

Aus der Medizinischen Klinik I der Havelland- Kliniken
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Gastrointestinale Blutungen unter Plättchenhemmung und
Antikoagulation unter Berücksichtigung verschiedener
Wirkstoffe und Kombinationen.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Roxlau

aus Leipzig

Datum der Promotion:

25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis/ Tabellenverzeichnis	6
Abstrakt	7
Abstract	8
1 Einleitung	10
1.1 Gastrointestinale Blutungen	10
1.1.1 Obere gastrointestinale Blutungen	13
1.1.2 Untere gastrointestinale Blutungen	13
1.1.3 Seltenerer Lokalisationen gastrointestinaler Blutungen	14
1.1.4 Symptome	14
1.1.5 Endoskopie und endoskopische Interventionsmöglichkeiten	15
1.1.6 Chirurgische und radiologische Interventionsmöglichkeiten	17
1.1.7 Supportive medikamentöse Therapiemöglichkeiten	17
1.2 Gerinnungshemmende Medikamente (Antithrombotika)	18
1.2.1 Das System der Hämostase	18
1.2.2 Indikation zur oralen Antikoagulation und zur Plättchenhemmung	19
1.2.3 Thrombozytenaggregationshemmung	24
1.2.4 Orale Antikoagulation	25
1.2.5 Heparin/ Niedermolekulares Heparin	28
1.3 Ziel der Arbeit	28
2 Material und Methodik	30
2.1 Patientenidentifikation	30
2.2 Erhobene Parameter	30
2.3 Statistische Analyse	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Patientenkollektiv (Auswahl, Alter, Geschlechtsverteilung, Vitalwerte)	33
3.2 Lokalisation der gastrointestinalen Blutung und Blutungszeichen sowie Schmerzen	34
3.3 Akuter Gesundheitszustand und Gebrechlichkeit („Frailty“)	35
3.4 Endoskopische Diagnostik und Intervention	35
3.5 Vorerkrankungen	37
3.6 Medikation (ohne antithrombotische Therapie)	38
3.7 Antithrombotische Therapie	38

3.8	Vergleich von Patienten mit ausschließlicher Plättchenhemmung versus ausschließlicher oraler Antikoagulation oder antithrombotischer Kombinationstherapie (Basischarakteristika und Verlauf).....	39
3.9	Vergleich von Patienten unter oAK mit einem NOAK versus oAK mit einem VKA (Basischarakteristika und Verlauf).....	43
3.10	Vergleich von Patienten unter oAK mit verschiedenen NOAK (Basischarakteristika und Verlauf)	44
3.11	Geschlechtsbezogene Beschreibung der Studienkohorte	46
3.12	Laborparameter	46
3.13	Erstdiagnose von Malignomen.....	47
3.14	Häufigkeit eines schweren Verlaufes und univariat assoziierte Parameter.....	47
3.15	Schwerer Verlauf und antithrombotische Therapie: univariate Assoziationen.....	49
3.16	Logistische Regressionsanalyse zur Identifikation von Assoziationen eines schweren Verlaufes	50
4	Diskussion.....	51
4.1	Charakteristika der Studienkohorte.....	51
4.2	Zeichen und Symptome bei gastrointestinaler Blutung	53
4.3	Diskussion der Ko-Morbiditäten und Begleitmedikation	54
4.4	Antithrombotische Medikation	55
4.5	Unterschiede je nach antithrombotischer Therapie	56
4.6	Endoskopischen Untersuchung und deren Ergebnisse	57
4.7	Geschlechtsbezogene Analysen.....	58
4.8	Schwere des Verlaufes und assoziierte Variablen	59
5	Literaturverzeichnis	62
6	Eidesstattliche Erklärung	69
7	Lebenslauf	71
8	Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

ABE	Aktueller Basenüberschuss
ACE- Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme- Hemmer
ADP	Adenosindiphosphat
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
APC	Argon- Plasma- Coagulation
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
BGA	Blutgasanalyse
BPM	Beats per minute (Herzfrequenz)
Bzw.	beziehungsweise
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CMOS	Complementary metal–oxide–semiconductor
COX	Cyclooxygenase
CRP	C- reaktives Protein
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
ESC	European Society of Cardiology
gFOBT	Gujak-basierter fäkaler Okkultbluttest
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min
Gpt/l	Giga-Partikel pro Liter
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparin- induzierte Thrombozytopenie
i.v.	intravenös
ICD10- Codes	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 = 10. Ausgabe
iFOBT	immunologischer quantitativer fäkaler Okkultbluttest
INR	International Normalized Ratio
J	Jahr/ Jahre
LAE	Lungenarterienembolie
MI	Mitralklappeninsuffizienz
min	Minute
ml	Milliliter

µl	Mikroliter
µmol	Mikro- Mol
NOAK	Neues orales Antikoagulanzen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatikum
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
P ₂ Y ₁₂	Chemorezeptor für ADP, bzw. Subtyp, beteiligt an Thrombozytenaggregation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PVI	Pulmonalvenenisolation
SPSS	Statistical package for the social sciences (Statistik- und Analyse-Software)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
TXA ₂	Thromboxan A ₂
VKA	Vitamin K- Antagonist

Abbildungsverzeichnis/ Tabellenverzeichnis

- Abb.1 Ansatzpunkte der antithrombotischen Wirkstoffe im Gerinnungssystem, modifizierte Abbildung nach Lüllmann et al. (Pharmakologie und Toxikologie, 17.Auflage)
- Abb. 2 Prognostizierte altersbezogene Bevölkerungsentwicklung in Deutschland nach der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2002
- Abb. 3 Overt Blutungen und Schmerzen als Symptome bei Aufnahme
- Abb. 4 Endoskopische Diagnostik
- Abb. 5 Art der endoskopischen Intervention
- Abb. 6 Vorerkrankungen der Patientenkohorte
- Abb. 7 Antithrombotische Therapie bei Aufnahme
- Abb. 8 Schwerer Verlauf und antithrombotische Therapie
- Abb. 9 Ergebnis der logistischen Regression eines schweren Verlaufes auf Patienteneigenschaften und Vortherapie
-
- Tabelle 1 Einteilung der nicht-varikösen gastrointestinalen Blutungen nach Forrest für peptische Ulcera
- Tabelle 2 Modifizierte Einteilung nach Forrest der nicht- varikösen gastrointestinalen Blutungen anderer Quellen
- Tabelle 3 CHA₂DS₂VAS_c - Score zur Risikostratifizierung bezüglich des Auftretens eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern
- Tabelle 4 Interpretation CHA₂DS₂VAS_c -Score
- Tabelle 5 HAS- BLED-Score zum Abschätzen des individuellen Blutungsrisiko
- Tabelle 6 Interpretation HAS- BLED- Score
- Tabelle 7 Vergleich von Patienten unter ausschließlicher Plättchenhemmung, Patienten unter ausschließlicher oraler Antikoagulation und Kombinationstherapie aus Plättchenhemmung und Antikoakulation
- Tabelle 8 Vergleichende Darstellung der Charakteristika von Patienten unter oraler Antikoagulation mit einem NOAK oder einem Vitamin-K-Antagonisten.
- Tabelle 9 Vergleich von Patienten unter oAK mit verschiedenen NOAK in Bezug auf Basischarakteristika und Verlauf
- Tabelle 10 Laborparameter bei Aufnahme

Abstrakt

Hintergrund: Eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen, darunter insbesondere Atherosklerosemanifestationen und Vorhofflimmern, erfordern risikoadaptiert unterschiedliche antithrombotische Therapiestrategien. Die Kehrseite der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse durch antithrombotische Therapie sind Blutungskomplikationen, die sich häufig im Gastrointestinaltrakt manifestieren.

Ziel der Arbeit ist die Charakterisierung der Patienten, die im therapeutischen Alltag eines Krankenhauses der Regelversorgung unter antithrombotischer Therapie aufgrund einer gastrointestinalen Blutung behandelt werden müssen und die Identifikation von Faktoren, die mit einem schweren klinischen Verlauf assoziiert sind.

Methoden: Aus allen internistisch an den Havelland Kliniken behandelten Krankenhauspatienten über 3 Jahre wurden mittels digitaler Filterung und nachfolgender Plausibilitätsprüfung diejenigen identifiziert, die aufgrund einer Blutungsanämie oder einer overten gastrointestinalen Blutung unter antithrombotischer Vortherapie stationär behandelt wurden. Diese wurden retrospektiv bezüglich der Indikation und Art der antithrombotischen Therapie, Begleiterkrankungen sowie bezüglich mit einem schweren klinischen Verlauf assoziierter Faktoren charakterisiert.

Ergebnisse: Patienten mit gastrointestinaler Blutung unter antithrombotischer Therapie (Studienkohorte: n = 318, mittleres Alter 78J) repräsentierten 1,3% aller internistischen Krankenhauspatienten (n = 24923, mittleres Alter 67,5 J) und waren mehr als 10 Jahre älter. Die Patienten der Studienkohorte waren zu hohen Anteilen gebrechlich (n = 198, 62%) und waren aufgrund von Vorhofflimmern (n = 196, 62%) und Atherosklerosemanifestationen (n = 117, 37%), seltener aufgrund von venösen Thrombosen (n = 20, 6%) oder Lungenarterienembolie (n = 14, 4%) antikoaguliert. Einen Schlaganfall hatten n = 60 (19%), einen Herzinfarkt 26 (8%) durchgemacht, zwei Patienten (0,6%) sind im Rahmen der Blutung verstorben. Mit einem neuen oralen Antikoagulans (NOAK) therapiert waren n = 92 (29%), mit einem Vitamin-K-Antagonisten n = 104 (33%). N = 155 (49%) waren mit mindestens einem Plättchenhemmer behandelt, n = 96 (30%) waren kombiniert antithrombotisch behandelt. Mit einem schweren Verlauf assoziiert waren in der logistischen Regressionsanalyse Gebrechlichkeit (p = 0,019), eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (p = 0,003) und die Therapie mit einem NOAK (p = 0,001). Im

Unterschied dazu waren die duale Plättchenhemmertherapie ($p = 0,950$) und die Therapie mit Phenprocoumon ($p = 0,661$) nicht mit schwer verlaufenden Blutungen assoziiert.

Schlussfolgerung: In dieser Studie waren in hohem Maße hochbetagte multimorbide Patienten von gastrointestinaler Blutung unter antithrombotischer Vortherapie betroffen. Vortherapie mit NOAKs, Niereninsuffizienz und Gebrechlichkeit waren mit schwerem Verlauf einer Blutung assoziiert. Die spezifische prospektive Evaluation von angepassten Strategien der antithrombotischen Therapie bei hochbetagten gebrechlichen, in Zulassungsstudien nicht vollständig abgebildeten, Patienten erscheint gerechtfertigt.

Abstract

Background: Various cardiovascular diseases, mainly atherosclerotic manifestations, atrial fibrillation, and venous thromboembolism, require specific and risk-adapted antithrombotic treatment. The downside of the prevention of cardiovascular adverse events by antithrombotic therapy consists in bleeding, frequently originating from the gastrointestinal tract.

The objective of this study was to characterize patients from a community hospital with gastrointestinal bleeding under antithrombotic therapy, and to identify parameters linked to a severe clinical course in these patients.

Methods: By digital filtering and subsequent plausibility check, out of all patients admitted to the departments of Internal Medicine at Havelland Kliniken the patient subgroup with bleeding anemia or overt gastrointestinal bleeding and concomitant anti-thrombotic therapy was identified over a time period of 3 years (2017 to 2019). These patients were retrospectively characterized regarding indication and mode of antithrombotic treatment, comorbidity, and factors relating to a severe clinical course.

Results: Patients with gastrointestinal bleeding under antithrombotic treatment (study cohort: $n=318$, median age 78y) represented 1,3% of all patients ($n=24923$, mean age 67,5 J) admitted to the departments of Internal Medicine and were more than 10 years older. Many were frail ($n=198$, 62%). Patients were treated with antithrombotic agents for atrial fibrillation ($n=196$, 62%) and atherosclerotic cardiovascular diseases ($n=117$, 37%), less frequently for deep vein thrombosis

(n=20, 6%) or pulmonary embolism (n=14, 4%). N = 60 (19%) had a previous stroke, and n=26 (8%) a prior myocardial infarction. Two patients (0,6%) died during hospital stay. N=92 (29%) were treated with a new oral anticoagulant (NOAC) and n=104 (33%) received a Vitamin K antagonist. N=155 (49%) were pre-treated with at least one platelet inhibitor and n=96 (30%) received various combinations of antithrombotic agents. By logistic regression analysis frailty ($p=0,019$), a reduced glomerular filtration rate ($p=0,019$) and NOAC pre-treatment ($p=0.001$) were associated with a severe clinical course. By contrast, dual antiplatelet therapy ($p=0,950$) and treatment with a vitamin K antagonist (Phenprocoumon) ($p=0,661$) did not relate to a severe clinical course of bleeding.

Conclusion: In this study, mainly elderly and predominantly frail patients were affected by gastrointestinal bleeding under antithrombotic therapy. Pre-treatment with NOACs, renal insufficiency, and frailty related to a severe clinical course. The specific prospective evaluation of adapted antithrombotic strategies in frail elderly patients, who are not completely reflected in previous large randomized trials, appears justified.

1 Einleitung

1.1 Gastrointestinale Blutungen

Gastrointestinale Blutungen sind häufig und sie bedingen eine große Zahl von stationären Krankenhausbehandlungen, die zur Klärung und zur Therapie in der Regel erforderlich sind. So sind gastrointestinale Blutungen nicht nur für den einzelnen Patienten gravierend und potenziell lebensbedrohlich, sondern sie binden auch in erheblichem Maß Ressourcen des Gesundheitssystems und der Krankenhäuser. Die Inzidenz der oberen gastrointestinalen Blutungen liegt in Deutschland je nach Quelle bei 50 bis 100/100 000 Einwohner/Jahr (Herold et al., 2013), wobei in einer schon etwas länger zurückliegenden Arbeit die Sterblichkeit bei oberer gastrointestinaler Blutung zwischen 5% und 11 % betrug (Ell et al., 1995). Die Inzidenz der unteren gastrointestinalen Blutungen liegt deutlich darunter. Sie wird je nach Quelle in Deutschland auf etwa 32 bis 36/100.000 Einwohner/Jahr beziffert.

Das Spektrum der Blutungsursachen ist weit umfassend. Blutungen können prinzipiell von allen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes ausgehen. Es dominieren die Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Magen, Duodenum) vor den Blutungen aus dem unteren Gastrointestinaltrakt (Kolon, Rektum). Seltener kommen Blutungen aus dem mittleren Gastrointestinaltrakt (Jejunum, Ileum) vor.

Die Einteilung nach Blutungsintensität unterscheidet overte von okkulten gastrointestinalen Blutungen. Die overte Blutung zeigt klinische Blutungszeichen. Diese können in Bluterbrechen (Hämatemesis), perianaler Blutung (Hämatochezie) oder Teerstuhl, (Meläna) bestehen. Bei der overten Blutung unterscheidet man nach ihrer Intensität drei folgendermaßen definierte Subgruppen. Bei einer Minor-Blutung verzeichnet man einen Abfall der Hämoglobinkonzentration im Blut um bis zu 2g/dl/d. Liegt der Hämoglobin- Abfall über 2g/dl/d und/ oder verursacht die Blutung einen Substitutionsbedarf von mehr als zwei Erythrozytenkonzentraten pro Tag, dann spricht man von einer Major-Blutung. Als massiv gilt eine Blutung, wenn der Substitutionsbedarf vier Erythrozytenkonzentrate pro Tag übersteigt und/ oder eine hämodynamische Instabilität vorliegt. Auch plötzlich auftretende reversible Bewusstseinsverluste wie Synkopen sind ein typisches Symptom.

Dagegen weist ein Patient mit einer okkulten gastrointestinalen Blutung keine offenkundigen klinischen Blutungszeichen auf. Es kommt zu einem kontinuierlichen Blutverlust, der nicht als solcher bemerkt und sichtbar wird. Er fällt dann in erster Linie durch einen Abfall des Hämoglobinwertes und durch Symptome der energetischen Minderversorgung in verschiedenen Körperregionen auf. Hierbei sind Schwindelbeschwerden, Belastungsintoleranz, Luftnot und Angina pectoris zu nennen. Eine okkulte Blutung ist durch laborchemische Tests der Stuhlprobe (zum Beispiel immunologischer quantitativer fäkaler Okkult-Bluttest (iFOBT), früher Guajak-basierten fäkaler Okkult-Bluttest (gFOBT)) nachweisbar.

Weiterhin kann eine gastrointestinale Blutung in die Kategorien akut und chronisch unterteilt werden. Während eine akute Blutung, mit der Folge hämodynamischer Instabilität, rasch zu einem klinischen Notfall werden kann, führt eine leichte chronische Blutung häufig zu einem abfallenden Hämoglobinwert der laborchemisch oft bei Routinekontrollen auffällt und dann einer weiteren Diagnostik zugeführt wird. Die Kategorien akute und chronische gastrointestinale Blutung sind nicht deckungsgleich mit overte versus okkulte Blutung, obwohl eine overte Blutung im Regelfall akut und eine okkulte Blutung im Regelfall chronisch ist.

In der Nomenklatur unterscheidet man zusätzlich zum Niveau der Blutungslokalisierung die Kategorie der obskuren Blutung. Als solche wird die Blutung ohne detektierbare Ursache benannt. Sie kann sichtbar mit Blutungszeichen einhergehen, sich aber auch okkult darstellen.

Die Einteilung der Aktivität einer gastrointestinalen Blutung (Forrest-Klassifikation) wurde ursprünglich für die Einteilung und Beschreibung der Blutungen aus peptischen Ulcera entwickelt. Inzwischen findet die Forrest-Klassifikation aber ebenfalls Anwendung für die Einteilung der Blutungen aus anderen nicht-varikösen Quellen im Gastrointestinaltrakt.

(Siehe nachfolgende Tabellen 1 und 2)

	Forrest-Klassifikation	Aktivität der Blutung
Aktive Blutung	Ia	Arterielle Blutung
	Ib	Sickerblutung ohne sichtbaren Gefäßstumpf
Blutungsstigmata ohne aktive Blutung	IIa	Gefäßstumpf sichtbar
	IIb	Koagel aufsitzend
	IIc	Hämatin auf Ulcusgrund

Tabelle 1: Einteilung der nicht-varikösen gastrointestinalen Blutungen nach Forrest für peptische Ulcera

Forrest-Klassifikation	Aktivität der Blutung
Ia	spritzend arterielle Blutung
Ib	venöse Sickerblutung
IIa	Gefäßstumpf sichtbar bei stattgefundener Blutung
IIb	Koagel-/ Hämatinauflagerung bei stattgefundener Blutung
III	Läsion ohne Zeichen einer stattgefundenen Blutung

Tabelle 2: Modifizierte Einteilung nach Forrest der nicht- varikösen gastrointestinalen Blutungen anderer Quellen als einem peptischen Ulcus

1.1.1 Obere gastrointestinale Blutungen

Die Ursachen und Ursprungslokalisationen der oberen gastrointestinalen Blutungen befinden sich oberhalb des Treitzschen Bandes. In absteigender Häufigkeit liegen folgende Ätiologien vor (Herold and al., 2013).

- a) Ulcera ventrikuli/ duodeni
- b) Gastroduodenale Erosionen, Gastritis durch nichtsteroidale Antirheumatika, Refluxösophagitis
- c) Ösophagusvarizen bei portaler Hypertension
- d) Mallory- Weiss- Syndrom
- e) Magenkarzinom
- f) Angioektasien, Hämobilie
- g) Nicht identifizierbar (obskur)

1.1.2 Untere gastrointestinale Blutungen

Die Ursachen und Ursprungslokalisationen der unteren gastrointestinalen Blutung liegen unterhalb des Treitzschen Bandes. Häufig ist die perianale Blutung als Hämorrhoidalblutung aus den sphinkternahen Bereichen des Venenplexus im Rektum verursacht. Formal gehören diese systematisch trotz des perianalen Blutabganges jedoch allerdings nicht zu den gastrointestinalen Blutungen. Zu weiteren Ursachen zählen eine Proktitis, Malignome (meist Karzinome) des Kolons und Rektums sowie Nachblutungen nach ärztlichen Eingriffen und lokalen Interventionen (z.B. Polypektomie) als iatrogene Ätiologie.

Im Bereich des Kolons gliedern sich die Ursachen zusätzlich in Abhängigkeit vom Lebensalter (Herold and al., 2013). Im Alter von unter 25 Jahren sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und Polypen häufige Blutungsquellen. Bei Erwachsenen unter 60 Jahren sind die Divertikulose mit Divertikelblutung am Divertikelhals und ebenfalls die CED häufig für eine Blutung verantwortlich. Es treten aber auch bereits Karzinome auf. Außerdem ist in dieser Altersgruppe eine untere gastrointestinale Blutung nicht selten durch eine infektiöse Kolitis, blutende Polypen oder Angioektasien verursacht. Bei Erwachsenen jenseits des 60. Lebensjahres nehmen Angioektasien als Blutungsursache zu, aber auch Divertikel, Karzinome,

Polypen und mit fortschreitendem Alter zunehmend die ischämische Kolitis werden häufig ätiologisch identifiziert.

1.1.3 Seltene Lokalisationen gastrointestinaler Blutungen

Selten sind gastrointestinale Blutungen im mittleren Gastroduodenaltrakt lokalisiert (Duodenum, Jejunum). Die häufigsten Ursachen dieser seltenen Blutungsereignisse sind Angioektasien. Es folgen Morbus Crohn, Meckel-Divertikel mit versprengter Magen- oder Pankreasschleimhaut sowie Dünndarntumoren (Herold and al., 2013). Diese Dünndarmabschnitte sind der Ösophagogastroduodenoskopie und der Koloskopie nicht zugänglich. Daher sind Blutungen aus dem mittleren Gastrointestinaltrakt durch konventionelle endoskopische Verfahren schwerer zu detektieren. Diagnostisch hilfreich können dann eine Enteroskopie (Einzel- oder Doppelballonenteroskopie) und eine Kapselendoskopie sein.

1.1.4 Symptome

Die Symptome einer gastrointestinalen Blutung stellen sich ausgesprochen divers dar. Sie reichen von klinischen Zeichen einer Blutungsanämie wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schwäche, Müdigkeit bis hin zu Dyspnoe und Angina pectoris oder einer Synkope. Symptome wie Tachykardie und Hypotonie sind meist Anzeichen eines schweren Verlaufes mit großvolumigem Blutverlust bis hin zum Blutungsschock. Man geht davon aus, dass Patienten, die eine Hypotension verbunden mit einer orthostatischen Tachykardie aufweisen, ungefähr 10- 20% ihres intravasalen Volumens verloren haben (Biecker et al., 2009). Die Messung von Puls und Blutdruck, zur Erhebung des Schock- Index (Herzfrequenz/ systolischen Blutdruck), zählt somit zu den initial wichtigen Untersuchungen, um die hämodynamische Stabilität eines Patienten mit gastrointestinaler Blutung abzuschätzen. Weitere Risikozeichen sind der Abfall des Hämatokrits um > 6% zusätzlich zu sichtbaren Blutungszeichen. Hämatemesis sowie Meläna sind Ausdruck einer häufig voluminösen oberen gastrointestinalen Blutung. Hämatochezie (perianale hellrote Blutung) tritt bei einer unteren gastrointestinalen Blutung auf, sie kann aber auch ein

alarmierendes Anzeichen einer massiven Blutung distal des Pylorus sein, beispielsweise aus einem tiefen Duodenalulcus mit arterieller Arrosion. Abhängig von der Art der Blutungszeichen und der Symptome in Kombination mit anamnestischen Angaben kann schon bei der Anamneseerhebung eine erste, oft valide Einschätzung zur wahrscheinlichen Lokalisation der Blutungsquelle erhoben werden.

Als prognostisch ungünstige Prädiktoren werden bei Patienten mit einem Manifestationsalter von über 65 Jahren allgemein Komorbidität mit mehr als zwei weiteren Erkrankungen, klinische Zeichen einer starken Blutung und konsekutiver hämodynamischer Instabilität oder eine aktive Blutung während der endoskopischen Untersuchung interventionell-therapeutisch schwer zugängliche Lokalisationen der Bulbushinterwand des Duodenum genannt (Biecker et al., 2009).

1.1.5 Endoskopie und endoskopische Interventionsmöglichkeiten

Die Endoskopie (Ösophagogastroduodenoskopie bzw. Ileokoloskopie) stellt den Goldstandard in der Diagnostik von oberen und unteren gastrointestinalen Blutungen dar. Zur Untersuchung stehen die Standardendoskope (gegebenenfalls auch mit großem Arbeitskanal) zur Verfügung. Bei mutmaßlichen Blutungen an seltenen Lokalisationen, zum Beispiel aus der Papillenregion oder aus dem Dünndarmbereich können verschiedene weitere endoskopische Techniken zum Einsatz kommen. Es eignet sich dann ein Duodenoskop mit einer Seitblickoptik (Biecker et al., 2009). Bei der rein diagnostischen Kapselendoskopie schluckt der Patient eine Metalloxid-Halbleiter-Silikon (CMOS)-Kamera, welche den gastrointestinalen Trakt per via naturalis durchläuft und Farbbilder an einen externen Empfänger überträgt. Eine weitere Möglichkeit ist die Push-Intestinoskopie. Hiermit kann das proximale Jejunum bis zum mittleren Jejunum eingesehen werden. Mit der assistierten Enteroskopie kann man den noch tieferen Dünndarm erreichen. Mittels vorgeschalteten Ballons (Einzel- oder Doppelballon-Enteroskope) oder einem Übertubus (Spiral-Enteroskopie) wird der Dünndarm aufgefädelt. Bei beiden letzteren Techniken sind über einen Arbeitskanal auch therapeutische Interventionen möglich (Faiss and Bojarski, 2020).

Zur Notwendigkeit einer endoskopischen Intervention lässt sich der Glasgow-Blatchford-Score heranziehen. Dieser beinhaltet die Werte von Herzfrequenz,

Blutdruck, Serumharnstoff und den Hb-Wert sowie das Vorhandensein von Teerstuhl, das Auftreten einer Synkope, eine vorliegende Lebererkrankung oder eine vorbestehende Herzinsuffizienz. Anhand einer Punkteverteilung (0-21 Punkte) wird die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit beziehungsweise Dringlichkeit der endoskopischen Intervention abgeschätzt (niedrig 0-1 Punkt, höher 2-21 Punkte). Abhängig von klinischem Allgemeinzustand, Symptomatik, Lokalisation der wahrscheinlichen Blutungsquelle und der hämodynamischen Stabilität, bzw. Instabilität gibt es verschiedene Therapieoptionen. Adäquates Monitoring der Vital- und Laborparameter ist unabdingbar. Volumensubstitution ist regelhaft erforderlich. Die Kreislaufstabilität ist gegenüber der endoskopischen Intervention prioritär. In Abhängigkeit von der Ursache der Blutung bzw. Lokalisation stehen verschiedene endoskopische Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung.

- Injektionstherapie mit 1: 10 000 verdünnter Suprarenin- Lösung
- lokale Argon-Plasma-Koagulation (APC)
- Applikation eines oder mehrerer Endoclips (Hämoclips)
- Fibrinunterspritzung
- Sklerosierung mittels Polydocanol
- Ligatur (Gummiband)
- Injizieren von Histoacryl
- Hemospray
- Kompressionssonden (Sengstaken Blakemore)

In einer schon länger zurückliegenden Metaanalyse wurde aufgezeigt, dass die endoskopische lokale Intervention die Prognose des Patienten deutlich verbessert in Bezug auf das Auftreten einer erneuten Blutung, den Transfusionsbedarf und eine eventuell notwendige chirurgische Intervention (Cook et al., 1992). Eine Kombination zweier Therapieoptionen (zum Beispiel Unterspritzung plus Applikation eines Endoclips) scheint am effektivsten zu sein. Bei Blutungen aus Ösophagusvarizen, welche im Behandlungsalltag mit großer Häufigkeit auftreten kommt die Gummibandligaturtherapie als interventionelle Option in Frage. Fundusvarizen werden meist mit Injektion von Histoacryl (Gewebekleber) therapiert, da diese aufgrund der Lokalisation nicht sicher zu ligieren sind. Allerdings ist bei Varizenblutungen auf dem Boden einer portalen Hypertension die medikamentöse Therapie mit Vasopressin-Analoga vordringlich. Sollte bei Ösophagusvarizen der

endoskopische Therapieerfolg und der Effekt der Medikamententherapie nicht ausreichen, so kann die Möglichkeit eines „Notfall-TIPSS“ (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt) greifen.

1.1.6 Chirurgische und radiologische Interventionsmöglichkeiten

Lässt sich die Blutungsquelle nicht lokalisieren oder es gelingt keine endoskopische Intervention, so sollte die Möglichkeit einer radiologisch-interventionellen Therapieoption (selektive Katheterisierung und Angiografie mit anschließender Embolisierung mittels Metallspiralen) oder auch eine chirurgische Intervention (Laparoskopie/ Laparotomie) diskutiert werden.

1.1.7 Supportive medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Supportiv reduziert, bei oberen gastrointestinalen Blutungen, die postinterventionelle, am besten intravenöse Gabe eines Protonenpumpeninhibitors das Risiko eines erneuten Blutungsereignisses (Goto et al., 2002). In einer anderen Studie wurde beschrieben, dass bereits die intravenöse Gabe eines Protonenpumpeninhibitors vor einer endoskopischen Intervention deren Erfolgsaussichten deutlich erhöht (Lau et al., 2007). Eine schnellere Magenpassage durch die Gabe von Erythromycin i.v. als Motilin-Agonist kann die Untersuchungsbedingungen signifikant verbessern (Carbonell et al., 2006). Bei variköser Blutung erfolgt zusätzlich und früh im Behandlungsprozess die leitliniengerechte Gabe von pfortaderdrucksenkenden Medikamenten (zum Beispiel Terlipressin).

1.2 Gerinnungshemmende Medikamente (Antithrombotika)

1.2.1 Das System der Hämostase

Das System der Hämostase im Körper des Menschen weist ein Fließgleichgewicht von prothrombotisch und antithrombotisch wirksamen Effekten auf. Wichtig für dessen Aufrechterhaltung ist das aufeinander abgestimmte Zusammenspiel von Faktoren des komplex in seinem Ablauf konfigurierten plasmatischen Gerinnungssystems und der Thrombozyten sowie von Gerinnungsinhibitoren (Konkle, 2020).

Der Vorgang der Blutstillung erfolgt durch einen kaskadenförmig ablaufenden Prozess durch das Miteinanderagieren von Gefäßwand, Thrombozyten und Plasmaproteinen.

Bei einer Verletzung kommt es, während der primären (zelluläre) Hämostase, vermittelt durch den von Willebrand- Faktor (Gerinnungsfaktor VIII) zur Adhäsion der Thrombozyten an das defekte Endothel der Gefäßwand. Nachfolgend kommt es zur Aktivierung und mithilfe von Fibrinogen zur Aggregation. Bei der sekundären (plasmatische) Hämostase spielen die Gerinnungsfaktoren in einem mehrstufigen Prozess eine Rolle in dem sie sich gegenseitig aktivieren bzw. verstärken. Die Kaskade kann durch das intrinsische und das extrinsische System ausgelöst werden. Beide Wege laufen parallel ab. Die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin erfolgt durch Thrombin (Faktor IIa). Somit kommt es zur Bildung eines Thrombus.

Um eine überschießende Gerinnungsantwort zu vermeiden, existieren natürliche Gerinnungsinhibitoren (Protein C, Protein S und Antithrombin). Diese hemmen Thrombin und wiederum andere Gerinnungsfaktoren, damit sich nach erfolgter Wundheilung das Fibringerinnsel auflösen kann. Antithrombotische Medikamente greifen ebenfalls durch Inhibition verschiedener Enzyme bzw. Gerinnungsfaktoren in die Gerinnungskaskade ein und erzielen so ihre gewünschte Wirkung.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Ansatzpunkte der oben beschriebenen antithrombotischen Wirkstoffe im Gerinnungssystem des menschlichen Körpers.

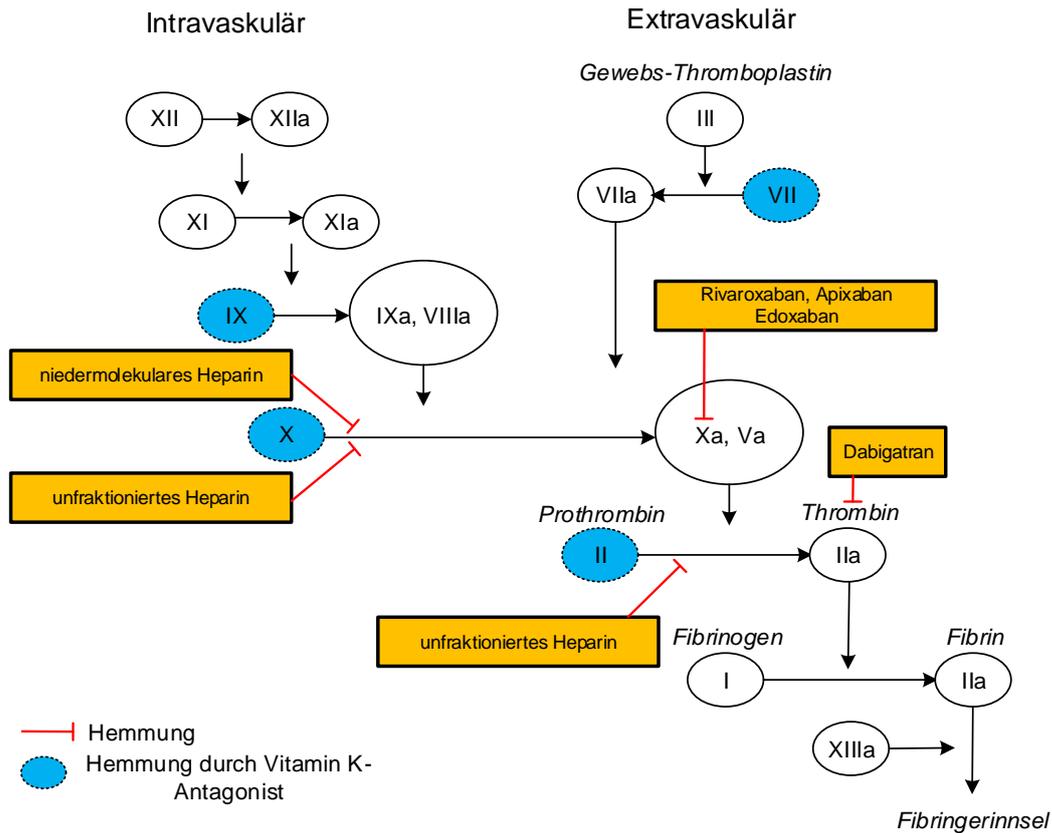


Abb. 1 Ansatzpunkte der antithrombotischen Wirkstoffe im Gerinnungssystem, modifizierte Abbildung in Anlehnung an (Lüllmann) und (Knudsen, 2018)

1.2.2 Indikation zur oralen Antikoagulation und zur Plättchenhemmung

Eine Vielzahl von Erkrankungen ist durch venöse oder arterielle thrombotische Manifestationen verursacht. Hierzu gehören alle Manifestationen der Atherosklerose. Zu nennen insbesondere ischämische vaskulär thrombotisch oder arterio-arteriell thromboembolisch verursachte Schlaganfälle, Herzinfarkte, das chronische Koronarsyndrom, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und auch viszerale atherosklerotische Erkrankungen wie Angina abdominalis oder die ischämische Kolitis, zusätzlich auch Nierenarterienstenosen. Mit der demographisch bedingten Zunahme des Lebensalters der Bevölkerung in Deutschland (Abb.2) (<https://www.gbe-bund.de/gbe/ergebnisse>) nehmen diese atheroskleroseassoziierten Erkrankungen ebenfalls an Häufigkeit zu, und konsekutiv auch das Erfordernis zur antithrombotischen Therapie.

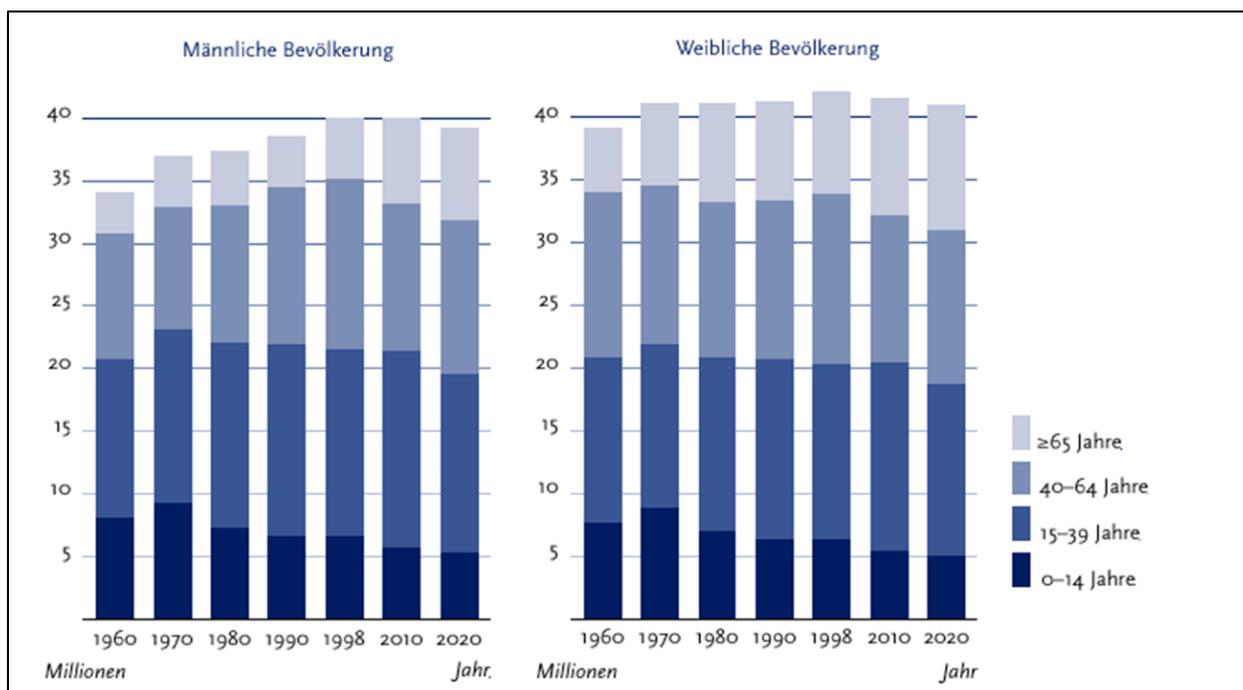


Abb. 2: Prognostizierte altersbezogene Bevölkerungsentwicklung in Deutschland nach der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2002

In ähnlicher Weise altersabhängig und rasch zunehmend in Inzidenz und Prävalenz ist das Vorhofflimmern (Deutsche Herzstiftung, 2020) bei dem die veränderte atriale Blutflussdynamik und insbesondere die verminderte Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof eine lokale intraatriale Thrombusbildung und als Folge kardiogen thromboembolische, sich häufig klinisch katastrophal auswirkende Organischämien mit großen multilokulären Schlaganfällen und/ oder peripheren Embolien verursacht. Weniger altersabhängig sind venöse Thrombosen und pulmonale Embolien oder auch gekreuzte Thromboembolien im Systemkreislauf nach Thrombusübertritt durch das interatriale Septum und ein offenes Foramen ovale.

Der Plättchenhemmer (Thrombozytenaggregationshemmer) Acetylsalizylsäure (ASS) wird zur Primärprophylaxe bei koronarer Herzkrankheit eingesetzt, als Sekundär- und Rezidivprophylaxe nach Myokardinfarkt/ ischämischen Schlaganfall, zur Prävention/ Therapie von peripheren Gefäßverschlüssen und nach gefäßchirurgischen Interventionen zur Prophylaxe von arteriellen Thrombosen. Weiterhin wird ASS als allgemeine Maßnahme im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms eingesetzt. Als

weitere Plättchenhemmer, unter anderem als Ersatz für ASS bei Unverträglichkeit, aber vorrangig auch im Rahmen einer dualen Plättchenhemmung (bei kardialen Ereignissen/ Interventionen wie Stentimplantationen) kommen Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor zum Einsatz.

Eine weitere Option der antithrombotischen Therapie ist die orale Antikoagulation.

Hierunter zählen die schon lange eingesetzten Vitamin K- Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) und seit einigen Jahren die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatran. Ihre Einsatzgebiete liegen im Bereich der Thromboembolieprophylaxe nach Lungenarterienembolie, tiefer Beinvenenthrombose aber auch nach, im Rahmen der Knie- und Hüftchirurgie, bei längerer Immobilisation. Ein weiteres großes und immer weiter zunehmendes Indikationsfeld ist das nicht valvuläre Vorhofflimmern.

Bezüglich des nicht valvulären Vorhofflimmerns und der Indikation zur oralen Antikoagulation sollte im Vorfeld eine Risikostratifizierung zur Abwägung von thromboembolischem Risiko und Blutungsrisiko vorgenommen werden.

Hierzu haben sich verschiedene Scores bewährt, die mithilfe eines Punktesystems eine Risikoabschätzung darlegen (zum Beispiel CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score). Nicht selten sind hierbei die Risikokomponenten für Thromboembolie und für Blutung ähnlich oder deckungsgleich. Mithilfe eines errechneten Punktwertes kann man anhand des CHA₂DS₂-VASc-Score- (siehe Tabelle 3) das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern abschätzen und somit die Indikation zu einer oralen Antikoagulation stellen.

	Risikofaktor	Punktzahl
C	Chronische Herzinsuffizienz	1
H	Arterieller Hypertonus	1
A₂	Alter ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Apoplex/ TIA/ Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
S_c	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 3 CHA₂DS₂VAS_c -Score zur Risikostratifizierung bezüglich des Auftretens eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern

Pro erhobenen Risikofaktor werden ein bzw. zwei Punkte vergeben. Das Ergebnis zeigt das aktuelle Risiko für einen Schlaganfall/ Jahr (z.B. 1 Punkt → ca. 1%, 3 Punkte → ca. 3%, 5 Punkte → ca. 7 % und 6 Punkte → ca. 10%)

Die Indikationsstellung zur oralen Antikoagulation ergibt sich wie folgt (Kirchhof, 2016):

Punktwert	oAK ja/ nein
0	Keine orale Antikoagulation
1	Orale Antikoagulation bei Männern erwägen
2	Bei Männern indiziert, bei Frauen erwägen
>2	Indikation zur oralen Antikoagulation

Tab. 4 Interpretation CHA₂DS₂VAS_c -Score

Da bei einer antithrombotischen Therapie das Risiko für Blutungskomplikationen steigt, ist es ratsam, auch das individuelle Blutungsrisiko eines Patienten abzuschätzen. Es eignet sich dazu zum Beispiel der HAS-BLED-Score (Camm, 2010).

	Risikofaktor	Punktzahl
H	arterieller Hypertonus	1
A	Eingeschränkte Leber-/ Nierenfunktion	Je 1
S	Schlaganfall (anamnestisch)	1
B	Blutung (anamnestisch)	1
L	labile INR- Einstellung	1
E	Alter \geq 65	1
D	Medikamente/ Alkohol	Je 1

Tab. 5 HAS- BLED-Score zum Abschätzen des individuellen Blutungsrisiko

Die Interpretation erfolgt über die Gesamtpunktzahl (maximal 9 Punkte).

Punktwert	Risiko
0 – 2	Geringes Blutungsrisiko bei oraler Antikoagulation
\geq 2	Erhöhtes Blutungsrisiko bei oraler Antikoagulation

Tab. 6 Interpretation HAS- BLED- Score

Sollte ein Patient eine orale Antikoagulation benötigen aber gleichzeitig ein erhöhtes Blutungsrisiko besitzen, so gilt es die Risikofaktoren zu minimieren bevor über ein Absetzen der oralen Antikoagulation nachgedacht wird (Steffel, 2018). Ein erhöhter HAS-BLED-Score stellt nicht a priori eine Kontraindikation gegen die orale Antikoagulation dar.

1.2.3 Thrombozytenaggregationshemmung

Die thrombozytenaggregationshemmenden Wirkstoffe verhindern die Aggregation der Thrombozyten in prophylaktischer oder therapeutischer Absicht. Die Wirkung beruht auf verschiedenen Mechanismen der Hemmung bestimmter Enzyme.

Hierzu zählen die Hemmung von COX-1 durch Acetylsalizylsäure und die Hemmung des ADP- Rezeptors, bzw. des P₂Y₁₂- Subtyps durch Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Die Wirkstoffe werden im Folgenden näher vorgestellt.

1.2.3.1 Acetylsalizylsäure

Acetylsalizylsäure gehört zu der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Wirkung beruht auf der irreversiblen Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase 1 und 2 (COX 1 und 2). In geringer Dosierung (30–50 mg) kommt es COX-1- vermittelt zur Hemmung der Thromboxan-Synthese (TXA₂) in den Thrombozyten und somit zur Thrombozytenaggregation. Die Wirkung tritt innerhalb von Minuten ein. Wird die Dosis gesteigert (0,5–2 g) kommt es zusätzlich COX-2- vermittelt zur verminderten Bildung von Prostaglandinen und somit zur antipyretischen und analgetischen Wirkung. Antiinflammatorisch wirkt Acetylsalizylsäure bei einer Dosis von 2-5 g.

1.2.3.2 P₂Y₁₂- Rezeptor- Inhibitoren

Durch die Hemmung des ADP-Rezeptor- Subtyps P₂Y₁₂ durch Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor kann ADP nicht mehr den Glykoprotein IIb/IIIc- Komplex aktivieren und verhindert somit die Aggregation der Thrombozyten und die Bindung an Fibrin . Die Wirkung tritt verzögert ein.

Viele Jahre lang galt Acetylsalizylsäure als einziger Wirkstoff, welcher für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse indiziert war. Seit mehreren Jahren treten die P₂Y₁₂- Rezeptor- Inhibitoren zunehmend in Erscheinung. Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor werden als Partner von ASS zur dualen Plättchenhemmung nach Myokardinfarkt oder postinterventionell nach Koronarstenting eingesetzt. Bei Unverträglichkeit von ASS wird Clopidogrel eingesetzt als Prophylaxe arterieller

Thrombosen nach Schlaganfällen, bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie nach gefäßchirurgischen Eingriffen.

Allen genannten Wirkstoffen gemeinsam ist als unerwünschte Nebenwirkung das erhöhte Blutungsrisiko durch eine verlängerte Blutungszeit abhängig von der jeweiligen Potenz. Hieraus ergeben sich die wichtigsten Kontraindikationen wie akute pathologische Blutungen oder schwere lebensbedrohliche Blutungen in der Anamnese, schwere Hypertonie sowie schwere Leber- und Niereninsuffizienz

1.2.4 Orale Antikoagulation

Die Wirkstoffe der oralen Antikoagulation gliedern sich in die konventionellen Vitamin-K- Antagonisten Warfarin und Phenprocoumon sowie die Wirkstoffe der neuen Generation Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatran (NOAK). Die Vitamin-K- Antagonisten werden in der Medizin seit über 60 Jahren verwendet. Sie wurden im Jahr 1954 in die Therapie eingeführt. Somit liegt eine große Zahl von Studien zu Wirksamkeit, Risiken und Pharmakokinetik vor. 2011 wurden die ersten neuen oralen Antikoagulanzen zugelassen. Die Indikationen stellen die Prophylaxe und Therapie von venösen thromboembolischen Ereignissen (stattgefundenen tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie, längere Immobilisation nach Hüftgelenk-/ Kniegelenk-Operationen) sowie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern dar.

1.2.4.1 Vitamin K- Antagonisten

Die bis vor einigen Jahren am häufigsten verordneten Antikoagulanzen waren die Vitamin-K- Antagonisten (Di Minno et al., 2017).

Die Vitamin-K-Antagonisten wirken durch die nicht selektive Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber. Nachteil ist die schlechte Steuerbarkeit, da sie eine enge therapeutische Breite aufweisen und die Wirkung mehrere Tage anhält. Nach Beginn der oralen Einnahme tritt die Wirkung zwischen 36h und 72h ein und kann unter Umständen bis zu 14 Tage nach Beendigung bzw. Absetzen anhalten. Dies wird der unterschiedlichen

Plasmahalbwertszeit von 35h- 45h (Warfarin) bzw. 80h- 240h (Phenprocoumon) zugerechnet (Alban, 2017).

Eingesetzt werden die Vitamin K- Antagonisten als Sekundärprophylaxe einer Lungenarterienembolie oder tiefen Beinvenenthrombose, als Thromboseprophylaxe nach Hüft- bzw. Kniegelenksersatz und bei Vorhofflimmern. Weiterhin besteht die Indikation zur Primärprophylaxe nach Herzklappenersatz (obligat bei mechanischem Klappenersatz) (Kirchhof et al., 2016).

Kontrolliert werden kann die Wirksamkeit mittels der laborchemischen Bestimmung des International Normalized Ratio (INR). Ein INR von 2 bis 3 wird für die meisten Indikationen empfohlen (Rubin et al., 2003).

Wird ein Antidot benötigt, steht die intravenöse Substitution von Vitamin K, Plasma oder auch Prothrombinkomplex- Konzentrat zur Verfügung (Milling et al., 2021).

1.2.4.2 Faktor Xa- Inhibitoren

Die neuen oralen Antikoagulanzen greifen selektiv an bestimmten Positionen der Gerinnungskaskade ein (Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban = Faktor-Xa-Hemmung).

Zu den Indikationen zählen die Prophylaxe und Therapie von venösen thromboembolischen Ereignissen (stattgefundene tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie), längere Immobilisation nach Hüftgelenk-/ Kniegelenk-Operationen sowie nicht valvuläres Vorhofflimmern.

Wichtig ist hierbei die Dosisanpassung bei einer Niereninsuffizienz. Die reduzierte Dosis sollte gegeben bei:

- Apixaban ab einer GFR < 30 ml/min/1,73m²,
- Edoxaban ab einer GFR von < 50 ml/min/1,73m² und
- Rivaroxaban ist ab einer GFR von < 15ml/min/1,73m² kontraindiziert

In den großen Phase III - Studien ENGAGE-AF-TIMI 48, ROCKET-AF und ARISTOTLE wird in Bezug auf das Vorhofflimmern gezeigt, dass die Wirkstoffe Edoxaban, Rivaroxaban und Apixaban gegenüber Vitamin K- Antagonisten in Bezug auf die Ereignisse Apoplex und systemische Embolien nicht unterlegen sind (Giugliano et al., 2013b), (Patel et al., 2011), (Granger et al., 2011). In Bezug auf das

nicht valvuläre Vorhofflimmern hat Apixaban ebenfalls ein geringeres Risiko für die Ereignisse systemische Embolie und Apoplex als ASS (Connolly et al., 2011).

Ein regelmäßiges Monitoring des jeweiligen Plasmaspiegel ist im Allgemeinen nicht erforderlich da die NOAK direkt wirken, eine zuverlässige Dosis-Wirkungs-Beziehung haben und eine größere therapeutische Breite als die VKA aufweisen. Eine Messung des Plasmaspiegels kann nützlich sein bei akuten chirurgischen Interventionen, schwerwiegenden Blutungen/ thromboembolischen Ereignissen, bei Verdacht auf Überdosierung oder eventuellen Wechselwirkungen mit Begleitmedikamenten (Alban, 2017).

Für Apixaban und Rivaroxaban existiert das modifizierte humane Faktor-Xa- Molekül Andexanet alfa als Antidot (Milling et al., 2021).

1.2.4.3 Direkte Thrombininhibitoren

Zu den direkten oralen Antikoagulanzen gehört Dabigatran. Aus Dabigatranetexilat als Pro-Drug wird durch Esterasen die aktive Form Dabigatran gebildet. Thrombin wird von Dabigatran kompetitiv und reversibel gebunden, wodurch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin gehemmt wird. Zudem besitzt es antithrombotische und thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaften.

Indiziert ist der Wirkstoff zur Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern sowie zur postoperativen Thromboseprophylaxe nach Kniegelenks- und Hüftgelenksoperationen. Eine weitere Indikation ist die Therapie bei tiefen Beinvenenthrombosen bzw. Lungenarterienembolien nach vorangegangener Therapie mit Heparin. Auch hier ist die Dosisanpassung bei einer eingeschränkten Nierenfunktion ($GFR < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) zu beachten. Zusätzlich besteht eine Kontraindikation bei einer $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Ein direktes Monitoring ist auch hier aufgrund der stabilen Pharmakokinetik nicht indiziert.

Der zielspezifische humanisierte monoklonale Antikörper Idarucizumab ist das Antidot zu Dabigatran (Milling et al., 2021).

1.2.5 Heparin/ Niedermolekulares Heparin

Heparine werden aus der Schweinedarm- Mukosa gewonnen. Es werden hochmolekulare also unfraktionierte Heparine von niedermolekularen Heparinen unterschieden. Die Inaktivierung des aktivierten Gerinnungsfaktor Xa und Thrombin wird durch unfraktionierte Heparine verstärkt. Die niedermolekularen Heparine verstärken lediglich die Faktor Xa- Inaktivierung.

Die Funktion der niedermolekularen Heparine besteht darin, mithilfe des Co-Faktors Antithrombin die Aktivierung von Thrombin (Gerinnungsfaktor IIa) durch den Gerinnungsfaktor Xa zu verhindern. Innerhalb weniger Stunden tritt die Wirkung des subkutan verabreichten Wirkstoffes ein.

Die Indikation besteht in der Thromboseprophylaxe, bei Vorhofflimmern und im postoperativen Setting. Weiterhin kann es in höherer Dosis therapeutisch eingesetzt werden bei Phlebothrombosen und Lungenarterienembolien. Neben der erhöhten Blutungsneigung kann es in seltenen Fällen als Nebenwirkung zu einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) kommen. Vermittelt durch Autoantikörper kommt es zur Thrombozytenaggregation mit hohem Risiko von Thromboembolien. Das Monitoring erfolgt beim unfraktionierten Heparin über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Niedermolekulares Heparin kann über die Bestimmung von Anti-Faktor Xa- Einheiten kontrolliert werden. Im therapeutischen Alltag erfolgt die Dosisfindung aber angepasst an Körpergewicht, Nierenfunktion und Differenzialindikation.

Das Antidot Protaminchlorid welches die Wirkung von unfraktioniertem Heparin aufhebt, besitzt bei niedermolekularem Heparin eine nur partielle Wirksamkeit.

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Promotionsschrift ist die Beschreibung und Analyse von gastrointestinalen Blutungen unter einer antithrombotischen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, Vitamin-K-Antagonisten und neuen oralen Antikoagulanzen im Patientenkollektiv der Havelland Kliniken, eines Krankenhauses der Regelversorgung unter anderem mit aktiver nichtinvasiver und interventioneller Kardiologie sowie interventioneller Elektrophysiologie und einer

Endoskopieabteilung. Detailliert betrachtet werden soll der Vergleich zwischen den Gruppen der antikoagulierten Patienten, der plättchenhemmend behandelten Patienten und solche mit einer Kombinationstherapie. Ein weiterer Schwerpunkt bildet die Identifikation von Prädiktoren eines schweren Verlaufes einer gastrointestinalen Blutung.

2 Material und Methodik

2.1 Patientenidentifikation

Aus allen, während des Zeitraums vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2017 an den Havelland Kliniken behandelten Patienten, wurden diejenigen identifiziert, die im genannten Zeitraum aufgrund eines Blutungsereignisses und/ oder aufgrund einer Blutungsanämie stationär behandelt werden mussten. Zusätzliches Filterkriterium war die Behandlung mit mindestens einem antithrombotischen Medikament zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Mithilfe des Krankenhausinformationssystems wurden die Kriterien zur Auswahl der Patienten aus Diagnosedaten, Notfallversorgungsprotokollen, Untersuchungsberichten, der Labordatenbank und aus stationären Entlassungsberichten erhoben. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Daten aus dem Klinikinformationssystem nicht einsehbar waren. Hierbei handelte es sich vornehmlich um psychiatrische Patienten. Die erhobenen Daten wurden tabellarisch pseudonymisiert mithilfe des Programms Excel für Microsoft 365 in einer Datenbank dokumentiert und strukturiert. Zur statistischen Analyse wurden sie nach IBM SPSS (statistical package for the social sciences) Version 25 transponiert. Für das Vorhaben lagen prinzipielle schriftliche Einwilligungen der Patienten zum Umgang mit ihren Daten vor. In schriftlich niedergelegter Absprache mit dem Vorsitzenden der Promotionskommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin konnte auf ein zusätzliches formales Ethikvotum verzichtet werden.

2.2 Erhobene Parameter

Neben demographischen Basisdaten (Alter, Geschlecht) wurden für die Patienten die Komorbidität (durchgemachter Myokardinfarkt, Atherosklerose, vorhandene Koronarstents, Vorhofflimmern, Zustand nach Pulmonalvenenisolation/ Katheterablation von Rhythmusstörungen, Lungenarterienembolie, tiefe Beinvenenthrombose, Schlaganfall, Herzklappenvitien \geq Grad II, vorhandener bioprothetischer oder mechanischer Herzklappenersatz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vorhofokkluder und Tumoren/ Metastasen) und die Art der antithrombotischen Medikation (Einfach oder Mehrfachtherapie) erfasst. Zeichen der

overten Blutung (Hämatemesis, Meläna, Hämatochezie) und das Vorhandensein oder Fehlen einer begleitenden Schmerzsymptomatik wurden ebenso dokumentiert. Qualitativ wurde anhand anamnestischer Daten (Aktivitätsverlust, allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust) dichotom beurteilt, ob ein Patient als gebrechlich (englisch: frail) einzustufen war oder nicht. Ein spezifisches geriatrisches Assessment wurde zur Beurteilung von „Frailty“ nicht benutzt.

Die akute Einschränkung des Gesundheitszustandes wurde – ebenfalls anhand von klinischem Eindruck und anamnestischen Angaben - dreistufig als gut, mäßig oder schlecht eingeschätzt.

Erhoben und analysiert wurden zudem die bei Aufnahme gemessenen Vitalwerte (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur) sowie die initialen laborchemischen Parameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Thromboplastinzeit, INR, PTT, GFR, Kreatinin, CRP, Natrium, Kalium, Thrombozyten, Leukozyten, sowie falls vorhanden Eisen, Ferritin, Transferrinsättigung, aus der Blutgasanalyse pH-Wert und aktueller Basenüberschuss).

Aus den erhobenen Daten wurde ein kombinierter Parameter zur Charakterisierung eines schwerwiegenden Blutungsverlaufes gebildet. Ein solcher wurde angenommen beim Versterben eines Patienten, bei Transfusionspflichtigkeit, bei Tachykardie (Herzfrequenz $>100/\text{min}$), Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg) oder einem Schockindex >1 . Der Schockindex ist definiert als Quotient aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck. Bei hämodynamischer Stabilität (in Abwesenheit einer pathologischen bradykarden Herzrhythmusstörung wie Sinusknotendysfunktion oder höhergradige AV-Blockierung) beträgt der Schockindex ≤ 1 .

Zusätzlich wurden während des stationären Aufenthaltes durchgeführte diagnostische Endoskopien und therapeutische Interventionen erfasst. Als endoskopische Untersuchungen wurden eine Ösophagogastroduodenoskopie, eine Koloskopie/ Ileokoloskopie und eine Kapselendoskopie gewertet und dokumentiert. Einzel- oder Doppelballonenteroskopien wurden während des Studienzeitraumes nicht an den Havelland Kliniken durchgeführt. Endoskopische Interventionen (Applikation von Hämoclips, Unterspritzung mit Adrenalin, Argon-Plasma-Koagulation, Ligatur, Sklerosierung und Umstechung) sowie chirurgische Eingriffe wurden ebenfalls erfasst.

Die abschnittsbezogene Zuordnung der Blutung erfolgte als obere oder untere gastrointestinale Blutung oder als unklar lokalisiert. Es wurde die der Blutung

zugrunde liegende Diagnose erfasst (z.B. erosive hämorrhagische Gastritis (basiert auf endoskopischen Zeichen und – falls vorhanden - in Kombination mit der histologischen Sicherung). Auch wurde dokumentiert, ob die die Erstdiagnose eines Malignoms vorlag.

Um eine vergleichende Darstellung der Patienten unter diversen Modalitäten der antithrombotischen Therapie zu ermöglichen, wurden alle Fälle zusätzlich den Variablen „nur oAK“ (ausschließliche Behandlung mit einem oralen Antikoagulans ohne Plättchenhemmung), „nur PH“ (ausschließliche Behandlung mit einem oder mehreren Plättchenhemmer(n) und „Kombinationstherapie“ (Kombination aus oraler Antikoagulation und Plättchenhemmer) zugeordnet.

2.3 Statistische Analyse

Alle Daten wurden pseudonymisiert in der Excel-Datenbank erfasst. Der Datensatz wurde nach Vervollständigung nach SPSS (Version 25) überführt und mithilfe dieses Programmes analysiert.

Nominal skalierte Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Häufigkeitsverteilungen nominaler Parameter wurden zwischen unabhängigen Teilstichproben mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Stetige Variablen wurden auf ihre Verteilung hin durch Betrachtung von Mittelwert und Median, Schiefe der Verteilung, anhand von Histogrammen und durch den Kolmogorov-Smirnov-Test für eine Stichprobe auf Normalverteilung untersucht. Abhängig von der Verteilung wurden zur Analyse parametrische (T-Test für unabhängige Stichproben) oder nichtparametrische Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) vorgesehen. Da nur vier von 26 stetigen Parametern eine klare Normalverteilung aufwiesen, wurden Gruppenvergleiche unabhängiger Teilstichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Bivariate Korrelationen zwischen stetigen Variablen wurden ebenfalls nichtparametrisch untersucht (Spearman-Rho).

Mittels logistischer Regressionsanalyse wurden Assoziationen von fallbezogenen Variablen mit einem schweren respektive nicht schweren Blutungsverlauf untersucht. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert < 0,05 angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv (Auswahl, Alter, Geschlechtsverteilung, Vitalwerte)

Im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2017 wurden insgesamt 24923 Patienten in den Medizinischen Kliniken der Havelland Kliniken behandelt. Von den insgesamt internistisch behandelten Patienten waren 12710 männlich (51,0%) und 12213 weiblich (49%). Das durchschnittliche Lebensalter dieser internistischen Krankenhauspatienten lag bei 67,5 Jahren. Männliche internistische Krankenhauspatienten waren durchschnittlich 66 Jahre alt, Patientinnen waren im Durchschnitt 69 Jahre alt. Aus diesen internistischen Krankenhauspatienten wurden n = 318 Patienten mit einseharen Befunden identifiziert, die anhand digitaler Filterung der Aufnahmediagnosen und nachfolgender individueller Plausibilitätsprüfung der Diagnosen aus den Verlaufsdocumenten während des Studienzeitraumes aufgrund einer overtren Blutung oder einer Blutungsanämie stationär behandelt wurden und bei Aufnahme mit mindestens einem antithrombotischen Medikament behandelt wurden. Die Studienkohorte umfasste demzufolge 1,3% der insgesamt im Studienzeitraum internistisch behandelten Patienten, entsprechend (bei gleichmäßig angenommener Verteilung) durchschnittlich 2 Patienten pro Woche.

Das mittlere Alter der Patienten der Studienkohorte (Median, 1.Quartil; 3.Quartil) betrug 78,0 (73; 83) Jahre. Somit waren die Studienpatienten im Mittel mehr als 10 Jahre älter als die Gesamtheit internistischer Krankenhauspatienten. Der jüngste Patient war 44 Jahre alt, der älteste 97 Jahre. Die Kohorte umfasste 163 Männer (51,3%) und 155 Frauen (48,7%) und reflektierte also bezüglich der Geschlechtsverteilung die Gesamtheit der gescreenten internistischen Krankenhauspatienten. Das durchschnittliche gemessene Körpergewicht lag bei 78,0 (71,0; 90,8) kg. Die erfasste Körpergröße lag bei 166,5 (160,0; 174,8) cm. Der erfasste mediane systolische Blutdruck lag bei 138 (119; 155) mmHg, der diastolische Blutdruck bei 77 (65; 83) mmHg. Die dokumentierte Herzfrequenz lag median bei 79 (68; 91) bpm.

3.2 Lokalisation der gastrointestinalen Blutung und Blutungszeichen sowie Schmerzen

Eine untere gastrointestinale Blutung hatten insgesamt 93 Patienten (29,1%), eine obere gastrointestinale Blutung wurde bei 142 Patienten diagnostiziert (44,6%). Ein Patient hatte sowohl eine obere als auch eine untere gastrointestinale Blutung. Bei 84 Patienten (26,3%) konnte eine Blutungsanämie in ihrer Verursachung nicht lokalisiert werden und das Niveau blieb unklar. Overt Blutungszeichen im Sinne von Hämatemesis hatten n = 38 (12%), Teerstuhl war bei n = 120 (38%) und Hämatochezie bei n = 104 (33%) vorhanden. Schmerzen in Verbindung mit der Blutung wurden von n = 67 (21%) berichtet. Overt Blutungszeichen und Schmerzen sind auch aus Abbildung 3 ersichtlich. Bei n = 66 (21%) handelte es sich bereits um eine Rezidivblutung.

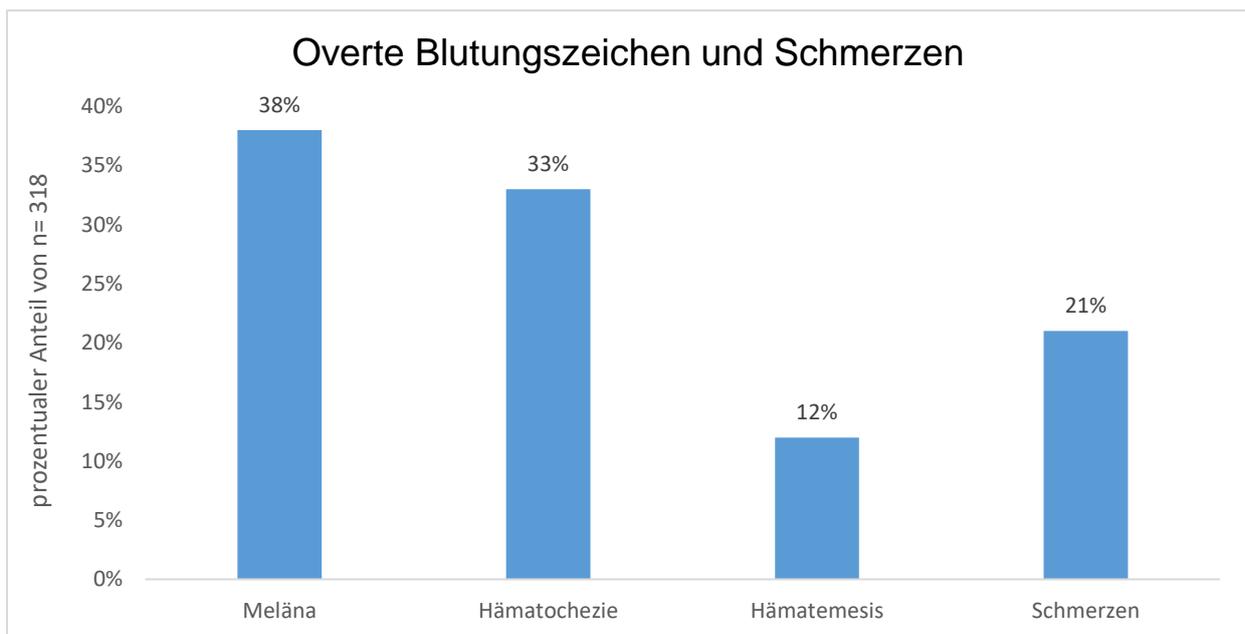


Abbildung 3. Overt Blutungszeichen und begleitende Schmerzen bei gastrointestinaler Blutung

3.3 Akuter Gesundheitszustand und Gebrechlichkeit („Frailty“)

Bei den meisten Patienten war der akute Gesundheitszustand mäßig (n = 175; 55%) oder stark (n = 134; 42%) eingeschränkt, während nur wenige Patienten unbeeinträchtigt waren (n = 7, 2%). Bei 2 Patienten konnte der akute Gesundheitszustand aus den vorhandenen Daten nicht sicher zugeordnet werden. Mehr als die Hälfte der Patienten (n = 198; 62%) wurden als gebrechlich eingestuft.

3.4 Endoskopische Diagnostik und Intervention

Bis auf 2 Patienten (1%) erhielten alle Patienten endoskopische Diagnostik. Eine (ausschließliche) Gastroskopie wurde bei n= 130 (41%) durchgeführt, eine (ausschließliche) Koloskopie bei 18%. Beide Untersuchungen erhielten n= 116 (37%). Darüber hinaus wurde bei n= 3 (1%) der Patienten eine Gastroskopie mit anschließender Kapselendoskopie, und bei n= 9 (3%) erfolgte eine Gastroskopie, Koloskopie und Kapselendoskopie. Bei n= 249 (78%) war während der Endoskopie keine Intervention nötig. Bei n= 26 (8%) wurden ein oder mehrere Hämoclips appliziert, eine Unterspritzung erfolgte bei n= 11 (4%). Bei n= 25 (8%) wurde eine Argon-Plasma-Koagulationstherapie durchgeführt. Eine (prophylaktische) Ligatur erhielten 1% und bei jeweils 0,3% der Patienten erfolgte eine Sklerosierung oder Umstechung. Bei insgesamt n= 6 (2%) der Patienten musste chirurgisch interveniert werden. Eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhielten n= 91 (29%). Die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind auch aus Abbildung 4 und Abbildung 5 ersichtlich.

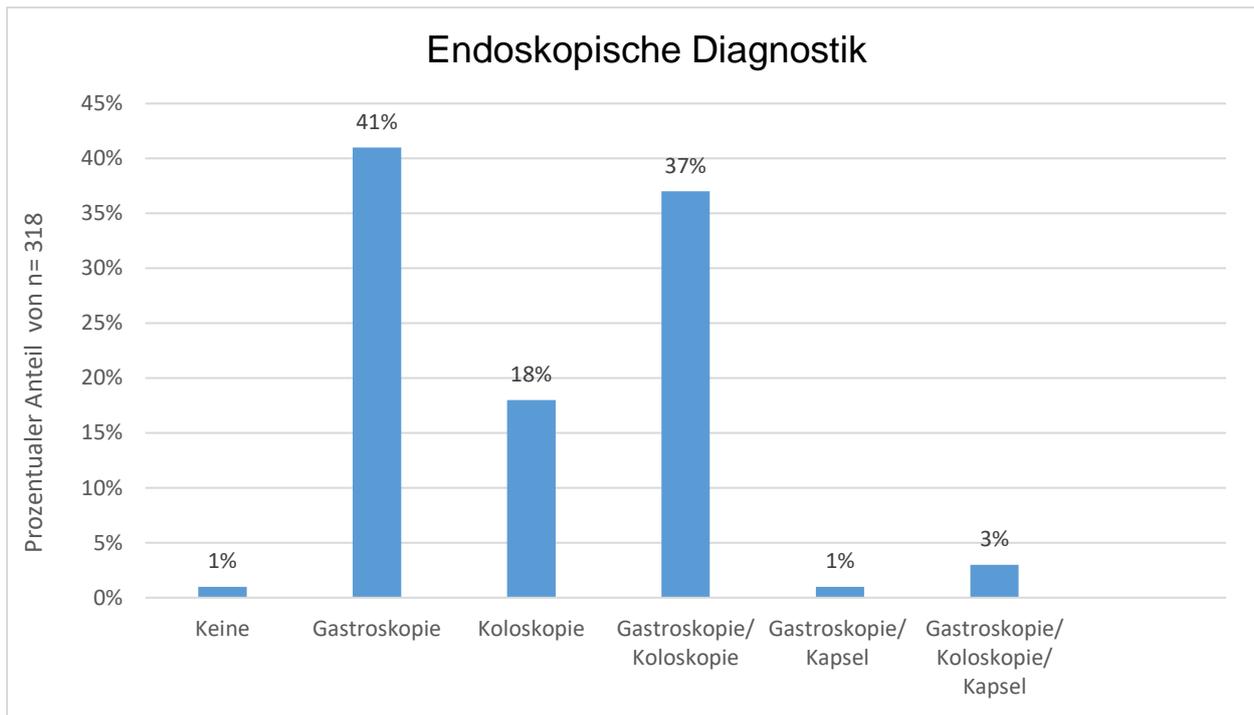


Abbildung 4: Diagnostische endoskopische Maßnahmen

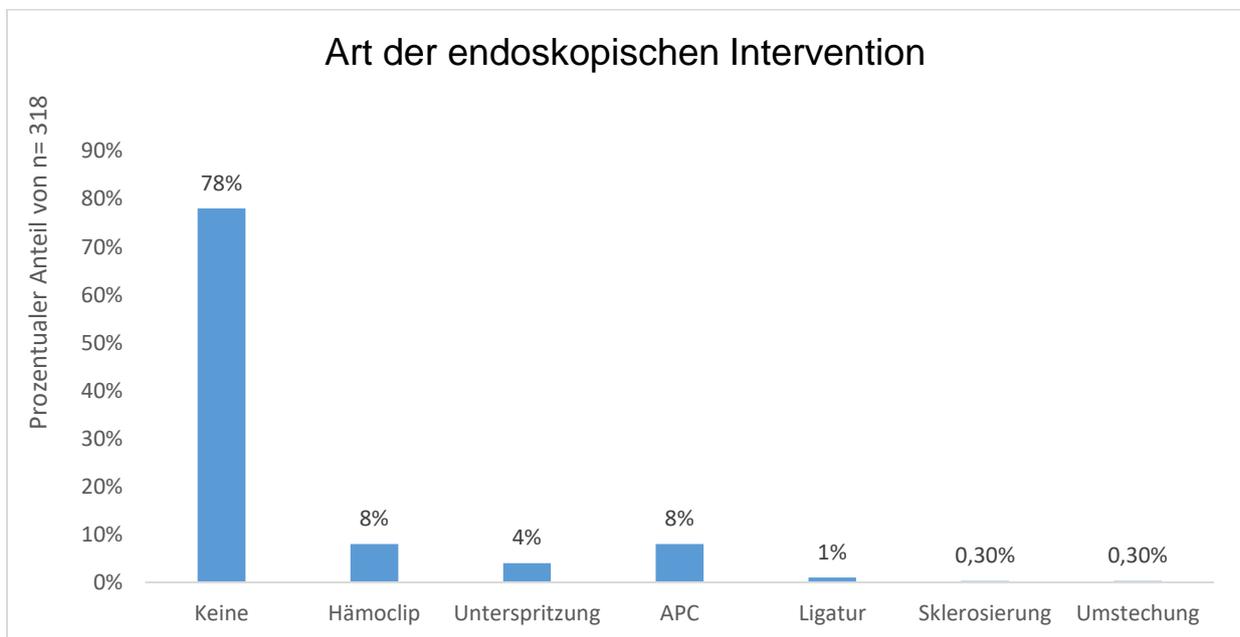


Abbildung 5: Art der endoskopischen Intervention

3.5 Vorerkrankungen

Über ein Drittel (n= 117; 37 %) waren von der Vordiagnose einer atherosklerotischen Manifestation betroffen. Eine periphere Verschlusskrankheit (pAVK) bestand bei n = 18 (6%) der Patienten. Insgesamt n = 94 (30%) hatten bereits in der Vergangenheit Koronarstents implantiert bekommen. Bei n = 26 (8%) war bereits ein durchgemachter Myokardinfarkt vorbeschrieben. Zu den häufigen Vorerkrankungen der untersuchten Kohorte zählte das Vorhofflimmern mit n = 196 (62%). Eine Pulmonalvenenisolation (PVI) oder Ablation erhalten zu haben gaben n = 8 (3%) der Patienten an. Lediglich einem Patienten (0,3 %) war zuvor bereits ein Vorhofokkluder implantiert. Als weitere Ko-Morbidität hatten n = 14 (4%) eine Lungenarterienembolie (LAE) in der Anamnese, bei n = 20 (6%) war eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) vorbeschrieben und n = 60 (19%) hatten schon einen Schlaganfall durchgemacht. Nur wenige Patienten n = 23 (7%) waren von einem relevanten Herzklappenvitium betroffen oder waren mit einer biologischen Herzklappenprothese (davon n= 2; 1% mit transfemoralem biologischem Aortenklappenersatz) voroperiert. Eine mechanische Herzklappe trugen n = 8 (3%). Bei einem 1 Patient (0,3%) war bereits ein gastrointestinales Malignom vorbeschrieben worden. Bei n= 43 (14%) weiteren Patienten war anamnestisch eine aktive Krebserkrankung oder eine kurierte Malignomerkrankung in anderen Bereichen des Körpers zu erheben. Metastasen (lokal oder fern) waren bei n = 4 (1%) beschrieben.

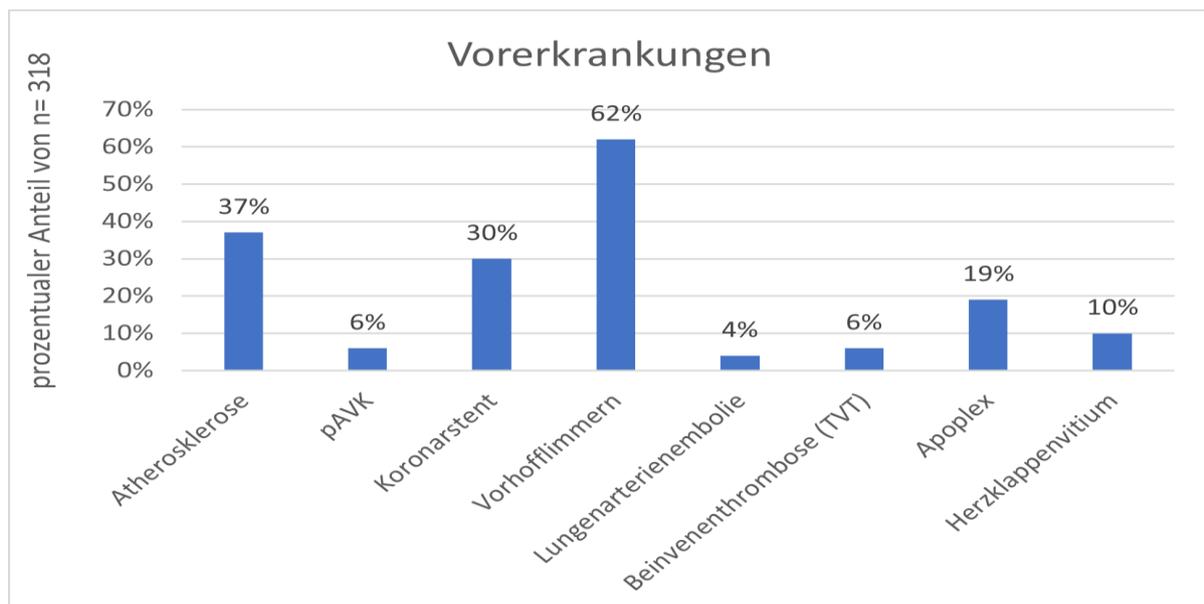


Abbildung 6: Relevante Vorerkrankungen

3.6 Medikation (ohne antithrombotische Therapie)

Bei n = 13 (4%) war ein nichtsteroidales Antirheumatikum verordnet, n= 198 (62%) waren mit einem Diuretikum vortherapiert, n= 240 (76%) waren mit einem Betarezeptorenblocker behandelt, n = 140 (44%) standen unter einem ACE-Hemmer und 103 (32%) erhielten einen Angiotensin-Rezeptorblocker. Seltener war die Vortherapie mit einem Aldosteron-Antagonisten (n= 23; 7%) und mit Digitalisglykosiden (n = 35; 11%).

3.7 Antithrombotische Therapie

Per definitionem waren alle Studienpatienten antithrombotisch therapiert. Einen Vitamin-K-Antagonisten erhielten n = 104 (33%). Mit einem neuen oralen Antikoagulans (NOAK) waren n = 92 (29%) vortherapiert. Hiervon war in absoluten Häufigkeiten (anteilig) bei n = 64 (70%) Rivaroxaban, bei n = 20 (22%) Apixaban, bei n = 8 (9%) Edoxaban und bei n = 2 (2%) Dabigatran verordnet. N = 155 (49%) waren mit mindestens einem Plättchenhemmer behandelt, alle plättchenhemmend behandelten Patienten erhielten ASS. Außerdem waren mit Clopidogrel n = 29 (9%), mit Ticagrelor n= 2 (1%), mit Prasugrel n = 4 (1%) behandelt. Eine duale Plättchenhemmung wurde bei n =29 (9%) eruiert. Eine Triple-Therapie mit dualer Plättchenhemmung und gleichzeitiger oraler Antikoagulation war bei n = 4 (1%) verordnet. Eine duale antithrombotische Therapie mit einem NOAK und einem Plättchenhemmer erhielten n = 63 (20%).

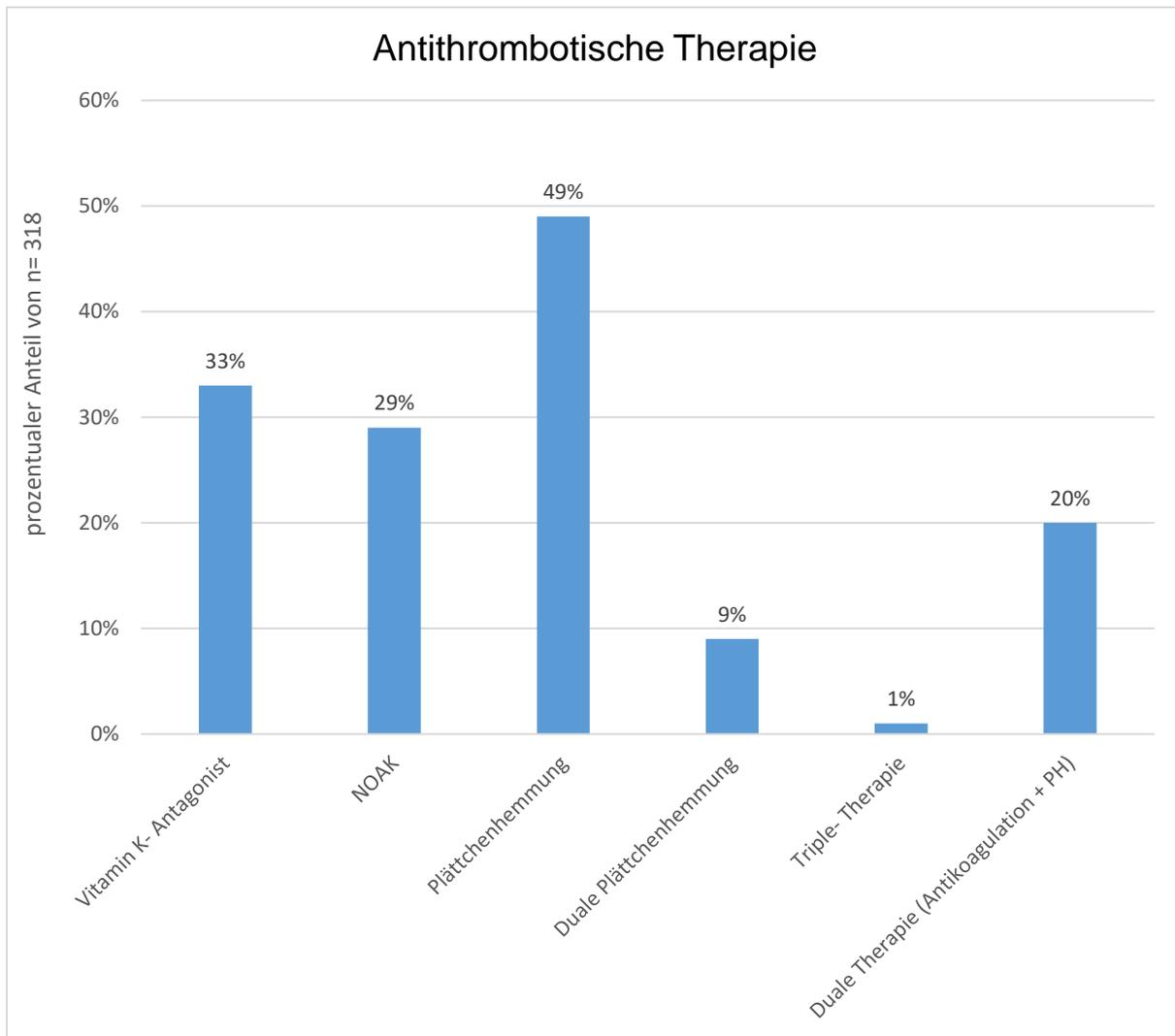


Abbildung 7: Antithrombotische Therapie

3.8 Vergleich von Patienten mit ausschließlicher Plättchenhemmung versus ausschließlicher oraler Antikoagulation oder antithrombotischer Kombinationstherapie (Basischarakteristika und Verlauf)

Die Indikationen zu einer antithrombotischen Therapie mit oralen Antikoagulanzen einerseits und Plättchenhemmung andererseits unterscheiden sich wie im Kapitel 1.2.2 beschrieben. Daher ist zu erwarten, dass sich die mit Plättchenhemmern behandelten Patienten in einigen Basischarakteristika von den Patienten unterscheiden, welche mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden. Tabelle 7 stellt die Patienten mit ausschließlicher Plättchenhemmung, ausschließlicher oraler

Antikoagulation und solchen mit einer Kombinationsbehandlung aus beiden Prinzipien univariat vergleichend dar.

Patienten unter einer oAK waren signifikant median 3 Jahre älter als solche unter ausschließlicher Plättchenhemmung. Auffällig waren eine signifikant etwas schlechtere Nierenfunktion und signifikant höhere Herzfrequenz. Zudem war die Anämie signifikant etwas stärker ausgeprägt. Patienten unter oAK waren signifikant häufiger gebrechlich, waren signifikant häufiger mit Diuretika therapiert und hatten weniger häufig einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten oder einen Koronarstent erhalten. Ebenso fiel auf, dass diese Patientenkohorte signifikant sehr viel häufiger von Vorhofflimmern betroffen war und ebenso häufiger eine vorangehende Beinvenenthrombose oder eine Lungenarterienembolie in der Anamnese aufwies. Die INR war therapiebedingt unter oAK signifikant höher. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich die Häufigkeit eines schweren Verlaufes der Blutung aber nicht signifikant verschieden. Die Patienten unter einer Kombinationstherapie wiesen in einzelnen Parametern Unterschiede gegenüber den Patientenkohorten mit einer reinen Plättchenhemmung oder oAK auf und waren bezüglich der Blutungslokalisation häufiger von einer oberen gastrointestinalen Blutung betroffen. Das zeigte sich signifikant gegenüber „nur Plättchenhemmung“, rein numerisch aber auch gegenüber ausschließlicher Antikoagulation). Die mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten waren jedoch nicht signifikant häufiger von einem schweren Blutungsverlauf betroffen. Nierenfunktion, Alter und Gebrechlichkeit wurden in die logistische Regressionsanalyse zur Identifikation von assoziierten Prädiktoren eines schweren klinischen Verlaufes nach gastrointestinaler Blutung integriert (siehe auch Kapitel 3.15)

Variable	nur PH (n = 118)	nur oAK (n = 163)	Kombination von PH und oAK (n = 37)	p-Werte
Alter (J)	76 (69,5;83)	79 (75;83)	78 (74;82)	†0,01 ‡n.s. #n.s.
Weibl. Geschlecht (%)	49,2	50,3	40,5	†n.s. ‡n.s. #n.s.

Obere/untere GIB (%)	38,1/35,6	44,8/28,2	64,9/16,2	†n.s. ‡0,048 #n.s.
Kreatinin (µmol/l)	112 (95;141)	134 (101;167)	104 (122;148)	†0,001 ‡n.s. #n.s.
GFR ml/min/1,73 m²)	53 (38;65)	44 (30;54)	47 (39;58)	†<0,001 ‡n.s. #n.s.
Syst. Blutdruck (mmHg)	144 (126;154)	135 (115;157)	130 (106;162)	†n.s. ‡n.s. #n.s.
Herzfrequenz 1/min	75 (66;89)	82 (70;92)	80 (74;93)	†0,012 ‡0,049 #n.s.
Hämoglobin (mmol/l)	7,0 (5,4;8,5)	6,5 (4,9;8,1)	6,5 (4,7;7,9)	†0,018 ‡n.s. #n.s.
Hämatokrit (%)	35 (27;42)	33 (24,40)	32 (23;40)	†0,018 ‡n.s. #n.s.
INR	0,95 (0,99;1,06)	2,31 (1,49;3,41)	2,7 (1,4;3,6)	†<0,001 ‡<0,001 #n.s.
Leukozyten (n/nl)	8,7 (6,9;10,9)	8,8 (6,5;11,3)	8,8 (7,2;10,5)	†n.s. ‡n.s. #n.s.
Thrombozyten (n/nl)	236 (192;296)	218 (169;272)	235 (192;303)	†n.s. ‡n.s. #n.s.
CRP (mg/l)	3,8 (2,0;15,5)	5,8 (2,0;20,6)	5,4 (2,2;12,0)	†n.s. ‡n.s. #n.s.
Frailty (%)	54,2	66,3	70,3	†0,041 ‡n.s. #n.s.
Betablocker (%)	68,6	76,7	91,9	†n.s. ‡0,005 #0,039
Diuretika (%)	47,5	69,3	78,4	†<0,001

				‡0,001 #n.s.
Myokardinfarkt (%)	8,5	4,3	13,5	†0,017 ‡n.s. #0,033
Koronarstent (%)	36,4	19,6	51,4	†0,002 ‡n.s. #<0,001
Schlaganfall (%)	23,7	13,5	27,0	†0,027 ‡n.s. #0,043
pAVK (%)	5,1	4,3	13,5	‡n.s. ‡n.s. #0,033
Venenthrombose (%)	2,5	9,2	5,4	†0,024 ‡n.s. #n.s.
Lungenembolie (%)	1,7	6,7	2,8	†0,047 ‡n.s. #n.s.
Vorhofflimmern (%)	18,6	88,3	81,1	†<0,001 ‡<0,001 #n.s.
Schwerer Verlauf (%)	35,5	46,6	48,6	‡n.s. ‡n.s. #n.s.
Tod (%)	0	1,2	0	‡n.s. ‡n.s. #n.s.

PH: Plättchenhemmung, oAK: orale Antikoagulation, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, GIB: gastrointestinale Blutung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, †: nur PH vs. nur oAK, ‡: nur PH vs. Kombinationstherapie; #: nur oAK vs. Kombinationstherapie

Tab. 7: Vergleich von Patienten unter ausschließlicher Plättchenhemmung, Patienten unter ausschließlicher oraler Antikoagulation und Kombinationstherapie aus Plättchenhemmung und Antikoagulation

3.9 Vergleich von Patienten unter oAK mit einem NOAK versus oAK mit einem VKA (Basischarakteristika und Verlauf)

VKA und NOAK wurden während des Studienzeitraumes bei einem ähnlichen Spektrum von Indikationen verordnet, welches insbesondere die Prophylaxe einer Thromboembolie bei Vorhofflimmern und nach Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie umfasste. Tabelle 8 stellt Basischarakteristika und Verlaufsparemeter unter der Therapie beider antikoagulatorischer Regime univariat vergleichend dar. Hinsichtlich der Indikation fand sich ein signifikanter Unterschied nur bezogen auf vorimplantierte mechanische Herzklappen. Der INR-Wert war unter VKA-Therapie signifikant höher als unter NOAK-Therapie. Numerisch war die Nierenfunktion bei VKA-Patienten etwas schlechter und die Anämie bei NOAK-Therapie etwas stärker ausgeprägt. Beide numerischen Differenzen erreichten aber nicht das Signifikanzniveau.

Die Lokalisation der Blutung unterschied sich nicht zwischen Patienten unter diesen beiden Therapieregimen der Antikoagulation. Es zeigte sich jedoch, dass ein schwerer Verlauf der gastrointestinalen Blutung signifikant und quantitativ deutlich häufiger mit einer NOAK-Behandlung assoziiert war.

Variable	NOAK (n = 92)	VKA (n = 108)	p-Werte
Alter (J)	79 (74;83)	79 (75;83)	n.s.
Weibl. Geschlecht (%)	51,0	46,3	n.s.
Obere/untere GIB (%)	48,1/25	48,9/25,9	n.s.
Kreatinin (µmol/l)	123 (106;159)	135 (99;169)	n.s.
GFR ml/min/1,73 m ²)	43 (31;55)	45 (29;56)	n.s.
Syst. Blutdruck (mmHg)	130 (111;153)	140 (115;160)	n.s.
Herzfrequenz 1/min	81 (71;95)	81 (70;90)	n.s.
Hämoglobin (mmol/l)	6,1 (4,6;8,1)	6,7 (5,1;8,0)	n.s.
Hämatokrit (%)	30 (23;40)	33 (25;40)	n.s.
INR	1,52 (1,18;2,04)	3,1 (2,4;4,5)	<0.001
Leukozyten (n/nl)	9,1 (6,4;11,3)	8,4 (6,6;10,9)	n.s.
Thrombozyten (n/nl)	223 (169;288)	219 (173;297)	n.s.
CRP (mg/l)	5,1 (2,0;13,5)	6,2 (2,0;22,6)	n.s.
Frailty (%)	67,4	66,7	n.s.

Betablocker (%)	77,2	81,5	n.s.
Diuretika (%)	69,6	72,2	n.s.
Myokardinfarkt (%)	8,7	3,7	n.s.
Koronarstent (%)	19,6	30,6	n.s.
Schlaganfall (%)	12,0	19,4	n.s.
pAVK (%)	5,4	6,5	n.s.
Venenthrombose (%)	9,8	7,4	n.s.
Lungenembolie (%)	6,5	5,6	n.s.
Vorhofflimmern (%)	84,8	88,9	n.s.
Mech. Klappenersatz (%)	0	7,4	0,024
Schwerer Verlauf (%)	63,5	34,1	<0,001
Tod (%)	1,1	0,9	n.s.

GFR: glomeruläre Filtrationsrate, GIB: gastrointestinale Blutung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, NOAK: neues orales Antikoagulans, VKA: Vitamin-K-Antagonist

Tabelle 8: Vergleichende Darstellung der Charakteristika von Patienten unter oraler Antikoagulation mit einem NOAK oder einem Vitamin-K-Antagonisten.

3.10 Vergleich von Patienten unter oAK mit verschiedenen NOAK (Basischarakteristika und Verlauf)

Die Darstellung des Vergleichs unterschiedlicher NOAKs ist nur zur Deskription vorgesehen und erlaubt angesichts des Studienaufbaus und der geringen Größe von Untergruppen der Subkohorten keine weiteren Schlussfolgerungen. Patienten unter Edoxaban (n = 8) und Dabigatran (n = 2) sind in der unten ersichtlichen tabellarischen Darstellung (Tabelle 9) nicht berücksichtigt. Diese beschränkt sich auf die Daten von Patienten unter Apixaban und Rivaroxaban. Numerisch waren Patienten unter Apixaban im Mittel etwas jünger und zu einem etwas höheren Prozentsatz männlichen Geschlechts. Sie weisen dennoch Hinweise auf höhere Komorbidität auf (numerisch höhere Kreatininwerte, eine höhere Anzahl mit durchgemachtem Myokardinfarkt und implantiertem Koronarstent und eine entsprechend numerisch höhere Rate an Ko-Therapie mit einem Plättchenhemmer). Signifikant verschieden waren (in geringem Ausmaß) die Leukozytenzahl und deutlich die bei Apixaban-Patienten median höhere Herzfrequenz sowie die

Häufigkeit eines schweren Verlaufes. Dieser blieb allerdings numerisch unter beiden dokumentierten NOAKs höher als unter Vitamin-K-Antagonisten.

Variable	Rivaroxaban (n = 63)	Apixaban (n = 20)	p-Werte
Alter (J)	80 (75;85)	77,5 (70;80)	0,089
Weibl. Geschlecht (%)	52,0	30	0,081
Obere/untere GIB (%)	45,0/25,0	50,8/34,9	n.s.
Kreatinin (µmol/l)	123 (104;153)	136,5 (107;183)	n.s.
Syst. Blutdruck (mmHg)	130 (116;155)	130 (110;160)	n.s.
Herzfrequenz 1/min	78 (68;91)	103 (74;114)	0,036
Hämoglobin (mmol/l)	6,1 (4,5;8,0)	6,2 (4,7;9,5)	n.s.
Hämatokrit (%)	30 (23;40)	32 (24;47)	n.s.
INR	1,61 (1,18;2,09)	1,36 (1,18;1,57)	0,131
Leukozyten (n/nl)	9,7 (7,2;12,4)	8,0 (5,9;19,2)	0,022
Thrombozyten (n/nl)	228 (185;297)	200 (158;265)	n.s.
CRP (mg/l)	5,1 (2,0;18,3)	8,8 (2,0;12,9)	n.s.
Frailty (%)	66,7	65,0	n.s.
Betablocker (%)	76,2	80,0	n.s.
Diuretika (%)	71,4	65,0	n.s.
Myokardinfarkt (%)	6,3	15,0	n.s.
Koronarstent (%)	17,5	30,0	n.s.
NOAK + PH (%)	15,9	30,0	0,163
Schlaganfall (%)	9,5	10,0	n.s.
pAVK (%)	4,8	10	n.s.
Venenthrombose (%)	11,1	5,0	n.s.
Lungenembolie (%)	6,3	5,0	n.s.
Vorhofflimmern (%)	84,1	85,0	n.s.
Mech. Klappenersatz (%)	0	0	n.s.
Schwerer Verlauf (%)	49	70	<0,014
Tod (%)	0,0	5,0	0,074

GIB: gastrointestinale Blutung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, NOAK: neues orales Antikoagulans, PH: Plättchenhemmung

Tabelle 9: Vergleich von Patienten unter oAK mit verschiedenen NOAK in Bezug auf Basischarakteristika und Verlauf

3.11 Geschlechtsbezogene Beschreibung der Studienkohorte

Die Frauen in der Studienkohorte waren mit 79 (75; 85) Jahren im Mittel um 2 Jahre älter ($p = 0,01$) als die eingeschlossenen Männer, deren Alter 77 (71; 81) Jahre betrug. Frauen waren signifikant ($p < 0,001$) kleiner (Körpergröße 160 (158; 165) cm) und leichter ($p = 0,029$) (Körpergewicht 75 (68; 86) kg) als Männer (Körpergröße 175 (171; 179) cm, Körpergewicht 83 (77; 97) kg). Sie hatten niedrigere Kreatininserumkonzentrationen (Frauen 112 (95; 155) $\mu\text{mol/l}$, Männer 126 (102; 157) $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,035$, aber dennoch aufgrund des Bezuges auf die Körperoberfläche eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate (GFR bei Frauen 43 (30; 54) ml/min/1,73m^2 , GFR bei Männern 52 (39; 66) ml/min/1,73m^2 , $p < 0,001$). Somit hatten sie trotz der niedrigeren Kreatininwerte eine signifikant schlechtere Nierenfunktion.

In der Tendenz berichteten Frauen häufiger Schmerzen ($p = 0,054$), sie waren zu einem größeren Anteil akut in schlechterem Gesamtzustand (Frauen: $n = 76$, 49%, Männer $n = 58$, 36%, $p = 0,006$) und waren in größerer Zahl gebrechlich (Frauen: $n = 111$, 72%, Männer $n = 87$, 53%, $p = 0,001$). Frauen waren mehr Diuretika verordnet (Frauen: $n = 107$, 69%, Männer $n = 91$, 56%, $p = 0,015$), sowie auch mehr Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (ACE-Hemmer: Frauen $n = 59$, 39%, Männer $n = 81$, 50%, $p = 0,037$; Sartane: Frauen $n = 60$, 39%, Männer $n = 43$, 26%, $p = 0,019$). Dagegen unterschieden sich weder die antithrombotische Medikation noch der Anteil von Patienten mit einem schwereren Verlauf (Frauen $n = 60$, 43%, Männer $n = 66$, 43%, $p = 0,919$).

3.12 Laborparameter

Die Laborparameter waren in ihrer Mehrzahl nicht sicher normalverteilt und werden daher als Mediane mit 1. Quartil und 3. Quartil dargestellt. Folgende Werte wurden bei den Studienpatienten für die initial erhobenen Laborparameter gefunden: Hämoglobin: 6,7 (5,0; 8,1) mmol/l , Hämatokrit: 0,33 (0,25; 0,41), Kreatinin: 120 (97; 156) $\mu\text{mol/l}$, glomeruläre Filtrationsrate: 47 (34; 58) ml/min/1,73m^2 , C-reaktives Protein: 5 (2; 19) mg/l , Thromboplastinzeit: 61 (26; 100) %, partielle Thromboplastinzeit: 31 (26; 36) s, Kalium: 4,3 (4,0; 4,7) mmol/l , Natrium: 137 (135;

140) mmol/l, Leukozyten: 8700 (6700; 11000)/ μ l, Thrombozyten: 223000 (178000; 295000)/ μ l.

Die Laborparameter sind der Übersicht halber nochmals in Tabelle 9 dargestellt.

Laborparameter	Median	1.Quartil; 3.Quartil
Hämoglobin in mmol/l	6,7	5,0; 8,1
Hämatokrit	0,33	0,25; 0,41
Kreatinin in μ mol/l	120	97; 156
GFR in ml/min/1,73m ²	47	34; 58
CRP in mg/l	5	2; 19
Thromboplastinzeit in %	61	26; 100
Partielle Thromboplastinzeit in s	31	26; 36
Kalium in mmol/l	4,3	4,0; 4,7
Natrium in mmol/l	137	135; 140
Leukozyten / μ l	8700	6700; 11000
Thrombozyten/ μ l	223000	178000; 295000

Tabelle 10: Laborparameter bei Aufnahme

3.13 Erstdiagnose von Malignomen

Die Erstdiagnose eines Malignoms im Gastrointestinaltrakt wurde bei 8 (2,5%) der Patienten gestellt. Ein Patient (0,3 %) bekam die Diagnose eines Tumors, nicht im gastrointestinalen Trakt lokalisiert, gestellt.

3.14 Häufigkeit eines schweren Verlaufes und univariat assoziierte Parameter

Bei n = 126 (42,9%) der Studienkohorte wurde anhand des Versterbens (n = 2) eines Patienten, der Transfusionsbedürftigkeit (n = 90) und/oder erfüllten hämodynamischen Kriterien (Tachykardie, Hypotonie, Schockindex >1: n = 68) ein schwerer Verlauf der gastrointestinalen Blutung festgestellt. Teilweise waren mehrere

Kriterien erfüllt. Aufgrund teils fehlender Daten ließen sich 24 Patienten nicht sicher einordnen und wurden daher für die folgende Analyse nicht berücksichtigt.

Patienten mit einem schweren Blutungsverlauf unterschieden sich von denen mit nicht schwerem Verlauf in der univariaten Analyse durch eine höhere Herzfrequenz (schwerer Verlauf: 90 (78; 106)bpm, nicht schwerer Verlauf (74 (66; 83)bpm, $p < 0,001$), einen niedrigeren systolischen Blutdruck (schwerer Verlauf: 129 (110; 145)mmHg, nicht schwerer Verlauf: 146 (130; 162)mmHg, $p < 0,001$), einen niedrigeren Hämoglobinwert (schwerer Verlauf: 4,9, (4,1; 6,9)mmol/l, nicht schwerer Verlauf: 7,4 (6,3; 8,5)mmol/l, $p < 0,001$) und Hämatokrit (schwerer Verlauf: 0,24 (0,21; 0,35), nicht schwerer Verlauf: 0,37 (0,31; 0,43), $p < 0,001$), eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate (schwerer Verlauf: 39 (28; 55)ml/min/1,73m², nicht schwerer Verlauf: 49 (41; 59) ml/min/1,73m², $p < 0,001$), eine höhere Kreatininserumkonzentration (schwerer Verlauf: 137 (107; 191) μ mol/l, nicht schwerer Verlauf: 114 (96; 141) μ mol/l, $p < 0,001$), eine höhere Leukozytenzahl (schwerer Verlauf: 9600 (7100; 12100)/ μ l, nicht schwerer Verlauf: 8400 (6600; 10700)/ μ l, $p = 0,024$) und einen niedrigeren Basenüberschuss in der Blutgasanalyse (schwerer Verlauf: -3,85 (-5,4; -0,20) mmol/l, nicht schwerer Verlauf: -1,75 (-2,7; +0,05) mmol/l, $p = 0,042$). Patienten mit schwerem Verlauf waren in größerer Zahl gebrechlich (schwerer Verlauf: n = 90 (71%), nicht schwerer Verlauf: n = 94 (56%), $p = 0,007$) und akut in ihrem Gesundheitszustand schwer eingeschränkt (schwerer Verlauf: n = 72 (57%), nicht schwerer Verlauf: n = 55 (33%), $p < 0,001$). Sie hatten häufiger ein Vorhofflimmern als Basis der antithrombotischen Therapie (schwerer Verlauf: n = 90 (71%); nicht schwerer Verlauf n = 93 (55%), $p = 0,005$), wiesen weniger häufig eine perianale Blutung (schwerer Verlauf: n = 28 (22%), nicht schwerer Verlauf: n = 61 (36%), $p = 0,010$) und tendenziell häufiger Teerstuhl auf (schwerer Verlauf: n = 57 (45%), nicht schwerer Verlauf: n = 59 (35%), $p = 0,092$). Hingegen unterschied sich die Häufigkeit der Hämatemesis nicht (schwerer Verlauf: n = 18 (14%), nicht schwerer Verlauf: n = 19 (11%), $p = 0,446$). In der Tendenz hatten Patienten mit schwerem Verlauf weniger häufig mit der Blutung assoziierte Schmerzen (schwerer Verlauf: n = 19 (15%), nicht schwerer Verlauf: n = 41 (24%), $p = 0,058$). Dagegen waren Geschlecht Körpermaße, Gerinnungswerte, CRP, Elektrolyte, Thrombozytenzahl, Eisen, Ferritin und der pH-Wert des Blutes nicht verschieden.

3.15 Schwerer Verlauf und antithrombotische Therapie: univariate Assoziationen

Patienten mit schwerem Verlauf der gastrointestinalen Blutung waren in signifikant höherer Zahl mit einem NOAK therapiert (schwerer Verlauf: n = 52 (41%), übrige Patienten: n = 30 (18%), $p < 0,001$) und vergleichsweise seltener mit einem Vitamin-K-Antagonisten (schwerer Verlauf: n = 34 (27%), übrige Patienten: n = 64 (38%), $p = 0,046$), obwohl in der Gesamtkohorte der Studie beide Medikamentengruppen ähnlich häufig verordnet waren. Die duale Thrombozytenaggregationshemmung unterschied sich in ihrer Häufigkeit nicht bei Patienten mit schwerem Verlauf (n = 9 (7%) versus die übrige Kohorte (n = 17 (10%), $p = 0,374$). Bezüglich der Plättchenhemmertherapie und dualen antithrombotischen Regimes ergab sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen Patienten mit schwerem Blutungsverlauf und der übrigen Kohorte.

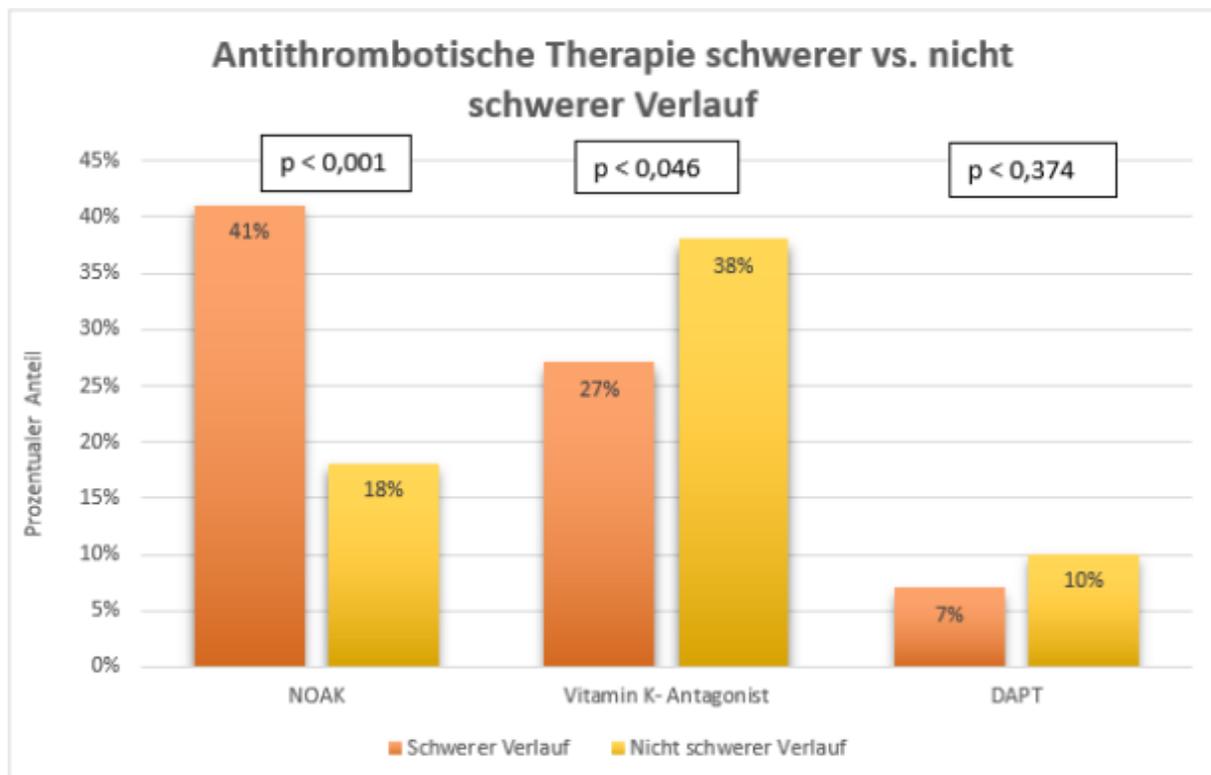


Abbildung 8: Schwerer Verlauf und antithrombotische Medikation

3.16 Logistische Regressionsanalyse zur Identifikation von Assoziationen eines schweren Verlaufes

Die Assoziation des Auftretens eines schweren Verlaufes mit Patienteneigenschaften und Merkmalen der antithrombotischen Vortherapie wurde mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variablen „schwerer Verlauf“ evaluiert. Im Modell enthalten waren neben der Konstanten die Variablen Alter, Gebrechlichkeit (Frailty), glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Therapie mit einem NOAK, Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten und duale antithrombozytäre Therapie. Der Omnibus-Test verwies durch seine Signifikanz auf einen Zugewinn an Information durch das Modell. Im Ergebnis war ein schwerer Verlauf der gastrointestinalen Blutung signifikant stark positiv mit Gebrechlichkeit ($p = 0,019$, Regressionskoeffizient 2,161) und mit dem Einsatz eines NOAKs ($p = 0,001$, Regressionskoeffizient 2,839) assoziiert, während sich eine inverse Assoziation mit der GFR ($p = 0,003$, Regressionskoeffizient 0,978) ergab. Der Einsatz eines Vitamin-K-Antagonisten ($p = 0,661$) und die duale Plättchenhemmertherapie ($p = 0,950$) und das Alter ($p = 0,068$) waren nicht signifikant assoziiert. Das Regressionsmodell ist aus Abbildung 9 ersichtlich.

Omnibus Tests of Model Coefficients				
		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	34,629	6	,000
	Block	34,629	6	,000
	Model	34,629	6	,000

Variables in the Equation							
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	Alter	-,033	,018	3,330	1	,068	,967
	Frailty(1)	,771	,328	5,535	1	,019	2,161
	GFR	-,022	,008	8,643	1	,003	,978
	NOAK(1)	1,043	,322	10,533	1	,001	2,839
	Vit.K-Antagonist(1)	-,136	,310	,193	1	,661	,873
	DAPT(1)	-,030	,474	,004	1	,950	,971
	Constant	2,600	1,515	2,943	1	,086	13,464

a. Variable(s) entered on step 1: Alter, Frailty, GFR, NOAK, Vit.K-Antagonist, DAPT.

Abbildung 9: Ergebnis der logistischen Regression eines schweren Verlaufes auf Patienteneigenschaften und Vortherapie

4 Diskussion

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel unternommen, in einer retrospektiven Datenanalyse die Patienten zu charakterisieren, die innerhalb von drei Jahren in den Medizinischen Kliniken der Havelland Kliniken als Krankenhaus der Regelversorgung aufgrund einer gastrointestinalen Blutung oder einer Blutungsanämie bei gleichzeitig verordneter Gabe einer antithrombotischen Medikation behandelt wurden. Hierbei wurden zusätzlich Faktoren evaluiert, die mit einem schwerwiegenden Verlauf einer gastrointestinalen Blutung assoziiert waren. Als bedeutsame Befunde der Arbeit lassen sich beschreiben, dass die Patienten mit gastrointestinaler Blutung im Vergleich zur Gesamtheit internistischer Patienten um mehr als ein Jahrzehnt älter waren und in hohem Maße von Atherosklerosemanifestationen und Vorhofflimmern betroffen waren. Die Patienten wurden zu mehr als der Hälfte als gebrechlich eingestuft und waren bei Aufnahme überwiegend erheblich akut beeinträchtigt. Klinisch schwer verlaufende Blutungen waren in der logistischen Regressionsanalyse mit eingeschränkter Nierenfunktion, vorbestehender Gebrechlichkeit und der Therapie mit einem Medikament aus der Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) signifikant assoziiert, während eine solche Assoziation mit der Therapie von Vitamin-K-Antagonisten oder Plättchenhemmern nicht nachweisbar war.

Im Folgenden werden die Befunde im Einzelnen diskutiert.

4.1 Charakteristika der Studienkohorte

Die in diese Untersuchung eingeschlossene Kohorte machte 1,3% der insgesamt während des Studienzeitraumes internistisch stationär behandelten Patienten aus. Dieser Anteil mag zunächst niedrig erscheinen, aber es lässt sich doch ableiten, dass die hier näher betrachteten Patienten in relevanter Zahl stationär behandelt werden müssen und angesichts der umfangreichen erforderlichen Diagnostik und Therapie erhebliche Ressourcen binden. Nach dieser Analyse müssen wöchentlich an den Havelland Kliniken durchschnittlich etwa zwei Patienten mit gastrointestinaler Blutung unter antithrombotischer Therapie behandelt werden. Das damit verbundene therapeutische Dilemma ist also im Alltag ständig präsent und relevant. Die

betroffenen Patienten waren im Mittel hoch betagt. Sie waren mehr als zehn Jahre älter im Vergleich zur Gesamtzahl der internistisch stationär Behandelten. Mit einem mittleren Alter von 78 Jahren waren die hier beschriebenen Patienten auch beträchtlich älter im Vergleich zu denjenigen, die in den groß angelegten Phase-III-Studien zum Vergleich von NOAKs und Vitamin-K-Antagonisten untersucht worden sind. In der Metaanalyse (Ruff et al., LANCET 2014) der Studien Re-LY (Camm, 2009), ROCKET-AF (van Diepen et al., 2013), ARISTOTLE (Granger et al., 2011) und ENGAGE AF TIMI 48 (Giugliano et al., 2013a) wird das mittlere Alter der dort untersuchten Patienten mit 71,5 Jahren angegeben, und nur 38% waren über 75 Jahre alt. Es ist also gut möglich, dass das in der vorliegenden Studie untersuchte Kollektiv bezüglich seines Blutungsrisikos in der Phase-III-Evaluation nicht vollständig abgebildet war und es ist nicht sicher, dass die Ergebnisse der großen randomisierten Studien sich in jedem Fall auf die immer zahlreicher werdenden hochbetagten Patienten, bezüglich des Blutungsrisikos übertragen lassen. Aufgrund der durch die demographische Entwicklung zunehmenden Bedeutung der im Alter weit fortgeschrittenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, aber auch mit atherosklerotischen Manifestationen ist unseres Erachtens die dezidierte spezifische prospektiv vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Konzepte der antithrombotischen Therapie gerade bei sehr betagten Patienten sinnvoll und nötig, zumal NOAKs aufgrund der erleichterten Handhabbarkeit gerade bei sehr alten Patienten gern eingesetzt werden (Duru, 2021). Verschiedene Beobachtungsstudien (Tsai, 2021),(Kwon, 2020) unterstützen angesichts der hohen Effektivität zur Prävention von Thromboembolien und der im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten geringeren Rate an zerebralen Blutungen eher den Einsatz von NOAKs auch bei hochbetagten Patienten. Randomisierte Vergleichsdaten hierzu liegen allerdings nicht vor.

Ähnlich wie das Patientenalter ist an dieser Stelle die Nierenfunktion zu betrachten. In der oben genannten Metaanalyse der großen NOAK-Studien (Ruff et al.) im Vergleich zu Warfarin war die glomeruläre Filtrationsrate nur bei 19% der Patienten kleiner als $50 \text{ ml/min/1,73m}^2$, während in der vorliegenden Studie bereits der Median als geometrisches Mittel bei $47 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lag, also 50% der Patienten eine GFR unter $47 \text{ ml/min/1,73m}^2$ aufwiesen. Angesichts der partiell nierenabhängigen Pharmakokinetik der NOAKs ergibt sich hier auch eine mögliche pathophysiologische

Erklärung, über welchen Mechanismus das Blutungsrisiko der Hochbetagten höher sein könnte als in den für die Substanzzulassung untersuchten Studienkollektiven. Bezüglich der Verteilung der Geschlechter überwogen in der vorliegenden Studie leicht die Männer mit 51,3%. Dies bildete die Geschlechtsverteilung der allgemein internistisch stationär Behandelten ab, aber im Vergleich zu den NOAK-Zulassungsstudien war der Anteil des weiblichen Geschlechts höher. Dieser betrug in den großen NOAK-Studien um 37%, während er in der vorliegenden Studie und auch bei den allgemeinen internistisch stationär behandelten Patienten um 49% lag. Es ist bekannt, dass für Thromboembolien gerade im fortgeschrittenen Lebensalter Frauen ein höheres Risiko aufweisen als Männer, wie dies auch im CHA₂DS₂-VASc-Score abgebildet ist (Kirchhof, 2016). Der HAS-BLED-Score enthält allerdings nicht das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für Blutungsereignisse, Auch in der vorliegenden Studie war das weibliche Geschlecht nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine schwer verlaufende gastrointestinale Blutung assoziiert. Wichtig ist zu betonen, dass die vorliegende Studie keine verlässliche Aussage über das vergleichende Gesamtrisiko zwischen NOAKs und Vitamin-K-Antagonisten machen kann, da spezifisch gastrointestinale Blutungsereignisse und nicht zerebrale Blutungen oder Schlaganfälle und periphere Thromboembolien im Fokus der Arbeit standen.

4.2 Zeichen und Symptome bei gastrointestinaler Blutung

Ein Ergebnis der vorliegenden Analyse ist die Beobachtung, dass in nach Häufigkeit absteigender Reihenfolge Teerstuhl, Hämatochezie und Hämatemesis als overte Blutungszeichen unter antithrombotischer Therapie auftreten. Allerdings kann eine gastrointestinale Blutung auch ausgesprochen oligosymptomatisch sein. Insbesondere trat nur bei einem Fünftel der betroffenen Patienten eine begleitende Schmerzsymptomatik auf. Gerade Patienten mit einer gravierenden Blutung berichteten sogar dem Trend nach weniger häufig eine Schmerzsymptomatik. Hier ist anzumerken, dass der Gebrauch von nichtsteriodalen Antirheumatika eine Schmerzsymptomatik maskieren kann. Von den overten Blutungszeichen war in der Tendenz der Teerstuhl mit schweren Blutungsverläufen assoziiert, während das Auftreten einer perianalen Blutung mit einem nicht schweren Blutungsverlauf

signifikant assoziiert war. Diese Befunde erklären sich dadurch, dass Teerstuhl im Rahmen der Darmpassage größerer Blutvolumina auftritt, während ein perianaler Blutabgang zwar auch mit einer perakuten oberen gastrointestinalen Blutung oder einer schwerwiegenden Divertikelblutung assoziiert sein kann, aber doch meist eher auf Hämorrhoiden oder einer Proktitis beruht. Auch Blutungen aus einem Darmtumor können zu perianalem Blutabgang führen und sind dann Zeichen einer schwerwiegenden Erkrankung, führen aber doch nur selten zu voluminösem Blutverlust. Die Häufigkeit der Blutungszeichen war nicht mit unterschiedlicher antithrombotischer Vortherapie assoziiert.

4.3 Diskussion der Ko-Morbiditäten und Begleitmedikation

Das untersuchte Patientenkollektiv hatte als Basis der antithrombotischen Therapie zu einem großen Teil die Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern (über 60%) und atherosklerotische Manifestationen (mehr als ein Drittel). Zehn Prozent waren von einer Herzklappenerkrankung betroffen, allerdings war nur bei einem sehr geringen Teil (3%) eine mechanische Klappenprothese implantiert. Eher selten lag der Antikoagulation eine durchgemachte Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie zugrunde. Diese Verteilung der Komorbidität entspricht dem Muster, das aus ähnlichen vorpublizierten Arbeiten ersichtlich ist (Choe, 2021).

Entsprechend der Erwartung verwies auch die umfangreiche Begleitmedikation mit Betarezeptorenblockern, Diuretika, ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern auf Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie als wichtige Begleiterkrankungen.

Bedeutsam ist der Befund, dass bereits im Mittel die glomeruläre Filtrationsrate bei den in dieser Studie untersuchten Patienten mit gastrointestinaler Blutung und antithrombotischer Medikation erniedrigt war. Der Median der GFR von 47 ml/min/1,73m² entspricht bereits dem Stadium 3Ga der chronischen Niereninsuffizienz nach der Klassifikation der Initiative Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Die Niereninsuffizienz wird in der Regel als starker Prädiktor einer ungünstigen klinischen Prognose gefunden (Chantrarat, 2021), (Wyld, 2021), (Schlieper, 2021) und ist auch als blutungsgefährdender Parameter Teil des HAS-BLED- Risikoscores (Alban, 2017). Auch in der vorliegenden Studie war die erniedrigte GFR univariat und im logistischen Regressionsmodell mit einem

gravierenderen Verlauf einer gastrointestinalen Blutung signifikant assoziiert. Denkbar ist neben komplexen indirekten Effekten der Niereninsuffizienz, dass die für unterschiedliche NOAKs unterschiedlich ausgeprägte, aber für alle Substanzen relevante renale Elimination (Apixaban ~27%, Rivaroxaban ~35%, Edoxaban ~50% und der direkte Thrombininhibitor Dabigatran mit ~80%) eine Kumulation der Antikoagulanzen mit schwer antizipierbarer Überantikoagulation verursachen kann und so das Blutungsrisiko erhöht.

Als limitierender Faktor sollte in der vorliegenden Arbeit die Ko-Medikation mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) diskutiert werden. Bezüglich eines PPI in der Begleitmedikation der Patientenkohorte lagen nur unzureichende Information vor, sodass diese Variable in die Berechnungen nicht mit einfließen konnte. Es wird die begleitende Gabe eines Protonenpumpeninhibitors bei Einsatz einer antithrombotischen Medikation empfohlen, um das gastrointestinale Blutungsrisiko (vor allem der oberen gastrointestinalen Blutung) zu senken (Lanas Á, 2015). Somit besteht die Notwendigkeit, Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen vorliegt, einen Magenschutz in Form von PPIs anzubieten.

Inwiefern sich die Inzidenz von gastrointestinalen Blutungsereignissen unter unterschiedlichen Modi einer antithrombotischen Therapie in Kombination mit einem PPI verhält, ließe sich nur in einem prospektiv vergleichenden Studiendesign ermitteln.

4.4 Antithrombotische Medikation

Aufgrund der günstigen Ergebnisse der randomisierten Evaluation der verschiedenen zur Gruppe der NOAKs zu zählenden Substanzen Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban im Hinblick auf die Vermeidung von Thromboembolien und Hirnblutungen (Ruff et al.) werden in aktuellen Leitlinien (ESC-Guidelines Vorhofflimmern) siehe (Hindricks et al., 2020), (AkdÄ, 2019) die neuen oralen Antikoagulanzen den früher verwendeten Vitamin-K-Antagonisten vorgezogen. Während des Studienzeitraumes dieser Untersuchung, war dennoch die Rate der Patienten, die mit Phenprocoumon behandelt wurden, noch dem Prozentsatz der mit NOAKs behandelten Patienten vergleichbar. Zusätzlich erfolgte in unterschiedlicher Weise nicht selten eine Co-Therapie mit unterschiedlichen Substanzen. Nach

koronarer Stentimplantation und nach transfemoraler Implantation einer Aortenklappenprothese ist duale Plättchenhemmung und je nach Abwägung von Thrombose- und Blutungsrisiko die Behandlung mit Zweifach- oder Dreifachkombinationen zumindest zeitweilig indiziert. Je nach Akuität eines Koronarsyndroms werden unterschiedliche Plättchenhemmstoffe (Clopidogrel versus Ticagrelor oder Prasugrel) verwendet (Knuuti et al., 2019), (Collet et al., 2020). Entsprechend heterogen stellte sich die Verteilung der Kombinationen antithrombotischer Substanzen auch in der vorliegenden Studie dar. Die Evaluation einzelner Wirkstoffkombinationen innerhalb einer Wirkstoff-Familie war weder für NOAKs noch für Plättchenhemmer angesichts der limitierten jeweiligen Fallzahlen sinnvoll. Jeweils zu einem knappen Drittel waren die Patienten mit Phenprocoumon oder NOAKs vortherapiert. Die Hälfte der Patienten erhielt einen Plättchenhemmer. Bei 9% erfolgte duale Plättchenhemmung und bei einem Prozent war diese noch mit einem oralen Antikoagulans kombiniert zur „Triple-Therapie“. Eine duale Behandlung mit Plättchenhemmer (hier in der Regel Clopidogrel) und einem NOAK, wie sie in aktuellen Leitlinien nach koronarer Stentimplantation und erhöhtem Blutungsrisiko als temporäre Medikation empfohlen wird, erfolgte bei 20% der Patienten.

4.5 Unterschiede je nach antithrombotischer Therapie

Bezüglich der Indikationsstellung waren, entsprechend der Erwartung, Patienten unter Therapie mit einem oder mehreren Plättchenhemmern häufiger von Manifestationen der Atherosklerose betroffen, während diejenigen unter einer oralen Antikoagulation häufiger insbesondere von Vorhofflimmern, aber auch von venösen Thrombosen und Lungenarterienembolien betroffen waren. Entsprechend der bekannten Altersabhängigkeit des Vorhofflimmerns waren Patienten unter oraler Antikoagulation signifikant im Mittel um drei Jahre älter als solche unter Plättchenhemmung. Ebenfalls passend zur Altersverteilung wiesen sie eine signifikant etwas schlechtere Nierenfunktion auf und waren in größerer Häufigkeit gebrechlich. Die Anämie war unter oraler Antikoagulation stärker ausgeprägt und die Herzfrequenz war signifikant um 9% höher als bei Patienten unter Plättchenhemmung. Dennoch war ein schwerer Verlauf der Blutung unter Antikoagulation zwar numerisch, aber nicht signifikant häufiger als unter plättchenhemmender Therapie. Daher wurden Frailty, Alter und Nierenfunktion zur

weiteren Aufklärung eines schweren klinischen Blutungsverlaufes in die logistische Regressionsanalyse aufgenommen.

Bezüglich des Spektrums der Indikation zeigte sich beim Vergleich der Patienten unter NOAK-Therapie mit denen unter VKA, neben dem erwarteten Einsatz von VKA bei allen Patienten mit mechanischen Herzklappenprothesen, kein entscheidender Unterschied. Ebenso fanden sich keine Hinweise auf differente Komorbidität. Unter einer NOAK-Behandlung war die INR signifikant weniger erhöht als unter VKA, wo sie bereits im Median – zumindest bezogen auf die Indikation Vorhofflimmern – übertherapeutisch erhöht war. Die Anämie war unter NOAK-Therapie numerisch, aber nicht signifikant stärker ausgeprägt als unter VKA.

Ein deutlicher, klinisch relevanter und statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich aber im Hinblick auf einen schweren klinischen Verlauf der Blutung die assoziiert mit NOAK-Therapie um 86% häufiger auftrat als unter VKA. Diesem Befund wurde im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse weiter nachgegangen.

Einen direkten Vergleich der unterschiedlichen NOAKs im Hinblick auf die Rate an schwer verlaufenden Blutungen erlaubte das Studiendesign nicht. Die vergleichende deskriptive Darstellung der Patienten unter Rivaroxaban vs. Dabigatran zeigte hier zwar einen Unterschied mit häufiger schweren Blutungen unter Apixaban. Patienten unter Apixaban waren aber offenbar numerisch häufiger von einer begleitenden KHK betroffen und waren häufiger zeitgleich mit einem Plättchenhemmer behandelt, obwohl diese Unterschiede angesichts der geringen Größe der Sub-Subkohorten nicht das Signifikanzniveau erreichten. Unter beiden Substanzen war die Rate schwerer Blutungsverläufe höher als unter VKA.

4.6 Endoskopischen Untersuchung und deren Ergebnisse

Die in unserer Studie von einer gastrointestinalen Blutung betroffenen Patienten erhielten umfangreiche endoskopische Diagnostik. Diese bestand bei 41% in einer Gastroskopie, bei 18% in einer Koloskopie/ Ileokoloskopie. Bei 38% wurden zwei Untersuchungsprozeduren durchgeführt. In der Regel handelte es sich um die Kombination aus Gastroskopie und Koloskopie, bei wenigen Patienten aber auch um die Addition einer Kapselendoskopie. Bei 3% erfolgte eine dreifache endoskopische Untersuchung mit Gastroskopie, Koloskopie und

Kapselendoskopie. Hieraus ist zu ersehen, dass der diagnostische Aufwand erheblich war.

Bei 22% der Patienten musste eine interventionelle Blutstillung erfolgen, die mit führender Häufigkeit als Applikation von Hämoclips und als Argon-Plasma-Laserkoagulation durchgeführt wurde. Patienten mit einer Ösophagusvarizenblutung waren überraschenderweise in diesem Kollektiv nicht enthalten, möglicherweise, weil bei Ihnen in der Regel schon a priori auf eine antithrombotische Medikation aufgrund des hohen Blutungsrisikos verzichtet worden war (Villa, 2012). Entsprechend war in den dokumentierten Maßnahmen auch nicht die Gabe eines Vasopressin-Analogons enthalten. Die bei einem Prozent der Patienten erfolgte Varizenligatur erfolgte präventiv und nicht als Akuttherapie einer Blutung. Bei fast 4/5 der Patienten konnte bezüglich einer Blutung konservativ-medikamentös behandelt werden. Wie dies auch aus der Literatur ersichtlich ist, konnte für einige Patienten keine klare Blutungsquelle eruiert werden (Haeggström, 2016).

Bei einem sehr kleinen Anteil der Patienten (2,5%) wurde im Rahmen der diagnostischen Endoskopie die Diagnose eines Tumors im Gastrointestinaltrakt gestellt. Hier ergibt sich ein positiver Aspekt, da ein solcher Befund ohne eine Blutungssymptomatik, welchen den Patienten ins Krankenhaus führte, wahrscheinlich erst viel später detektiert worden wäre. Somit konnten die Patienten einer adäquaten Therapieoption zugeführt werden.

4.7 Geschlechtsbezogene Analysen

Männer und Frauen waren in der Studienkohorte nahezu in gleicher Anzahl vertreten. Zwischen den Geschlechtern fanden sich allerdings bedeutsame Unterschiede. Wie zu erwarten, bezogen sich diese auf die Körperdimensionen und auf das Lebensalter. Frauen waren signifikant älter, kleiner und leichter. Methodisch bedeutsam kann der Befund sein, dass die Kreatininwerte als Alltagsmarker der Nierenfunktion bei Männern signifikant höher waren als bei Frauen, aber angesichts des Bezuges auf die Körperoberfläche die normierte glomeruläre Filtrationsrate und damit die Nierenfunktion tatsächlich invers signifikant bei Frauen schlechter war als bei Männern. Die Verwendung des Kreatininwertes als Surrogat der Nierenfunktion

hätte hier also eine klar fehlerhafte Zuordnung bewirkt. Unterschiede in der Medikation und in der Gebrechlichkeit lassen eine höhere Komorbidität bei weiblichen Studienpatienten vermuten. Trotz des Unterschieds in Alter, Nierenfunktion und abgeleiteter Komorbidität waren Frauen allerdings nicht signifikant häufiger von einem schweren Verlauf der gastrointestinalen Blutung betroffen.

4.8 Schwere des Verlaufes und assoziierte Variablen

Der für diese Untersuchung aus verschiedenen Variablen (Transfusionspflichtigkeit, hämodynamische Beeinträchtigung, Tod) kombinierte Parameter zur Definition eines schweren Verlaufes der gastrointestinalen Blutung bildete sich in verschiedenen Laborparametern in plausibler Weise ab und war so offenkundig in der Lage, tatsächlich eine gravierende Blutung zu identifizieren. Es wurden zunächst univariate Assoziationen durch Gruppenvergleiche mittels nichtparametrischer Testung und Testung der Häufigkeitsverteilung mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Anschließend wurden relevante Parameter in ein logistisches Regressionsmodell integriert. Univariat und in der logistischen Regression fand sich eine eindeutige Assoziation der eingeschränkten Nierenfunktion zu einem schweren Blutungsverlauf, außerdem die qualitativ festgestellte Gebrechlichkeit, und zusätzlich die Vortherapie mit einem NOAK. Hingegen war die Behandlung mit Phenprocoumon nicht mit einem schwereren Blutungsverlauf assoziiert und auch nicht die duale Plättchenhemmertherapie. Die Identifikation der NOAKs, in ihrer Assoziation zum schweren klinischen Verlauf, parallelisiert den Befund aus der Metaanalyse der NOAK-Zulassungsstudien (Ruff et al.), dass gastrointestinale Blutungen unter NOAKs häufiger auftraten als unter Warfarin. Zu erwähnen ist, dass sich Vergleiche mit den NOAKs in den internationalen Vergleichsstudien auf Warfarin als Vitamin-K-Antagonist bezogen und nicht auf das hierzulande geläufige Phenprocoumon. Der grundlegende Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen besteht in der Pharmakokinetik und nicht in der Pharmakodynamik. Allerdings zeigte eine Kohortenstudie aus Deutschland, die Phenprocoumon mit NOAK verglich, ähnliche Ergebnisse wie die Vergleiche von Warfarin und NOAK anderer Studien (Hohnloser, 2017).

Die Daten der vorliegenden Studie passen zu dem Teilaspekt des NOAK-Nebenwirkungsprofils der vermehrten gastrointestinalen Blutungen. Es ist möglich, dass die Substanzen sich in dieser Hinsicht nicht als gleich risikobehaftet erweisen was aber angesichts der begrenzten Fallzahl in unserer Studie nicht untersuchbar war. In früheren Publikationen wurde ein erhöhtes Risiko für Blutungen schweren Charakters unter Rivaroxaban im Vergleich zu Apixaban postuliert. Apixaban seinerseits wies bezüglich der schweren Blutungen ein geringeres Risiko als Dabigatran (als direkter Thrombininhibitor) auf. Diese Studie attestierte Apixaban somit das günstigste Sicherheitsprofil (Li, 2019). Die relative Risikoreduktion für schwere Blutungen unter Apixaban lag im Vergleich zu Warfarin, Dabigatran sowie Rivaroxaban bei 38%, 35% und 46% laut einer weiteren Metaanalyse über den Real-World- Einsatz von Apixaban zur Prävention von Schlaganfall bei Vorhofflimmern (Proietti, 2018). Ein solcher Vergleich ist aus den vorliegenden Daten methodisch nicht möglich. Auch eine prinzipielle Problematisierung der NOAKs zur Thromboembolieprotektion lässt sich aus dieser retrospektiven Analyse nicht herleiten. Die Konsequenz, dass bei hoch betagten Patienten mit ausgeprägter Komorbidität und eingeschränkter Nierenfunktion ein hohes und klinisch gegebenenfalls gravierendes Blutungsrisiko sich tatsächlich unter NOAK-Behandlung realisiert, kann aus den Befunden dieser Untersuchung abgeleitet werden und sollte unbedingt hohe Aufmerksamkeit auf das Patientenalter, die Gebrechlichkeit und die Nierenfunktion bei der Abschätzung des Blutungsrisikos und bei der Indikationsstellung und Dosierung von NOAKs für hoch betagte Patienten nach sich ziehen. Es sollten bei der Verordnung die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der unterschiedlichen Substanzen beachtet werden, zum Beispiel Einnahme der Medikation in Abhängigkeit von den Mahlzeiten. Auch auf das Monitoring von Leber- und Nierenfunktion zur Risikobeurteilung im Verlauf und ggf. Dosisanpassung ist unabdingbar (DAZ, 2018) (Altiok, 2018). Andere aktuelle Beobachtungsstudien (Choe, 2021) (Brodie et al.) berichten eher einen günstigeren Verlauf gastrointestinaler Blutungen unter NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten. Diese inkongruenten Befunde sind vermutlich mit retrospektiven und reinen Beobachtungsstudien nicht aufzulösen. Angesichts der großen Bedeutung der Einschätzung des Therapierisikos in der Antikoagulation bei den in zunehmender Anzahl zu behandelnden sehr alten Menschen halten wir die

altersbezogene prospektiv vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Blutverdünnungsstrategien (nach Substanz und Dosis) für sinnvoll und gerechtfertigt.

5 Literaturverzeichnis

Leitlinie "Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer, Einsatz in der Hausarztpraxis".

S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung AWMF-Register Nr. 021–28 [Online]. Available: <https://www.awmf.org/leitlinien.html> [Accessed].

ALBAN, S. 2017. *Neue Optionen mit NOAK* [Online]. Available: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-222017/neue-optionen-mit-noak/> [Accessed 01.09.2021].

ALTIOK, E., MARX, N 2018. Oral anticoagulation - update on anticoagulation with vitamin K antagonists and non-vitamin-K dependent. *Dtsch Ärztebl. Int* 2018, 115, 776-83.

BIECKER, E., HELLER, J., SCHMITZ, V., LAMMERT, F. & SAUERBRUCH, T. 2009. Effiziente Diagnostik und Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen. *Dtsch.Ärzteblatt*

CAMM, A., KIRCHHOF, P, LIP, GY, SCHOTTEN, U, SAVELIEVA, I, ERNST, S, VAN GELDER, IC, AL-ATTAR, N, HINDRICKS, G, PRENDERGAST, B, HEIDBUCHEL, H, ALFIERI, O, ANGELINI, A, ATAR, D, COLONNA, P, DE CATERINA, R, DE SUTTER, J, GOETTE, A, GORENEK, B, HELDAL, M, HOHLOSER, SH, KOLH, P, LE HEUZHEY, JY, PONIKOWSKI, P, RUTTEN, FH 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.*, 31(19), 2369-429.

CAMM, A. J. 2009. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J*, 30, 2554-5.

CARBONELL, N., PAUWELS, A., SERFATY, L., BOELLE, P. Y., BECQUEMONT, L. & POUPON, R. 2006. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*, 101, 1211-5.

CHANTRARAT, T., KRITTAYAPHONG, R. 2021. The Clinical Outcomes of Different eGFR Strata and Time in Therapeutic Range in Atrial

- Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease: A Nationwide Cohort Study. *Curr Probl Cardiol.*, 46(9), 100838.
- CHOE, A., MOON, CM, TAE, CH, CHUN, J, BANG, KB, LEE, YJ, LEE, HS, JUNG, Y, PARK, SC, KOO, HS 2021. Merkmale, Ort und klinische Ergebnisse von gastrointestinalen Blutungen bei Patienten, die neue orale Antikoagulanzen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten einnehmen. *J Clin Med.*, 10 (12), 2693.
- COLLET, J.-P., THIELE, H., BARBATO, E., BARTHÉLÉMY, O., BAUERSACHS, J., BHATT, D. L., DENDALE, P., DOROBANTU, M., EDVARDBSEN, T., FOLLIGUET, T., GALE, C. P., GILARD, M., JOBS, A., JÜNI, P., LAMBRINO, E., LEWIS, B. S., MEHILLI, J., MELIGA, E., MERKELY, B., MUELLER, C., ROFFI, M., RUTTEN, F. H., SIBBING, D., SIONTIS, G. C. M. & GROUP, E. S. D. 2020. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 42, 1289-1367.
- CONNOLLY, S., EIKELBOOM, J. & JOYNER, C. E. A. 2011. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 806- 817.
- COOK, D. J., GUYATT, G. H., SALENA, B. J. & LAINE, L. A. 1992. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 102, 139-48.
- DAZ. 2018. *Medikationsfehler vermeiden!*
- Was bei der Therapie mit NOAK zu beachten ist* [Online]. Available: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-52-2018/medikationsfehler-vermeiden> [Accessed 29.08.2021].
- DEUTSCHE HERZSTIFTUNG, E. V. 2020. 32. *Deutscher Herzbericht 2020 - Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland* [Online]. Available: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf> [Accessed 06.09.2021].
- DI MINNO, A., FRIGERIO, B., SPADARELLA, G., RAVANI, A., SANSARO, D., AMATO, M., KITZMILLER, J., PEPI, M., TREMOLI, E. & D., B.

2017. Alte und neue orale Antikoagulanzen: Lebensmittel, pflanzliche Arzneimittel und Arzneimittelwechselwirkungen. . *Blood Rev.*, 193–203.
- DURU, S., BAHADIR, A, ERTÜRK, A 2021. The use of new oral anticoagulants in geriatric patients: A survey study for physicians. *Tuberk Toraks*, 69(1), 65-73.
- FAISS, S. & BOJARSKI, C. 2020. Gastrointestinale Endoskopie. *Harrisons: Innere Medizin*. Berlin: ABW.
- GIUGLIANO, R. P., RUFF, C. T., BRAUNWALD, E., MURPHY, S. A., WIVIOTT, S. D., HALPERIN, J. L., WALDO, A. L., EZEKOWITZ, M. D., WEITZ, J. I., ŠPINAR, J., RUZYLLO, W., RUDA, M., KORETSUNE, Y., BETCHER, J., SHI, M., GRIP, L. T., PATEL, S. P., PATEL, I., HANYOK, J. J., MERCURI, M. & ANTMAN, E. M. 2013a. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369, 2093-104.
- GIUGLIANO, R. P., RUFF, C. T., BRAUNWALD, E., MURPHY, S. A., WIVIOTT, S. D., HALPERIN, J. L., WALDO, A. L., EZEKOWITZ, M. D., WEITZ, J. I., ŠPINAR, J., RUZYLLO, W., RUDA, M., KORETSUNE, Y., BETCHER, J., SHI, M., GRIP, L. T., PATEL, S. P., PATEL, I., HANYOK, J. J., MERCURI, M. & ANTMAN, E. M. 2013b. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369, 2093-2104.
- GOTO, H., OHTA, S., YAMAGUCHI, Y., YUKIOKA, T., MATSUDA, H. & SHIMAZAKI, S. 2002. Prospective evaluation of hemoclip application with injection of epinephrine in hypertonic saline solution for hemostasis in unstable patients with shock caused by upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*, 56, 78-82.
- GRANGER, C. B., ALEXANDER, J. H., MCMURRAY, J. J. V., LOPES, R. D., HYLEK, E. M., HANNA, M., AL-KHALIDI, H. R., ANSELL, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BAHIT, M. C., DIAZ, R., EASTON, J. D., EZEKOWITZ, J. A., FLAKER, G., GARCIA, D., GERALDES, M., GERSH, B. J., GOLITSYN, S., GOTO, S., HERMOSILLO, A. G., HOHNLOSER, S. H., HOROWITZ, J., MOHAN, P., JANSKY, P., LEWIS, B. S., LOPEZ-SENDON, J. L., PAIS, P., PARKHOMENKO, A., VERHEUGT, F. W. A., ZHU, J. & WALLENTIN, L. 2011. Apixaban versus Warfarin in

- Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365, 981-992.
- HAEGGSTRÖM, A., RISBERG, D., AL-KAHLILI, F., GILSTRING, Å, TULLBERG, U., WALLÉN, H 2016. Gastrointestinale Blutungen während der Behandlung mit oralen Antikoagulanzen (NOACs) gegen Nichtvitamin-K-Antagonisten (NOACs) können durch bösartige Läsionen verursacht werden. *Lakarditningen*, 113, D331.
- HEROLD, G. & AL., E. 2013. *Innere Medizin*, Köln, Herold, G.
- HINDRICKS, G., POTPARA, T., DAGRES, N., ARBELO, E., BAX, J. J., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., BORIANI, G., CASTELLA, M., DAN, G.-A., DILAVERIS, P. E., FAUCHIER, L., FILIPPATOS, G., KALMAN, J. M., LA MEIR, M., LANE, D. A., LEBEAU, J.-P., LETTINO, M., LIP, G. Y. H., PINTO, F. J., THOMAS, G. N., VALGIMIGLI, M., VAN GELDER, I. C., VAN PUTTE, B. P., WATKINS, C. L. & GROUP, E. S. D. 2020. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42, 373-498.
- HOHNLOSER, S., BASIC, E., NABAUER, M 2017. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. . *Clin Res Cardiol.*, 106, 618–28.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H.-C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B., VARDAS, P. & GROUP, E. S. D. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37, 2893-2962.
- KNUDSEN, K. 2018. *Gerinnung - Entzugszeiten - Umkehrung - Trombelastogramm* [Online]. Available:

<https://narkosguiden.se/book/koagulation/> [Accessed 30.08.2021].

- KNUUTI, J., WIJNS, W., SARASTE, A., CAPODANNO, D., BARBATO, E., FUNCK-BRENTANO, C., PRESCOTT, E., STOREY, R. F., DEATON, C., CUISSET, T., AGEWALL, S., DICKSTEIN, K., EDVARDSEN, T., ESCANED, J., GERSH, B. J., SVITIL, P., GILARD, M., HASDAI, D., HATALA, R., MAHFOUD, F., MASIP, J., MUNERETTO, C., VALGIMIGLI, M., ACHENBACH, S., BAX, J. J. & GROUP, E. S. D. 2019. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41, 407-477.
- KONKLE, B. 2020. Blutung und Thrombose. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
- KWON, S., LEE, SR, CHOI, EK, CHOE, WS, LEE, E, JUNG, JH, HAN, KD, OH, S, LIP, GYH 2020. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in very elderly east Asians with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *Am Heart J.* , 229, 81-91.
- LANAS Á, C.-L. P., ARGUEDAS Y, GARCÍA S, BUJANDA L, CALVET X, PONCE J, PEREZ-AÍSA Á, CASTRO M, MUÑOZ M, SOSTRES C, GARCÍA-RODRÍGUEZ LA 2015. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 13(5), 906-12.
- LAU, J. Y., LEUNG, W. K., WU, J. C., CHAN, F. K., WONG, V. W., CHIU, P. W., LEE, V. W., LEE, K. K., CHEUNG, F. K., SIU, P., NG, E. K. & SUNG, J. J. 2007. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*, 356, 1631-40.
- LI, G., LIP, GYH, HOLBROOK, A, CHANG, Y, LARSEN, TB, SUN, X, TANG, J, MBUAGBAW, L, WITT, DM, CROWTHER, M, THABANE, L, LEVINE, MAH 2019. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.*, 34(2), 173-190.

- LÜLLMANN, H., MOHR, K, HEIN, L *Pharmakologie und Toxikologie - Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*, Thieme.
- MILLING, T., REFAAI, M. & SENGUPTA, N. 2021. Antikoagulans-Umkehrung bei gastrointestinalen Blutungen: Überprüfung der Behandlungsrichtlinien. . *Dig Dis Sci*.
- PATEL, M. R., MAHAFFEY, K. W., GARG, J., PAN, G., SINGER, D. E., HACKE, W., BREITHARDT, G., HALPERIN, J. L., HANKEY, G. J., PICCINI, J. P., BECKER, R. C., NESSEL, C. C., PAOLINI, J. F., BERKOWITZ, S. D., FOX, K. A. A. & CALIFF, R. M. 2011. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365, 883-891.
- PROIETTI, M., ROMANAZZI, I, ROMITI, GF, FARCOMENI, A, LIP, GYH 2018. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Takt.*, 49(1), 98-106.
- RUBIN, T., MURDOCH, M. & NELSON, D. 2003. Akute GI-Blutungen bei der Einstellung eines supratherapeutischen international normalisierten Verhältnisses bei Patienten, die Warfarin einnehmen: endoskopische Diagnose, klinisches Management und Ergebnisse. *Gastrointest Endosc.*, 58 (3), 369–73.
- SCHLIEPER, G. 2021. Cardiovascular evaluation in advanced chronic kidney disease. *Herz*, 46(3), 212-216.
- STEFFEL, J., VERHAMME, P, POTPARA, TS, ALBALADEJO, P, ANTZ, M, DESTEGHE, L, HAEUSLER, KG, OLDGREN, J, REINECKE, H, ROLDAN-SCHILLING, V, ROWELL, N, SINNAEVE, P, COLLINS, R, CAMM, AJ, HEIDBÜCHEL, H; ESC SCIENTIFIC DOCUMENT GROUP 2018. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.*, 39(16), 1330-1393.
- TSAI, C., LIAO, JN, CHEN, SJ, JIANG, YR, CHEN, TJ, CHAO, TF 2021. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in AF patients \geq 85 years. *Eur J Clin Invest*, 51(6), e13488.
- VAN DIEPEN, S., HELLKAMP, A. S., PATEL, M. R., BECKER, R. C., BREITHARDT, G., HACKE, W., HALPERIN, J. L., HANKEY, G. J., NESSEL, C. C., SINGER, D. E., BERKOWITZ, S. D., CALIFF, R. M.,

- FOX, K. A. & MAHAFFEY, K. W. 2013. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail*, 6, 740-7.
- VILLA, E., CAMMÀ, C, MARIETTA, M, LUONGO, M, CRITELLI, R, COLOPI, S, TATA, C, ZECCHINI, R, GITTO, S, PETTA, S, LEI, B, BERNABUCCI, V, VUKOTIC, R, DE MARIA, N, SCHEPIS, F, KARAMPATOU, A, CAPORALI, C, SIMONI, L, DEL BUONO, M, ZAMBOTTO, B, TUROLA, E, FORNACIARI, G, SCHIANCHI, S, FERRARI, A, VALLA, D 2012. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*, 143(5), 1253-1260.
- WYLD, M., WEBSTER, AC 2021. Chronic Kidney Disease is a Risk Factor for Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 30(9), 105730.

6 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Claudia Roxlau, versichere an Eides statt mit meiner eigenhändigen Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gastrointestinale Blutungen unter Plättchenhemmung und Antikoagulation unter Berücksichtigung verschiedener Wirkstoffe und Kombinationen“ („Gastrointestinal bleeding under platelet inhibition and anticoagulation considering different agents and combinations“) selbständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Lebenslauf

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

8 Danksagung

Der Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Martin Stockburger, der mit mir das Thema erarbeitete und mir mit Rat, Tat und wissenschaftlich/ methodischer Unterstützung, während der gesamten Bearbeitungsphase, beiseite stand.

Ein Dankeschön gilt auch Herrn Ronny Grahl.

Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner gesamten Familie, vor allem meinem Mann Mathias und unserer Tochter Isabele bedanken, für das unermüdliche Motivieren, „Zeit lassen“ und „Zurückstecken“. Stets haben sie an mich und den Erfolg der Arbeit geglaubt. **Ihnen widme ich diese Doktorarbeit!**

Ein riesengroßes Dankeschön auch an meine lieben Freunde und Kollegen, die immer ein offenes Ohr, sowohl an sonnigen als auch an stürmischen Tagen der Schreibaarbeit, für mich hatten.