wie Angina pectoris als Belastungsschmerz bei körperlicher Tätigkeit oder das Auftreten sog. Ruheschmerzen erlauben eine Einschätzung der Koronarinsuffizienz. Koronare Herzkrankheiten verlaufen progredient mit zunehmenden funktionellen Störungen, wie Arrhythmien, Mikronekrosen, Infarkten sowie der Ausbildung von Ventrikelaneurysmen. Die Einnahme oraler Antikoagulanzen mindert das Herzinfarkt- oder Schlaganfallrisiko nicht mehr, als es durch die Einnahme von Aspirin gemindert wird. Es ist aber möglich durch eine Langzeiteinnahme OAK nach einem solchen thrombotischen Ereignis die Sterblichkeit und das Reinfaktrisiko zu senken.

In einer Metaanalyse, die zwischen 1969 und 1999 durchgeführt wurde, wurde der Einfluss oraler Antikoagulanzen auf Patienten mit einer etablierten koronaren Herzerkrankung untersucht. Festgestellt wurde, dass die hohe (INR>2,8) und moderate (INR 2 bis 2,5) Medikation mit oralen Antikoagulanzen das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko nicht mehr senkt, als die Einnahme von Aspirin aber eine hohe Inzidenz an schweren Blutungsereignissen vorlag. Auch die Einnahme von Aspirin und niedrig dosierte OAK (INR<2) unterschied sich nicht von den Effekten einer Aspirin-Therapie allein, aber die Blutungsereignisse waren geringer.³⁹

Eine jüngere randomisierte Kontrollstudie untersuchte die Effizienz und die Sicherheit von lang anhaltenden Behandlungen mit Warfarin in Kombination mit Aspirin, Warfarin alleine und Aspirin alleine. Die Studie schloss 3630 Patienten unter 75 Jahren ein, die einen akuten Herzinfarkt überlebten. 1208 dieser Patienten wurden mit Warfarin (INR 2-2,5) und Aspirin (75mg/d) behandelt, 1216 Patienten nur mit Warfarin (INR 2,8-4,2) und 1206 nur mit Aspirin 160mg/d). Im Ergebnis der Studie stand fest, dass Patienten, die einen akuten Herzinfarkt erlitten und anschließend eine Langzeitbehandlung mit Warfarin oder Warfarin in Kombination mit Aspirin erhielten, ein geringeres Risiko an tödlichen Vorkommnissen, Reinfarkten und thrombotischen Schlaganfällen hatten, aber auch ein stark erhöhtes Risiko einer mittelschweren und großen Blutung.^{40, 41}

1.4.4 Kontraindikationen für OAK

Grundsätzlich sind - wie bei jeder Therapie - im Einzelfall Nutzen und möglicher Schaden einer Antikoagulationstherapie gegeneinander abzuwägen. Im weitesten Sinne könnte man von einer Kontraindikation der Antikoagulation sprechen, wenn

schon durch andere Erkrankungen des Patienten eine Blutung oder Blutungsgefährdung gegeben ist.

Als absolute Kontraindikationen für eine effektive orale Langzeitantikoagulation werden heute gesehen:

- hämorrhagische Diathesen (Blutungsübel, z.B. Hämophilie A, B, schwere Formen des von Willebrand-Syndroms, erworbene Koagulopathien mit überwiegend pathologischen Blutungen, z.B. von Autoimmunerkrankungen)
- schwere Lebererkrankungen mit konsekutiver Verringerung des Gerinnungspotentials und Thrombozytopenie
- unkontrollierte arterielle Hypertension (aufgrund der Gefahr intrakranieller Blutungen)
- hämorrhagische oder ischämische Schlaganfälle, die weniger als 4 Wochen alt sind, aufgrund der Gefahr der Einblutung in das malazische Hirngewebe mit konsekutiver Gefahr des Hirnödems;
- große Hirnarterienaneurysmen aufgrund der Blutungsgefahr
- floride Endokarditis; hier wird postuliert, dass durch eine Gerinnungshemmung im Sinne, einer so genannten "Voll-Antikoagulation" es zu einer verringerten Adhäsion der Bakterienvegetationen auf der befallenen Herzklappe kommen kann, hierdurch zu einer erhöhten Abscherrate und dadurch zu einer Zunahme peripherer Embolien
- Retinopathien mit Blutungsrisiko (wobei insbesondere die diabetische Retinopathie kein wesentlich erhöhtes Risiko für zusätzliche Einblutungen unter OAK aufweist; dies wird allerdings noch kontrovers diskutiert)
- Gravidität - insbesondere im ersten Trimenon, da Cumarinderivate zu einer erhöhten Missbildungs- und Abortrate führen können
- kurz zurückliegende operative Eingriffe insbesondere am ZNS, aufgrund der Blutungsgefahr
- Ulcera duodeni oder ventriculi (lt. Roter Liste 2004, pp.). Klinisch werden nicht nur blutende Ulcera als Kontraindikation für eine OAK betrachtet, sondern auch andere Läsionen, die mit einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit oder gar einer manifesten Blutung einhergehen. Hierbei sind vor allem blutende Erosionen i.R. peptischer Gastritiden, Angiodysplasien mit Blutung, Ösophagitiden mit Blutung sowie Varizen und Karzinome des Gastrointestinaltraktes zu nennen.

Da jedoch verwertbares Datenmaterial zur Häufigkeit der o.g. Befunde im OGI bei Patienten mit einer geplanten OAK nicht vorliegt, wurde diese Untersuchung initiiert.

Relative Kontraindikationen sind unkontrollierte Anfallsleiden, Alkoholismus (aufgrund der Sturz- und damit Verletzungsgefahr), mangelnde Kooperation des Patienten, sowie Stillphasen.

1.5 Untersuchte Parameter

Diese Arbeit soll dazu beitragen zu klären, inwieweit die in der Klinik erfassten Kriterien, wie Anamnese, demographische-, klinische- und Laborparameter, tatsächlich zur Bestimmung des individuellen Blutungsrisikos unter einer oralen Antikoagulanzen Therapie dienen.

An dieser Stelle wird deshalb im Folgenden der Zusammenhang der einzelnen klinisch erfassten Parameter zur Aufgabenstellung beschrieben.

Alter und Geschlecht

Die meisten gastrointestinalen Erkrankungen haben ihre höchste Inzidenz ab der 6. Dekade.⁴² Eine Ursache dafür ist die altersbedingte Atrophie der Magenschleimhaut und die damit verbundene Reduzierung des Säureschutzes. Mit zunehmendem Alter erhöht sich aber auch die Prävalenz weiterer Risikofaktoren für gastrointestinale Erkrankungen, wie zum Beispiel die Ulcusanamnese, die Einnahme von potentiell ulcerogen wirkenden Medikamenten (ASS, NSAR) oder ein positiver Helicobacter pylori Status.

Einige Erkrankungen sind geschlechtsspezifisch gehäuft. So ist ein Ulcus ventriculi doppelt so häufig beim Mann als bei der Frau zu diagnostizieren.

Es ist zu erwarten, dass die Untersuchungsergebnisse auch diese Häufungen aufzeigen werden.

Zu untersuchen ist, inwieweit ein signifikanter Anteil der Patienten außerhalb der bekannten Risikogruppen einen pathologischen endoskopischen Befund aufweist.

Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Krankenhausaufenthaltsdauer erfasst alle Tage von der Einweisung bis zur Entlassung, die der Patient im Krankenhaus verbracht hat.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer vor der ÖGD gibt die Tage an, die der Patient vor der endoskopischen Untersuchung im Krankenhaus verbracht hat. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit einer relativ langen Krankenhausaufenthaltsdauer vor der Endoskopie häufiger pathologische Befunde bei der ÖGD vor allem im Sinne sogenannter Stress-Läsionen der Magenschleimhaut aufweisen als Patienten, die in den ersten zwei Tagen nach der Einweisung untersucht wurden.

Helicobacter pylori – Staus

Helicobacter pylori (häufig „HP“ abgekürzt) ist ein weit verbreitetes, spiralenförmiges Bakterium mit langen fadenförmigen Geißeln. Schon Ende des 19. Jahrhunderts wurde dieser Keim morphologisch beschrieben und über eine Assoziation mit Magen-Duodenalerkrankungen spekuliert.⁴³ In Deutschland sind ca. 33 Mill. Menschen infiziert, wobei 10-20% der Betroffenen symptomatisch sind. Der Infektionsweg läuft wahrscheinlich über eine orale bzw. oral-fäkale Übertragung, wobei die Erstinfektion häufig bereits im Kindesalter erfolgt.⁴⁴ Mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit Helicobacter pylori infiziert.⁴⁵

Durch zahlreiche Virulenzfaktoren (Zytotoxine und Enzyme) vermag Helicobacter pylori die Epithelzellen zu schädigen und eine entzündliche Reaktion auszulösen.⁴⁶ HP ist die häufigste Ursache für die chronische Gastritis Typ B, die sich in der Antrumschleimhaut manifestiert. Häufig bleibt sie symptomlos. Bei längerer unerkannter Besiedlung kann es zur Bildung von Ulcera kommen, die wiederum auch entarten können. 95% aller Ulcera des Duodenums sind auf eine HP-Besiedlung zurückzuführen.⁴⁷ In mehreren Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen HP-Gastritiden und Magenkarzinomen nachgewiesen werden.^{48,49} Die WHO hat HP deshalb als „karzinogen“ (Gruppe 1) eingestuft.

Die Kombination zweier Antibiotika und einem Protonenpumpeninhibitor (Tripel-Therapie) ist für eine erfolgreiche Therapie notwendig. So wird eine HP-Eradikationsquote von über 90% erreicht. Der Eradikationserfolg sollte 4-6 Wochen nach Therapieende kontrolliert werden.⁵⁰

Anamnestische Daten zu Vorerkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Das Blutungsrisiko beim Ulcus steigt mit der Anamnesedauer. Im Laufe von 15-25 Jahren tritt bei 15-20% der chronischen Ulcusträger einmal eine Blutung auf.^{51,52}

Eine positive Magenanamnese erhöht zwar das Risiko einer erneuten peptischen Erkrankung im oberen Gastrointestinaltrakt. Da allerdings chronische Gastritiden und Ulcera oftmals symptomlos verlaufen, schließt eine negative Magenanamnese eine solche Erkrankung im oberen Gastrointestinaltrakt nicht aus.

In dieser Arbeit werden die anamnestischen Angaben der Patienten über Erkrankungen im OGT den durch die Ösophagogastroduodenoskopie diagnostizierten Befunden gegenübergestellt, um die Aussagekraft der Magenanamnese zu verdeutlichen.

Anamnestische Daten zur Comedikation

Einige Medikamente fördern, über einen längeren Zeitraum eingenommen, die Bildung von Ulcera im oberen Gastrointestinaltrakt und erhöhen damit das Blutungsrisiko unter einer gleichzeitigen OAK-Therapie.

Ein holländischer Thrombosedienst in Den Haag analysierte eine große Anzahl von Blutungszwischenfällen während einer Antikoagulationstherapie.⁵³ Die Ursachen dieser Zwischenfälle wurden wie folgt beschrieben:

Lokalerkrankungen 54-64%

Nebenmedikation 23-33%

Unbekannte Ursachen 13%

In dieser Studie wird davon ausgegangen, dass Patienten mit einer Nebenmedikation mit potentiell ulcerogen wirkenden Arzneimitteln zwar ein erhöhtes Risiko für mögliche Blutungskomplikationen während einer OAK-Therapie tragen, dies aber keine absolute Kontraindikation ist.

Als potentiell ulcerogene Medikamente werden hier nichtsteroidale Antirheumatika, ASS-haltige Medikamente und Kortikoide untersucht.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Nichtsteroidale Antirheumatika ist der Sammelbegriff für eine Medikamentengruppe, die keine Steroide enthalten und die entzündungshemmend, fiebersenkend und schmerzlindernd wirken. NSAR sind die Basis der strukturierten Schmerztherapie und werden dementsprechend häufig verordnet. Anwendungsgebiete sind rheumatische Arthritis, Arthrose und Rückenbeschwerden. Hauptvertreter dieser Gruppe ist die Acetylsalicylsäure, auf die aber aufgrund der zusätzlichen ausgeprägten Thrombozytenaggregationshemmung, die auch therapeutisch genutzt wird, nochmals separat eingegangen wird.

Im Folgenden wird eine Auswahl der in Deutschland hauptsächlich angewendeten Arzneimittel aufgeführt:

<u>Wirkstoffname</u>	<u>Handelsname (beispielhaft)</u>
Ibuprofen	Ibuprofen
Diclofenac	Voltaren
Indometacin	Indomet
Piroxicam	Felden

NSAR hemmen das körpereigene Enzym Cyclooxygenase, das entscheidend an der Bildung von Prostaglandinen beteiligt ist. Somit wird auch die Blutgerinnung gestört.

Unter den bei NSAR-Therapie bekannten unerwünschten Nebenwirkungen stehen gastrointestinale Komplikationen mit Ulcuserstehung, Perforation und/ oder Blutung im Vordergrund. Jeder fünfte Patient entwickelt unter einer herkömmlichen NSAR-Therapie ein Magen-oder Duodenalulcus, welches häufig erst aufgrund von Komplikationen wie Blutungen diagnostiziert wird.⁵⁴ Das gastrointestinale Risiko steigt zeit- und dosisabhängig, besteht aber auch bereits in der Anfangsphase der Medikation. Ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko unter NSAR Risiko weisen Patientengruppen auf, die über 65 Jahre alt sind, eine Ulcusanamnese haben und begleitend mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden.⁵⁵

Über gastrointestinale Beschwerden, wie Magenschmerzen und Dyspnoe klagten 30-50% aller mit NSAR behandelten Patienten. Bei 70% findet man während der Endoskopie Mukosalläsionen, bei 20% kommt es zu Ulcera.

In der vorliegenden Studie wird der Anteil der Patienten, die unter einer NSAR-Therapie einen pathologischen ÖGD-Befund aufweisen dargestellt. Des Weiteren wird überprüft, ob eine Korrelation zwischen beiden Kriterien besteht.

In den letzten Jahren wurden selektive Cox 2-Hemmer (sog. Coxibe) eingeführt, um die Nebenwirkungsrate der NSAR, besonders das Magen-Darm Blutungsrisiko zu senken. Da diese aber mit einem erhöhten KHK-Risiko verbunden ist, werden jetzt wieder vermehrt NSAR eingesetzt. Einige neuere Studien gehen von einem dosisabhängigen 1,7-1,9 fachen erhöhten Risiko für Herzinfarkte aus.⁵⁶ Eine Studie der Firma Merck & Co, in der die vorbeugende Wirkung von Vioxx auf Darmkrebserkrankungen an 2600 Patienten untersucht werden sollte, ergab nach 18monatiger Einnahme des Medikamentes, ein 1,8-fach erhöhtes Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden. Zudem ergaben Metaanalysen, dass auch Coxibe eine magenschleimhautschädigende Wirkung haben und somit auch die vermuteten Vorteile der COX 2 Hemmer bezüglich ihrer gastrointestinalen Nebenwirkungen entfallen. Coxibe werden deshalb aufgrund des ähnlichen Nebenwirkungsprofils unter NSAR subsumiert und nicht getrennt betrachtet.

Acetylsalicylsäure (ASS)

Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von ASS und gastrointestinalen Beschwerden wurde erstmals 1938 erkannt, gegen Ende der 60er Jahre eine

Blutungskomplikation beschrieben und im Anschluss daran durch viele Untersuchungen bestätigt.^{57,58}

ASS als wichtigstes NSAR reduziert die Mucosabarriere, hemmt die Prostaglandinsynthese, beeinträchtigt die interzellulären Verbindungen, die Magenschleimzusammensetzung sowie bereits in niedrigen Dosen die Thrombozytenaggregation und kann somit in der Summe zu Erosionen und Ulcera der Magenschleimhaut führen. Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung erhöht sich um 2,5 % pro Jahr durch eine regelmäßige Einnahme von ASS.⁵⁹ 1-2 % der Patienten entwickeln durch die Einnahme von ASS eine Komplikation, am häufigsten eine GI-Blutung.⁶⁰

Gerade im Patientengut eines angiologischen Schwerpunktkrankenhauses wird ASS aus primär- oder sekundärprophylaktischen Gründen bei Vasosklerose häufig eingenommen.

Kortison und Kortisonderivate

Kortikoidhaltige Medikamente werden auf Grund ihres immunsuppressiven Effektes zur Hemmung von Entzündungsreaktionen eingesetzt.

Glukokortikoide bewirken den Abbau von Eiweiß in der Muskulatur, in der Haut und im Fettgewebe und fördern die Glykogensynthese in der Leber. Die Rolle des Kortisons als Auslöser von Ulcuserkrankungen wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Aktuelle Studien bestätigen allerdings den vorher häufig angezweifelte Zusammenhang zwischen einer Kortisoneinnahme und einer erhöhten Inzidenz von Ulcuserkrankungen und -blutungen.^{61,62} Das Blutungsrisiko steigt in Abhängigkeit von der Dosierung.⁶³

Laborparameter

Hämoglobinwert

Das Hämoglobin ist das eisenhaltige sauerstofftransportierende Hauptprotein der Erythrozyten, das ihnen die rote Farbe verleiht.

Eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration oder der Erythrozytenzahl im Blut wird als Anämie bezeichnet. Gründe hierfür sind:

- der Verlust der Erythrozyten bei akuten oder chronischen Blutungen insbesondere aus dem Magen-Darm-Trakt.
- die ungenügende Produktion von Hämoglobin oder Erythrozyten (z.B. bei Vitamin B₁₂ Mangel)
- der vermehrte Untergang der Erythrozyten

Thrombozytenzahl

Thrombozyten sind die kleinsten zellulären Elemente des Blutes. Sie sind kernlos, und werden auch Blutplättchen genannt. Nach ihrer Freisetzung aus dem Knochenmark erfüllen sie wichtige Aufgaben bei der Blutstillung, der Gefäßreparatur und der Entzündung.⁶⁴

Die Anzahl der Thrombozyten gilt als Indikator bei der Diagnose unklarer Blutungen und Erkrankungen des Knochenmarks.

Kreatinin

der Serumkreatininspiegel ist ein Indikator für eine Nierenschädigung und eine Niereninsuffizienz. Kreatinin entsteht bei der Muskelarbeit durch Abbau der Energiespeicher Kreatin und Kreatinphosphat. Die Kreatininwerte sind daher abhängig von der Muskelmasse und stehen somit im Zusammenhang mit dem Ernährungszustand des Patienten. Für die vorliegende Studie konnte der Ernährungszustand der Patienten nicht mehr benotet werden, da es sich um eine retrospektive Studie handelt.

Kreatinin wird fast vollständig über die Nieren ausgeschieden und stellt somit ein Maß für die Filterfunktion der Nieren dar. Ein Anstieg des Kreatininspiegels ist erst zu erwarten, wenn mehr als 50% der Nierenfunktion gestört ist. Bei einer stark geminderten Nierenfunktion kann es zur urämischen hämorrhagischen Diathese kommen, weil die Interaktion der plasmatischen Gerinnungsfaktoren durch Urämietoxine gestört und die Thrombozytenzahl und ihre Aggregationsfähigkeit vermindert werden.

Harnstoff

Harnstoff ist das Endprodukt des Stickstoffstoffwechsels und wird in der Leber gebildet und über die Niere ausgeschieden. Der Serumharnstoffspiegel reagiert schneller auf Veränderungen der Nierenfunktion als das Kreatinin und wird hier ebenfalls zur Quantifizierung der Nierenfunktion verwendet. Die Höhe des Serumharnstoffspiegels ist zum größten Teil, aber nicht allein abhängig von der Zahl funktionstüchtiger Nephrone. Die Serumharnstoffkonzentration steigt auch bei Infekten, Hyperkatabolismus oder intestinalen Blutungen an, ohne dass sich die Nierenfunktion verschlechtert.

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP gehört zu den Akut-Phase-Proteinen und nimmt unter ihnen eine Sonderstellung ein, da es schneller und ausgeprägter (bis 1000-fach) ansteigt als andere Entzündungsindikatoren. Durch die CRP-Werte sind Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung möglich.

Hämoccult-Test

Mit diesem Test lassen sich kleinste Mengen occulten Blutes im Stuhl nachweisen. Ein positiver Hämocculttest gibt Hinweise auf gastrointestinale Blutungen, die beispielsweise von Malignomen, Polypen, Ulcera oder Varizen ausgehen. Somit dient der Hämocculttest auch als Früherkennung bei der Vorsorgeuntersuchung von Magen-Darm Karzinomen.

Histologie

Die Histologie als feingewebliche Untersuchungsmethode dient der Erstellung von Differenzialdiagnosen. Erst durch eine histologische Untersuchung kann anhand eines Gewebeschnittes und einer speziellen Färbetechnik ein makroskopisch erhobener Befund bestätigt oder entkräftet werden.

In dieser Studie sind die histologischen Untersuchungsergebnisse zur Absicherung der endoskopisch erhobenen Befunde mit in den Erfassungsbogen aufgenommen worden.

Diabetes mellitus

In einer älteren sowie in einer aktuellen Studie [56, 100] wurde Diabetes mellitus als eigenständiger Risikofaktor für OGI-Blutungen untersucht und eine erhöhte Inzidenz

blutender peptischer Ulcera bei Patienten mit Diabetes mellitus festgestellt; die Autoren folgern, dass Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines blutenden Ulcus des OGI Traktes (relatives Risiko gegenüber Nichtdiabetikern 3,1) sei. Deshalb wird in der vorliegenden Untersuchung die Diagnose des Diabetes mellitus kategorial miterfasst. Derzeit sind in Deutschland ca. 6 Mill. Menschen an einer Art des Diabetes mellitus erkrankt. Nach neuesten Erkenntnissen liegt die Dunkelziffer jedoch etwa doppelt so hoch.

1.6 Studienhypothese

Es wird angenommen, dass die routinemäßige ÖGD notwendige Voruntersuchung für alle Patienten sein sollte, für die eine Antikoagulationstherapie geplant ist, da viele pathologische Befunde Zufallsbefunde sind. Oftmals sind Gastritiden, Ulcera oder Karzinome lange Zeit symptomlos bzw. unspezifisch symptomatisch und werden daher durch die Anamnese nicht erkannt. Bei diesen Patienten kann eine Antikoagulation zu erheblichen Komplikationen führen. Auch wird vermutet, dass die untersuchten Laborparameter keine ausreichend sichere Auskunft darüber geben können, ob eine Kontraindikation, sprich ein Blutungsrisiko im Gastrointestinaltrakt, für die orale Antikoagulation vorliegt. Vermutet wird, dass der größte Teil der hier ausgewerteten Parameter, die klinisch zur Risikoabwägung für mögliche Blutungskomplikationen während einer oralen Antikoagulationstherapie dienen, keinen signifikanten Zusammenhang zu den tatsächlich erhobenen endoskopischen Befunden aufweist.

Es soll gezeigt werden, dass eine relativ große Patientengruppe identifiziert werden kann, die an einer asymptomatischen Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes leidet und somit ein erhöhtes Blutungsrisiko für eine Antikoagulationstherapie trägt.