



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>021/028</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2k</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------

## S2k Leitlinie Gastrointestinale Blutung

### Autoren:

Martin Götz, Mario Anders, Erwin Biecker, Christian Bojarski, Georg Braun, Thorsten Brechmann, Alexander Dechêne, Matthias Dollinger, Meinrad Gawaz, Ralf Kiesslich, Dieter Schilling, Frank Tacke, Alexander Zipprich, Jonel Trebicka

### Collaborators:

Tilo Andus, Beate Appenrodt, Andrik Aschoff, Daniel Benten, Karel Caca, Ulrike Denzer, Helmut Diepolder, Wolfgang Fischbach, Bernhard Gebauer, Alexander L. Gerbes, Veit Gülberg, Horst Hohn, Ralf Jakobs, Markus Juchems, Michael Jung, Martin Keuchel, Robert Klamroth, Thomas Leyhe, Alexander Meining, Helmut Messmann, Ralf Metzger, Jonas Mudter, Horst Neuhaus, Johannes W. Rey, Andrea Riphaut, Elke Roeb, Fred Salomon, Anja Schaible, Michael Schultheiß, Dirk Sibbing, Alfred Simon, Christian P. Strassburg,

### Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (federführend)

Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV), Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie (DeGIR), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) und Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie (CAES) der DGAV, Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin (DGIIN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Akademie für Ethik in der Medizin (AEM), Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH)

### Ansprechpartner für die Aktualisierung

Priv.-Doz. Dr. med. Petra Lynen Jansen

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Olivaer Platz 7

10707 Berlin

Tel. 030. 31 98 31 5003

lynen@dgvs.de

## Einleitung

Gastrointestinale Blutungen sind häufig. Ihr klinisches Spektrum reicht von der nur laborchemisch fassbaren Anämie bis hin zur fulminanten Blutung mit Schock und erfordert ein differenziertes Vorgehen vom ersten Verdacht einer gastrointestinalen Blutung über die Akutversorgung bis hin zur Prävention einer erneuten Blutung.

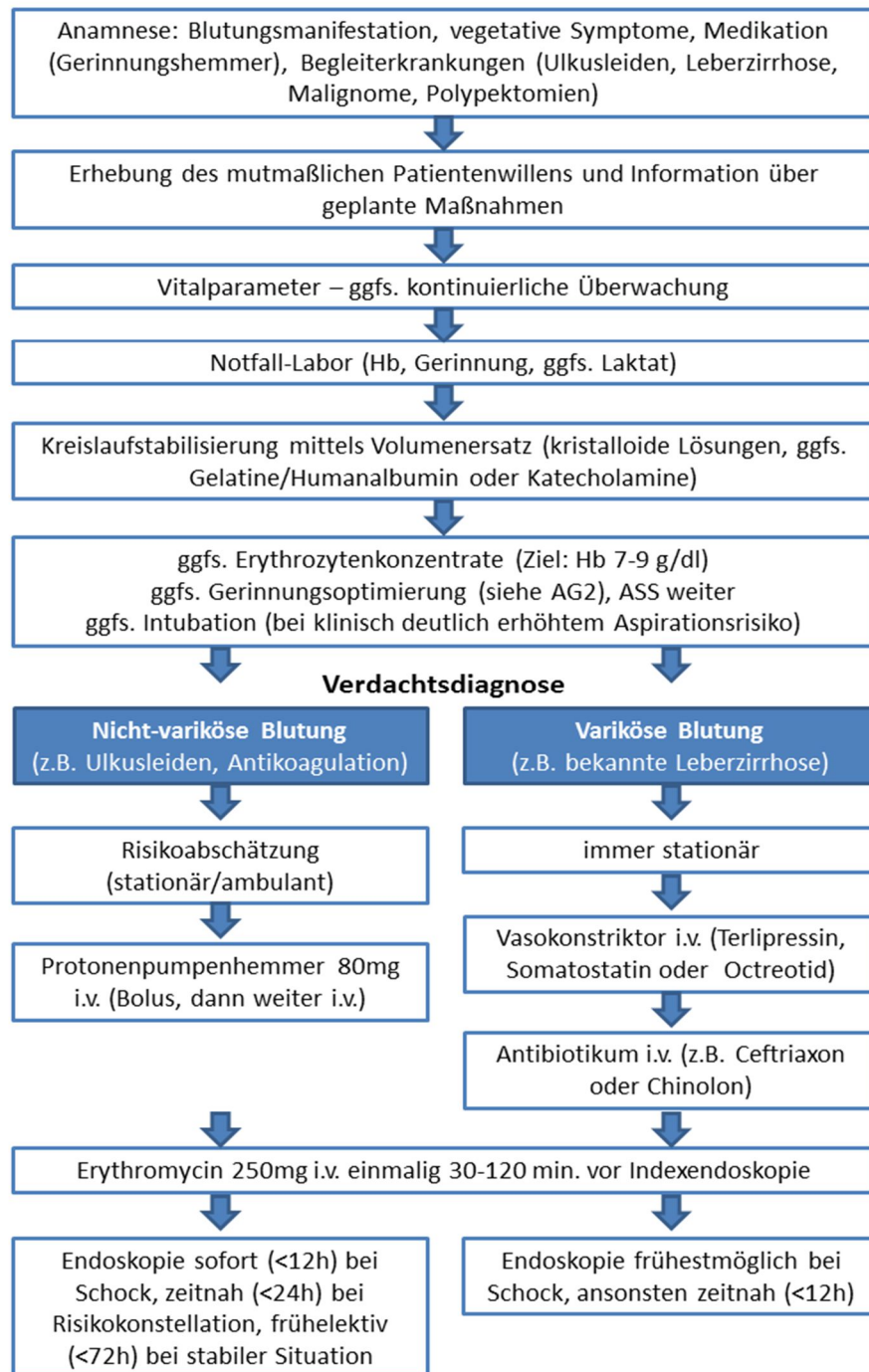
Diese interdisziplinäre Leitlinie unter Leitung der DGVS und Beteiligung benachbarter Fachgesellschaften fasst die wichtigsten Aspekte zur Versorgung von Patienten mit gastrointestinaler Blutung unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage zusammen. Insbesondere wurden Praktikabilität und Einfachheit der Empfehlungen betont, um die Umsetzung im klinischen Alltag zu vereinfachen, wohlwissend, dass ein Querschnitt der Datenlage immer in eine Einzelfallentscheidung am individuellen Patienten überführt werden muss. Die Schnittmenge mit verschiedenen weiteren Leitlinien wurde bewusst herausgestellt und, soweit erforderlich, aktualisiert.

Wir hoffen dass diese Leitlinie eine Stütze für die Versorgung der Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung ist und auch die Aspekte betont, in denen weiterer Forschungsbedarf gesehen wird.

## Arbeitsgruppe 1:

### Prä-endoskopisches Management

Die Empfehlungen zum prä-endoskopischen Management sind in der **Abbildung 1** zusammengefasst.



**Abbildung 1.**

Präendoskopisches Management bei vermuteter gastrointestinaler Blutung. Einzelheiten ergeben sich aus den Leitlinienempfehlungen (siehe Text).

## Initiale Risikoeinschätzung

### Empfehlung 1:

**Zu einer ersten Risikoeinschätzung bei vermuteter gastrointestinaler Blutung sollten eine (Fremd-)Anamnese, der körperliche Untersuchungsbefund und die Erhebung der Vitalparameter herangezogen werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Eine initiale Anamnese sollte u.a. Fragen nach der **Blutungsmanifestation** und -**dauer** (Erbrechen von Kaffeesatz, Hämatemesis, Teerstuhl, Hämatochezie bzw. Abgang von Blutkoageln), nach **Begleitsymptomen** (orthostatische Dysregulation, Synkope, Vigilanzminderung, Aspiration, Agitation), nach der **Medikation** (insbesondere bzgl. Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure, ggf. als duale Thrombozytenaggregationshemmung [DAPT] in Kombination mit Clopidogrel, Prasugrel bzw. Ticagrelor, orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder mit dem Thrombininhibitor Dabigatran bzw. den Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban als direkte orale Antikoagulantien [DOAK], Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin intravenös bzw. niedermolekularen Heparinen subkutan, nicht-steroidale Antiphlogistika [NSAR]) und nach **Begleit-** bzw. **Vorerkrankungen** ( Leberzirrhose, splanchnische Thrombosen, Ulkusleiden, stattgehabte variköse oder nicht variköse gastrointestinale Blutungen, Malignome des Gastrointestinaltrakts, hämatologische Neoplasien, kürzlich stattgehabte PT(C)A, kürzlich stattgehabte Polypektomie) beinhalten (**Tabelle 1**) [1,2]. Eine digital-rektale Untersuchung inklusive Test auf okkultes Blut sollte im Rahmen der körperlichen Untersuchung erfolgen. Eine nicht-invasive Blutdruckmessung sowie eine Bestimmung der Herzfrequenz und der peripheren Sauerstoffsättigung SpO<sub>2</sub> sollten erfolgen [2].

Anamnese zur Risikoabschätzung bei vermuteter Gastrointestinale Blutung	
<b>Blutungs-manifestation</b>	Erbrechen von Kaffeesatz
	Hämatemesis
	Teerstuhl
	Hämatochezie
	Perianaler Abgang von Blutkoageln
<b>Begleitsymptome</b>	Orthostatische Dysregulation
	Synkope
	Vigilanzminderung
	Stattgehabte Aspiration
	Agitation
<b>Medikation</b>	Thrombozytenaggregationshemmung
	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
	Vitamin-K-Antagonisten
	„Triple-Therapie“
	Direkte orale Antikoagulantien
	Heparin
	Nicht-steroidale Antirheumatika
<b>Vorerkrankungen</b>	Leberzirrhose, splanchnische Thrombosen
	Ulkusleiden
	Stattgehabte <i>variköse</i> oder <i>nicht-variköse</i> gastrointestinale Blutungen
	Malignome des Gastrointestinaltrakts
	Hämatologische Neoplasien
	Kürzlich stattgehabte PT(C)A
	Kürzlich stattgehabte Polypektomie oder andere Eingriffe im GI-Trakt

**Tabelle 1:**

Wichtige Aspekte in der Anamnese zur Risikoabschätzung bei Verdacht auf gastrointestinale Blutung.

## **Empfehlung 2:**

**Bei Patienten mit vermuteter gastrointestinaler Blutung soll der Hämoglobinwert bestimmt werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

## **Empfehlung 3:**

**Eine Point-of-care-Diagnostik inklusive Laktatbestimmung kann zur Risikostratifizierung bei Patienten mit vermuteter gastrointestinaler Blutung herangezogen werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens.***

Der Schweregrad einer gastrointestinalen Blutung kann anhand des Hämoglobin-Werts abgeschätzt werden, der z.B. im Rahmen einer Blutgasanalyse (Point-of-care-Diagnostik) unmittelbar verfügbar ist [1]. Der Hämoglobinwert ist auch im ambulanten Umfeld schnell verfügbar und unterstützt die klinische Einschätzung des Ausmaßes einer vermuteten gastrointestinalen Blutung. Je nach klinischer Situation (z.B. vermutete chronische Blutung, vermutete Varizenblutung, vermutete Hämorrhoidenblutung) muss der Hämoglobinwert aber nicht vor Einleiten weiterer Maßnahmen abgewartet werden.

Im septischen Schock ist eine Laktaterhöhung als prognostischer Parameter unstrittig [3], besonders die Laktatclearance innerhalb der ersten Stunden scheint für das Outcome von Bedeutung [4]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass auch bei der oberen gastrointestinalen Blutung ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Laktaterhöhung innerhalb der ersten 24 h und der Sterblichkeit auf der Intensivstation besteht [5]. Insbesondere erhöhte Laktatwerte ( $>5$  mmol/l) bei Aufnahme im Krankenhaus zeigen daher möglicherweise ein erhöhtes Letalitätsrisiko an und könnten zur Risikostratifizierung herangezogen werden [5]. Zur Bewertung der Gerinnungssituation wird auf die Empfehlungen der AG2 verwiesen.

## **Aussage 1:**

**Es ist nicht möglich, aufgrund nicht-invasiver Marker sicher zwischen nicht-varikösen und varikösen Blutungsquellen bei oberer gastrointestinaler Blutung zu unterscheiden, aber Risikofaktoren wie Leberzirrhose, splanchnische Thrombosen, Thrombozytopenie oder erhöhte Leber-/Milz-Gewebesteifigkeit können Hinweis auf eine variköse Blutungsursache im oberen Gastrointestinaltrakt sein.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens.***

Es ist sehr schwierig, bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung aufgrund der Anamnese und anderer nicht-invasiver Indikatoren zwischen variköser und nicht-variköser Blutungsquelle zu unterscheiden. In einer großen retrospektiven Analyse von 2233 stationär aufgenommenen Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung, davon 1034 Patienten mit Leberzirrhose, waren Thrombozytopenie, AST-Thrombozyten-Ratio (APRI Score), AST-ALT-Ratio (AAR) und der Lok-Index (nicht-

invasive Labortests) hinweisend auf der Vorhandensein von Varizen sowie mit niedrigerer Sensitivität und Spezifität auch hinweisend auf eine Varizenblutung [6]. Leider war keiner der untersuchten Parameter in multivariaten Untersuchungen in der Lage, bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose sicher zwischen nicht-varikösen und varikösen Blutungen zu unterscheiden [6]. Derzeit werden weitere Verfahren evaluiert; beispielsweise scheinen sowohl die Lebersteifigkeit, gemessen über transiente Elastographie (Fibroscan®, Fa. Echosense) oder andere Ultraschall-basierte Methoden (z.B. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging, ARFI; Scherwellenelastographie, SWE), und die Steifigkeit der Milz sowohl das Vorliegen von Varizen bei Leberzirrhose [7-9] als auch das Blutungsrisiko [10] vorherzusagen. Der Stellenwert in der akuten Blutungssituation ist aber aktuell noch nicht definiert.

#### **Empfehlung 4:**

**Zur präendoskopischen Risikostratifizierung bei vermuteter *nicht-variköser* oberer gastrointestinaler Blutung kann der (modifizierte) Glasgow-Blatchford-Score (GBS) bestimmt werden. Patienten mit einem (m)GBS von 0 – 1 können einer ambulanten Gastroskopie im Verlauf zugeführt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens.***

**Für die präendoskopische Risikobewertung sollte der Rockall-Score nicht verwendet werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Im Jahr 2000 wurde ein Scoring-Modell für die nicht variköse obere gastrointestinale Blutung vorgeschlagen [11], in den sogenannten Glasgow-Blatchford-Score (GBS) fließen klinische Parameter, Vitalparameter, Laborwerte und Vorerkrankungen mit ein. Anhand des Scores gelang es auch in prospektiven Studien, mit hoher Sensitivität und Spezifität die Notwendigkeit einer endoskopischen Intervention vorauszusagen. Ein vereinfachter bzw. modifizierter Glasgow-Blatchford-Score (mGBS) basiert unter Ausschluss subjektiver Kriterien ausschließlich auf Vital- und Laborparametern mit ähnlich guter Sensitivität und Spezifität (ROC-AUC 0,85) (**Tabelle 2**) [12].



Kriterium	Ausprägung	Punktzahl
<b>Herzfrequenz</b>	≥ 100 /min.	1
<b>Systolischer RR</b>	100 – 109 mmHg	1
	90 – 99 mmHg	2
	< 90 mmHg	3
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	≥ 18,2 und < 22,4 mg/dl	2
	≥ 22,4 und < 28 mg/dl	3
	≥ 28 und < 70 mg/dl	4
	≥ 70 mg/dl	6
<b>Hämoglobin (♂)</b>	≥ 12 und < 13 g/dl	1
	≥ 10 und < 12 g/dl	3
	< 10 g/dl	6
<b>Hämoglobin (♀)</b>	≥ 10 und < 12 g/dl	3
	< 10 g/dl	6
<b>Anmerkung:</b> Harnstoff ursprünglich als Blood urea nitrogen (BUN) angegeben Harnstoff: Umrechnung von mmol/l in mg/dl: Harnstoff in mmol/l / 0,1665 = Harnstoff in mg/dl Umrechnung von Harnstoff in BUN: Harnstoff in mg/dl / 2,142 = BUN in mg/dl.		
<b>Bewertung:</b> Niedrigrisiko-Gruppe: 0 – 1 Punkt Maximale Punktzahl: 16 Punkte.		

**Tabelle 2.**

Modifizierter Glasgow-Blatchford-Score (mGBS) zur Risikoabschätzung bei vermuteter nicht-variköser oberer gastrointestinaler Blutung [adaptiert nach [12]].

Patienten mit einer Niedrig-Risiko-Konstellation (0 – 1 Punkt) im Glasgow-Blatchford-Score (Hb (♂) ≥ 130 g/l bzw. Hb (♀) ≥ 120 g/l, systolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg,

Puls < 100 /min, Fehlen von Meläna, Synkope, Herz- oder Lebererkrankungen) benötigten mit einer Sensitivität >99% keine endoskopische Intervention [13]. Eine ambulante Versorgung mittels Gastroskopie im Verlauf ist gerechtfertigt. Einschränkend anzumerken ist, dass der Glasgow-Blatchford-Score eine evtl. vorhandene antithrombotische Therapie nicht berücksichtigt, außerdem ist er nicht für intensivmedizinische oder postoperative Patienten validiert.

Der präendoskopische Rockall-Score [14] ist für die initiale Risikostratifizierung nicht geeignet. Er erlaubt keine zuverlässige Aussage über die Notwendigkeit der Durchführung einer endoskopischen Intervention [13,15].

Daher können Scores die klinische Entscheidungsfindung erleichtern, diese aber nicht ersetzen.

#### **Empfehlung 5:**

**Patienten mit vermuteter *variköser* oberer gastrointestinaler Blutung sollen unter stationären Bedingungen evaluiert werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung und gastrointestinaler Blutung sind Hochrisikopatienten mit einer erheblichen Letalität, die einer stationären Überwachung und Therapie bedürfen [16].

#### **Empfehlung 6a:**

**Patienten mit vermuteter unterer gastrointestinaler Blutung (okkultes Blut im Stuhl, gelegentliche Blutauflagerungen) können bei eindeutig stabiler klinischer Situation und niedrigem Risikoprofil ambulant versorgt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 6b:**

**Patienten mit vermuteter unterer gastrointestinaler Blutung und Hinweisen auf eine akute Gefährdung durch die Blutung (z.B. eine intermittierend schwere Hämatochezie mit vegetativer Reaktion) sollten stationär versorgt werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Es gibt keine randomisierten prospektiven Studien zur optimalen Versorgung der „harmlosen“ unteren gastrointestinalen Blutung. Anders als bei der oberen gastrointestinalen Blutung gibt es für die unteren gastrointestinalen Blutungen auch keine allgemein akzeptierten oder multizentrisch prospektiv validierten Scores [17]. In vielen, zumeist retrospektiven Studien zeigte sich insgesamt eine sehr niedrige blutungsassoziierte Letalität selbst bei akuter unterer gastrointestinaler Blutung [5,17]. Eine größere japanische Studie (439 Patienten) konnte acht Risikofaktoren für eine schwere akute gastrointestinale Blutung bei stationär aufgenommenen Patienten herausarbeiten, welche in einer kleineren prospektiven Kohorte (161 Patienten) validiert wurden: Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR), Diarrhoe, abdominelle Abwehrspannung, systolischer Blutdruck unter 100 mmHg, Thrombozytenaggregationshemmung, Albuminspiegel unter 3 g/dL, mehrere

Begleiterkrankungen (Charlson Comorbidity Index  $\geq 2$ ) und Synkope/Kollaps („NOBLADS Score“) [18]. Dieser Score war mit mehreren Endpunkten wie Transfusionsbedarf, Interventionen und Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert, umgekehrt benötigte nur ein Patient (von 66 Patienten) mit einem Score von 0 eine Transfusion und eine endoskopische Intervention [18]. In einer erst kürzlich publizierten Untersuchung [19] verglichen die Autoren die Genauigkeit dreier Scores (ASA, Center of Ulcer Research and Education Hemostasis Score und Charlson Index), um einen schweren Verlauf der unteren gastrointestinalen Blutung vorherzusagen. Allerdings hatten alle Scores außer dem ASA Score keine gute diagnostische Aussagefähigkeit (Accuracy 75 % maximal). Somit können Scores in der klinischen Routine auch nicht empfohlen werden. Davon ausgenommen bleibt der ASA Score, der alleine schon zur Evaluation des Sedierungsrisikos bestimmt werden sollte. Dies deckt sich mit retrospektiven Analysen stationär versorgter Patienten, nach denen bei eindeutig stabiler klinischer Situation (Hämoglobin-Wert  $>13$  g/dl, systolischer Blutdruck  $>115$  mmHg) und Fehlen von Risikofaktoren (d.h. keine Antikoagulation, keine schweren Komorbiditäten) keine stationäre Aufnahme erforderlich ist [20,21]. Selbstverständlich ist okkultes oder overttes Blut im Stuhl aber immer als Warnsymptom aufzufassen, das eine zeitnahe (dann ggfs. ambulante) Abklärung mit einer Koloskopie nach sich ziehen sollte [2]. Damit kommt der klinischen Einschätzung (Symptomatik/Kreislaufreaktion, Komorbiditäten, Schwere der Blutung, Hb-Wert bei chronischem Blutverlust, Begleitmedikation/Antikoagulation, Versorgungssituation des Patienten, stattgehabte Interventionen wie Polypektomie) eine bestimmende Bedeutung für die Entscheidung zur ambulanten oder stationären Abklärung zu.

## **Zeitpunkt der Endoskopie und Überwachung bis zur Endoskopie**

### **Empfehlung 7:**

**Bei hämorrhagischem Schock bei vermuteter *nicht-variköser* oberer gastrointestinaler Blutung sollte unmittelbar nach Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung eine Endoskopie erfolgen (innerhalb von 12h). Bei Hochrisikosituationen und vermuteter *nicht-variköser* oberer gastrointestinaler Blutung sollte zeitnah (innerhalb von 24h) eine Endoskopie erfolgen. Bei vermuteter *nicht-variköser* oberer gastrointestinaler Blutung und hämodynamischer Stabilität sollte frühelektiv (innerhalb von 72h) eine Endoskopie erfolgen.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

**Zur Einschätzung der Dringlichkeit kann der Glasgow-Blatchford-Score eingesetzt werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Bei hämorrhagischem Schock bei vermuteter *nicht-variköser* oberer gastrointestinaler Blutung sollte die Aufnahme auf eine Intensivstation erfolgen. Nach hämodynamischer Stabilisierung sollte zeitnah eine ÖGD erfolgen, in der ESGE-Leitlinie zur nicht-varikösen oberen gastrointestinalen Blutung ist hierfür ein Zeitfenster < 12 h vorgesehen [1].

Eine Endoskopie innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Aufnahme resultierte in einer prospektiven, randomisierten Studie an 325 Patienten in einem signifikant geringeren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (450 ml vs. 666 ml,  $P < 0,001$ ) [22].

Die ESGE-Leitlinie empfiehlt ebenfalls eine zeitnahe Endoskopie innerhalb der ersten zwölf Stunden bei beobachteter Hämatemesis und bei Patienten mit vermuteter oberer gastrointestinaler Blutung, bei denen die antithrombotische Therapie fortgesetzt werden muss [1].

Bei 97 Patienten mit einem Glasgow-Blatchford-Score GBS  $\geq 12$  konnte in einer retrospektiven Analyse die Mortalität mittels Endoskopie mit erfolgreicher Blutstillung innerhalb der ersten 13 Stunden signifikant gesenkt werden (0% vs. 44%,  $P < 0,001$ ), so dass eine ÖGD in einem Zeitfenster <24h erfolgen sollte [23].

Zur Identifikation von Hochrisikopatienten können neben klassischen anamnestischen Parametern (bekanntes Ulkusleiden, vorangegangene gastrointestinale Blutungen, gastrointestinales Tumorleiden, laufende Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation, hohes Alter, schwere Begleiterkrankungen) auch einfache klinische Einschätzungen wie der „AIMS65-Score“ (Albumin, INR, mental status, systolic RR, age >65) herangezogen werden. Dieser beinhaltet niedriges Albumin (<3g/dl), hoher INR (>1,5), Bewusstseinstörung („altered mental status“), niedriger systolischer Blutdruck (<90mmHg) und Alter (>65 Jahre) [24].

Bei vermuteter oberer gastrointestinaler Blutung bei einem hämodynamisch stabilen Patienten sollte eine ÖGD innerhalb der ersten 72h erfolgen [2].

#### **Empfehlung 8:**

**Bei vermuteter *variköser* oberer gastrointestinaler Blutung sollte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter sowie zeitnah (<12h) eine Endoskopie erfolgen. Bei vermuteter variköser Blutung mit hämodynamischer Instabilität sollte frühestmöglich eine Notfall-Endoskopie erfolgen.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Bei vermuteter *variköser* oberer gastrointestinaler Blutung mit hämodynamischer Instabilität sollte die Aufnahme auf eine Intensivstation erfolgen, bei hämodynamischer Stabilität sollte bis zur Endoskopie zumindest eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter gewährleistet sein. Nach hämodynamischer Stabilisierung, intravenöser Applikation einer vasoaktiven Substanz und eines Breitspektrumantibiotikums und ggf. nach endotrachealer Intubation (siehe Empfehlungen unten) sollte zeitnah (<12h) eine Gastroskopie erfolgen [25-28]. Hämodynamisch instabile Patienten sollten frühestmöglich (d.h. sobald es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt) einer Notfall-Endoskopie zugeführt werden

[29]. Mittels Kombination aus medikamentöser Therapie und frühzeitiger, effektiver endoskopischer Intervention konnte die Mortalität der varikösen Blutung in den letzten Jahren kontinuierlich gesenkt werden [30].

#### **Empfehlung 9:**

**Bei hämorrhagischem Schock bei vermuteter unterer gastrointestinaler Blutung sollten nach Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung unmittelbar (innerhalb von 12h) endoskopische Untersuchungen (Gastroskopie plus ggfs. Rekto-Sigmoido- oder Koloskopie) erfolgen. Bei hämodynamischer Stabilität und vermuteter unterer gastrointestinaler Blutung sollte eine Koloskopie erst nach entsprechender Vorbereitung erfolgen.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Schwere Verläufe bei der unteren gastrointestinalen Blutung sind seltener, die Mortalitätsrate geringer [31], dennoch kommt es besonders bei älteren Patienten >65 Jahren [18] und unter antithrombotischer Therapie, insbesondere unter direkten oralen Antikoagulantien [32,33], häufiger zu schweren Verläufen. Als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer unteren gastrointestinalen Blutung gelten eine Herzfrequenz >100 /min, ein systolischer Blutdruck <115 mmHg, ein synkopales Ereignis, ein akutes Abdomen, perianaler Blutabgang bis vier Stunden nach Krankenhausaufnahme, ASS-Einnahme und mehr als zwei relevante Begleiterkrankungen. Sollten mehr als drei Risikofaktoren vorliegen, so besteht eine Mortalität von 9,6% [34,35].

Bei hämorrhagischem Schock bei vermuteter unterer gastrointestinaler Blutung sollte die Aufnahme auf eine Intensivstation erfolgen.

Bei hämorrhagischem Schock bei Hämatochezie und/oder perianalem Abgang von Blutkoageln sollte zunächst eine Gastroskopie erfolgen. Nach Ausschluss einer Blutungsquelle im oberen Gastrointestinaltrakt kann dann im Falle einer medikamentös nicht zu beherrschenden Kreislauftsituation eine Koloskopie auch bei unvorbereitetem Kolon erfolgen [36]. Immerhin gelang es in einer kleinen Fallserie (n = 13) bei bis zu 40% der Patienten, bei unvorbereitetem Kolon die Blutungsquelle zu lokalisieren, das Zökum wurde bei 69% der Fälle erreicht [37].

Bei hämodynamischer Stabilität sollte erst nach adäquater Vorbereitung (Darmreinigung) eine Koloskopie erfolgen [2].

## **Strukturelle Anforderungen**

#### **Empfehlung 10a:**

**Patienten mit vermuteter gastrointestinaler Blutung sollen situationsadaptiert überwacht werden.**

***Starke Empfehlung, Konsens.***

**Empfehlung 10b:**

**Die bei schwerer gastrointestinaler Blutung aufnehmende Intensivstation sollte aktuelle Qualitätsanforderungen erfüllen.**

***Empfehlung, Konsens.***

Es gibt einen breiten Konsens, dass Patienten mit gastrointestinaler Blutung adaptiert an den klinischen Zustand überwacht werden müssen [17]. Allerdings ist die Verfügbarkeit und Ausstattung (technisch/personell) von Notaufnahmestationen, Überwachungsstationen (mit Telemetrie), „Intermediate Care Stationen“ und Intensivstationen in Deutschland relativ heterogen, so dass es keine wissenschaftliche Evidenz gibt, für Patienten mit gastrointestinaler Blutung eine bestimmte Überwachungseinheit gegenüber anderen zu bevorzugen. Bei schwerer gastrointestinaler Blutung und hämodynamischer Instabilität sind selbstverständlich Strukturen zur Patientenversorgung erforderlich, die eine kontinuierliche Überwachung und unmittelbare Therapie (Volumenersatz, ggfs. Beatmung) erlauben. Unter Beteiligung aller intensivmedizinisch tätigen Fachdisziplinen und der Fachkrankenpflege wurden im Jahr 2013 zehn Qualitätsindikatoren für deutsche Intensivstationen benannt [38], diese sind im Folgenden aufgeführt (Tabelle 3).

Indikatoren	
I	Tägliche multiprofessionelle klinische Visite mit Dokumentation von Tageszielen
II	Monitoring von Sedierung, Analgesie, Delir
III	Protektive Beatmung
IV	Weaning und andere Maßnahmen zur Vermeidung von ventilatorassoziierten Pneumonien
V	Frühzeitige und adäquate Antibiotikatherapie
VI	Therapeutische Hypothermie nach Herzstillstand
VII	Frühe enterale Ernährung
VIII	Strukturierte Dokumentation von Angehörigengesprächen
IX	Händedesinfektionsmittelverbrauch
X	Leitung und Präsenz eines Facharztes mit Zusatzbezeichnung Intensivmedizin in der Kernarbeitszeit und Gewährleistung der Präsenz von intensivmedizinisch erfahrenem ärztlichem und pflegerischem Personal über 24 h

**Tabelle 3.**

Qualitätsanforderungen an Intensivstationen [nach [38]].

**Empfehlung 11a:**

**Für die Versorgung von Patienten mit gastrointestinaler Blutung sollten auch außerhalb der Kernarbeitszeiten ein in der Notfallendoskopie erfahrener Arzt und in der Notfallendoskopie geschultes Assistenzpersonal in Rufbereitschaft sein.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

### **Empfehlung 11b:**

**Zudem sollen gerade bei Notfallendoskopien die strukturellen Empfehlungen der S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ strikt eingehalten werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

Um die geforderten Zeitintervalle bei variköser Blutung und bei hämorrhagischem Schock einhalten zu können, ist eine Rufbereitschaft, bestehend aus einer ärztlichen und einer pflegerischen Kraft, an sieben Tagen in der Woche rund um die Uhr erforderlich [1].

Interventionelle Endoskopien, inklusive Notfalluntersuchungen, sind mit einer höheren Rate an Sedierungszwischenfällen vergesellschaftet: In einer monozentrischen Registerstudie eines deutschen Zentrums bekamen über einen Zeitraum von sechs Jahren 6396 Patienten zur interventionellen Endoskopie eine Kombination aus Midazolam und Propofol, 3151 Patienten ausschließlich Propofol. Es traten 135 schwerwiegende Komplikationen auf, u.a. verstarben vier Patienten, bei neun Patienten musste eine endotracheale Intubation erfolgen. Als unabhängige Risikofaktoren wurden Alkohol- oder Drogenmissbrauch, eine hohe Propofol-Dosis und eben die Notfallendoskopie identifiziert [39]. Bei hämorrhagischem Schock bei gastrointestinaler Blutung liegt nach den Kriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA) ein Grad IV (lebensbedrohliche Erkrankung) vor, so dass eine Endoskopie im hämorrhagischen Schock mittels Sedierung durch einen erfahrenen Arzt und mit einer adäquaten Überwachung begleitet werden muss [40].

### **Empfehlung 12:**

**Bei unstillbarer bzw. rezidivierender *nicht-variköser* gastrointestinaler Blutung sollte zeitnah die Verlegung in ein Zentrum mit der Möglichkeit zur interventionellen Angiographie bzw. einer operativen Vorgehensweise erfolgen.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Mittels endoskopischer Therapie kann sehr häufig eine suffiziente Hämostase erzielt werden (ggf. in Kombination mit medikamentöser Therapie). In einer 2014 veröffentlichten Arbeit konnte bei 411 von 428 Patienten (96%) bei Ulkusblutung mittels Endoskopie eine Blutstillung erreicht werden, 69 Patienten benötigten eine zweite endoskopische Blutstillung, 18 Patienten eine dritte. Insgesamt konnten 82% der Rezidivblutungen endoskopisch beherrscht werden [41]. Außerdem stehen neue Techniken der endoskopischen Blutstillung zur Verfügung. Besonders vielversprechend scheinen Over-the-scope-Clips, neue Through-the-scope-Clips und topisch anwendbare Substanzen zu sein, deren Wertigkeit später noch besprochen wird [42]. Dennoch stehen chirurgische und interventionell-angiographische Blutstillungsverfahren zur Verfügung, die nicht an jedem Standort vorgehalten werden können. Bei hohem Rezidivblutungsrisiko, Blutungsrezidiv oder nicht



beherrschbarer Blutung sollte daher die Verlegung in ein Zentrum mit interventioneller Radiologie und erfahrener Viszeralchirurgie erfolgen.

#### **Empfehlung 13:**

**Bei unstillbarer bzw. rezidivierender *variköser* gastrointestinaler Blutung sollte zeitnah die Verlegung in ein Zentrum mit der Möglichkeit der Durchführung eines Rescue-TIPS bzw. frühelektiven TIPS erfolgen.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Der Rescue-TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) kommt zum Einsatz bei endoskopisch nicht beherrschbarer Blutung (zwei endoskopische Interventionen innerhalb von 24h ohne Blutstillung) bzw. bei frühzeitiger kreislaurelevanten Rezidivblutung innerhalb von 5 Tagen [43]. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Expertise erfolgen. Neben der effektiven medikamentösen pfortaderdrucksenkenden Therapie (Vasokonstriktoren: Terlipressin, etc.) stehen zur Überbrückung als lokale Maßnahmen zur Blutstillung Sengstaken-/Linton-Sonden oder selbstexpandierende Metallgitterstents (SEMS) zur Verfügung [44]. Als Ultima ratio können in Situationen rezidivierender variköser gastrointestinaler Blutung auch Shunt-Operationen oder, gerade bei begleitendem Leberversagen, eine Lebertransplantation (unter Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen) erwogen werden [45].

### **Initiale Stabilisierung, Volumen- und Transfusionsmanagement**

#### **Empfehlung 14a:**

**Bei hämodynamischer Instabilität soll ein unverzüglicher Volumenersatz mittels kristalloider Lösungen erfolgen.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 14b:**

**Wenn eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, können darüber hinaus Gelatine und Humanalbumin zum Einsatz kommen.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens.***

Bei hämodynamischer Instabilität muss zunächst eine intravasale Hypovolämie ausgeglichen werden, um eine ausreichende Gewebssperfusion sicherzustellen und einem Multiorganversagen vorzubeugen [1]. Bei Patienten mit Schock steht daher die intensivmedizinische Kreislaufstabilisierung bei varikösen und nicht-varikösen Blutungen immer vor der Endoskopie [2]. Auch wenn es zum Volumenersatz bei gastrointestinalen Blutungen keine hochwertigen randomisierten Studien gibt, so reduzierte die rasche und frühe hämodynamische Stabilisierung bei Patienten mit akuter gastrointestinaler Blutung in einer Beobachtungs-Studie signifikant die Letalität ( $p=0,04$ ) und das Auftreten myokardialer Ereignisse ( $p=0,04$ ) gegenüber

„konventionell“ behandelten Patienten [46]. Eine aktuelle Metaanalyse zum Volumenmanagement bei Traumapatienten mit hämorrhagischem Schock konnte allerdings keinen Vorteil einer frühen und aggressiven Volumentherapie belegen [47]. Zur Art der Volumenersatztherapie, d.h. kristalloide (Elektrolyt- oder niedermolekulare Kohlenhydratlösungen) vs. kolloidale (großmolekulare Flüssigkeiten) Lösungen, gibt es eine Vielzahl von Studien bei intensivmedizinisch versorgten Patienten, welche in der AMWF S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ (Registernummer 001 – 020) dargestellt werden [48]. Bei kritisch kranken Intensivpatienten war die Gabe von Kristalloiden im Vergleich zu Hydroxyethylstärke (HES) als Kolloid in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien mit einem selteneren Auftreten eines Nierenversagens und besserem Überleben assoziiert [49]. Erneut muss einschränkend genannt werden, dass diese Studien nicht explizit Patienten mit akuter gastrointestinaler Blutung untersucht haben. Da durch Kolloide allerdings im allgemeinen eine raschere hämodynamische Stabilisierung gelingt [50], können Gelatine oder Humanalbumin zusätzlich zu kristalloiden Lösungen ebenfalls zum Einsatz kommen [51].

#### **Empfehlung 15:**

**Bei Patienten im hämorrhagischen Schock soll der Erfolg der intravasalen Volumenersatztherapie anhand klinischer (Vigilanz, Hautturgor), hämodynamischer (Herzfrequenz, Blutdruck, Schlagvolumen, dynamische Vorlastparameter), laborchemischer (Laktat) sowie ggfs. bildgebender (Echokardiographie) Befunde kontrolliert werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

In der Initialphase des hämorrhagischen Schocks aufgrund einer gastrointestinalen Blutung dienen vor allem eine Normalisierung der Herzfrequenz und Stabilisierung des Blutdrucks (mittlerer arterieller Druck >65 mmHg), einhergehend mit Normalisierung erhöhter Laktatspiegel in der bettseitigen Blutgasanalyse, als Indikatoren für einen erfolgreichen Ausgleich eines Volumenmangels. Gerade erhöhte Laktatspiegel (Laktat >5 mmol/l) haben in einer retrospektiven Auswertung intensivpflichtiger Patienten mit gastrointestinaler Blutung eine Assoziation zur Sterblichkeit [5]. Zur Steuerung der Volumentherapie bei erwachsenen, insbesondere bei beatmeten Intensivpatienten sollen Überwachungsverfahren, die eine Einschätzung der Volumenreagibilität anhand flussbasierter (Schlagvolumen) und/oder dynamischer Vorlastparameter (Schlagvolumenvariation, Pulsdruckvariation) erlauben, statischen Parametern (wie zentraler Venendruck, pulmonalarterieller Okklusionsdruck) vorgezogen werden [48]. Einzelheiten zum differenzierten Volumenmanagement im Schock sind der S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ (Registernummer 001 – 020) zu entnehmen [48].

#### **Empfehlung 16:**

**Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Volumentherapie können im hämorrhagischen Schock passager Katecholamine zur Kreislaufstabilisierung eingesetzt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens.***

Grundsätzlich ist die systemische Therapie mit Katecholaminen nicht geeignet, um einen hämorrhagischen Schock mit Hypovolämie dauerhaft zu behandeln. Dennoch kann es in Analogie zum septischen Schock notwendig werden, kurzzeitig den Kreislauf mit Katecholaminen wie Noradrenalin zu stabilisieren [52], bis die kausale Therapie (Volumen, Transfusion, Blutstillung) erfolgreich ist. Abgesehen von der besonderen Situation der varikösen Blutungen (Vasopressin- oder Somatostatin-Analoga als Mittel der Wahl) gibt es derzeit keine prospektiven Studien zum Einsatz von Vasokonstriktoren beim hämorrhagischen Schock aufgrund gastrointestinaler Blutungen [53].

#### **Empfehlung 17a:**

**Patienten mit vermuteter gastrointestinaler Blutung sollen allogene Erythrozytenkonzentrate erhalten, so dass der Hämoglobin-Wert zwischen 7 bis 9 g/dl stabilisiert wird.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 17b:**

**Bei einem Hämoglobin-Wert über 10 g/dl und fehlenden klinischen Zeichen einer anämischen Hypoxie sollten keine Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 17c:**

**Bei massiver gastrointestinaler Blutung und hämorrhagischem Schock können Erythrozytenkonzentrate nach klinischer Einschätzung (unabhängig vom Hämoglobinwert) gegeben werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens.***

Eine große prospektive, allerdings monozentrische Studie hat den optimalen Transfusionstrigger bei 921 Patienten mit (vermuteter) gastrointestinaler Blutung (Meläna/Hämatemesis) untersucht. Ähnlich wie in anderen intensivmedizinischen Szenarien [54] war die restriktive Transfusionsstrategie (Transfusion nur, wenn Hämoglobin [Hb] <7 g/dl, Ziel-Hb 7-9 g/dl) der liberalen Transfusionsstrategie (Transfusion bei Hb <9 g/dl, Ziel-Hb 9-11 g/dl) bezüglich der Gesamtmortalität überlegen (HR 0,55) [55]. Außerdem gab es weniger Rezidivblutungen bei restriktiver Transfusionsindikation (HR 0,68) [55]. Auch in Subgruppenanalysen (z.B. Zirrhose) ergab sich kein Vorteil für eine liberale Transfusionsstrategie [55]. Eine multizentrische Studie aus Großbritannien hat eine Cluster-Analyse für 936 Patienten

mit gastrointestinaler Blutung durchgeführt, in der Krankenhäuser mit restriktiver (Transfusion bei Hb <8 g/dl) und mit liberaler (bei Hb <10 g/dl) Transfusionsstrategie verglichen wurden [56]. Bei restriktiver Transfusionsindikation kam es insgesamt zu weniger Transfusionen pro Patient, wohingegen es keinen Unterschied bei klinischen Endpunkten (Reblutung, Überleben, Thrombembolien) gab [56]. Allerdings gab es in dieser Studie in der Subgruppe der Patienten mit koronarer Herzerkrankung einen Trend ( $p=0,11$ ) zu erhöhter Letalität (12% vs. 3%) bei restriktiver Transfusionsstrategie, so dass in dieser Subgruppe möglicherweise ein Transfusionstrigger von Hb <10 g/dl sinnvoll sein könnte [56].

Einschränkend muss zudem angeführt werden, dass in diesen prospektiven Studien Patienten mit schwerer gastrointestinaler Blutung (hämodynamische Instabilität, sichtbare schwerste Blutung) und einigen Komorbiditäten ausgeschlossen waren [55,56]. In Situationen mit klinisch offensichtlicher massiver Blutung erscheint daher eine unmittelbare Transfusion nach klinischer Einschätzung und ohne spezifischen Transfusionstrigger sinnvoll.

Die Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [57] räumt insbesondere der klinischen Einschätzung (z.B. physiologische Transfusionstrigger wie Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose) großen Raum ein; gemäß dieser Querschnittsleitlinie kann (bei niedrigerer 2C-Evidenz) auch eine Transfusion bei Hb-Werten zwischen 8-10 g/dl erfolgen, wenn klinische Hinweise auf eine anämische Hypoxie bestehen.

## Medikamentöse Therapie

### Empfehlung 18:

**Bei vermuteter *nicht-variköser* oberer gastrointestinaler Blutung sollen Protonenpumpenhemmer als intravenöse Bolusgabe (80mg i.v.) verabreicht werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

Die präendoskopische intravenöse Bolusgabe eines Protonenpumpenhemmers (PPI), z.B. Pantoprazol 80mg i.v., wird in den verfügbaren Leitlinien zu nicht-varikösen Blutungen empfohlen [1,2,58,59]. Dies wird gestützt durch eine Metaanalyse aus sechs randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 2223 Patienten, in denen die präendoskopische PPI-Gabe zwar nicht die Rezidivblutungsrate oder Letalität, aber signifikant die Rate von Blutungsstigmata (aktive Blutung, Blutkoagel oder Gefäßstumpf) in der Endoskopie (37,2% vs. 46,5%; OR 0,67) und die Notwendigkeit endoskopischer Interventionen (8,6% vs. 11,7%; OR 0,68) reduzierte [60]. Allerdings darf durch die PPI-Gabe die Endoskopie nicht verzögert werden [1].

#### **Empfehlung 19:**

**Bei vermuteter *nicht-variköser* oberer gastrointestinaler Blutung sollten Protonenpumpenhemmer intravenös, entweder als wiederholte Bolusgaben oder als kontinuierliche Applikation mittels Perfusor, bis zur Endoskopie fortgesetzt gegeben werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

In den meisten Studien der erwähnten Metaanalyse, die einen Vorteil für die präendoskopische PPI-Gabe nachgewiesen hat, wurden typischerweise nach einer initialen PPI-Bolusgabe bis zur Endoskopie kontinuierlich PPI über Perfusorsysteme (8-10 mg/h) fortgesetzt, so dass davon auszugehen ist, dass PPI bis zur endoskopischen Versorgung verabreicht werden sollten [1,60]. Aus vergleichenden Analysen zur fortgesetzten PPI-Gabe bei nachgewiesener schwerer Ulkusblutung ist bekannt, dass wiederholte PPI-Bolusgaben (meist 3x 40mg pro Tag) gegenüber einer kontinuierlichen PPI-Gabe über Perfusor (zumeist 240mg/24h) gleichwertig sind [61].

#### **Empfehlung 20:**

**Bei vermuteter *variköser* oberer gastrointestinaler Blutung können Protonenpumpenhemmer verabreicht werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

**Diese sollten aber nicht ohne genaue Überprüfung der Indikation als Dauermedikation fortgesetzt werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Wie bereits oben ausgeführt, ist präendoskopisch die Unterscheidung zwischen variköser und nicht-variköser Blutungsquelle schwierig; auch Patienten mit Leberzirrhose haben zu ca. 50% eine nicht-variköse Blutungsursache bei oberer gastrointestinaler Blutung, so dass die Initialtherapie mit einem PPI möglich erscheint [6]. Bei Patienten mit variköser oberer gastrointestinaler Blutung sind PPI allerdings nicht oder nur wenig wirksam [62]. Die Rolle von PPI in der akuten Varizenblutung oder in der Prophylaxe von Rezidivblutungen nach endoskopischer Intervention ist derzeit noch nicht abschließend geklärt [16,63].

Es gibt aus einer prospektiven Beobachtungsstudie allerdings klare Hinweise, dass die dauerhafte Gabe von PPI bei Patienten mit Leberzirrhose mit einer erhöhten Letalität (HR 2,36) assoziiert ist [64]. Unter langfristiger PPI-Gabe treten bei Patienten mit Leberzirrhose möglicherweise gehäuft spontan bakterielle Peritonitiden auf [65]. Daher sollte keine unkritische Fortsetzung einer (Hochdosis-)PPI-Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose als Dauermedikation erfolgen.

### **Empfehlung 21a:**

**Bei begründetem Verdacht auf eine akute Varizenblutung soll eine intravenöse Therapie mit einem Vasokonstriktor (Terlipressin, Somatostatin oder Octreotid) noch vor der Endoskopie begonnen werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

### **Empfehlung 21b:**

**Bei Bestätigung der Diagnose sollte die Vasokonstriktor-Therapie noch 3-5 Tage fortgesetzt werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Zwei Gruppen von vasoaktiven Substanzen werden erfolgreich in der Therapie der akuten Varizenblutung eingesetzt: Vasopressin und seine Analoga (teils gemeinsam mit Nitraten) sowie Somatostatin und seine Analoga. Terlipressin ist ein Vasopressin-Analogon, welches sowohl systemisch als auch in den Mesenterialgefäßen zu einer Vasokonstriktion führt und so den Pfortaderfluss reduziert. Somatostatin und das synthetische Somatostatin-Analogon Octreotid führen zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet über Hemmung der Glukagon-vermittelten splanchnischen Vasodilatation. Diese Vasokonstriktiva reduzieren letztlich den Pfortaderfluss und damit die Durchblutung der Umgehungskreisläufe, zusätzlich stabilisieren sie den Kreislauf und verbessern die Nierendurchblutung [2,62]. Randomisierte Studien und Meta-Analysen zeigten klar, dass der Einsatz vasoaktiver Substanzen bei der akuten Varizenblutung mit einer reduzierten Letalität und einer besseren Blutungskontrolle assoziiert ist [66,67], insbesondere in Kombination mit endoskopischen Maßnahmen [28,68-70]. Daher soll bei begründetem Verdacht auf eine Varizenblutung (d.h. obere gastrointestinale Blutung bei bekannter oder vermuteter Leberzirrhose, anamnestisch bekannte Varizen) die Gabe einer vasoaktiven Substanz bereits vor der Endoskopie erfolgen [16,62].

Am häufigsten wird in Deutschland Terlipressin in der Dosierung von 1-2 mg als intravenöse Bolusgabe eingesetzt, welche alle 4-6 Stunden innerhalb der ersten 72 Stunden wiederholt wird [2]. Die optimale Dauer der Gabe vasoaktiver Substanzen ist nicht abschließend geklärt, möglicherweise reichen auch kürzere Zeiträume (z.B. 24 Stunden) aus [71].

Eine große randomisierte prospektive Studie mit 780 Patienten hat die Effekte von Terlipressin, Somatostatin und Octreotid in der akuten Varizenblutung verglichen: In Bezug auf die untersuchten Endpunkte (Blutungskontrolle bei erster Endoskopie, Reblutungsrate, Letalität) zeigten die verschiedenen Regimes keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 4**) [72]. In der Terlipressin-Gruppe traten allerdings signifikant häufiger Hyponatriämien als in den übrigen Gruppen auf [72]. In internationalen Empfehlungen werden alle drei Substanzen derzeit als gleichwertig angesehen [16,62].

	<b>Terlipressin</b>	<b>Somatostatin</b>	<b>Octreotid</b>
	N = 261	N = 259	N = 260
<b>Dosierung Bolus (vor Endoskopie!)</b>	2 mg Bolus i.v.	250 µg Bolus i.v.	50 µg Bolus i.v.
<b>Dosierung über 5d</b>	1 mg alle 6h i.v. für 5d	250 µg/h i.v. für 5d	25 µg/h i.v. für 5d
<b>Aktive Blutung bei erster Endoskopie</b>	43,7 %	44,4 %	43,5 %
<b>Therapieerfolg Tag 5</b>	86,2 %	83,4 %	83,8 %
<b>Rezidivblutung</b>	3,4 %	4,8 %	4,4 %
<b>Letalität</b>	8,0 %	8,9 %	8,8 %

**Tabelle 4.**

Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Einsatz vasoaktiver Substanzen bei akuter Varizenblutung, die drei Studienarme zeigten keine signifikanten Unterschiede [nach [72]]. Es sind die Dosierungen der Präparate, wie sie in der Studie verwendet wurden, angegeben.

**Empfehlung 22a:**

**Bei begründetem Verdacht auf eine akute Varizenblutung soll eine intravenöse Antibiotika-Therapie noch vor der Endoskopie begonnen werden.  
*Starke Empfehlung, starker Konsens.***

**Empfehlung 22b:**

**Bei Bestätigung der Diagnose sollte die Antibiotika-Therapie noch 5-7 Tage fortgesetzt werden.  
*Empfehlung, starker Konsens.***

Bei Patienten mit Leberzirrhose und akuter Varizenblutung kann die frühzeitige Gabe von Antibiotika mit breitem gram-negativem Wirkspektrum, z.B. Ceftriaxon 2g/24h oder Ciprofloxacin 2x500mg/24h, das Auftreten klinisch relevanter bakterieller Infektionen verhindern. In einer Metaanalyse aus 12 Plazebo-kontrollierten Studien reduzierte die Antibiotika-Therapie signifikant die Letalität (RR=0,79, 95% CI 0,63-0,98), bakterielle Infektionen (RR=0,43, 95% CI 0,19-0,97) und die frühe Reblutungsrate (RR=0,53, 95% CI 0,38-0,74) [73]. Da sowohl das Infektions- als auch das Letalitätsrisiko bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium A) gering(er) ist, wird aber diskutiert, ob bei diesen Patienten auf eine Antibiotika-Gabe verzichtet werden kann [16]. Die Wahl des Antibiotikums sollte

Patienten-spezifische (z.B. Vorbehandlungen) als auch Umgebungs-spezifische (z.B. Keim- und Resistenzspektrum im Krankenhaus) berücksichtigen [16]; gerade aus Südeuropa ist eine hohe Rate Chinolon-resistenter Darmkeime berichtet worden, so dass hier Drittgenerations-Cephalosporine bevorzugt werden [74]. Die optimale Dauer der Antibiotika-Gabe ist nicht abschließend geklärt, typischerweise wird die präinterventionell begonnene Therapie für 5-7 Tage fortgesetzt. Eine Anpassung der Antibiose gemäß eingehender mikrobiologischer Befunde ist selbstverständlich („Tarragona-Strategie“) [75].

### **Empfehlung 23:**

**Bei vermuteter schwerer oberer gastrointestinaler Blutung sollte Erythromycin 250 mg i.v. einmalig als Kurzinfusion 30-120 Minuten vor der Indexendoskopie gegeben werden, um die Beurteilbarkeit des oberen Gastrointestinaltrakts zu verbessern.**

### ***Empfehlung, Konsens.***

Insbesondere wenn der Magen noch mit Altblut, Blutkoageln oder Speiseresten gefüllt ist, kann bei einem Teil der Patienten in der ersten Endoskopie die Blutungsquelle nicht oder nur unzureichend identifiziert werden [76]. Daher erscheint die Gabe eines Prokinetikums vor der (Notfall-)Endoskopie sinnvoll, um die Beurteilbarkeit des oberen Gastrointestinaltrakts zu verbessern [2]. Die Einmalgabe des Motilin-Rezeptor-Agonists Erythromycin vor Endoskopie wurde in fünf Meta-Analysen beurteilt [59,77-80], in denen sich insgesamt positive Effekte auf Endpunkte wie Lokalisierbarkeit der Blutungsquelle oder Notwendigkeit einer erneuten Endoskopie zeigten. In der größten dieser Meta-Analysen (n=558 Patienten, sechs Studien) verbesserte die Erythromycin-Infusion (gegenüber Placebo oder keiner Gabe) vor Endoskopie bei oberer gastrointestinaler Blutung signifikant die Beurteilbarkeit der Magenschleimhaut (OR 3,43; 95% CI 1,81-6,50), Notwendigkeit einer zweiten Endoskopie (OR 0,47; 95% CI 0,26-0,83), Transfusionsbedarf (P=0,04) und Liegedauer im Krankenhaus (P<0,01) [79]. Die Einmal-Gabe von Erythromycin (250mg i.v. als Kurzinfusion) war in den Meta-Analysen sicher und gut verträglich, zudem ist diese Maßnahme kosteneffektiv [80]. Allerdings ist Erythromycin nicht in dieser Indikation in Deutschland zugelassen, so dass es sich um einen „off label“ Gebrauch handelt [2]. Wichtige Kontraindikationen gegen die Gabe von Erythromycin sind bekannte Allergien gegen Makrolid-Antibiotika und eine verlängerte QT-Zeit [1]. Prinzipiell besteht das Risiko lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen („Long-QT-Syndrom“, ventrikuläre Arrhythmien), gerade, wenn Erythromycin gemeinsam mit anderen Medikamenten eingesetzt wird, welche die QT-Zeit verlängern (z.B. Chinolone, Psychopharmaka, Antiarrhythmika).

Metoclopramid ist in dieser Situation weniger gut untersucht, scheint aber ebenfalls die Beurteilbarkeit in der Notfall-Endoskopie zu verbessern [81]. Für Metoclopramid besteht insbesondere bei längerer Gabe das Risiko schwerer neurologischer



Nebenwirkungen [1], es kann aber als Alternative bei Kontraindikationen gegen Erythromycin eingesetzt werden.

## **Atemwegsmanagement**

### **Empfehlung 24a:**

**Bei (vermuteter) schwerer oberer gastrointestinaler Blutung kann zur Verringerung des Aspirationsrisikos eine endotracheale Intubation vor der Notfallendoskopie erfolgen.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens.***

### **Empfehlung 24b:**

**Bei klinisch deutlich erhöhtem Aspirationsrisiko (schwere Hämatemesis, Enzephalopathie) sollte eine endotracheale Intubation vor der Endoskopie erwogen werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Die endotracheale Intubation vor der Notfallendoskopie soll gerade bei Patienten mit schwerer oberer gastrointestinaler Blutung das Aspirationsrisiko verringern. Zum Erfolg einer „prophylaktischen Intubation“ („Schutzintubation“) gibt es allerdings keine randomisierten prospektiven Studien; retrospektive Auswertungen konnten keinen Vorteil in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte (z.B. Aspirationspneumonie, Letalität) nachweisen [82-84]. In einer aktuellen größeren amerikanischen retrospektiven Studie wurden 144 Patienten mit prophylaktischer Intubation vor Gastroskopie mit 221 Patienten mit gastrointestinaler Blutung ohne Intubation verglichen. Auch in gematchten Populationen von jeweils 100 Patienten pro Gruppe mit ähnlichem Risikoprofil gab es mehr unerwünschte kardiopulmonale Ereignisse (vor allem Pneumonien und Kreislaufschock) bei Patienten mit prophylaktischer Intubation [85]. In einer retrospektiven Studie traten Aspirationspneumonien ebenfalls häufiger bei Patienten mit prophylaktischer Intubation auf [82], was allerdings auch durch einen Selektions-Bias (Patienten mit schwererer Blutung wurden häufiger prophylaktisch intubiert) erklärt werden könnte. Da es derzeit keine hochwertigen Studien gibt, die einen Vorteil der prophylaktischen Intubation nachweisen, kann hierzu keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden (vgl. hierzu auch S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2014, AWMF-Register-Nr. 021/014) [40]. Bei Patienten mit klinisch erkennbar deutlich erhöhtem Aspirationsrisiko, d.h. insbesondere bei schwerer Hämatemesis, vermuteter aktiver Ösophagusvarizenblutung, bereits bestehender Vigilanzminderung oder hepatischer Enzephalopathie, sollte allerdings eine endotracheale Intubation vor der Endoskopie erwogen werden, weil hier von einem sehr hohen Aspirationsrisiko auszugehen ist [1].

## Aufklärung und Einwilligung

### Empfehlung 25a:

**Vor Durchführung intensivmedizinischer oder endoskopischer Maßnahmen sollte geklärt werden, welches Therapieziel erreicht werden kann und welchem der Patient oder an seiner Stelle dessen gesetzlicher Vertreter zustimmt.**

***Empfehlung, Konsens.***

### Empfehlung 25b:

**Patient oder gesetzlicher Vertreter sollen über Diagnose, Prognose, geplante Maßnahmen und Behandlungsalternativen einschließlich der damit verbundenen Risiken verständlich informiert werden; bei lebensrettenden Maßnahmen sind zwischen Aufklärung und Durchführung keine festen Fristen einzuhalten.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

### Empfehlung 25c:

**Ist der Patientenwille in der zur Verfügung stehenden Zeit nicht erhebbar, soll zum Wohl des Patienten und dem mutmaßlichen Patientenwillen entsprechend entschieden werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

Zur Aufklärung vor endoskopischen Eingriffen sei auf die S2k Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ (AWMF Register Nr. 021-022) verwiesen [2]. Ein wesentlicher Bestandteil der Patient-Arzt-Beziehung ist die Vereinbarung von Therapiezielen. Diese Aufgabe geht dem Einsatz jeder Diagnostik- und Therapiemöglichkeit voraus. Besonders für Patienten mit zweifelhafter Prognose ist zu klären, welches Therapieziel im Spektrum zwischen kurativ orientierter, maximal möglicher Lebensverlängerung und palliativ orientiertem Zulassen des Sterbens verfolgt werden soll [86].

Im Notfall und bei unzureichender Information stehen zunächst Sicherung und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen nach den in dieser Leitlinie dargelegten Kriterien mit dem Therapieziel „Lebenserhaltung“ im Vordergrund.

Parallel zu den dazu notwendigen Maßnahmen geht es darum, sich ein möglichst umfassendes Bild vom Patienten zu verschaffen und neben Anamnese und Befunden patientenbezogene, individuelle Faktoren (z.B. bekannte Behandlungspräferenzen, persönliche Werthaltungen, religiöse Einstellung, Alter) zu berücksichtigen und die Therapieziele entsprechend anzupassen.

Die erarbeiteten Therapieziele müssen dem Patienten oder seinem Stellvertreter ausführlich mitgeteilt und mit ihm besprochen werden, um seine Entscheidung einzuholen. Dabei sind Diagnose, Prognose, zu ergreifende Maßnahmen mit ihren Risiken und alle wichtigen Umstände zu erörtern und zu dokumentieren [Patientenrechtegesetz §§630c-f BGB: [https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/\\_630c.html](https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/_630c.html)].

Die Entscheidung über das anzustrebende Therapieziel trifft dann der Patient oder sein Stellvertreter. Das angestrebte Therapieziel muss dokumentiert und im Behandlungsverlauf regelmäßig überprüft werden.

Eine Änderung des Therapieziels ist erforderlich, wenn der Patient oder sein Stellvertreter dies wünscht oder wenn sich relevante medizinische Veränderungen ergeben.

Gibt es Meinungsdivergenzen oder Unsicherheiten zu fachlichen Fragen, ist auf die Möglichkeit hinzuweisen, eine Zweitmeinung durch einen anderen Experten einzuholen. Bestehen ethische Entscheidungskonflikte, ist eine Ethikberatung, z.B. durch ein Klinisches Ethikkomitee, zu empfehlen [<http://www.ethikkomitee.de/>].

## Arbeitsgruppe 2:

### Gerinnungsstatus und Antikoagulantien

---

Für elektive Eingriffe werden viele Problemstellungen wie laborchemische Analysen vor elektiver Endoskopie, das Vorgehen bei Patienten mit angeborener oder erworbener nicht medikamentös bedingter Hämostasestörung oder das Pausieren von Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) bzw. Antikoagulation umfassend in der S2k-Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022, Erstauflage 2015“ beantwortet. Dort werden folgende Themen abgehandelt, die im Hinblick auf die Vermeidung von Gastrointestinalen Blutungen auch in den Geltungsbereich der vorliegenden Leitlinie fallen: Blutungsrisiko bei bestimmten endoskopischen Prozeduren, Medikation mit TAH, Heparinen, oralen Antikoagulantien (Vitamin K-Antagonisten und DOAKs) inklusive deren Halbwertszeiten und empfohlenen Zeiträumen der Pausierung, sowie Empfehlungen zur Einnahme von gerinnungshemmender Medikation in Abhängigkeit vom Risikoprofil bestimmter endoskopischer Eingriffe. Diese Empfehlungen behalten ihre Gültigkeit und sollen zur Vermeidung von Redundanzen in der vorliegenden Leitlinie nicht erneut aufgeführt werden [87].

Daher erfolgen die nachfolgenden Empfehlungen im Kontext der akuten Gastrointestinalen Blutung bei Patienten mit angeborener oder erworbener nicht medikamentös bedingter Hämostasestörung oder unter laufender Therapie mit TAH oder Antikoagulantien.

### Wie häufig treten gastrointestinale Blutungen unter Thrombozytenaggregation oder Antikoagulation auf?

#### Aussage 2a:

**Die Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erhöht das Risiko für eine gastrointestinale Blutung.**

#### ***Starker Konsens***

In einer Metaanalyse von über 100.000 Patienten aus prospektiven Studien zeigte sich das Risiko von Blutungen insgesamt (OR 1.70) sowie von schweren oder relevanten Blutungen (OR 1.31; NNH 73) unter Acetylsalicylsäure (ASS) erhöht [88]. In einer weiteren Metaanalyse wurde die auf ASS zurückzuführende Steigerung von gastrointestinalen Blutungen auf jährlich 0,13% für Majorblutungen und 0,12% für Minorblutungen kalkuliert [89]. Das relative Risiko lag bei 2,22 für schwere gastrointestinale Blutungen sowie 1,23 für tödliche Blutungen.

Randomisierte prospektive Studien zu P2Y12-Antagonisten im Vergleich zu Placebo existieren nicht; in einer zu ASS randomisierten Studie (CAPRIE Studie) ergab sich für Clopidogrel ein leicht vermindertes Risiko (ASS versus Clopidogrel RR 1,45)

gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zu ASS [89]. Andere Studien weisen ein eher leicht erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber ASS aus [90-92] . Die Gabe eines Antikörpers gegen GP IIb/IIIa bei Patienten mit Myokardinfarkt erhöht ebenfalls das Blutungsrisiko [93].

#### **Aussage 2b:**

**Das Risiko gastrointestinaler Blutungen ist unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung höher als bei Monotherapie.**

#### ***Starker Konsens***

Bei dualer Plättchenaggregationshemmung steigt das Risiko gastrointestinaler Blutungen in der ASS/Clopidogrel-Gruppe relativ zur ASS-Monotherapiegruppe auf eine HR von 2,7 an [94]. Die dreifache (Triple-) Thrombozytenaggregations-Therapie (TAT, Zugabe von Cilostazol zu ASS und Clopidogrel) und die konventionelle duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel) wurden in einer Metaanalyse verglichen. Das Gesamtblutungsrisiko war in beiden Gruppen gleich (2,39% vs. 2,04%,  $P=0,49$ ), das Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen (gastrointestinale Blutungen wurden nicht gesondert ausgewiesen) war signifikant höher in der TAT Gruppe ( $OR = 2,46$ ) [95].

#### **Aussage 2c:**

**Das Risiko für eine gastrointestinale Blutung unter Antikoagulation ist erhöht. Das Risiko unterscheidet sich zwischen Vitamin K-Antagonisten und direkt wirkenden oralen Antikoagulantien (DOAKs) nicht.**

#### ***Starker Konsens***

Die gastrointestinale Blutung ist eine typische Komplikation der oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten [96,97]. In einer finnischen Kohortenstudie von über 100.000 Patienten lag das Risiko, aufgrund einer gastrointestinalen Blutung hospitalisiert zu werden, bei 2,3 % pro Patientenjahr zu Beginn und 0,9 % pro Patientenjahr im weiteren Verlauf einer Therapie mit oralen Antikoagulantien. Dabei war das Risiko einer Blutung in den ersten 30 Tagen nach Einleitung der Antikoagulation am höchsten [98]. 30 bis 40 % aller Blutungsereignisse bei oral antikoagulierten Patienten sind gastrointestinalen Ursprungs [99], 6% dieser Blutungen enden tödlich [100].

Das Risiko, eine gastrointestinale Majorblutung zu erleiden, hängt, wahrscheinlich durch Komorbiditäten, Begleitmedikationen und Länge der Therapiedauer bedingt, von der Indikation zur Antikoagulation ab; bei Patienten mit Vorhofflimmern liegt die Inzidenz bei 2,5%, nach Lungenembolie bei 0,5% [99].

Eine 2013 publizierte Metaanalyse zu DOAKs, die 43 prospektiv randomisierte Studien einschloss, wies im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten ein leicht erhöhtes Risiko klinisch relevanter gastrointestinaler Blutungen nach ( $OR\ 1,45$ ) [101]. Das Risiko war bei den Indikationen Vorhofflimmern ( $OR\ 1,21$ ) und venösen Thrombosen

(OR 1,59) leicht, bei der Indikation akutes Koronarsyndroms jedoch deutlich (OR 5,21) erhöht. Limitierend wurden eine recht große Heterogenität der eingeschlossenen Studien und das jeweilige Studiendesign, das auf die Effektivität der DOAKs im Vergleich zur Standardtherapie ausgelegt gewesen war, beschrieben [101].

In einer jüngeren Metaanalyse von insgesamt 23 prospektiven Phase III-Studien, die die Wirkung von direkt wirkenden oralen Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Doxaban und Rivaroxaban) auf das Risiko von gastrointestinalen Majorblutungen verglichen, zeigte sich gepoolt aus fünf kontrollierten randomisierten Studien bei den Indikationen Vorhofflimmern (RR 1.08) und venösen Thrombembolien kein Unterschied zu Vitamin K-Antagonisten [99]. Auch im Vergleich (allerdings nur eine Studie) zur Acetylsalicylsäure (RR 0,78), zu niedermolekularen Heparinen allein (RR 1,42, 95% CI 0,55–3,71, I<sup>2</sup> = 7%; 8 RCTs), zur sequentiellen Therapie von niedermolekularem Heparin und Vitamin K-Antagonisten RR 0,77, 95% CI 0,49–1,21, I<sup>2</sup> = 43%; 7 RCTs) oder Placebo (RR 1,48, 95% CI 0,15–14,84, I<sup>2</sup> = 21%; 2 RCTs) zeigten die DOAKs kein erhöhtes Risiko für Major-gastrointestinale Blutungen.

#### **Aussage 2d:**

**Das Risiko erhöht sich bei Kombination der Antikoagulation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder bei Kombination mit einer dualen antithrombozytären Therapie erheblich.**

#### **Starker Konsens**

Bei oral antikoagulierten Patienten, die sich zudem einer perkutanen Koronarintervention unterziehen müssen, ist eine zusätzliche Therapie mit einem oder zwei Thrombozytenaggregationshemmern indiziert. Der Vorteil im Hinblick auf das kardiovaskuläre Ergebnis wird jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko erkaufte. In der „STent Anticoagulation Restenosis Study“ fand sich in der Gruppe derjenigen Patienten, die eine duale Therapie mit oraler Antikoagulation plus ASS erhielten, mit 6,2% vs. 1,8% eine deutlich höhere Gesamtblutungsrate im Vergleich zu denjenigen, die nur ASS einnahmen [102]; der Anteil der gastrointestinalen Blutungen wurde jedoch nicht gesondert ausgewiesen.

Unter Tripletherapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin im Rahmen einer Kurzzeitbehandlung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms wurde in einer retrospektiven Analyse von 666 Patienten bei 2,7% eine gastrointestinale Blutung innerhalb von 30 Tagen dokumentiert [103].

In einer retrospektiven dänischen Registerstudie mit 118.606 Patienten lagen die Blutungsereignisse bei der Tripletherapie bei 15,7% pro Patientenjahr, bei der dualen Therapie mit Vitamin K-Antagonist und Clopidogrel bei 13,9% [90]. Im Vergleich zur Monotherapie mit Vitamin K-Antagonist ergaben sich Risikoerhöhungen von 3,1-fach für Vitamin K-Antagonist/Clopidogrel und 3,7-fach für die Tripletherapie. Dabei trat eine gastrointestinale Blutung zu 5,1% pro Jahr auf, was einer Steigerung von 5,38-fach im Vergleich zur oralen Antikoagulation als Monotherapie entspricht. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer weiteren Registerstudie zeigen, dass das Risiko einer

Blutung nach Myokardinfarkt unter Tripletherapie etwa 1,4-fach höher lag als unter der Kombination von Vitamin K-Antagonist und Thrombozytenaggregationshemmer. Zu beachten ist, dass der Anteil gastrointestinaler Blutungen bei den tödlichen gegenüber den nicht-tödlichen Ereignissen überrepräsentiert war (45,3% vs. 33,8%) [92].

In einer prospektiven Studie, die Blutungen als primäres Zielkriterium definiert hatte (WOEST-Trial), lag die Inzidenz von Blutungsereignissen sogar noch deutlich höher [104], möglicherweise bedingt durch die systematische Erfassung. Bei Patienten mit dualer Therapie wurden innerhalb eines Jahres Blutungsepisoden bei 19,4%, bei Patienten mit Tripletherapie bei 44,4% notiert. Bei 2,9% bzw. 8,8% aller Patienten traten gastrointestinale Blutungen auf. Der Anteil von Majorblutungen zeigte sich über alle Ereignisse statistisch nur in Abhängigkeit von dem zugrunde gelegten Score (TIMI, GUSTO, BARC) partiell bzw. tendenziell signifikant, wobei der Schweregrad der gastrointestinalen Blutung nur eingeschränkt durch die aufgeführten Scores abgebildet wird.

## **Welche Laborwerte sollten vor der Intervention vorliegen? Welche Gerinnungsstörungen sollten vor Endoskopie korrigiert werden?**

### **Wie sollte korrigiert werden?**

#### **Empfehlung 26a:**

**Eine notwendige endoskopische Intervention soll bei akuter gastrointestinaler Blutung unabhängig von vorliegenden Laborwerten begonnen werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 26b:**

**Die Gerinnungsparameter (Thrombozyten, Quick/INR, PTT) sollten zeitnah bestimmt werden. Bei Hinweisen auf Gerinnungsstörungen sollte situationsbezogen eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik erfolgen.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 26c:**

**Blutungsrelevante Gerinnungsstörungen sollten unabhängig vom Zeitpunkt der Endoskopie korrigiert werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 26d:**

**Patienten mit einer bekannten hereditären oder erworbenen Blutgerinnungsstörung sollten im Rahmen einer akuten Blutung entsprechend ihrer Gerinnungsstörung substituiert werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Hinsichtlich der Empfehlungen zur Bestimmung des Blutbildes wird auf der Empfehlung 2b der Leitlinie verwiesen. Studien zur Routinetestung von Gerinnungsparametern bei Patienten ohne Anamnese für eine prädisponierende Erkrankung oder ein Blutungsereignis vor chirurgischen oder endoskopischen Eingriffen zeigten keine Korrelation zu dem tatsächlichen Auftreten von Blutungsereignissen [105]. Eine gerinnungsphysiologische Diagnostik im Rahmen einer akuten gastrointestinalen Blutung sollte bei Vorliegen von anamnestischen Faktoren und Vorerkrankungen erfolgen, die auf eine zugrundeliegende Gerinnungsstörung hinweisen. Dies beinhaltet folgende Faktoren:

- positive Blutungsanamnese nach vorherigen Eingriffen
- internistische Vorerkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen können: vaskuläre hämorrhagische Diathese (Morbus Osler, Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom)
- angeborene Thrombozytopathien
- angeborene plasmatische Gerinnungsstörung (Von-Willebrand-Syndrom, angeborener Faktor VIII-(FVIII)- oder FaktorIX-(FIX)-Mangel)
- erworbene Thrombozytenfunktionsstörung und/oder erworbene plasmatische Gerinnungsstörung i.R. von Leber-, Nierenerkrankungen, prolongierter biliärer Obstruktion, prolongierter Antibiotikaeinnahme, Malnutrition oder myeloproliferativen Erkrankungen

Neben der Bestimmung des Quick-Wertes/INR und der PTT ist die Fibrinogenbestimmung zu empfehlen, da bei einem Fibrinogen < 1 g/l der Quick/INR aufgrund der Methodik (koagulometrische Messung) pathologisch gemessen wird. Ein Mangel an Fibrinogen tritt deutlich häufiger erworben als angeboren auf. Mögliche Pathomechanismen beinhalten neben medikamentös induzierten Effekten vor allem einen vermehrten Verbrauch im Rahmen einer Hyperfibrinolyse oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung, Verlust und Dilution bei schweren Blutungen oder sehr selten Antikörperbildung gegen Fibrinogen. Die Gabe von PPSB (beinhaltet die Faktoren II - Prothrombin, VII - Prokonvertin, X - Stuart-Proper-Faktor und IX) wäre dann, bei unzureichendem Fibrinogen, ohne Effekt. Insbesondere im Rahmen einer massiven Blutung bei Leberzirrhose ist die zusätzliche Fibrinogenbestimmung daher unbedingt zu empfehlen. Die lokale Blutstillung sollte jedoch unabhängig von dem Vorliegen aktueller Laborwerte erfolgen.





## **Empfehlung zum Vorgehen bei Patienten mit angeborener oder erworbener nicht medikamentös bedingter Hämostasestörung**

In der Literatur finden sich nur wenige systematische Beobachtungs- und keine kontrollierten Interventionsstudien, die sich im Rahmen akuter gastrointestinaler Blutungen spezifisch mit dem hämostaseologischen Vorgehen bei Patienten mit angeborener Blutungsneigung beschäftigen [106].

Aus diesem Grund orientieren sich die Empfehlungen vorrangig an den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten aus dem Jahr 2008 [107] in denen für Patienten mit Hämophilie oder von-Willebrand-Syndrom das allgemeine Vorgehen zur Blutungsprophylaxe und -therapie bei invasiven oder operativen Eingriffen geregelt ist, der Leitlinie der World Federation of Hemophilia [108] sowie an der an den meisten hämostaseologischen Zentren gängigen klinischen Praxis (good clinical practice). Dabei unterscheidet sich der Umgang bei den verschiedenen Störungen nicht von denjenigen, die für die elektive Endoskopie ausführlich in der Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ dargelegt wurden [109]. Eine Zusammenfassung der jeweiligen therapeutischen Optionen bietet Tabelle 5.

**Tabelle 5:**

Therapeutische Optionen bei Gerinnungsstörungen und gastrointestinale Blutungen (F: Faktor, Konz.: Konzentrat, KG: Körpergewicht, h: Stunde, s.o.: siehe oben, rekomb.: rekombinant)

<b>Gerinnungs- störung</b>	<b>Therapie</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Dosierung (Bemerkungen)</b>
<b>von- Willebrand- Syndrom (vWS) Typ 1</b>	1-Desamino-8-D-Arginin- Vasopressin (DDAVP)	z.B. Minirin® parenteral	0,3µg/kg KG über 30 min. (ca. $\frac{3}{4}$ Ampulle von jeweils 4µg pro 10kg KG in 50-100ml NaCl 0,9%) oder als Nasenspray (Octostim®) 1 Sprühstoß pro Nasenloch (Gesamtdosis 300µg)
	Tranexamsäure	z.B. Cyklokapron®	Erstgabe 10mg/kg KG i.v.; Fortführung mit 1g/8h möglich
	Nur in begründeten Ausnahmefällen, z.B. bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von DDAVP, ist bei Patienten mit VWS Typ 1 die Substitution eines VWF- haltigen (FVIII) Konz.	z.B. Haemate® P, Wilate®, Willfact®	Initiale Dosierung 30 bis 60 IE/kg KG, Zielspiegel für von Willebrandfaktor, Ristocetin- Cofaktor und FVIII > 50% (fast reines VWF-Konzentrat ohne nennenswerte FVIII-Anteil, für Behandlung einer akuten Blutung allein nicht geeignet)

Gerinnungs- störung	Therapie	Handelsname	Dosierung (Bemerkungen)
<b>vWS Typ 2 (10-30%)</b>	Substitution eines VWF- haltigen (FVIII) Konz.	z.B. Haemate® P, Wilate® , Willfact®	Initiale Dosierung 30 bis 60 IE/kg KG, Zielspiegel für von Willebrandfaktor, Ristocetin- Cofaktor und FVIII > 50% (fast reines VWF-Konzentrat ohne nennenswerte FVIII-Anteil, für Behandlung einer akuten Blutung allein nicht geeignet)
<b>vWS Typ 3 (1-5%)</b>	Substitution eines VWF- haltigen (FVIII) Konz. plus Tranexamsäure	z.B. Haemate® P, Wilate® , Willfact®	Initiale Dosierung 30 bis 60 IE/kg KG, Zielspiegel für von Willebrandfaktor, Ristocetin- Cofaktor und FVIII > 50% (fast reines VWF-Konzentrat ohne nennenswerte FVIII-Anteil, für Behandlung einer akuten Blutung allein nicht geeignet)
<b>Erworbenes vWS (AvWS)</b>	Individuell nach Grundkrankheit		(Substitution des VWF-Konz. häufig ohne anhaltenden Effekt)
<b>Hämophilie A</b>	DDAVP (Desmopressin) plus Tranexamsäure	z.B. Minirin® parenteral	0,3µg/kg KG über 30 min. (ca. $\frac{3}{4}$ Ampulle von jeweils 4µg pro 10kg KG in 50-100ml NaCl 0,9%) oder als Nasenspray (Octostim®) 1 Sprühstoß pro Nasenloch (Gesamtdosis 300µg)
	FVIII-Konz. bei schwerer und mittelschwerer Hämophilie A	Rekomb. und plasmatische FVIII-Konz.	25 bis 40 IE/kg KG; Zielspiegel FVIII > 50%
<b>Hämophilie B</b>	FIX-Konz. plus Tranexamsäure	Rekomb. und plasmatische FIX-Konz.	40 -60 IE/kg KG; Zielspiegel Faktor IX > 50%
<b>Hemmkörper- hämophilie</b>	Rekomb. aktivierter FVII plus	NovoSeven®	90 µg/kg KG / 2-3 h
	aktiviertes Prothrombinkomplexkonz.	FEIBA NF	50-100 IE/kg KG/ 8-12h (max. Tagesdosis 200 IE/kg)
<b>FVII-Mangel</b>	Restaktivität >30% und unauffällige Blutungsanamnese: ggf. Gabe von Tranexamsäure	z.B. Cyklokapron®	Erstgabe 10mg/kg KG i.v.; Fortführung mit 1g/8h möglich
	Restaktivität <30% zusätzlich Gerinnungsfaktorkonz.	Immuseven®  NovoSeven®	plasmatischer FVIIa: 1 IE/kg KG hebt FVII-Spiegel im Plasma um 1-2% an (Ziel-Aktivität von > 30- 50%) rekomb. Faktor VIIa: 15 bis 30µg/kg KG/ 2-4 h

Gerinnungs- störung	Therapie	Handelsname	Dosierung (Bemerkungen)
<b>Angeborener FV-Mangel</b>	Tranexamsäure Gefrorenes Frischplasma		Zielspiegel FV > 30%
<b>Angeborener FXIII-Mangel</b>	Tranexamsäure FXIII-Konz.	Fibrogammin	1 IE/kg KG hebt FXIII-Spiegel im Plasma um 2% an (Ziel-Aktivität > 50%)
<b>Angeborene Thrombozyten-funktionsstörungen</b>	DDAVP	z.B. Minirin® parenteral	0,3µg/kg KG über 30 min. (ca. $\frac{3}{4}$ Ampulle von jeweils 4µg pro 10kg KG in 50-100ml NaCl 0,9%) oder als Nasenspray (Octostim®) 1 Sprühstoß pro Nasenloch (Gesamtdosis 300µg)
	Bei ausbleibendem Therapieerfolg: Thrombozytenkonz., Tranexamsäure, rekomb. FVIIa	z.B. Cyklokapron®	Erstgabe 10mg/kg KG i.v.; Fortführung mit 1g/8h möglich
<b>Hepatische Koagulopathie</b>	Tranexamsäure Bei ausbleibendem Therapieerfolg PPBS, Gefrorenes Frischplasma, ggf. Thrombozytenkonz.		Bei andauernder Blutung sinnvolle Zielwerte: Thrombozyten > 50 /µl Fibrinogen > 1g/l Quick > 50%

Im Rahmen einer akuten gastrointestinalen Blutung bei Patienten mit angeborener oder erworbener nicht-medikamentös bedingter Hämostasestörung sollten die konkreten Maßnahmen zur akuten Blutungstherapie nach Möglichkeit in Rücksprache mit einem in der Behandlung von Hämostasestörungen erfahrenen Zentrum erfolgen. Der angeborene oder erworbene Hämostasedefekt sollte im Fall einer akuten Blutung durch eine entsprechende Therapie korrigiert werden. Insbesondere bei instabilen Patienten sollte die endoskopische Intervention unabhängig von der Klärung der Hämostasestörung und deren therapeutischer Beeinflussung von der klinischen Situation geleitet werden.

Im Folgenden werden Empfehlungen zu den wesentlichen angeborenen und erworbenen Gerinnungsstörungen gegeben, im Einzelfall ist eine Rücksprache zu konkreten Maßnahmen mit einem entsprechend erfahrenen Zentrum dennoch unerlässlich.

### Hepatische Koagulopathie

Die Beurteilung des Blutungsrisikos bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und hepatischer Koagulopathie sollte primär auf der Grundlage anamnestischer und klinischer Daten erfolgen. Ergänzend können hämostaseologische Parameter wie

Blutungszeit, Thrombozytenzahl und plasmatische Gerinnungstests (Quick/INR und aPTT) herangezogen werden.

Patienten mit Leberzirrhose haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Zudem sind bei den meisten Zirrhosepatienten die routinemäßig angeforderten Labortests zur Beurteilung der primären (Thrombozytenzahl und Blutungszeit) und sekundären Hämostase (Quick/INR und aPTT) pathologisch verändert. Bisher konnten jedoch weder der kausale Zusammenhang zwischen normabweichenden Hämostasetests einerseits und hämorrhagischen Komplikationen andererseits noch der Nutzen einer Korrektur derselben belegt werden [110-112].

Sehr wahrscheinlich wird das Blutungsrisiko von Zirrhosepatienten wesentlich durch andere Faktoren beeinflusst wie z.B. portale Hypertension, endotheliale Dysfunktion, Einschwemmung heparinähnlicher Substanzen im Rahmen bakterieller Infektionen oder Niereninsuffizienz, so dass neben einer gründlichen Anamnese der bestmöglichen Modifikation dieser Faktoren besondere Bedeutung zukommt [111,112]. Der Einsatz von Tranexamsäure im Rahmen der akuten Blutung kann aufgrund der häufig vorherrschenden Hyperfibrinolyse empfohlen werden (siehe Tabelle 5).

## **Thrombozytenaggregation/Antikoagulation: Wann sollte/sollte nicht pausiert werden? Bei welchen Erkrankungen sollte umgestellt werden?**

### **Aussage 3:**

**Eine Notfallendoskopie zur Blutstillung ist auch unter Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulantien möglich und sinnvoll.**

***Starker Konsens.***

Es existieren keine Daten über eine optimale INR, um die endoskopische Notfalltherapien durchführen zu können. Sicher scheint die endoskopische Blutstillung bei einer INR von 1,5-2,5, wie in einer kleinen kontrollierten Studie von Choudari bei mit Warfarin antikoagulierten Patienten gezeigt wurde [113]. Für Patienten mit supratherapeutischer INR gibt es keine prospektiven Daten zur Sicherheit einer Endoskopie, doch waren in einer retrospektiven Analyse die Rate an Rezidivblutungen, Transfusionspflicht und Todesfällen im Krankenhaus bei einer entgleiten INR von >4 ähnlich wie bei einer INR im therapeutischen Bereich [114]. Die Autoren schlussfolgern, dass angesichts der hohen Rate an positiven endoskopischen Befunden in deren Kollektiv die Notfallendoskopie auch bei supratherapeutischer INR durchgeführt werden sollte. Andererseits war in einer landesweiten Untersuchung in England eine INR von >1.5 der häufigste Grund für eine fehlende endoskopische Blutungskontrolle [115]. Größere prospektive Daten hierzu existieren aber ebenso wenig wie vergleichbare Daten zur Sicherheit einer

Notfallendoskopie unter DOAKs. In der Erfahrung der Autoren erübrigt sich in den meisten Fällen lebensbedrohlicher akuter gastrointestinale Blutungen eine solche Diskussion, da eine intensivmedizinische Therapie mit evtl. periinterventioneller Antagonisierung von Antikoagulantien bzw. Thrombozytentransfusion unter Thrombozytenaggregationshemmung abhängig vom Schweregrad der Blutung erwogen wird (hämorrhagischer Schock vs. signifikante Blutung ohne hämodynamische Beeinträchtigung vs. Minorblutung) und in der Regel parallel zur oder unmittelbar vor der Notfallendoskopie verläuft.

#### **Empfehlung 27:**

**Das Risiko bzw. der Nutzen einer Fortführung der Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation nach Blutstillung im Rahmen einer Notfallendoskopie sowie der Zeitpunkt der Wiederaufnahme sollen interdisziplinär abgewogen werden gegen a) den Schweregrad der Blutung und das Risiko einer Rezidivblutung sowie b) das thromboembolische Risiko des Patienten.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens.***

Diese bewusst allgemein gehaltenen Aussagen gelten sowohl für den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern als auch für Antikoagulantien während einer akuten gastrointestinalen Blutung, denn trotz deren hoher Inzidenz gibt es wenig evidenzbasierte Daten zum periinterventionellen Management der Substanzen, insbesondere Studien der höheren Evidenzklassen. Das „American College of Chest Physicians“ z.B. empfiehlt eine Pausierung von Antikoagulantien im Falle einer gastrointestinalen Majorblutung, gibt aber keine Empfehlungen zum optimalen Zeitpunkt der Wiederaufnahme. Im Folgenden soll dennoch zwischen Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien differenziert werden.

#### **Empfehlung 28a:**

**Bei Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer nur zur Primärprophylaxe erhalten, sollte die Medikation bei einer akuten gastrointestinalen Blutung periinterventionell pausiert werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 28b:**

**Bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko für arterielle Thrombosen sollte die Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern in Abhängigkeit vom Schweregrad der Blutung zwar periinterventionell pausiert, aber nach endoskopischer Blutstillung so rasch wie möglich wiederaufgenommen werden.**

***Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 28c:**

**Ein kardiologisches oder neurologisches Konsil zur gemeinsamen Entscheidungsfindung kann durchgeführt werden.**

### **Offene Empfehlung, starker Konsens.**

Bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Blutungen unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern besteht grundsätzlich die Option, die Thrombozytenaggregationshemmer zu pausieren und ggf. zusätzlich Thrombozytenkonzentrate zu transfundieren. Es existieren wenig evidenzbasierte Daten darüber, ob und wann dies sinnvoll ist und wann eine Thrombozytenaggregationshemmung wiederaufgenommen werden soll. Daher beruhen Empfehlungen anderer Fachgesellschaften meist auf Expertenmeinungen. Bei einer akut lebensbedrohlichen gastrointestinalen Blutung muss die Thrombozytenaggregationshemmung gestoppt werden, bis eine sichere Hämostase erzielt wurde. Bei der Entscheidung zur Aufhebung des Effekts der Thrombozytenaggregationshemmer mittels Thrombozytenkonzentraten muss das Risiko von Ischämien gegen das Risiko der weiteren Blutung unter gehemmter Plättchenaggregation abgewogen werden; die Transfusion erwies sich in mehreren Studien zur Plättchenaggregation als effektiv, auch bei doppelter Hemmung durch ASS und Clopidogrel (Übersicht in einem Editorial; [116]), konnte aber für den PAR-1 Antagonisten Vorapaxar nicht gezeigt werden [117].

Bei den meisten Patienten mit gastrointestinaler Blutung ist eine Wiederaufnahme der Thrombozytenaggregationshemmung möglich, sobald die endoskopische Blutstillung gesichert ist. Sowohl ein Konsensuspapier der ACCF/ACG/AHA von 2008 [118] als auch die aktuelle Leitlinie der ASGE [119] empfehlen im jeweiligen Einzelfall die enge Abstimmung zwischen Gastroenterologen und den die Thrombozytenaggregationshemmung verschreibenden Spezialisten (insbes. Kardiologen). Wenngleich es für diese Empfehlung keine Daten gibt, erscheint dies im klinischen Alltag sinnvoll und praktikabel, insbesondere da das Risiko für die Entwicklung von Koronarstentthrombosen unter den zahlreichen Modalitäten für Nicht-Spezialisten kaum zu überblicken ist (siehe Antikoagulantien). Der Zeitpunkt der Wiederaufnahme sollte nach dem kardiovaskulären Risiko stratifiziert werden. Allgemein überwiegt das Risiko bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko (z.B. solche, die Thrombozytenaggregationshemmer zur Primärprophylaxe einnehmen) den Nutzen einer frühen Wiederaufnahme. Dagegen wurden bei Patienten, die ASS zur Sekundärprophylaxe einnahmen, in einer randomisierten prospektiven Studie von Sung et al. unmittelbar nach endoskopischer Stillung einer Ulcusblutung entweder ASS oder Placebo verabreicht (n=156); dabei gab es keine signifikanten Unterschiede in der Rate an Rezidivblutungen. Eine verzögerte Wiederaufnahme von ASS war allerdings mit einer erhöhten 30-Tage Mortalität verbunden [120]. Daher sollte die Wiederaufnahme der Thrombozytenaggregationshemmung so rasch wie möglich erfolgen. Zum Management von Patienten mit akuter gastrointestinaler Blutung unter doppelter Thrombozytenaggregationshemmung existieren keine vergleichbar guten Daten; praktikabel scheint auch hier eine Pausierung bei lebensbedrohlicher Blutung und eine Wiederaufnahme, sobald endoskopisch die Hämostase gesichert wurde. Besondere Vorsicht ist bei der Wiederaufnahme von Ticagrelor geboten, da die

Plättchenhemmung nicht durch Transfusion aufgehoben werden kann. Die frühe Fortsetzung der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung nach Blutstillung sollte insbesondere bei Patienten mit „Bare Metal Stents“ innerhalb der ersten 4 Wochen sowie bei „Drug eluting Stents“ innerhalb der ersten 1-6 Monate nach Koronarintervention erwogen werden, da diese Patienten besonders häufig zu Stentthrombosen neigen. Das Risiko einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen konnte auch in einer Metaanalyse mit insgesamt über 50.000 Patienten demonstriert werden. Das periinterventionelle Pausieren von ASS zur Sekundärprophylaxe resultierte in einer dreifach höheren Rate an kardialen Ereignissen. Bei Patienten mit Koronarstents war das Risiko sogar noch deutlich höher. Die in diesen Studien eingeschlossenen Patienten waren sehr heterogen und nicht auf gastrointestinale Blutungen fokussiert [121]. Ähnliches zeigt eine zweite Metaanalyse mit perioperativer Pausierung von ASS; diese Studie ist von hoher Relevanz, da die kardiovaskulären Ereignisse teils innerhalb von 5 Tagen nach ASS-Pausierung auftraten [122]. Wenngleich eine Übertragbarkeit dieser Studien auf akute gastrointestinale Blutungen formal nicht zulässig ist, suggerieren sie dennoch, dass die frühe Wiederaufnahme der Thrombozytenaggregationshemmung nach endoskopischer Blutstillung grundsätzlich sinnvoll ist, zumal selbst bei erneuter gastrointestinaler Blutung die endoskopische Blutstillung meist gut möglich ist.

#### **Empfehlung 29:**

**Die Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten oder DOAKs sollte postinterventionell abhängig vom Schweregrad der Blutung und dem Thromboembolierisiko zum frühestmöglichen Zeitpunkt wiederaufgenommen werden, in der Regel aber zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bzw. nach ca. 7 Tagen. Dies gilt nicht für Patienten mit mechanischen Herzklappen und hohem Thromboembolierisiko .**

***Empfehlung, starker Konsens.***

Während mehrere kleine retrospektive Studien variable Ergebnisse erzielten, konnte in einer größeren retrospektiven Studie an 442 Patienten unter Warfarin gezeigt werden, dass die frühe Wiederaufnahme der Antikoagulation nach einer akuten gastrointestinalen Blutung sinnvoll ist [123].

Nach Bereinigung für klinische Parameter (z.B. Schweregrad der Blutung, Transfusionspflicht) konnte gezeigt werden, dass die Wiederaufnahme von Warfarin innerhalb von 90 Tagen nach einer gastrointestinalen Blutung mit einer ca. 10-fach geringeren Rate an thromboembolischen Ereignissen (0,4% bzw. 5,5%; HR 0,05) und einer ca. 3-fach geringeren Mortalität (5,8% bzw. 20,3%; HR 0,31) assoziiert war (mit der frühesten Thrombose innerhalb von 8 Tagen), ohne das Risiko einer Rezidivblutung signifikant zu steigern (10% bzw. 5,5%, HR 1,31).

Eine große retrospektive Analyse von 1329 Patienten mit gastrointestinaler Blutung bestätigt bei etwas anderem Design diese Ergebnisse [124]. Die Wiederaufnahme der Antikoagulation mit Warfarin war mit einer reduzierten Rate an Thromboembolien



(HR 0,71) und signifikant reduzierten Mortalität (HR 0,67) bei nicht signifikant erhöhter Blutungsrate (HR 1,18) assoziiert. Bei Stratifizierung nach der Dauer der Warfarin-Pausierung war die Wiederaufnahme innerhalb von 7 Tagen mit einer geringen Mortalität und Thromboembolierate im Vergleich zur Wiederaufnahme nach 30 Tagen assoziiert, ebenfalls ohne erhöhte Rezidivblutungsrate.

Die erste prospektive Analyse zu diesem Thema wurde 2015 von Sengupta et al. publiziert [125]. Hier wurde das Ergebnis bei 197 Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung unter Antikoagulation erfasst. Die Ursache der gastrointestinalen Blutungen war sehr heterogen (größter Anteil mit 37% „nicht identifizierte Blutungsquelle“); 74% der Patienten erhielten Warfarin, 13 % DOAK, 8% Enoxaparin und 6% unfraktioniertes Heparin. Bei 58% der Patienten war die Indikation zur Antikoagulation Vorhofflimmern. Bei 39% war die Antikoagulation bei Entlassung noch pausiert, bei den verbleibenden 61% wiederaufgenommen worden. Die Entscheidung zur Pausierung oder Wiederaufnahme war durch den entlassenden Arzt erfolgt, wobei die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes in den beiden Gruppen 5 bzw. 6 Tage betrug. Die Rate an Bluttransfusionen, Intensivaufenthalten und die Ätiologie der zur Antikoagulation führenden Erkrankung waren in beiden Gruppen ähnlich. Innerhalb von 90 Tagen traten bei 4% thromboembolische Ereignisse auf, und 14 Patienten wurden wegen einer Rezidivblutung wiederaufgenommen. In der Patientengruppe mit fortgesetzter Antikoagulation zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung war die Rate an thromboembolischen Ereignissen signifikant geringer (HR 0,12), während die Rate an Rezidivblutungen nicht signifikant erhöht war (HR 2,17;  $p=0,10$ ). Die Autoren schlussfolgern, dass die Vorteile einer Wiederaufnahme der Antikoagulation zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung im Hinblick auf thromboembolische Ereignisse das Risiko einer Rezidivblutung überwiegen.

Für DOAKs existieren bislang keine vergleichbaren Daten, so dass nur angenommen werden kann, dass der Vorteil einer frühen Wiederaufnahme nach endoskopischer Hämostase ähnlich ist wie bei o.g. Studien zu Vitamin K-Antagonisten. Aufgrund des frühen Wirkungseintritts von DOAKs und der bislang nicht standardisierten Antagonisierung (s.u.) ist hier besondere Vorsicht geboten.

Wenngleich die drei größeren genannten Studien nahelegen, dass eine frühe Wiederaufnahme der Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten sinnvoll ist, gibt es keine Daten darüber, wann der optimale Zeitpunkt zur Wiederaufnahme ist, also wann der Nutzen bezüglich des Thromboembolierisikos das Risiko der Rezidivblutung überwiegt. Für DOAKs gibt es hierzu ebenfalls keine Daten. Es wäre denkbar, für die Stratifizierung auch den Schweregrad der Blutung mittels verschiedener Blutungs-Scores hinzuzuziehen. Evidenzbasiert ist dies nicht. Daher bleibt die Entscheidung über den Zeitpunkt der Wiederaufnahme stets eine Einzelfallentscheidung, die in der Regel zwischen Gastroenterologen und Kardiologen sowie Patienten gemeinsam getroffen werden sollte; dies gilt insbesondere aufgrund der für den Gastroenterologen kaum zu überblickenden Thromboembolierisiken bei vielfältigen Indikationen für Antikoagulantien, wie eine

italienische Umfrage unter Ärzten zum generellen Management von Warfarin-assoziierten gastrointestinalen Blutungen zeigte [126].

Während bei endoskopisch identifizierter Blutungsquelle und Hämostase die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Antikoagulation leichter fällt, stellt der Zeitpunkt bei endoskopisch nicht identifizierter Blutungsquelle ein weiteres Problem dar, so dass auch hier nur im Einzelfall anhand der Blutungsschwere, des Hb-Verlaufs und des individuellen Thromboembolierisikos entschieden werden kann. Bei nicht sicherer endoskopischer Blutstillung kann eine Kontrollendoskopie sinnvoll sein.

#### **Empfehlung 30a:**

**Bei Vorhofflimmern und Pausieren der Antikoagulation sollte eine Überbrückungstherapie („bridging“) nicht routinemäßig durchgeführt werden.  
*Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 30b:**

**Die Wiederaufnahme der Antikoagulation sollte unter Abwägung des Rezidivblutungs- und Thrombose-/Embolierisikos erfolgen.  
*Empfehlung, starker Konsens.***

Es existieren keine evidenzbasierten Daten, die das Blutungsrisiko gegenüber dem Thromboembolierisiko untersuchen. Das Risiko bei mechanischen und frühen biologischen (innerhalb der ersten drei Monate nach Implantation) Herzklappen bzw. reduzierter kardialer Pumpfunktion ist aber so hoch [127], dass eine Überbrückungstherapie sinnvoll erscheint. Eine enge Abstimmung zwischen Gastroenterologen und Kardiologen sollte erfolgen. Der optimale Zeitpunkt bis zum Beginn der Überbrückungstherapie ist unklar, sinnvoll erscheint, in Abhängigkeit vom individuellen Blutungs- bzw. Thromboembolierisiko, ein Beginn innerhalb von 72 Stunden nach der Blutung.

### **Wann sollte die Korrektur der Gerinnungssituation kontrolliert werden? Wie können/sollen DOAKs antagonisiert werden?**

#### **Empfehlung 31a:**

**Bei chronischem Blutverlust und klinisch stabiler Situation kann die antithrombotische Therapie bis zur Endoskopie fortgeführt werden.  
*Offene Empfehlung, Konsens.***

#### **Empfehlung 31b:**

**Bei akuter Blutung oder klinisch instabiler Situation soll die Antikoagulation bis zur Notfall-Endoskopie ausgesetzt werden.  
*Starke Empfehlung, starker Konsens.***

#### **Empfehlung 31c:**

Bei schwerer gastrointestinaler Blutung kann die Antikoagulation (DOAKs, Vit.K-Antagonist) vor der endoskopischen Blutstillung antagonisiert werden.

*Offene Empfehlung, starker Konsens.*

#### **Empfehlung 31d:**

Bei der Indikationsstellung sollte das individuelle Thrombembolierisiko berücksichtigt werden.

*Empfehlung, starker Konsens.*

#### **Empfehlung 32a:**

Nach erfolgreicher endoskopischer Blutstillung kann die Antikoagulation (DOAKs, Vitamin K-Antagonist) unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos und des Thrombembolierisikos wieder fortgeführt werden. Eine Antagonisierung ist nicht erforderlich.

*Empfehlung, starker Konsens.*

#### **Empfehlung 32b:**

Bei primär erfolgreicher endoskopischer Blutstillung soll keine Antagonisierung einer gerinnungshemmenden Therapie erfolgen.

*Starke Empfehlung, starker Konsens.*

#### **Empfehlung 32c**

Bei fraglicher endoskopischer Blutstillung kann eine Antagonisierung von DOAKs erwogen werden, sofern ein klinisch relevanter Hämoglobin-Abfall innerhalb der Halbwertszeit eintritt.

*Offene Empfehlung, starker Konsens.*

#### **Empfehlung 32d**

Bei interventionell nicht beherrschbarer gastrointestinaler Blutung unter Antikoagulation sollte die Gerinnung korrigiert werden (z.B. Antagonisierung bei DOAKs oder Gerinnungsfaktoren bei Vitamin K-Antagonisten).

*Empfehlung, Konsens.*

#### **Empfehlung 33a:**

DOAKs sollen bei vital bedrohlicher Blutung mit PPSB oder aPPSB antagonisiert werden.

*Starke Empfehlung, starker Konsens.*

#### **Empfehlung 33b:**

Sofern spezifische Inhibitoren zur Verfügung stehen, können diese eingesetzt werden.

*Offene Empfehlung, starker Konsens.*

### **Empfehlung 33c:**

**Bei Frührezidiv der gastrointestinalen Blutung kann die Antagonisierung der Antikoagulation (DOAKs, Vitamin K-Antagonist) erfolgen.**

***Offene Empfehlung, Konsens.***

Der Umgang mit gerinnungsaktiven Substanzen bei elektiver Endoskopie wird ausführlich in der Leitlinie „Qualitätssicherung in der gastrointestinalen Endoskopie“ abgehandelt [109] und soll in diesem Rahmen nicht wiederholt werden. Die frühelektive Endoskopie sollte sich an den dort vorgeschlagenen Empfehlungen orientieren.

Das Absetzen von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, die im Rahmen einer kardiovaskulär indizierten Sekundärprophylaxe indiziert ist, erhöht das Risiko kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse dreifach, wobei die Mehrzahl der Ereignisse innerhalb von 7 bis 10 Tagen auftraten [121,128]. In einer randomisierten und kontrollierten Studie bei Patienten mit hohem Rezidivblutungsrisiko bei gastroduodenalen Ulzera und hohem ischämischen Risiko führte das Absetzen von ASS zwar zu einem niedrigeren Rezidivblutungsrisiko (5,4 % vs. 10,3 % in Woche 4), die Mortalität stieg aber in der Placebo-Gruppe zu Woche 8 zehnfach an (1,3 % vs. 12,9 %) [120]. Der antithrombozytäre Effekt des ASS hielt etwa fünf Tage an, während das Risiko einer Rezidivblutung in ersten drei Tagen besonders hoch war. ASS sollte daher nicht, oder in Abhängigkeit vom Rezidivblutungsrisiko allenfalls für 72 Stunden pausiert werden [1].

Prinzipiell ist die endoskopische Blutstillung auch bei Patienten, die orale Antikoagulantien einnehmen, effektiv [129]. In einer Studie am oberen Gastrointestinaltrakt, in der Varizenblutungen ausgenommen waren, wurden zwei Patientenkollektive bezüglich ihrer Re-Blutungsrate nach endoskopischer Blutstillung verglichen. In der ersten Gruppe waren die Patienten nicht antikoaguliert (INR <1,3). In der zweiten Gruppe waren die Patienten mit Vitamin-K Antagonisten antikoaguliert (INR 1,3 bis 2,7). Die Re-Blutungsrate nach Blutstillung betrug 21 vs. 23% und war nicht signifikant unterschiedlich. Zusammenfassend ist bei leicht bis mittelgradig antikoagulierten Patienten die endoskopische Blutstillung effektiv und die Re-Blutungsrate im Vergleich zu nicht antikoagulierten Patienten nicht erhöht. Auch wenn von einem ähnlichen bzw. für einzelne Substanzen geringerem Risiko für schwere Blutungen unter DOAK im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten ausgegangen werden kann [130], existieren aktuell keine Studien bezüglich der Erfolgsrate der endoskopischen Blutstillung und der Re-Blutungsrate nach Intervention unter DOAKs.

Bei der vital bedrohlichen Blutung steht die Blutstillung auch bei Patienten mit hohem Thrombembolierisiko im Vordergrund. Daher sollten in dieser Situation DOAKs antagonisiert werden. Prospektive Studien zur Erfolgsrate der Blutstillung nach Antagonisierung von DOAKs existieren jedoch nicht.

Als effektiv bei der Behandlung der refraktären Blutung ist die Gabe von PPSB 20 - 40 IU/kg Körpergewicht oder aPPSB anzusehen [131].

Eine Studie von Marlu et al. zeigte, dass aPPSB sowohl Dabigatran als auch Rivaroxaban am effektivsten antagonisiert, auch PPSB und rFVIIA waren wirksam [132].

Spezifische Antikörper gegen DOAKs sind Ende 2015 in der EU zugelassen worden. Idarucizumab kann als spezifisches Dabigatran-Antidot eingesetzt werden. Eine weitere Substanz, Andexanet alfa (PER977), bindet an verschiedene DOAKs (Dabigatran, Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban) sowie an niedrigmolekulare Heparine und Fondaparinux. In einer ersten klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von PER977 nach 2 bis 5 Minuten eintritt und den Effekt von Edoxaban 60mg komplett für 24 Stunden antagonisiert.

## Arbeitsgruppe 3:

### Diagnostik

---

#### Empfehlung 34:

**Bei Hämatochezie mit hämodynamischer Instabilität sollte vor einer Koloskopie eine Gastroskopie zum Ausschluss einer schweren oberen gastrointestinalen Blutung erwogen werden.**

***Empfehlung, Starker Konsens***

#### Obere Gastrointestinale Blutung

Eine Reihe von endoskopischen (ÖGD, Koloskopie, Ballonenteroskopie und Kapselenteroskopie) und nicht-endoskopischen Verfahren (CT-Angiographie, Angiographie, Szintigraphie) stehen zur Lokalisation der Blutungsquelle zur Verfügung. Die Methode der Wahl zur Diagnostik bei der akuten gastrointestinalen Blutung richtet sich nach der klinischen Präsentation.

Die ÖGD ist die endoskopische Diagnostik der Wahl bei Zeichen der oberen gastrointestinalen Blutung und ggf. auch bei massiver Haematochezie, um eine massive obere gastrointestinale Blutung auszuschliessen.

#### Untere Gastrointestinale Blutung

Etwa 10% der Patienten mit einer schweren Hämatochezie haben eine obere gastrointestinale Blutung [133]. In einer Studie mit 727 Patienten zeigten 14% der Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung eine Hämatochezie; ein Ulcus duodeni war bei 44% der Fälle die häufigste Ursache. Eine weitere Arbeit konnte bei 13 von 85 Patienten mit einer Hämatochezie (15%) eine obere gastrointestinale Blutung feststellen [134]. Eine mögliche Schlussfolgerung ist daher, dass bei hämodynamisch instabilen Patienten mit schwerer Hämatochezie eine Gastroskopie vor der Koloskopie durchgeführt werden sollte.

#### Empfehlung 35:

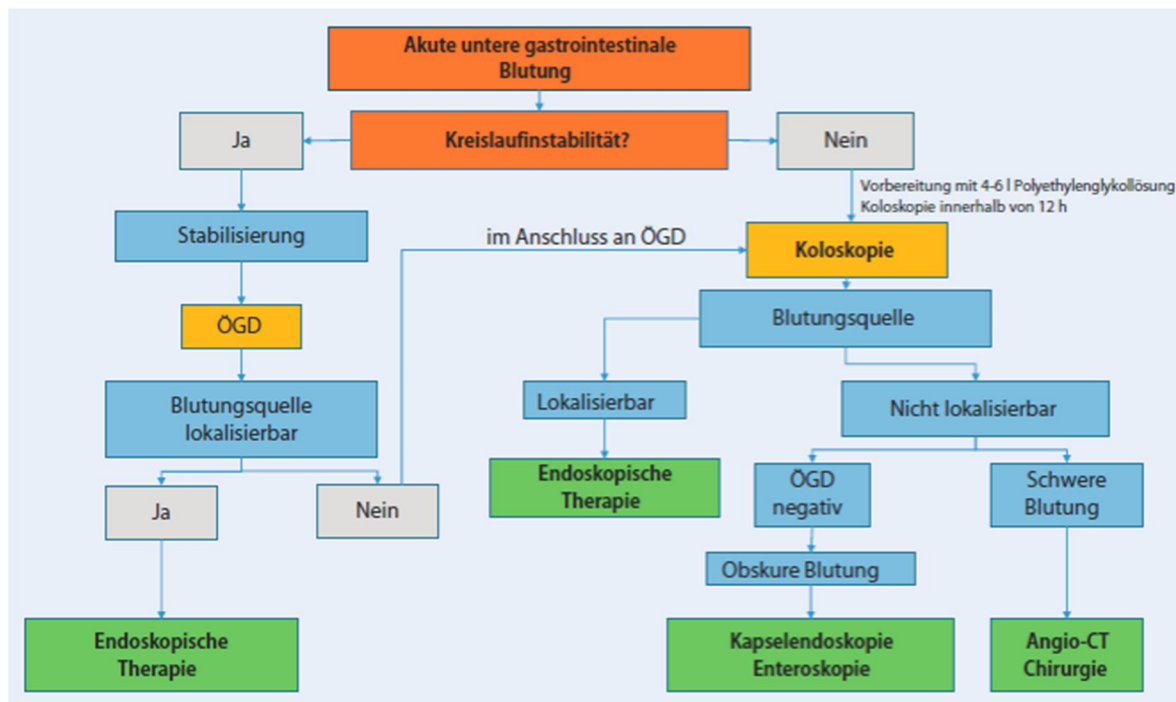
**Bei unterer gastrointestinaler Blutung mit hämodynamischer Instabilität sollte nach Ausschluss einer anorektalen Blutungsquelle eine Koloskopie innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme erfolgen. Dabei sollte eine verkürzte und intensivierte Darmvorbereitung durchgeführt werden.**

***Empfehlung, Konsens***

Insgesamt existieren nur wenige Arbeiten, die den Zeitpunkt der Untersuchung bei einer unteren gastrointestinalen Blutung definieren. Empfehlungen für die Bewertung von Patienten mit unterer gastrointestinaler Blutung basieren überwiegend auf klinischen Erfahrungen. Bislang liegen keine großen randomisierten Studien vor, die einen klaren Vorteil einer bestimmten Strategie demonstrieren. Ein wesentlicher Unterschied zur Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt ist, dass die Endoskopie bei akuter Blutung aus dem Kolon durch Stuhl- und Blutverschmutzungen deutlich

erschwert ist, zudem zeigt sich bei unvorbereitetem Kolon eine erhöhte Perforationsgefahr [135]. So wurde belegt, dass nach intensiver Darmvorbereitung mit 5-6L Abführlösung innerhalb von 3 Stunden aktive Blutungen endoskopisch sicherer identifiziert werden und so eine Hämostase erreicht werden kann [136,137]. Die Notfallkoloskopie wird als Untersuchung definiert, die 12-24 Stunden nach der Aufnahme des Patienten erfolgt [138]. So konnte gezeigt werden, dass die Identifikation der Blutungsquelle im unteren Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Hämatochezie und Divertikeln bei 42% lag, wenn die Untersuchung innerhalb von 12 Stunden nach Klinikaufnahme erfolgte. Im Gegensatz dazu lag die Detektionsrate bei 22%, wenn die Untersuchung erst nach 27-72 Stunden erfolgte [139]. Eine andere kontrollierte randomisierte Studie zeigte ähnliche Ergebnisse (6% vs. 0%), allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen Notfall- und elektiver Koloskopie [134]. So wird von der Amerikanischen Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie bei Patienten mit schwerer Hämatochezie eine Koloskopie innerhalb von 24 Stunden mit einer schnellen Darmvorbereitung empfohlen [21]. Mit zunehmendem Abstand vom Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten sinkt die erfolgreiche endoskopische Therapie. Sofern die Koloskopie in den ersten 12 Stunden nach Aufnahme erfolgt, zeigen sich Erfolge in 29% der Untersuchungsfälle, gegenüber 0%, wenn die Untersuchung erst nach 48 Stunden erfolgt. In der Bewertung dieser Daten ist die hohe Rate an spontan sistierenden Blutungen zu bedenken. Niikura und Kollegen konnten neben einer frühen Notfallkoloskopie weitere Prädiktoren zur Identifikation einer Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt finden. So hatten die Erfahrung des Untersuchers, eine Kappe auf der Endoskopspitze und der Einsatz eines Endowashers einen signifikant positiven Einfluss auf die Blutungsdetektion [140]. Wenngleich ein spontaner Blutungsstillstand sehr häufig ist, zeigt die endoskopische Diagnostik innerhalb der ersten 24 Stunden sowohl einen diagnostischen als auch einen therapeutischen Wert [136,141].

In beiden o.g. Fällen sollte die Untersuchung in einer Umgebung stattfinden, in der ausreichende Überwachungsoptionen und auch ausreichend ausgebildetes Personal vorhanden sind. Dies hängt sehr von der jeweiligen Infrastruktur der Klinik ab. Weitere Details sind der Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ zu entnehmen [40].



**Abbildung 2:**

Differenzierter Einsatz der diagnostischen Optionen bei unterer gastrointestinaler Blutung [36].

#### **Empfehlung 36:**

**Bei Patienten mit Indikation zur stationären Versorgung einer gastrointestinalen Blutung soll die Behandlung in einer Einrichtung erfolgen, in der binnen 12 Stunden eine Gastroskopie bzw. eine Koloskopie durchgeführt werden kann.**

**Starke Empfehlung, starker Konsens**

Das initiale Management von Patienten mit Zeichen einer gastrointestinalen Blutung beinhaltet noch vor der endoskopischen Diagnostik und Therapie die Einstufung der Gefährdung, die Sicherung der Vitalfunktionen und ggfs. die Stabilisierung des Kreislaufs mittels Volumen- und Blutproduktegaben [46,142]. Zusätzlich sollte in speziellen Situationen (Hämatemesis, Enzephalopathie und unkooperativen Patienten) eine endotracheale Intubation zum Schutz der Atemwege vor Aspiration möglich sein [1]. Diese Maßnahmen sind im Regelfall in adäquatem Zeitrahmen in Akutkrankenhäusern mit internistisch oder anästhesiologisch betreuten Intensivstationen durchführbar.

Für obere gastrointestinale Blutungen insgesamt zeigt sich kein eindeutiger Überlebens-Vorteil für eine frühzeitige Endoskopie (binnen 6 bzw. 12h), jedoch ließen sich geringere Kosten (u.a. durch geringere Transfusionsnotwendigkeiten) und eine höhere Rate an ambulant weiterzuführenden Patienten zeigen, wenn eine Gastroskopie binnen 12-24h durchgeführt wurde [22,143,144]. Eine retrospektive Analyse zeigte eine mehr als 24-stündige Dauer bis zur ersten Endoskopie als



unabhängigen Risikofaktor für blutungsassoziierte Letalität bei Patienten mit nicht-variköser oberer gastrointestinaler Blutung [145]. In Berücksichtigung dieser Umstände sollte die Versorgung von Patienten mit Verdacht auf gastrointestinale Blutung in einer Einrichtung stattfinden, die eine endoskopische Evaluation und Therapie in diesem Zeitrahmen gewährleisten kann.

#### **Empfehlung 37:**

**Bei Kreislaufinsuffizienz soll die endoskopische Diagnostik bzw. Therapie unter intensivmedizinischen Bedingungen nach bzw. unter Stabilisierung des Patienten erfolgen.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

#### **Empfehlung 38:**

**Bei Verdacht auf variköse obere gastrointestinale Blutung sollte ebenfalls eine intensivmedizinische Stabilisierung des Patienten im Vordergrund stehen, danach sollte baldmöglichst eine Endoskopie zur Diagnostik und ggfs. Therapie angeschlossen werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Angesichts der möglichen Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung bzw. der raschen Atemwegssicherung bei Aspirationsgefahr kann die Endoskopie auch auf einer Intermediate-Care- bzw. Intensivstation stattfinden.

Unabhängig vom Ort der endoskopischen Intervention zeigen Patienten mit endoskopischer Notfallintervention bei oberer gastrointestinaler Blutung und höherer ASA-Klasse ein erhöhtes Morbiditäts- und Letalitätsrisiko im Rahmen der Sedierung [39].

#### **Aussage 4:**

**Ausreichende personelle Voraussetzungen zur endoskopischen Diagnostik bzw. Therapie umfassen neben dem ärztlichen Untersucher und der Assistenz mindestens eine weitere ausreichend ausgebildete Person, die die Vitalfunktionen des Patienten überwacht bzw. sichert und die Sedierung bzw. Narkose führt.**

***Konsens***

Zur Sicherung und Überwachung der Vitalfunktionen und der prozedurbezogenen Sedierung wird daher der Einsatz einer nur mit diesen Aufgaben betrauten ausreichend ausgebildeten Person gefordert, hierzu wird auf die Leitlinien „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ (AWMF-Registernummer 021-022) und „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ (AWMF-Nummer 021-14) sowie auf die Sondersituation einer Notfallendoskopie verwiesen [2,40].

### **Aussage 5:**

**Propofol scheint als Sedativum zur Notfallendoskopie bei gastrointestinaler Blutung sicher zu sein.**

#### ***Starker Konsens***

Zu den besonderen Umständen einer Notfallendoskopie verweisen wir auf die aktuelle S3-Leitlinien zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie [40]. In Kapitel 1.4. „Empfehlung Risikoabschätzung“ weist die Stellungnahme darauf hin, dass Notfallendoskopien zu einer Hochrisikosituation gehören und daher in diesen Fällen ein zweiter Arzt für die Durchführung und Überwachung der Sedierung empfohlen wird (kein NAPS). Hinsichtlich der Sedierung des Patienten bedarf es einer individuellen Abschätzung des Patientenzustandes (ASA-Klassifikation) und der Schwere der Blutung.

Hinsichtlich der Verwendung einer bestimmten Substanz zur Sedierung im Rahmen einer Notfallendoskopie bei oberer gastrointestinaler Blutung existieren kaum Daten. Im Hinblick auf die Verwendung von Propofol bei nicht-intubierten Patienten konnte in einer Studie von Tohda gezeigt werden, dass die Rate an Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg) und Hypoxämie (periphere Sauerstoffsättigung < 90 %) mit 8,3 % und 6,7 % höher lag als in der Kontrollgruppe (Patienten ohne obere gastrointestinale Blutung im Studienzeitraum) [146]. Bei keinem der Patienten wurde eine Maskenbeatmung oder endotracheale Intubation notwendig. Zwei Patienten entwickelten eine Pneumonie am ehesten durch Aspiration im Rahmen der Endoskopie. Der Anteil an Varizenblutungen wurde von den Autoren selbst als sehr niedrig angegeben und mit dem guten Outcome der Patienten assoziiert.

In einer weiteren allerdings retrospektiven Studie von Park et al. wurde das Outcome für die Verwendung von Propofol im Rahmen der OGIB bei Patienten mit nicht-varikösen und varikösen Blutungen verglichen. Von 703 Endoskopien wurden 539 bei nicht-varikösen und 164 bei varikösen Blutungen durchgeführt. Schock (definiert als Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes unter 60 mmHg) trat gehäuft bei varikösen Blutungen auf (12,2 vs. 3,5 % nicht-variköse Blutungen,  $P < 0,001$ ). Alle bis auf einen Patienten konnten durch intravenöse Flüssigkeitsgabe stabilisiert und die Notfallendoskopie in den meisten Fällen ohne Unterbrechung durchgeführt werden. Es zeigte sich kein Unterschied im Auftreten von Hypoxämie und paradoxen Reaktionen in Abhängigkeit der Blutungsart (nicht-variköse vs. variköse Blutung: Hypoxämie, 3,5 vs. 1,8 %,  $P = 0,275$ ; paradoxe Reaktionen, 4,1 vs. 5,5 %,  $P = 0,442$ ) [147].

Es liegen aktuell keine randomisierte Vergleichsstudien zur Anwendung verschiedener Sedierungsregime vor, sodass die Verwendung des Sedativums zur Sedierung im Rahmen der OGIB immer eine individuelle Entscheidung anhand der o.g. Kriterien ist. Eine generelle Empfehlung kann daher derzeit nicht gemacht werden.

### **Empfehlung 39:**

**Beim Patienten mit Verdacht auf aktive gastrointestinale Blutung ohne Identifizierung der Blutungsquelle durch endoskopische Diagnostik sollte eine kontrastverstärkte Mehrzeilen-Computertomografie (CT) durchgeführt werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Die CT hat in den 90er Jahren durch die Entwicklung der Spiral-CT und im Folgenden der Mehrzeilenspiral-CT erhebliche Fortschritte gemacht. Die Möglichkeit, das gesamte Abdomen in mehreren spezifischen Kontrastmittelphasen einschl. der sog. CT-Angiografie untersuchen zu können, erlaubt eine nichtinvasive Diagnostik von akuten oberen und unteren gastrointestinalen Blutungen [148-151].

Für den primären Einsatz der CT spricht die sehr gute örtliche wie zeitliche Verfügbarkeit und die hohe Untersuchungsgeschwindigkeit. Aus diesen Gründen spielen MRT und nuklearmedizinische Verfahren bei der akuten GI Blutung keine relevante Rolle.

Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass gastrointestinale Blutungen bereits ab einer Blutungsrate von 0,5 ml / min mittels CT diagnostiziert werden können [152], in einer neueren Studie unter Verwendung eines 64-Zeilen CTs bereits ab 0,25 ml/min [153].

In einer frühen Metaanalyse betrug die Sensitivität der CT in der Diagnostik der akuten GI Blutung 86% bei einer Spezifität von 95% [154]. Eine andere Metaanalyse errechnete ähnliche Werte für Sensitivität (89%) und Spezifität (85%) [155]. Die Autoren folgern, dass die CT Angiografie eine akkurate, kosteneffektive Methode zur Diagnostik der akuten gastrointestinalen Blutung sei, die genaue Lokalisation darstellen könne und somit über das weitere therapeutische Vorgehen entscheiden helfe.

In einer europäischen systematischen Metaanalyse von 2013 konnten 22 Studien ausgewertet werden (672 Patienten, mittleres Alter 65) [156]. Die Gesamtsensitivität der CT Angiografie in der Detektion einer aktiven gastrointestinalen Blutung wird mit 85,2 % (95 % CI 75,5 % bis 91,5 %) angegeben, die Spezifität mit 92,1 % (95 % CI 76,7 % bis 97,7 %).

Neben der reinen Lokisationsdiagnostik kann die CT Informationen zur Blutungsursache bieten und helfen, eine Therapieentscheidung (endoskopisch, radiologisch-interventionell, chirurgisch) zu fällen.

### **Empfehlung 40:**

**Die CT zur Detektion einer akuten gastrointestinalen Blutung soll als Mehrzeilenspiral-CT in mehrphasiger Technik durchgeführt werden, wobei mindestens eine arterielle Phase nach intravenöser Kontrastmittelgabe akquiriert werden sollte. Eine positive enterale Kontrastierung soll vor der CT nicht erfolgen.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

In der Regel werden dreiphasige Protokolle (nativ, arteriell, venös) empfohlen [157,158], wobei experimentell die Kombination aus arterieller und venöser Phase die höchste Sensitivität aufwies [153]. Eine positive enterale Kontrastierung kann die Extravasation des intravenös applizierten KMs maskieren und zu falsch negativen Befunden führen [158,159]. Eine negative oder neutrale Kontrastierung des GI-Traktes kann hilfreich sein, soll aber bei entsprechendem Zeitdruck die initiale CT-Diagnostik nicht verzögern.

#### **Empfehlung 41:**

**Wenn die CT in adäquater Technik keine Blutungsquelle zeigt, sollte eine selektive Angiographie nicht durchgeführt werden.**

**Die CT sollte so früh wie möglich nach Blutungsbeginn bzw. Endoskopie ohne Blutungsquellennachweis erfolgen. Sie kann ggfs. wiederholt werden**

***Empfehlung, Konsens***

Wenn die CT in adäquater Technik keine Blutungsquelle zeigt, ist auch eine anschließende Angiografie in der Regel unauffällig. In einer Single-Center Serie aus Cleveland mit 86 CT-Angiographien bei 74 Patienten über einen Zeitraum von 4,5 Jahren konnte in keinem Fall nach initial negativem CT in einer Folgeangiografie innerhalb von 24h eine Blutungsquelle identifiziert werden [160]. Eine Wiederholung der CT-Angiografie im Intervall kann dagegen die Blutung zeigen. Weil die CT wie alle anderen Verfahren darauf angewiesen ist, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung eine aktive Blutung vorliegt, sollte eine Untersuchung so schnell wie möglich nach Symptombeginn angestrebt werden [158].

#### **Aussage 6:**

**Als chronische Blutung des Gastrointestinaltrakts werden anhaltende Blutungen mit Abfall des Serumhämoglobinspiegels bezeichnet, die nicht zur Kreislaufinstabilität führen und mit Eisenmangel einhergehen.**

***Starker Konsens***

Der Patient mit chronischer Blutung kann symptomatisch, aber auch asymptomatisch sein, da oft eine gute Adaption besteht; bei der adaptierten Anämie handelt es sich oft um einen Zufallsbefund. Eine fundierte Anamnese deckt häufig Symptome auf, die der Anämie nicht zugeordnet oder negiert wurden. Die Art der Anämie muss differenziert werden, um die Weichen für die Diagnostik zu stellen. Die eindeutige Differenzierung der Eisenmangelanämie führt zu einer entsprechenden endoskopischen Diagnostik. Andere mögliche Blutungsquellen (z.B. Hypermenorrhoe oder rezidivierende Epistaxis) sollten vorab ausgeschlossen werden. Zur Differenzierung der Anämie sollten weitere Laborparameter herangezogen werden (großes Blutbild, Serum-Ferritin, Serum-Transferrinsättigung). Die Eisenmangelanämie ist eine mikrozytäre, hypochrome Anämie mit Unterschreitung der geschlechtsspezifischen Normwerte des Serumhämoglobinspiegel (Hb) sowie Verringerung des Serum-Ferritin, der Transferrinsättigung oder des Serum-Eisen (nach Abstufung hoher zu niedriger Relevanz in dieser Reihenfolge). Die Parameter

Ferritin und Transferrinsättigung können gerade in Grenzbereichen des Serumhämoglobingehalts zur Sicherheit der Einstufung der Anämie beitragen. Die gastrointestinale Blutung kann sowohl offensichtlich als auch okkult (nicht sichtbar und nur durch spezifische Stuhltests nachweisbar) auftreten. Ein fehlendes klinisches Blutungszeichen schließt die gastrointestinale Blutung also nicht aus. Die genaue Differenzierung ist auch im Hinblick auf die Kostenerstattung wichtig (Kapselendoskopie).

#### **Empfehlung 42:**

**Die chronische gastrointestinale Blutung kann ambulant abgeklärt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

Aufgrund der Eigenheit der chronischen gastrointestinalen Blutung (stabiler Patient) ist eine ambulante Abklärung sinnvoll und kosteneffektiv. Lassen die klinischen Zeichen eine Zuordnung der Blutungsquelle zum oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt zu, sollte die endoskopische Diagnostik adaptiert erfolgen (primär Gastroskopie bei klinischen Zeichen der oberen, primär Koloskopie bei Zeichen der unteren gastrointestinalen Blutung). Hierdurch kann die Diagnostik beschleunigt werden. Lässt sich die Blutung nicht eindeutig zuordnen (z.B. bei der okkulten Blutung), sollte nach statistischer Häufigkeit der Blutungsquelle zunächst die ÖGD und dann ggf. die Ileokoloskopie durchgeführt werden [161].

#### **Aussage 7:**

**Eine frühzeitige endoskopische Diagnostik ist kosteneffektiv.**

***Konsens***

Die zeitnahe Durchführung der Diagnostik erhöht die Ausbeute in Hinsicht auf die Diagnosestellung. Je länger das Intervall zwischen dem potentiellen Blutungsereignis (overt oder okkulte Blutung und/oder HB-Abfall) ist, desto geringer ist die diagnostische Ausbeute. Bei früher Diagnosestellung werden Folgekosten durch Therapie oder wiederholter Diagnostik gesenkt [144,162,163].

#### **Empfehlung 43:**

**Eine wiederholte endoskopische Diagnostik sollte bei unzureichender Qualität der Indexendoskopie und bei erhöhtem Risiko für familiär gehäuftes kolorektales Karzinom erfolgen.**

***Empfehlung, Konsens***

#### **Empfehlung 44:**

**Besteht weiterhin der Verdacht auf eine aktive obere oder untere gastrointestinale Blutung, kann eine ÖGD oder Ileokoloskopie wiederholt werden.**

***Offene Empfehlung, Konsens***

Eine Wiederholung der Endoskopie kann in bestimmten Fällen die Diagnoserate erhöhen: bei eingeschränkter Sicht oder hoher familiärer Belastung bzgl. kolorektalen Karzinoms sollte die endoskopische Diagnostik wiederholt werden, da hierdurch die diagnostische Ausbeute in dieser Entität gesteigert wird [164,165].

Eine Wiederholung der qualitativ einwandfreien bidirektionalen Endoskopie steigert nicht die diagnostische Ausbeute, sondern führt zur Verzögerung der Diagnosestellung, da das Intervall zwischen dem potentiellen Blutungsereignis und den durchzuführenden weiterführenden Untersuchungen verlängert wird [166].

#### **Aussage 8:**

**Zum Blutungsprovokationsmanöver durch Gabe von Antikoagulantien kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine Empfehlung abgegeben werden.**

#### ***Starker Konsens***

Die Datenlage zu Provokationsmanövern per Antikoagulation ist uneinheitlich. In einer Serie war durch die Provokation einer Blutung zur Verbesserung der Lokalisation mittels Antikoagulantien keine Steigerung der Diagnoserate zu erreichen. Die Komplikationsrate wird jedoch erhöht [167]. Eine aktuelle retrospektive Serie aus Louisiana analysierte eine Datenbank zur Devices-assistierten Enteroskopie bei mittlerer GI Blutung. Insgesamt konnten 824 Prozeduren analysiert werden. 38mal erfolgte bei insgesamt 27 Patienten eine medikamentöse Provokation. In der Gruppe, die noch nie Antikoagulantien eingenommen hatte, erfolgte diese Provokation mit Clopidogrel und Heparin und bei 71 % ( 5 /7) konnte ein therapierbarer pathologischer Befund gefunden werden. Unerwünschte Wirkungen traten in dieser Gruppe nicht auf. Der diagnostische Ertrag der Provokation in der Gruppe, die bereits zuvor Antikoagulantien einnahm, lag demgegenüber bei 53 % [168].

#### **Empfehlung 45:**

**Führt die bidirektionale endoskopische Diagnostik (ÖGD und Ileokoloskopie) bei chronischer gastrointestinaler Blutung nicht zu einem Blutungsquellennachweis, sollte zeitnah eine Kapselendoskopie des Dünndarms (KE) durchgeführt werden.**

#### ***Empfehlung, Konsens***

Die KE ist als nicht-invasives Verfahren geeignet, eine Blutungsquelle des mittleren GI-Traktes zu detektieren. Die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung sind hoch [161,162,169]. Die Wahrscheinlichkeit, die Blutungsquelle zu finden, ist höher, wenn die Diagnostik zeitnah erfolgt, optimal ist ein Zeitfenster von 14 Tagen [166]. Positive prädiktive Faktoren für die Feststellung eines pathologischen Dünndarmbefunds sind die overte Blutung, männliches Geschlecht und ein Alter >60 Jahre [170].

#### **Empfehlung 46:**

**Eine Kapselendoskopie soll bei bekannter hochgradiger Stenose des Gastrointestinaltrakts nicht durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht auf**

**eine intestinale Stenose soll die Kapselendoskopie erst nach Beweis der Durchgängigkeit mittels vorheriger Patency-Kapseluntersuchung erfolgen.**

***Starke Empfehlung, Konsens***

Die bekannte hochgradige Dünndarmstenose stellt eine Kontraindikation zur KE dar. Die Anamnese ist in der Regel richtungsweisend [171,172]. Die Kapselretention (Kapselpersistenz im Dünndarm > 3 Tage) stellt per se keinen Notfall dar, wenn keine Ileussyndromatik vorliegt, sondern zeigt durch die Kapsellage die zu diagnostizierende Stenose an, die einer entsprechenden Therapie zugeführt werden kann. Ein akuter Ileus als Folge einer Kapselendoskopie ist selten [172].

Andere bildgebende Verfahren (z.B. MRT) schließen eine Stenose nicht sicher aus. Die Pilotkapsel (Patency-Kapsel) kann zum Nachweis einer erwartbar komplikationslosen Kapselpassage herangezogen werden, auch wenn die Passage der Dünndarmkapsel damit nicht gesichert ist, sondern nur wahrscheinlicher wird [173,174].

Bei negativer Anamnese ist ein genereller Ausschluss einer Dünndarmstenose mittels Patency-Kapsel oder bildgebender Diagnostik vor einer KE mangels Effektivität und Steigerung der Kosten nicht empfohlen [166].

#### **Empfehlung 47:**

**Bei Patienten unter Antikoagulantientherapie mit persistierender Anämie sollte die endoskopische Diagnostik wiederholt werden.**

***Empfehlung, Konsens***

Ein unauffälliger Befund in der KE bei vorangegangener Endoskopie hat einen hohen negativen prädiktiven Wert bzgl. des Vorliegens einer Blutungsquelle. Eine Rezidivblutung ist bei diesen Patienten seltener, davon ausgenommen sind Patienten unter Antikoagulantientherapie. Hier ist der negative prädiktive Wert für das Vorliegen einer möglichen Blutungsquelle im Dünndarm deutlich niedriger [175,176].

#### **Empfehlung 48:**

**Zur endoskopischen Diagnostik einer Blutung im mittleren Gastrointestinaltrakt soll die Device-assistierte Enteroskopie (DAE) angewandt werden.**

***Starke Empfehlung, Konsens***

**Die Push-Enteroskopie kann bei proximalen Läsionen verwendet werden.**

***Offene Empfehlung, Konsens***

Die Device-assistierte Enteroskopie (DAE) (hier liegen die meisten Daten für die Doppelballonenteroskopie (DBE) vor) hat eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Detektion der Blutungsquelle bei der mittleren gastrointestinalen Blutung. Im Vergleich dazu ist die KE ebenbürtig, weist aber eine wesentlich geringere Komplikationsrate auf. Die DAE kann in der first-line-Diagnostik nicht empfohlen

werden, sondern folgt als therapeutisches Instrument der KE. Eine Ausnahme stellen hier die Patienten mit einer laufenden Antikoagulantientherapie dar, bei denen die DAE wegen des oben beschriebenen schlechteren negativen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer Blutungsquelle eine höhere diagnostische Trefferquote erreicht [175,176].

#### **Empfehlung 49:**

**Die intraoperative Enteroskopie, Angiographie oder Technetium-Szintigraphie sind Reserveverfahren zur Lokalisationsdiagnostik einer okkulten gastrointestinalen Blutung und sollten auf Einzelfälle beschränkt werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Im Vergleich zur intraoperativen Enteroskopie hat die KE eine höhere Sensitivität und Spezifität [173]. Eine diagnostische intraoperative Enteroskopie kann wegen der Invasivität nicht empfohlen werden. Die radiologischen Verfahren haben bei der Abklärung der chronischen GIB methodenbedingt eine schlechtere Sensitivität [154,176].

#### **Aussage 9:**

**Relevante postoperative gastrointestinale Blutungen sind selten. Meist ist nicht das Operationstrauma, sondern eine exazerbierte vorbestehende Blutungsquelle bzw. ein nicht direkt-OP-bezogener Faktor ursächlich.**

***Starker Konsens***

Es gibt wenig publizierte Evidenz zum Thema postoperative gastrointestinale Blutungen. Viele gastrointestinale Blutungen sind selbstlimitierend, und relevante post-OP Blutungen (definiert als Blutungen mit hämodynamischer Auswirkung, Verlust von 2 g/dl Hämoglobin, Notwendigkeit einer Transfusion oder Notwendigkeit einer Intervention) sind selten.

Postoperative gastrointestinale Blutungen entstehen üblicherweise in drei Szenarien:

- A) Die Operation (oder deren Komplikationen) sind die Ursache der Blutung.
- B) Die Blutung entsteht durch Ursachen, die nicht direkt operationsbezogen sind (z.B. Überdosierung von Antikoagulantien).
- C) Der Operationsstress exazerbiert eine vorbestehende Blutungsquelle (z.B. Ulkus oder Gastritis).

<b>Operation</b>	<b>Inzidenz</b>	<b>Ref.</b>
Gastrointestinale Anastomosen bei Magen-NPL	0.4%	[177]
GI-Anastomosen im Rahmen bariatrischen OPs	0.4 bis 1%	[178]
Colon-Anastomosen (Hand/Stapler)	0.6 bis 4%	[179-182]



Hepatobiliopankreatische Chirurgie	2 bis 5 %	[183-185]
Herzchirurgie, Aortenbogenchirurgie	0.3 bis 4%	[186,187]
Gefäßchirurgische aortale Eingriffe	0.4 bis 2%	[188-190]
Multimorbide Patienten (Unabhängig vom Eingriff)	1 bis 6%	[191,192]

---

**Tabelle 6:**

Chirurgische Eingriffe und postoperative gastrointestinale Blutungsinzidenzen.

## Arbeitsgruppe 4:

### Therapie nicht-variköser Blutung

---

#### Empfehlung 50:

**Blutungen aus Ulzera sollen entsprechend der Forrestklassifikation zugeordnet werden. Auch für andere nicht variköse Blutungen kann diese in modifizierter Form verwendet werden. Hierdurch soll zwischen Ulzera mit hohem und niedrigem Risiko für andauernde bzw. rezidivierende Blutungen unterschieden werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

Die Forrestklassifikation basiert auf der Arbeit John A.H. Forrest et al. aus dem Jahr 1974 und dient der standardisierten Beschreibung von Blutungen aus peptischen Ulzera [193]. Die prognostische Bedeutung dieser Einteilung unterstreichen nachfolgende Studien, die insbesondere eine Korrelation zwischen Blutungen der Stadien Fla / Flb und der Blutungspersistenz bzw. dem Auftreten von Blutungsrezidiven identifizierten [194,195]. Das Erkennen und die richtige Zuordnung der Blutungsstigmata sind jedoch untersucher- und erfahrungsabhängig. Dies gilt insbesondere für die Stadien FII und FIII [196-198]. Zusätzlich zu den Kriterien der Forrestklassifikation sind die Größe der Ulzera (>2cm), sowie deren Lokalisation (Hinterwand des Bulbus duodeni; proximaler Magen/ kleine Kurvatur) Indikatoren eines erhöhten Rezidivblutungsrisikos. Für Blutungen aus anderen nicht varikösen Quellen existieren keine spezifischen Klassifikationen, sodass hier die Forrestklassifikation zur Anwendung kommen kann.

#### Empfehlung 51:

**Ulzera mit arteriell spritzenden Blutungen (Fla), Sickerblutungen (Flb) oder mit sichtbarem Gefäßstumpf (FIIa) sollen endoskopisch therapiert werden, da diese unbehandelt ein hohes Risiko für ein Fortbestehen bzw. erneutes Auftreten von Blutungen haben.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

Die Effizienz der Endotherapie in den Stadien Fla, Flb und FIIa hinsichtlich der Blutungspersistenz sowie Rezidivblutungsrate wurde in mehreren, prospektiv randomisierten Studien untersucht. Eine Metaanalyse dieser Arbeiten zeigte, dass die endoskopische Hämostase sowohl das Andauern von Ulkusblutungen als auch deren Rezidive reduziert. Dies gilt sowohl für aktive Blutungen (Fla, Flb: RR 0.29, 95%CI 0.20–0.43; NNT 2, 95%CI 2–2) als auch für Ulzera mit sichtbaren Gefäßstümpfen (FIIa: RR 0.49, 95%CI 0.40–0.59; NNT 5, 95%CI 4–6) [199].

#### Empfehlung 52:

**Adhärente Koagel (FIIb) sollten, wenn leicht möglich, entfernt werden, um darunter liegende aktive Blutungen bzw. Gefäßstümpfe zu identifizieren und**

**endoskopisch gezielt zu therapieren. Patienten mit Ulzerationen der Stadien FIIc oder FIll benötigen keine spezifische endoskopische Therapie.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Die Daten zur endoskopischen Blutstillung von peptischen Ulzera im Stadium FIllb sind widersprüchlich, sodass eine Empfehlung zur generellen Entfernung von Koageln nicht gerechtfertigt erscheint. Bei 25% der Patienten, die in diesem Stadium keine endoskopische Therapie erhalten, ist innerhalb von 30 Tagen mit einem Blutungsrezidiv zu rechnen [200]. Der Vergleich der alleinigen medikamentösen Therapie mit endoskopischer Hämostase reduziert dieses Risiko in einigen randomisiert, kontrollierten Studien und Metaanalysen signifikant (8.2% vs. 24.7%,  $P < 0.01$ ) [201-203]. Andererseits ergab eine Meta-analyse, die alleinig randomisierte, kontrollierte Studien auswertete, keinen signifikanten Vorteil für diese Patienten (RR 0.31, 95%CI 0.06–1.77) [199].

Patient mit Ulcera der Stadien FIIc und FIll erleiden nur selten (Rezidiv-)Blutungen, sodass eine prophylaktische endoskopische Therapie keinen substantiellen Vorteil bietet [1].

#### **Empfehlung 53:**

**Zur endoskopischen Stillung nicht variköser Blutungen können die Injektionstherapie, mechanische Verschlüsse (Hämoclips) sowie thermische Verfahren verwendet werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

#### **Empfehlung 54:**

**Die Injektionstherapie soll in der Regel mit einem zweiten, mechanischen oder thermischen Verfahren kombiniert werden, um das Rezidivblutungsrisiko zu minimieren.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

#### **Empfehlung 55:**

**Für Blutungen die unter Anwendung der Standardverfahren nicht sistieren, können „over-the-scope clips“ oder Hämostasesprays genutzt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

#### **Injektionstherapie:**

Die Blutstillung durch Injektion resultiert aus der lokalen Gefäßkompression infolge des Gewebeödems. Ein zusätzlicher vasokonstriktiver Effekt wird durch die Verwendung von Epinephrin, in einem Verdünnungsverhältnis von 1:10.000 bzw. 1:20.000 erreicht. Fibrinkleber, der ebenfalls per Injektion injiziert wird, verschließt blutende Gefäße und initiiert die Wundheilung [204]. Aktuelle Daten zum Vergleich mit anderen Hämostaseverfahren liegen nicht vor. Unter Berücksichtigung der Kosten und der erhöhten Anforderungen an die Applikationstechnik sollte die Fibrinkleberinjektion als Reserveverfahren angesehen werden.

**Thermische Verfahren:**

Thermische Methoden ermöglichen einen gezielten, direkten Gefäßverschluss. Hierzu stehen verschiedene Sonden zur Verfügung. So kann durch bipolare und Heatersonden zusätzlich zur kurzzeitigen Kompression des blutenden Gefäßes ein „Verschweißen“ der Gefäßwände mit dem Ziel der dauerhaften Blutungsstase erreicht werden. Blutungen die während endoskopischer Resektionen auftreten, können umgehend z.B. durch ESD-Messer oder geeignete Zangen mittels elektrischer Koagulation gestillt werden. Monopolare Sonden erreichen die Hämostase durch Fulguration, bei der Gefäße durch Funkenentladung der dicht über dem Gewebe geführten Sonde verödet werden. Ebenfalls ohne direkten Kontakt zwischen Sonde und Gewebe wird die Argon-Plasma-Koagulation angewendet. Hierbei wird nach Ionisation von Argongas zu Argonplasma Hochfrequenzstrom ohne Gewebeberührung weitergeleitet und so die Hämostase ermöglicht.

**Mechanische Therapie:**

Metallclips führen zur Blutstillung durch mechanischen Gefäßverschluss bzw. durch Adaptation von Wund- und Resektionsrändern. Sollte die Größe und/ oder Beschaffenheit des Blutungsareals, insbesondere bei Ulkusblutungen keinen Einsatz „konventioneller“ Metallclips erlauben, können durch geschulte Anwender „over the scope clips“ (OTSC) verwendet werden. Hierbei wird nach Ansaugen oder Hineinziehen des Gewebes in die Aufsatzkappe der OTSC über einen Fadenzug freigesetzt und so ein tiefgreifendes Erfassen der Wandschichten ermöglicht. Daten einer Studie anhand eines ex-vivo Modells zeigen, dass OTSC im Vergleich zu Standardhäemoclips eine schnellere und effektivere Blutstillung gestatteten [205]. Fallserien beschreiben darüberhinaus die erfolgreiche Blutstillung durch OTSC nach frustraner endoskopischer Vortherapie bzw. auch als „first line“ Behandlung von Hochrisikoblutungen [206-208].

**Kombination der Verfahren:**

Da die Wirkung der Injektionstherapie, insbesondere wenn Kochsalzlösung und Epinephrin verwendet werden, zeitlich begrenzt ist und somit ein erhöhtes Rezidivblutungsrisiko besteht, sollte ein weiteres, mechanisches oder thermisches Verfahren zur Anwendung kommen. Diese Empfehlung beruht auf einer Reihe randomisiert-kontrolliert Studien zur Rezidivblutungsrate aus peptischen Ulzera mit Hochrisikoblutungsstigma [199,209-212].

**Hämostasesprays:**

Hämostasesprays bilden je nach Präparat eine mechanische Barriere über der Blutung, erhöhen durch Absorption des Serums die Konzentration an Gerinnungsfaktoren, ziehen durch ihre negative Ladung positiv geladene Eiweiße aus der Blutbahn an und verstärken so die intrinsische Gerinnungskaskade.

TC 325 (Hemospray™), ein anorganisches, hoch absorptionsfähiges Pulver, bildet nach Kontakt mit Blut eine mechanische Barriere zur Versiegelung der Blutungsstelle. Durch Konzentration von Gerinnungsfaktoren soll zudem die

Koagulationszeit verkürzt werden [213]. Es wird unter CO<sub>2</sub>-Insufflation aus 1-2cm Entfernung direkt auf die Blutungsquelle aufgebracht. Erfahrungen liegen insbesondere in der Therapie von peptischen Ulzera vor. Hier liegen die primäre Hämostase (Fla/ Flb Läsionen) bei 92.8% und die mittlere Blutungsrezidivrate bei 13.3% [214]. TC 325 kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Verfahren, z.B. Hämoclips, verwendet werden [215]. Eine Fallserie von 60 Patienten mit unterschiedlichen Blutungsquellen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt beschreibt eine Hämostaserate von 98.5% und eine Rate von 9.5% früher Blutungsrezidive ohne signifikante, unerwünschte Wirkungen [216].

Absorbierbare modifizierte Monomere aus Pflanzenstärke (Endoclot™) entziehen dem Blut Wasser, bilden eine gelartige Haftmasse und beschleunigen die Gerinnungskaskade. Über einen Applikationskatheter wird dieses Hämostasepulver in einem permanenten Luftstrom, der durch einen speziellen Kompressor erzeugt wird, ebenfalls aus 1-2cm Abstand auf die Blutungsstelle aufgebracht. In einer Fallserie konnte bei allen 21 Patienten eine initiale Hämostase erreicht werden, mit einer Rezidivblutungsrate von 4.8% innerhalb von 30 Tagen [217]. In einer weiteren Fallserie von 70 Patienten wurde im oberen Gastrointestinaltrakt in 64% der Fälle eine Blutstillung erreicht, wenn Endoclot™ primär zum Einsatz kam, und bei allen Patienten nach frustrierender Hämostase mit anderen Verfahren. Im unteren Gastrointestinaltrakt lag die Hämostaserate bei 83%. Blutungsrezidive ereigneten sich bei 11% (8/70) der Patienten [218].

Die Therapie mit anderen neuartigen Agentien die z.B. bovine Gerinnungsfaktoren enthalten (SeraSeal™) oder dem synthetischen Aminosäuregel TDM-621, können derzeit außerhalb von Studien nicht empfohlen werden. Die Studienlage legt zwar nahe, dass deren Kombination mit Standardverfahren ein Mehrwert darstellen bzw. Rezidivblutungen nach Resektionen reduzieren werden könnten, ausreichende Daten fehlen aber zum Zeitpunkt der Drucklegung [219,220].

## **Endoskopische Blutstillung in Abhängigkeit von der Blutungsursache**

### **Ulkusblutung**

#### **Empfehlung 56:**

**Bei Hochrisikostigmata (Stadien: Fla, Flb, FIIa) soll nach initialer Injektionstherapie ein zweites endoskopisches Hämostaseverfahren (mechanisch oder thermisch) erfolgen, um eine Rezidivblutung zu vermeiden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

Die Injektionstherapie dient der akuten Blutstillung und somit ggf. auch der Herstellung einer besseren Beurteilbarkeit der Blutungsquelle. Metanalysen und eine Cochrane-Analyse zeigen, dass die Kombination der Injektion mit einem zweiten

Hämostaseverfahren der alleinigen Injektionstherapie sowohl hinsichtlich der Rezidivblutungsraten als auch der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention signifikant überlegen ist und einen positiven Einfluss auf die Mortalität haben kann [199,209-212].

In Fällen mit bereits initial sicherer Lokalisation der Blutungsquelle, insbesondere von Gefäßstümpfen, kann die mechanische oder thermische Blutstillung auch als Monotherapie erfolgen. Hämoclips und thermische Verfahren sind in den diesbezüglichen Studien überwiegend als gleichermaßen effektiv bewertet worden [199,210-212].

## **Mallory Weiss-Läsionen**

### **Empfehlung 57:**

**Zur endoskopischen Therapie relevanter Blutungen aus Mallory Weiss-Läsionen des Ösophagus können Injektionstherapie und/oder mechanische Verfahren zum Wundrandverschluss verwendet werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

Sowohl durch Injektion von Epinephrin als auch durch Clipapplikation kann die Blutung aus Mallory Weiss-Läsionen gestillt werden. Die Verwendung von Clips erlaubt den Wundrandverschluss [221-223]. Aufgrund der oft erhöhten Gewebefragilität in dieser Patientengruppe kann aber eine Clipapplikation durch mangelnden Halt der Clips erschwert sein oder die Situation aggravieren. Auch die Gummibandligatur kann zur Blutstillung in einer Mallory Weiss-Läsion mit vergleichbarer Effektivität zum Hämoclip-Verschluss bzw. zur Injektionsbehandlung angewendet werden [224].

## **Vaskuläre Malformationen**

### **Empfehlung 58:**

**Angiektasien mit oder nach Blutung sollten primär durch ein thermisches Verfahren koaguliert werden.**

***Empfehlung, Konsens***

**Die endoskopische Therapie einer Blutung bei GAVE-Syndroms kann durch ein thermisches Verfahren oder eine Gummibandligatur erfolgen. Bei Dieulafoy-Läsionen können neben thermischen Verfahren auch mechanische Verfahren angewandt werden.**

***Offene Empfehlung, Konsens***

Die Empfehlungen zur Endotherapie, z.B. Argon-Plasma-Koagulation, von Blutungen aus vaskulären Malformationen beruhen auf Fallserien, während kontrollierte,

randomisierte Studien fehlen. So fand eine Übersichtsarbeit von 2014 anhand von 63 Studien nur geringe Evidenz für die endoskopische Therapie von Angiodysplasien [225]. Dennoch stellt die APC in der Regel eine etablierte Methode zur Beherrschung der akuten Blutung dar.

Gleichermaßen ist die APC weitverbreitetes Verfahren zur Therapie des GAVE-Syndroms. Allerdings fand sich in der erwähnten Übersichtsarbeit nach Ligaturtherapie eine signifikant höhere Rate an Patienten ohne Reblutungsereignis im Vergleich zur APC [225]. Vor diesem Hintergrund ist die Auswahl des Verfahrens aktuell der Expertise des Untersuchers überlassen, insbesondere bei ausgeprägten Befunden ggf. aber die Bandligatur vorzuziehen.

Ob mit der Radiofrequenzablation des GAVE-Syndroms ein weiteres Verfahren zur Auswahl steht, kann aktuell nicht beurteilt werden. Kleine Fallserien legen zumindest nahe, dass bei einem Teil der Patienten Hb-Stabilität bzw. ein verringerter Bedarf an Transfusionen erreicht werden kann [226-228].

Zur Therapie einer Ulcus Dieulafoy-Blutung können Injektionsverfahren, thermische bzw. mechanische Methoden verwendet werden. Allerdings ist auch hier eine Kombination zu empfehlen, da die alleinige Injektionstherapie mit einem hohen Risiko für Rezidivblutungen vergesellschaftet ist [229]. Fulminante Blutungen profitieren ggf. vom Einsatz von OTSC zur Hämostase [230]. Auch die Wirksamkeit der endoskopischen Gummibandligatur wurde in einer kleinen Fallserien demonstriert [231].

Zur Therapie von Blutungen im Rahmen einer Strahlenproktitis ist insbesondere die APC etabliert [232], wenngleich vergleichende Studien vergleichbare Effektivität auch für die hyperbaren Sauerstofftherapie [233] bzw. die bipolare Koagulation [234] zeigen.

## **Blutung aus Malignomen**

### **Empfehlung 59:**

**Eine Blutung aus Neoplasien im Gastrointestinaltrakt sollte primär endoskopisch therapiert werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Zur endoskopischen Blutstillung von Malignomen im Gastrointestinaltrakt können Injektionsverfahren und/ oder thermische Methoden (z.B. Argon-Plasma-Koagulation) bzw., bei geeigneter Anatomie, auch beschichtete Stents zur mechanischen Kompression verwendet werden. Zu diesen Verfahren liegen Fallberichte bzw. Beobachtungen im Rahmen palliativer Tumorablation zur Stenose-therapie vor. Diese erfolgten insbesondere per Argon-Plasma-Koagulation oder bipolarer Koagulation [235-237]. Darüberhinaus kann die Blutstillung mittels Kompression durch einen beschichteten Metallstent gelingen [238]. Als Reserveverfahren kann auch hier ein Hämostasespray verwendet werden. So liegen in dieser Indikation z.B. Fallserien für TC-325 vor [216]. Bei Versagen der

endoskopischen Blutstillung sollten weitere Verfahren (z.B. Embolisation, Radiatio, endoskopische/chirurgische Resektion) interdisziplinär abgestimmt und angewendet werden.

## **Divertikelblutung:**

### **Empfehlung 60:**

**Die endoskopische Therapie einer akuten Divertikelblutung sollte mittels Injektion und/- oder mechanischer Verfahren erfolgen.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Divertikelblutungen sistieren in der Regel spontan, so dass – nach Ausschluss anderer Blutungsquellen – die stattgehabte Blutung aus Kolondivertikeln als hochwahrscheinliche Verdachtsdiagnose gestellt wird. So zeigen Fallserien von Patienten mit Kolondivertikelblutung überwiegend spontane Hämostaseraten zwischen 77 und 92% [136,239,240]. Demzufolge ist die aktive, endoskopische Blutstillung relativ selten indiziert. Kann koloskopisch eine aktive Kolondivertikelblutung identifiziert werden, so ist eine endoskopische Hämostase durch Epinephrininjektion oder Hämoclippping bei über 75% der Patienten möglich [136,241]. Auch für die Gummibandligatur und bipolare Koagulation liegen Fallberichte vor [136,242].

## **Blutungen während und nach endoskopischer Resektion**

### **Empfehlung 61:**

**Zur endoskopischen Stillung intra- bzw. postprozeduraler Blutungen können Injektionsverfahren, thermische und mechanische Methoden zum Einsatz kommen.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

Die intraprozedurale Hämostase erfolgt aufgrund fehlender vergleichender Studien allein basierend auf der Einschätzung des untersuchenden Arztes in Abhängigkeit von der individuellen Blutungsintensität, der Größe und Lage der Resektionsfläche, sowie dem Fortgang der Resektion. So kann im Verlauf größerer Resektionen eine thermische Koagulation blutender Gefäße, ggf. nach vorheriger Injektionstherapie, weniger hinderlich für den Fortgang der Abtragung sein als mechanische Verfahren [243]. Spezielle Koagulationsmodi wie z.B. die „soft coagulation“ unter Verwendung geeigneter Zangen oder eines passenden ESD-Messers gestatten eine in ihrer Intensität kontrollierbare Hämostase. So konnte im Rahmen der EMR großer Kolonadenome (n=198, mittlere Größe 41.5 mm) für die „soft coagulation“ blutender Gefäße eine effektive Hämostase bei 91% der Fälle erzielt werden [244].



Auch Hämostasesprays werden zur Blutstillung im Rahmen von Resektionen verwendet. So liegen kleine Fallserien (n=16) für TC-325 zur Hämostase während Resektionen vor [216]. Ein synthetisches Aminosäuregel (TDM-621) wurde bei 12 Patienten zur Blutstillung während Endoresektionen im Magen verwendet. Bei keinem der Patienten kam es zu Nachblutungen während des stationären Aufenthaltes [220].

Auch zur Therapie von postprozeduralen Blutungen fehlen vergleichende Studien. Analog zur Ulkusblutung ist davon auszugehen, dass mechanische und thermische Verfahren, ggf. in Kombination mit einer Injektionstherapie situationsabhängig angewendet werden sollten [245]. Die nach frischen großflächigen Resektionen ggf. diffuse Blutungssituation kann Anlass zur Anwendung von Hämostasesprays sein. Diesbezüglich liegen erste Fallberichte vor [220,246,247].

## **Was sollte bei primären Versagen der Blutstillung eingesetzt werden?**

### **Empfehlung 62:**

**Bei primärem Versagen der Blutstillung können zusätzlich zu den konventionellen Verfahren je nach lokaler Expertise und Verfügbarkeit „over-the-scope clips“ (großvolumiger Clip zur Geweberaffung), hämostatische Pulver oder Injektionstechniken ggf. in Kombination eingesetzt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens (eine Enthaltung)***

Publizierte Daten zu endoskopischen Reserveverfahren beim primären Versagen der Blutstillung beschränken sich derzeit auf Fallserien mit niedrigem Evidenzgrad. Ein „over-the-scope clip“ (OTSC) wurde in drei kleinen retrospektiven Studien bei Therapie-refraktären Blutungen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt mit einer Erfolgsrate zwischen 88 und 100% eingesetzt [206,248]. Indikationen reichten von Ulzera und Dieulafoy- bzw. Mallory-Weiss-Läsionen über Divertikel- und Tumorableitungen bis zu post-interventionellen Blutungen nach endoskopischen oder chirurgischen Eingriffen. Als Nachteil der Methode muss die dafür notwendige Expertise angesehen werden, die derzeit nicht flächendeckend vorhanden ist. Eine prospektive randomisierte Studie an sieben deutschen Zentren, die allerdings erst in Abstract-Form vorliegt, zeigt bei der Rezidivblutung einen signifikanten Vorteil des OTSC gegenüber der Kombination zweier konventioneller Verfahren (Injektionstherapie und konventioneller Clip) [249].

Auch hämostatische Sprays wurden bereits bei refraktären Blutungen verschiedenster Art und Lokalisation im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt mit einer Erfolgsrate zwischen 76 und 93% eingesetzt [250,251]. Während die Applikation einfach und sicher erscheint, gibt es auch bei dieser Methode Limitationen auf Grund der Kosten und der Verfügbarkeit. Schließlich existieren eine Reihe von Injektionstechniken mit Koagulantien oder Gewebeklebern, die bei refraktären Blutungen untersucht wurden.

Eine direkte Injektion der Blutungsquelle mittels Fibrin oder Thrombin wurde 2004 zwar in einer Stellungnahme der Amerikanischen Gesellschaft für Endoskopie (ASGE) positiv bewertet [204], findet aber in neueren Leitlinien auf Grund der Kosten und fehlender neuerer Daten im Vergleich zu anderen Techniken keine Berücksichtigung mehr [1,252]. Bei fehlenden Alternativen kann das Verfahren jedoch lokal im Einzelfall noch zur Anwendung kommen. Als eher experimentell einzustufen sind dagegen neuere Untersuchungen zur lokalen Injektion von bovinen Gerinnungsfaktoren (SeraSeal™) oder die endosonographisch gesteuerte Embolisation der zuführenden Gefäße [219,253].

## **Wann sollten Biopsien entnommen werden? (inkl. H.p.-Diagnostik)**

### **Empfehlung 63:**

**Bei Blutungen aus malignomsuspekten Läsionen kann die bioptische Sicherung in Abhängigkeit vom Aktivitätsgrad der Blutung und der Gerinnungssituation des Patienten bereits während der initialen Endoskopie erfolgen.**

***Offene Empfehlung, Konsens***

Besteht der V.a. auf das Vorliegen eines Malignoms als Blutungsquelle, so ist dieses bioptisch zu sichern. In Übereinstimmung mit den jeweiligen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Ösophagus, Magen und Kolorektalen Karzinomen sollten hierfür eine ausreichende Zahl an Proben entnommen werden.

### **Empfehlung 64:**

**Bei gastroduodenaler Ulcusblutung sollte bei vertretbarem Risiko bereits in der Notfallendoskopie eine bioptische Helicobacter pylori-Diagnostik erfolgen.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Peptische Ulzera sind in hohem Maß mit der Besiedlung durch H. pylori assoziiert [254,255]. So ist auch das Risiko einer erneuten Ulkusblutung nach erfolgreichen Eradikationstherapie reduziert [256]. Bei positivem Befund soll daher eine Eradikationstherapie nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung eingeleitet werden. Bei fehlendem H.P.-Nachweis sollte die Testung im Verlauf wiederholt werden. So ist die Rate falsch negativer H. pylori Testergebnisse z.B. höher, wenn die Diagnostik während der akuten Blutung erfolgt [256]. Eine Metaanalyse anhand von 8496 Patienten mit blutenden peptischen Ulzera fand eine H. pylori-Prävalenz von 72%, wobei die Infektionsrate signifikant höher war, wenn die Testung mindestens 4 Wochen nach dem Blutungsereignis erfolgte (OR 2.08, 95%CI 1.10–3.93; P=0.024) [257]. Der Eradikationserfolg soll im Verlauf überprüft werden.

## **Wann sollte eine offen-chirurgische oder radiologische Intervention erwogen werden?**

### **Empfehlung 65:**

**Eine offen-chirurgische oder radiologische Intervention kann erfolgen, bei a) technischem Versagen der endoskopischen Blutstillung inklusive Reserveverfahren; b) Rezidivblutung nach zweiter endoskopischer Intervention; c) endoskopisch nicht lokalisierbarer Blutungsquelle.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 66:**

**Nach primär erfolgreicher endoskopischer Therapie kann bei hohem Rezidivrisiko eine angiographische oder operative Intervention erwogen werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 67:**

**Die Auswahl des offen-chirurgischen oder radiologischen Verfahrens soll sich nach Art, Lokalisation und Schwere der Blutung, den Komorbiditäten des Patienten sowie der lokalen Expertise richten.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

Eindeutige Indikationen für ein therapeutisches Alternativverfahren sind das technische Versagen der endoskopischen Blutstillung oder die endoskopisch nicht lokalisierbare Blutungsquelle. Mehrere randomisierte Studien und Meta-Analysen zeigten dabei ebenso vergleichbare primäre Erfolgs- wie Mortalitätsraten der potentiellen radiologischen und chirurgischen Alternativen [258,259].

Moderne radiologische Verfahren beruhen auf der super-selektiven angiographischen Embolisation mit primären Blutstillungsraten bis zu 90%, interessanterweise auch bei lediglich endoskopisch und nicht angiographisch identifizierbarer Blutungsquelle [260-262]. Bei den chirurgischen Verfahren überwiegen heutzutage auf Grund der Notfallsituation mit Hochrisikopatienten die minimal-invasiven Eingriffe mit einer potentiell niedrigeren perioperativen Mortalität bei höheren Reblutungsraten [263,264]. Im direkten Vergleich zeigen chirurgische Verfahren insgesamt eine höhere sekundäre Erfolgsrate mit weniger Reblutungen, während radiologische Verfahren auch bei schwerkranken Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko eingesetzt werden können [265,266].

Im Gegensatz zur Studienlage nach endoskopischem Therapieversagen beruht die Evidenz zur frühelektiven Intervention zur Prävention eines sekundären Therapieversagens auf historischen Daten mit nur einer randomisierten Studie [267]. Als Risikofaktoren für ein potentielles endoskopisches Versagen ließen sich in den historischen Studien Größe (> 2cm) und Lage (duodenale Hinterwand) eines Ulkus, Alter (> 60 Jahre) und Komorbiditäten der Patienten sowie die kardiovaskuläre

Stabilität während der Blutung herausfiltern [252,264]. In diesen Fällen kann frühzeitig interdisziplinär eine Risikoabwägung und Therapieentscheidung erfolgen.

## **Arbeitsgruppe 5:**

# **Therapie gastrointestinaler Blutung bei portaler Hypertension**

---

## **Wie ist die Definition der portalen Hypertension und einer Varizenblutung?**

Die portale Hypertension ist definiert als Erhöhung des Blutdrucks im portalen Stromgebiet, gemessen als hepatisch-venöser Druckgradient (HVPG), über 5 mmHg. Klinisch von Bedeutung ist jedoch das Vorliegen einer sogenannten klinisch-signifikanten portalen Hypertension (CSPH), definiert als portale Druckerhöhung über 10 mmHg. Diese Druckerhöhung ist von besonderer klinischer Relevanz, da sie die Grenze zwischen einem deutlich erhöhten Risiko u.a. auch für das Entstehen von Varizen markiert [268].

Eine Varizenblutung wird definiert als Blutung aus Ösophagus- oder Magenvarizen zum Zeitpunkt der Endoskopie oder als Vorhandensein von größeren Varizen mit Blut im Magen ohne andere Blutungsquelle. Eine Blutung wird als klinisch signifikant gewertet, wenn der Bedarf an Blutkonserven mehr als 2 in 24 Stunden übersteigt, der initiale systolische Blutdruck <100 mmHg und die initiale Herzfrequenz über 100 /min liegen [268]. Das Zeitfenster einer akuten Blutungsepisode beträgt 120 Stunden. Ein Versagen der Therapie zur Kontrolle einer aktiven Blutung ist definiert durch fortgesetztes Erbrechen von frischem Blut, Entwicklung eines hypovolämischen Schocks oder einen Abfall des Hämoglobins um 3 g/dl (1,86 mmol/l) innerhalb 24 Stunden ohne Gabe von Erythrozytenkonzentraten [26].

## **Welche Blutungsquellen gibt es, in welcher Häufigkeit?**

Als potentielle Blutungsquellen sollten bei Patienten mit portaler Hypertension zu den nicht-varikösen Blutungsquellen zusätzlich noch Varizen und die portal-hypertensive Gastropathie in Betracht gezogen werden. Varizen können im Ösophagus, im Magen, im gesamten Intestinum, im Kolon, im Rektum und peristomal an einem Anus praeter auftreten. Die Häufigkeit von Ösophagusvarizen liegt nach neueren Daten bei etwa 35% bei kompensierten Patienten und etwa 48% bei dekompenzierten Patienten [269]. Gastrale Varizen traten in der Gesamtgruppe der zirrhotischen Patienten mit einer Häufigkeit von etwa 2% der Fälle auf [269]. Die kumulative Inzidenz bei Patienten ohne Varizen zum Zeitpunkt der Diagnose einer Leberzirrhose wurde in dieser Untersuchung mit 44% für 10 Jahre und 53% für 20 Jahre angegeben. Progression der Varizengröße wurde bei 33% der Patienten bei einer mittleren Beobachtungszeit von 145±109 Monaten beobachtet [269].

Prävalenzzahlen für ektope Varizen, definitionsgemäß Varizen außerhalb von Ösophagus oder Magen, sind lediglich für kolo-rektale Varizen vorhanden. Die Prävalenz von kolo-rektalen Varizen wurde in der Literatur mit 32 bis 46% angegeben [270-272].

Andere Varizenlokalisationen sind sehr selten, wobei angenommen wird, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Kombination mit Ösophagus- bzw. Magenvarizen vorliegt [273]. Eine portal hypertensive Gastropathie ist nach den Daten der größten verfügbaren Studie (1016 Patienten) bei 37% der Patienten mit höhergradiger hepatischer Fibrose oder Zirrhose ohne vorherige gastrointestinale Blutung nachweisbar [274].

### **Welche Besonderheiten sind bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Varizen und mit Varizen zur Verhinderung einer Varizenblutung (Primärprophylaxe) zu beachten?**

#### **Empfehlung 68a:**

**Jeder Patient mit Erstdiagnose einer Leberzirrhose soll zum Varizenscreening eine Gastroskopie erhalten.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

#### **Empfehlung 68b:**

**Bei einer Lebersteifigkeit (transiente Elastografie) unter 20 kPa und einer Thrombozytenzahl über 150.000 / $\mu$ l kann auf die ÖGD verzichtet werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

#### **Empfehlung 68c:**

**Die Reevaluation ist abhängig von dem Vorhandensein von Varizen und der Aktivität der Grunderkrankung und soll in einem Abstand von 1 bis 3 Jahren erfolgen.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

#### **Empfehlung 68d:**

**Zum Zeitpunkt der Dekompensation soll eine Gastroskopie durchgeführt werden.**

***Starke Empfehlung, Konsens***

Es wird empfohlen, bei jedem Patienten bei Erstdiagnose der Leberzirrhose eine Gastroskopie zur Evaluation auf Ösophagusvarizen durchzuführen. Eine Ausnahme kann bei Patienten mit einer Lebersteifigkeit (transiente Elastografie) unter 20 kPa und einer Thrombozytenzahl über 150.000 / $\mu$ l gemacht werden, da diese Patienten ein sehr geringes Risiko für das Vorhandensein von Varizen haben [275,276].

Einschränkend gilt, dass diese Daten aus einer retrospektiven Analyse und einer bisher nur in Abstraktform veröffentlichten Arbeit stammen. Eine Reevaluation mittels transienter Elastografie und Thrombozytenzahl sollte im jährlich Abstand erfolgen, und bei Änderung der Parameter jenseits der oben genannten Grenzen sollte eine Gastroskopie erfolgen [268]. Die endoskopische Reevaluation ist abhängig von der Aktivität der Grunderkrankung [268]. Bei Dekompensation der Leberzirrhose wird eine erneute Gastroskopie zum Varizenscreening empfohlen [277]. Sind in der Indexgastroskopie keine Varizen vorhanden, ist eine Regastroskopie abhängig vom Stadium der Grunderkrankung nach ein bis drei Jahren empfohlen (Tabelle 7). Sind Varizen vorhanden, hängt das Untersuchungsintervall vom Stadium der Leberzirrhose (kompensiert vs. dekompensiert) und von der Größe der Varizen ab. Kompensierte Patienten mit therapierter Grunderkrankung oder fehlender Aktivität und fehlenden Kofaktoren sowie kleinen Varizen (< 5 mm) sollten alle 2 Jahre untersucht werden. Bei Patienten mit kompensierter Erkrankung und nicht-therapierter Grunderkrankung sowie bei dekompensierten Patienten wird eine Kontrollgastroskopie jährlich empfohlen. Alle Patienten mit großen Varizen sollten einer Primärprophylaxe zugeführt werden und benötigen keine weitere endoskopische Screeninguntersuchung.

Die Empfehlungen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Gruppe	Varizen	Empfohlener Zeitraum
Kompensierte Zirrhose mit therapierter Grunderkrankung oder fehlender Aktivität und fehlenden Kofaktoren (z.B. Übergewicht)	Keine	3 Jahre
Kompensierte Zirrhose mit nicht-therapierter aktiver Grunderkrankung	Keine	2 Jahre
Kompensierte Zirrhose mit therapierter Grunderkrankung oder fehlender Aktivität und fehlenden Kofaktoren (z.B. Übergewicht)	kleine Varizen (< 5 mm)	2 Jahre
Kompensierte Zirrhose mit nicht-therapierter aktiver Grunderkrankung	kleine Varizen (< 5 mm)	Jährlich
Dekompensierte Patienten	mit oder ohne Varizen	Jährlich

**Tabelle 7:**

Empfehlungen zum Varizenscreening für Patienten mit Zirrhose.



**Welche Therapieformen zur Verhinderung einer Varizenblutung (Primärprophylaxe) gibt es? Wann sollten die unterschiedlichen Therapien durchgeführt werden?**

**Empfehlung 69:**

**Bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Nachweis von Varizen soll keine spezifische Therapie zur Verhinderung einer Entstehung von Varizen erfolgen.  
*Starke Empfehlung, starker Konsens***

**Empfehlung 70:**

**Bei Patienten mit kleinen Varizen (< 5 mm) und Nachweis von endoskopischen Blutungsbereitschaftszeichen (red spots oder red wale signs) oder im Child-Pugh-Stadium C sowie bei Patienten mit großen Varizen (> 5 mm) soll eine Primärprophylaxe zur Verhinderung einer Varizenblutung erfolgen.  
*Starke Empfehlung, starker Konsens***

**Aussage 10:**

**Die endoskopische und die medikamentöse Therapieform sind in der Verhinderung einer Ösophagusvarizenblutung (Primärprophylaxe) gleichwertig.  
*Starker Konsens***

**Empfehlung 71:**

**Die medikamentöse Therapie soll durch einen nicht-selektiven Betablocker erfolgen.  
*Starke Empfehlung, starker Konsens***

**Empfehlung 72:**

**Zur medikamentösen Blutungsprophylaxe sollen Carvedilol oder Propranolol eingesetzt werden.  
*Starke Empfehlung, Konsens***

**Empfehlung 73:**

**Zur endoskopischen Therapie soll die Ligatur der Ösophagusvarizen erfolgen.  
*Starke Empfehlung, starker Konsens***

Bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Varizen wird eine medikamentöse Therapie nicht empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf den Daten einer großen internationalen placebokontrollierten Multicenterstudie [278,279]. In dieser placebokontrollierten Multicenterstudie wurde bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Varizen die Wirksamkeit einer prophylaktischen medikamentösen Therapie mit einem nicht-selektivem Betablocker untersucht. Die Ergebnisse zeigen sowohl in Bezug für das Auftreten einer Varizenblutung als auch auf das Überleben keine Unterschiede

zwischen der Gruppe mit Betablockertherapie verglichen mit der Placebogruppe [278]. Zudem zeigt die Metanalyse, dass auch Patienten mit kleinen Varizen nicht von einer Betablockertherapie profitieren. Die Therapie mit einem Betablocker verhinderte nicht das Entstehen von großen Varizen (OR = 1,05, 95%CI: 0,25-4,36; p= 0,95) oder eine erste Varizenblutung (OR = 0,59, 95%CI: 0,24-1,47; p= 0,26) und verbesserte das Überleben nicht (OR = 0,70, 95%CI: 0,45-1,10; p= 0,12) [279]. Beide Studien weisen allerdings eine Zunahme von Nebenwirkungen (OR = 3,47, 95%CI: 1,45-8,33; p= 0.005) in der Betablockergruppe aus. Eine aktuelle randomisierte Studie zeigt demgegenüber eine niedrigere Progressionsrate von kleinen zu großen Varizen bei einer Therapie mit Carvedilol [280]. Eine nachfolgende Metaanalyse unter Berücksichtigung dieser Daten zeigt allerdings keinen Vorteil für eine Betablockertherapie, so dass aktuell keine eindeutige Empfehlung zur Therapie gegeben werden kann [281]. Bei Patienten mit kleinen Varizen (< 5 mm) und endoskopischen Blutungsbereitschaftszeichen wie red spots oder red wale signs oder im Child-Pugh Stadium C sowie Patienten mit großen Varizen (> 5 mm) wird eine Primärprophylaxe zur Verhinderung einer Varizenblutung empfohlen [268,282]. Zur Verfügung stehen medikamentöse und endoskopische Therapieformen mit vergleichbaren Erfolgsergebnissen [268,283]. Die empfohlene medikamentöse Behandlungsform ist eine Therapie mit einem nicht-selektiven Betablocker, normalerweise Propranolol [284] oder Carvedilol [285]. Eine Metaanalyse mit 1859 Patienten aus 20 Studien verglich 931 Patienten mit Propranololtherapie mit 928 Patienten als Kontrollgruppe. Das gepoolte Risiko für eine Blutung (-11% [95 % CI, -21 %, -1 %]) und die Mortalität (-9%[95%CI,-18%,-1%]) bei Patienten unter Propranololtherapie in der Primärprophylaxe waren signifikant geringer verglichen mit der Kontrollgruppe [286]. Es wurde in randomisierten Vergleichsstudien und in Metaanalysen gezeigt, dass Carvedilol in diesem Zusammenhang ein grösseres portaldrucksenkendes Potential verglichen mit den klassischen nicht-selektiven Betablockern (Propranolol, Nadolol) hat [287,288]. Interessant ist eine neuere Studie, die den Effekt von Carvedilol nach hämodynamisch definiertem Versagen (Kriterien: Senkung des HVPG unter 12 mmHg oder um 20%) einer Propranolol-Therapie untersucht hat [289]. Danach zeigt ein erheblicher Teil der Patienten, die nicht auf eine Propranololtherapie angesprochen haben, ein Ansprechen auf eine Carvediloltherapie, was wiederum mit einer Senkung der Reblutungsrate, eine geringeren hepatischen Dekompensation und schließlich zu höheren Überlebensraten führte.

Die Empfehlungen zur Primärprophylaxe sollten auch bei Patienten mit Aszites oder therapierefraktärem Aszites angewandt werden. Die Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit schlechterem Überleben bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites [290] konnten in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden. Eine retrospektive Untersuchung an einer großen Patientenzahl konnte sogar einen Überlebensvorteil für Patienten mit Aszites und therapierefraktärem Aszites und Betablockertherapie zeigen [291]. Eine prospektive Untersuchung konnte einen Überlebensvorteil von Patienten mit Betablockertherapie und akut-auf-chronischem Leberversagen

aufzeigen [292]. Damit können die Empfehlungen zur Primärprophylaxe auch für Patienten mit Aszites und therapierefraktärem Aszites Anwendung finden.

Ziel in der Primärprophylaxe ist es, den portalen Druck auf unter 12 mmHg zu senken oder eine Reduktion um 10 % zu erreichen [268,293]. Aufgrund der invasiven Methode zur Messung des portalen Drucks (Lebervenenverschlußdruckmessung) ist die Kontrolle des Therapieerfolgs allerdings in der Praxis schwierig zu evaluieren. Es wird daher zur Einstellung die maximal tolerierbare Dosis, eine Senkung der Herzfrequenz auf 50 - 55/min bzw. die maximale Dosis (Propranolol 320 mg/d; Carvedilol 12,5 - 25 mg/d) empfohlen [289].

Als Alternativtherapie, bei Versagen der medikamentösen Therapie oder Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen für die Einnahme eines Betablockers wird die endoskopische Behandlung von blutungsgefährdeten Varizen empfohlen [268,282]. Die empfohlene Methode ist in diesem Zusammenhang die Varizenligatur. Die Empfehlung beruht auf mehreren Metaanalysen und randomisierten Studien, die die Betablockertherapie mit der Varizenligatur bei blutungsgefährdeten (high risk) Varizen miteinander verglichen haben. In diesen Untersuchungen zeigen sich beide Behandlungsformen gleichwertig in der Verhinderung einer Ösophagusvarizenblutung [283,294-296].

#### **Empfehlung 74:**

**Eine Kombination von medikamentöser und endoskopischer Therapie soll zur Primärprophylaxe nicht durchgeführt werden.**

##### ***Starke Empfehlung, Konsens***

Die Kombination aus Betablockertherapie und Varizenligatur wird in der Primärprophylaxe zur Verhinderung einer Varizenblutung nicht empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf einer multizentrischen randomisierten Studie, in der Patienten im Rahmen der Primärprophylaxe einerseits mit Betablocker allein und andererseits mit Betablocker und endoskopischen Varizenligatur verglichen wurden [297]. Die Ergebnisse zeigten eine Zunahme von Komplikationen in der Ligaturgruppe, so dass eine Kombinationstherapie in der Primärprophylaxe nicht empfohlen werden kann.

Es gibt nur sehr wenige bzw. keine Daten in der Primärprophylaxe bei Fundus- oder ektopen Varizen, so dass eine Primärprophylaxe bei diesen Varizen analog der Empfehlungen der Ösophagusvarizen durchgeführt werden sollte.

#### **Empfehlung 75a:**

**Patienten mit einem Budd-Chiari-Syndrom oder einer Thrombose der Pfortader bzw. Mesenterialgefäßen sollen neben einer Antikoagulation eine Therapie zur Verhinderung einer Varizenblutung erhalten.**

##### ***Starke Empfehlung, starker Konsens***

#### **Empfehlung 75b:**

**Als Therapien sollten die medikamentöse Therapie mit einem nicht-selektiven Betablocker, die endoskopische Therapie mit Ösophagusvarizenligatur oder**

**die Implantation eines transjugulären portosystemischen Stents (TIPS) zum Einsatz kommen.**

***Empfehlung, starker Konsens (eine Enthaltung)***

Erstmaßnahme bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom, Pfortader- oder splanchnischer Thrombose ist die Antikoagulation. Eine Prophylaxe zur Verhinderung einer Varizenblutung ist bei allen Patienten parallel zur Antikoagulation empfohlen [268]. Aufgrund fehlender Daten ist allerdings unklar, ob die medikamentöse oder die endoskopische Therapie in der Primärprophylaxe vorteilhafter ist. Es wird daher empfohlen, die obengenannten Empfehlungen für die Ösophagusvarizen anzuwenden. Zusätzlich sollte bei allen Patienten die Möglichkeit der Anlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) geprüft werden. Die Datenlage zur Implantation eines TIPS bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom ist allerdings gering. In einer retrospektiven Analyse mit 67 Patienten zeigte sich sowohl für beschichtete als auch für nicht beschichtete Stents ein exzellentes Kurzzeit- als auch Langzeitüberleben (12 Monate: 92%; 120 Monaten: 72%) [298]. Erwartungsgemäß war die Offenheitsrate bei beschichteten Stents höher im Vergleich zu nicht beschichteten Stents (76% vs. 27%), welches wiederum eine geringe Reinterventionsrate bei Patienten mit einem beschichteten Stent zur Folge hatte (22% vs. 100%) [298].

**Empfehlung 75c:**

**Eine portaldrucksenkende Therapie kann bei Patienten mit stark ausgeprägten portal-hypertensiver Gastropathie durchgeführt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

**Empfehlung 75d:**

**Bei Patienten mit gering ausgeprägter portal-hypertensiver Gastropathie soll eine portaldrucksenkende Therapie nicht durchgeführt werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

Bei Patienten mit einer portal-hypertensiven Gastropathie wird eine Primärprophylaxe abhängig vom Schweregrad der Ausprägung empfohlen. Sind die Magenveränderungen gering ausgeprägt, ist der Vorteil einer portaldrucksenkenden Therapie nicht belegt. Bei starker Ausprägung können Patienten von einer medikamentösen portaldrucksenkenden Therapie mit nicht-selektiven Betablockern profitieren. Diese Empfehlung basiert auf den Empfehlungen zur Primärprophylaxe der Ösophagusvarizen, da Daten bei portal-hypertensiver Gastropathie in der Primärprophylaxe nicht vorhanden sind. Sollte eine Kombination aus Ösophagusvarizen und portal-hypertensiver Gastropathie vorliegen, ist eine Primärprophylaxe analog der Empfehlungen zu den Ösophagusvarizen anzuraten.

## **Wie ist der Schweregrad der Blutung (endoskopisch) einzuschätzen?**

### **Empfehlung 76:**

**Der Schweregrad der gastrointestinalen Blutung im Rahmen einer portalen Hypertension sollte klinisch, laborchemisch und anhand der systemischen Hämodynamik eingeschätzt werden (siehe hierzu Empfehlungen der AG 1). Als endoskopische Risikofaktoren für das erneute Auftreten einer Varizenblutung sollten eine aktive Blutung zum Zeitpunkt der Endoskopie, das Vorhandensein von großen Ösophagus- und Magenvarizen, red color sign auf den Varizen und ein Koagel auf der Varize verwendet werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Der Schweregrad wird bei Blutungen aufgrund eines portalen Hypertonus normalerweise nicht-endoskopisch eingeschätzt. Dabei werden sowohl der Hämoglobinwert und der Hämatokritwert als auch die systemische Hämodynamik als Kriterien der Schwere der Blutung herangezogen (siehe Kapitel Initiale Risikoeinschätzung der AG1). Die Verwendung von prädiktiven Scoresystemen wird zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen. Entsprechend konnte in einer aktuell veröffentlichten prospektiven Untersuchung keine statistisch signifikante Vorhersage in Bezug auf den klinischen Verlauf und die Mortalität bei Patienten mit einer Varizenblutung gefunden werden [299]. Ergebnisse einer randomisierten Multicenterstudie zeigten, dass vor allem bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B die Gefahr einer Übertransfusion besteht [300]. Mit einem restriktiven Transfusionsschema (Transfusion bei Abfall des Hämoglobinwertes unter 7 g/dl) zeigten diese Patienten ein signifikant besseres Überleben (HR 0,30; 95% CI 0,11-0,85) und eine niedrigere Reblutungsrate als bei liberalem Transfusionsschema (Transfusion bei Abfall des Hämoglobinwertes unter 9 g/dl), während im Stadium Child-Pugh C (1,04; 95% CI 0,45 - 2,37) beide Strategien kein unterschiedliches Überleben zeigten. Entsprechend war die Notwendigkeit zur Anlage einer Sengstakensonde bzw. eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts seltener in der restriktiven Transfusionsgruppe [300].

Endoskopische Risikofaktoren für eine frühe Reblutung sind der Nachweis einer aktiven Blutung während der Endoskopie bzw. das Vorliegen von oder eine Blutung aus gastralen Varizen [301,302]. Große Varizen, red color signs auf den Varizen oder ein Koagel auf Varizen sind ebenfalls mit einer höheren Reblutungsrate korreliert [301,302]. Nicht-endoskopische Faktoren, die mit einer frühzeitigen Reblutung assoziiert sind, sind Alter über 60 Jahre, alkoholische Leberzirrhose, schwere Initialblutung mit einem Hb-Abfall auf unter 8 g/dl, Thrombozytopenie, Enzephalopathie, Aszites, hoher hepatisch-venöser Druckgradient und Nierenversagen [302-304].

**Welche therapeutischen Besonderheiten sind bei Blutungen im Rahmen einer portalen Hypertension zu beachten? Welche medikamentösen Therapieformen gibt es? Wann sollten die medikamentösen Therapien durchgeführt werden?**

**Empfehlung 77:**

Bei Verdacht auf eine Varizenblutung soll die medikamentöse Therapie mit einem Vasopressinanalogen und einem Antibiotikum begonnen werden. Es soll eine Kombination aus medikamentöser und endoskopischer Therapie erfolgen. Die endoskopische Untersuchung soll so zeitnah wie möglich durchgeführt werden, spätestens jedoch nach 12 Stunden.

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

**Empfehlung 78:**

Nach erfolgreicher primärer Blutstillung sollte bei Patienten mit Risikofaktoren (Child-Pugh Score B mit aktiver Blutung, Child-Pugh-Score  $C \leq 13$ ) die frühzeitige Anlage (innerhalb von 72 h) eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) erwogen werden.

***Empfehlung, Konsens (eine Enthaltung)***

**Empfehlung 79a:**

Ein analoges Vorgehen mit Gabe von Vasopressinanalogen und Antibiotikagabe sollte bei einer Blutung im Rahmen einer portal-hypertensiven Gastropathie durchgeführt werden.

***Empfehlung, starker Konsens***

**Empfehlung 79b:**

Zusätzlich können diese Patienten eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer erhalten.

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

Eine therapeutische Besonderheit bei Blutungen im Rahmen einer portalen Hypertension ist der Therapiestart verschiedener medikamentöser Regime bereits bei vermuteter Blutung (siehe Kapitel Medikamentöse Therapie der AG1). Die medikamentöse vasoaktive Therapie sollte bereits bei vermuteter Varizenblutung gestartet werden und während der endoskopischen Erstuntersuchung fortgeführt werden. Die Therapie kann mit Terlipressin (1-2 mg alle 4 Stunden i.v.), Somatostatin (250 mcg bolus, 250 mcg/h oder 500 mcg/h i.v. Infusion) oder Octreotid (25 - 50 mcg/h i.v. Infusion) durchgeführt werden (siehe Kapitel Medikamentöse Therapie in der AG1) [72]. Nach Einleitung der medikamentösen Therapie sollte immer eine endoskopische Therapie durchgeführt werden. Die Durchführung der Notfallendoskopie sollte so zeitnah wie möglich erfolgen, wobei nach internationalen Maßstäben dabei innerhalb der ersten 12 Stunden als Zeitgrenze angesehen wird

[268]. Wichtig ist die Kombination aus einer medikamentösen und einer endoskopischen Therapie. Die Empfehlung beruht auf den Ergebnissen einer Metaanalyse, die einen signifikanten Vorteil für eine Kombinationstherapie verglichen mit einer alleinigen endoskopischen Therapie zeigte [28]. Die Kombinationstherapie ging einher mit einer besseren primären Blutstillung (HR 1,12; 95%CI: 1,02-1,23) und einer niedrigeren Rate an Reblutungen innerhalb der ersten 5 Tage nach Initialblutung (HR 1,28; 95% CI: 1,18-1,39). Die maximale medikamentöse Therapiedauer der Vasopressinanalogue Therapie beträgt bei allen aufgeführten Medikamenten fünf Tage. Analog der Weiterführung der Vasopressinanalogue Therapie wird auch die Weiterführung der antibiotischen Therapie für sieben Tage nach endoskopischer Versorgung empfohlen.

Patienten mit einem hohen Risiko einer Reblutung (Child-Pugh Score B mit aktiver Blutung, Child-Pugh-Score  $C \leq 13$ ) profitieren von einer frühzeitigen Anlage (innerhalb von 72 h) eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) [305,306]

Ein analoges Vorgehen mit Gabe eines Antibiotikums und Vasopressinanalogue wird im Rahmen einer aktiven Blutung bei portal-hypertensiven Gastropathie empfohlen. Weiterhin können diese Patienten eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer erhalten. Diese Empfehlungen beruhen auf den Ergebnissen von zwei randomisierten Studien [307,308]. In der ersten doppelblind randomisierten Multicenterstudie bei 86 Patienten mit Blutung aus einer portal-hypertensiven Gastropathie oder Varizen hatten die Patienten mit einer höheren Dosis und längeren Applikationszeit von Terlipressin (1 mg alle 4 Stunden über 5 Tage) eine bessere Kontrolle der Blutung als Patienten mit einer kürzeren Applikationszeit und niedrigeren Dosierung des Terlipressins (0,2 mg alle 4 Stunden über 2 Tage) [307]. Die zweite randomisierte Studie hat die Effektivität einer Therapie mit Octreotid, Vasopressin und Omeprazol bei 68 Patienten verglichen. Die Blutung wurde kontrolliert bei 100% der Patienten in der Octreotidgruppe, bei 64% der Patienten in der Vasopressingruppe und bei 59% der Patienten in der Omeprazolgruppe [308].

## **Welche (endoskopischen) Blutstillungsverfahren gibt es?**

### **Aussage 11:**

**Als endoskopische Blutstillverfahren stehen die Varizenligatur und die Sklerotherapie mit Injektion von n-Butyl-2-Cyano-acrylat zur Verfügung. Bevorzugte Methode ist die Ligaturtherapie. Bei Versagen der endoskopischen Blutstillverfahren stehen die Anlage eines beschichteten Metallstents oder die Anlage von Sengstaken- bzw. Linton-Nachlas-Sonden zur Verfügung.**

***Starker Konsens***

#### **Empfehlung 80a:**

**Nach Einsatz dieser Bridgingverfahren sollte immer die Möglichkeit der Implantation eines TIPS geprüft werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Als endoskopische Blutstillverfahren stehen die Varizenligatur und die Sklerotherapie mit Injektion von n-Butyl-2-Cyano-acrylat zur Verfügung. Bevorzugte Methode ist die Ligaturtherapie. Die Sklerotherapie sollte nur bei Versagen der Ligaturtherapie zum Einsatz kommen. Zu der technischen Durchführung dieser Methoden wird auf die DGVS-Leitlinie: S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastro-intestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022 verwiesen. Weitere endoskopische Verfahren zur Blutstillung sind die Einlage eines vollbeschichteten, selbst expandierenden Metallstents (z. B. Ella Danis-Stent) oder die Einlage einer Sengstaken- (Ösophagusvarizenblutung) bzw. Linton-Nachlassonde (gastrische Varizen). Diese Verfahren sollten nur bei Versagen der Ligatur und Sklerotherapie eingesetzt werden und werden unten (Empfehlung 81) erläutert.

#### **Empfehlung 80b:**

**Bei medikamentös nicht beherrschbarer Blutung oder rezidivierender Blutung bei portal-hypertensiver Gastropathie sollte die TIPS-Implantation geprüft werden.**

***Empfehlung, starker Konsens (eine Enthaltung)***

Bei Patienten mit einer medikamentös nicht beherrschbaren Blutung oder bei Patienten mit Rezidivblutung bei portal-hypertensiver Gastropathie sollte die Möglichkeit einer TIPS-Implantation geprüft werden. Die Daten über die Effektivität einer TIPS-Anlage bei dieser Patientengruppe sind allerdings limitiert. In einer Studie wurden 40 Patienten mit gering und stark ausgeprägter portal-hypertensiver Gastropathie einer TIPS-Implantation zugeführt [309]. Die TIPS-Implantation war assoziiert mit einer endoskopischen Verbesserung und einer Abnahme der Transfusionshäufigkeit bei 89% bzw. 75% der Patienten mit gering bzw. stark ausgeprägter portal-hypertensiver Gastropathie [309].

**Wie ist die Definition des primären Versagens? Was sollte bei primärem Versagen der Blutstillung eingesetzt werden?**

#### **Aussage 12:**

**Das primäre Versagen der Blutstillung bei Varizenblutung ist definiert als Therapieversagen der medikamentösen und endoskopischen Therapie mit fortgesetzter Blutung (Erbrechen von frischem Blut), fehlender hämodynamischer Stabilisierung, erneuter Abfall des Hämoglobinwertes um 3 g/dl oder Reblutung in den ersten fünf Tagen.**

***Starker Konsens***



## **Empfehlung 81**

**Bei refraktärer Ösophagusvarizenblutung sollte primär ein beschichteter, selbst expandierender Metallstent eingelegt werden. Alternativ oder bei Fundusvarizenblutung sollten Sonden (Sengstaken-Sonde, Linton-Nachlas-Sonde) als Überbrückungstherapie eingelegt werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Das primäre Versagen ist definiert als Versagen der medikamentösen und endoskopischen Therapien mit fortgesetzter Blutung, fehlende hämodynamische Stabilisierung oder Reblutung in den ersten fünf Tagen. Ein Versagen der Therapie zur Kontrolle einer aktiven Blutung ist definiert durch fortgesetztes Erbrechen von frischem Blut, Entwicklung eines hypovolämischen Schocks oder Abfall des Hämoglobins um 3 g/dl (1,86 mmol/l) in 24 Stunden ohne Gabe von Erythrozytenkonzentraten [26]. In der Akutphase steht zunächst die erneute Blutstillung und hämodynamische Stabilisierung im Vordergrund. Bei Versagen der Ligatur und Sklerosierungstherapie stehen als weitere Therapieverfahren die Einlage eines voll-beschichteten, selbst expandierenden Metallstents und die Einlage einer Sengstaken- (Ösophagusvarizenblutung) bzw. Linton-Nachlas-Sonde (Fundusvarizen-Blutung) zur Verfügung. Empfohlen wird als Erstmaßnahme die Einlage eines selbstexpandierten Metallstents. In einer aktuellen randomisierten Multicenterstudie konnte eine signifikant höhere Kontrolle der Blutung (85 vs. 47%) durch den Metallstent (SX-Ella-Stent Danis) gezeigt werden [310]. Vergleichbare Ergebnisse mit höherer Kontrolle der Blutung bei Verwendung eines Stents zeigt eine im Druck befindliche Metaanalyse [311]. Für die technische Durchführung wird auf die DGVS-Leitlinie: S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastro-intestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022 verwiesen.

Beide Therapieverfahren, Stenteinlage oder Sondenanlage, sind zeitlich limitierte Verfahren (Stent: bis 14 Tage; Sonden: 24 Stunden). In einer neueren Studie wurden die Stents im Mittel nach 11 Tagen entfernt [312]. Die Studie zeigte weiterhin eine hohe Reblutungsrate nach Entfernen des Stents, so dass beide Therapieformen als vorübergehende Maßnahmen anzusehen sind. Eine neuere Studie hat die Möglichkeit der Blutstillung durch hämostatische Puder untersucht [313]. Die Ergebnisse zeigen die Möglichkeit der kurzfristigen Blutstillung, eine Empfehlung kann aber aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht gegeben werden. Grundsätzlich sollte bei allen Patienten die Möglichkeit zur TIPS-Anlage geprüft werden.

## **Empfehlung 82**

**Bei primärem Therapieversagen und fehlenden Kontraindikationen sollte ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) implantiert werden.**

***Empfehlung, starker Konsens (eine Enthaltung)***

Die Empfehlung zur frühen TIPS-Anlage basiert auf den Ergebnissen mehrerer Metaanalysen und randomisierter Studien. Eine hochrangig publizierte randomisierte,

kontrollierte Studie [305] zeigte den Nutzen des frühen TIPS bei Hochrisikopatienten (siehe unten) mit akuter Varizenblutung. Der Einsatz e-PTFE-beschichteter Stents führte zu hohen Offenheitsraten, signifikant erniedrigter Rezidivblutungsrate, niedriger Mortalität und resultierte in einer hohen Rate kontrollierbarer Blutungen. Das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie war hingegen nicht erhöht. Eine weitere Studie der selben Arbeitsgruppe konnte die Ergebnisse bestätigen [306].

In Metaanalysen wurden zirrhotische Patienten mit akuter Varizenblutung (bei drei Studien Ösophagusvarizenblutung, bei einer Studie gastrische Varizenblutung und in den restlichen Studien eine Kombination aus Ösophagusvarizen- und/oder gastrische Varizenblutung) verglichen [314]. Zusätzlich wurden in drei Studien ausschließlich Hochrisikopatienten (mit einem erhöhten Lebervenenverschußdruck (HVPG) über 20 mmHg in einer Studie bzw. Patienten mit Child-Pugh 10 - 13 Punkten bzw. 7 bis 9 Punkten und aktiver Blutung) eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen einen Vorteil in der Reblutungsrate, beim Gesamtüberleben und in der Verhinderung eines Blutungs-assoziierten Todes in der TIPS-Gruppe im Vergleich zum ausschließlich endoskopisch-medikamentösen Vorgehen. Die Entwicklung einer Enzephalopathie war nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Interventionsgruppen. Im Bezug auf die Gesamtblutungsrate zeigte sich bei Berücksichtigung aller eingeschlossenen Studien kein Unterschied zwischen beiden Interventionsgruppen. Hierzu ist allerdings anzumerken, dass die Heterogenität der Studien signifikant war. Nach Ausschluss einer Studie zeigte sich keine signifikante Heterogenität mehr und ein Vorteil für die Behandlung mit einem TIPS [314]. Zu den selben Ergebnissen mit Vorteil für die TIPS-Implantation und fehlender höherer Enzephalopathierate kommt eine weitere aktuelle Metaanalyse [315].

## **Wie ist die Definition des sekundären Versagens? Was sollte bei sekundärem Versagen der Blutstillung eingesetzt werden?**

### **Aussage 13:**

**Als Sekundärversagen ist eine erneute Varizenblutung mindestens 5 Tage nach Blutstillung definiert.**

***Starker Konsens***

### **Empfehlung 83:**

**Das Sekundärversagen soll in der Akutphase wie eine initiale Blutung therapiert werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 84:**

**Nach Sekundärversagen sollte bei fehlenden Kontraindikationen ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) implantiert werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens (eine Enthaltung)***

Als Sekundärversagen ist eine Blutung nach stattgehabter Varizenblutung mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen nach vorheriger Blutung definiert.

Für die Sekundärprophylaxe weisen TIPS und die endoskopische Therapie vergleichbare Überlebensraten auf. Dies wurde durch zahlreiche randomisierte Studien [316-321] belegt sowie in Expertenkommissionen konsentiert. Die Rate der hepatischen Enzephalopathien war aber in den meisten Studien in der TIPS-Gruppe höher und sollte in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden. Die neusten Ergebnisse kommen aus einer deutschen randomisierten Multicenterstudie [322]. Dabei wurde die Patienten frühestens fünf Tage nach vorheriger Varizenblutung in einen Interventionsarm mit TIPS-Implantation (e-PTFE-beschichteter Stent, 8mm Durchmesser) oder einen Arm mit hämodynamisch kontrollierter medikamentöser Therapie randomisiert. Die Ergebnisse zeigen eine niedrigere Reblutungsrate bei Patienten mit TIPS-Implantation (7%) verglichen zur medikamentösen Gruppe (26%). Die Patienten in der TIPS-Gruppe zeigten eine höhere Enzephalopathierate (18%) verglichen mit der medikamentösen Therapiegruppe (8%) [322].

Nach dem aktuellem Positionspapier der Baveno VI-Konsensuskonferenz [268] wird die Durchführung eines TIPS mit beschichtetem Stent bei Versagen der first-line Therapie empfohlen. Dies gilt auch für eine Rezidivblutung innerhalb der ersten 5 Tage nach endoskopischer Therapie (siehe oben).

## **Wann sollten röntgengestützte Interventionen erfolgen? Welche röntgengestützten Interventionsformen gibt es?**

### **Empfehlung 85:**

**Röntgengestützte Verfahren können in der akuten Varizenblutung, dem Primärversagen, dem Sekundärversagen und dem Versagen der Sekundärprophylaxe eingesetzt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 86:**

**Aufgrund niedrigerer Stentthromboseraten und niedrigerer Reinterventionsrate sollte ein beschichteter Stent verwendet werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens (zwei Enthaltungen)***

### **Empfehlung 87:**

**Die Möglichkeit der Embolisation von Varizen sollte im Rahmen der TIPS-Implantation überprüft werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

#### **Empfehlung 88:**

**Das Verfahren der BRTO (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) als Alternative zum TIPS kann aufgrund der vorhandenen Datenlage noch nicht empfohlen werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Röntgengestützte Verfahren werden in der akuten Varizenblutung, dem Primärversagen und dem Versagen der Sekundärprophylaxe eingesetzt.

In der Therapie der gastrointestinalen Blutung bei portaler Hypertension ist die TIPS-Implantation das häufigste eingesetzte röntgengestützte Verfahren. In mehreren Studien [323,324] und einer Metaanalyse [314] konnte gezeigt werden, dass PTFE-beschichtete Stents den bare-metal Stents insbesondere bezüglich Offenheitsraten deutlich überlegen sind. Diese Empfehlung hat auch Eingang in die AASLD-Guidelines gefunden [325].

Die zusätzliche Embolisation von Varizen und Kollateralgefäßen mittels Coils oder Gefäßverschlusssystemen (z.B. Amplatzer Vascular Plugs) zeigte bezüglich der Senkung der Rezidivblutungsrate schon in früheren Studien vielversprechende Ergebnisse [326]. Die Ergebnisse konnten in einer kontrolliert randomisierten Studie bestätigt werden [327]. Neben den niedrigen Rezidivblutungsraten ist die Varizenembolisation zudem den TIPS-Offenheitsraten zuträglich, da offensichtlich günstigere Strömungsverhältnisse im Shunt herrschen.

Die BRTO (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) als Alternative zum TIPS, insbesondere in der Behandlung gastrischer Varizen zeigt vielversprechende Ergebnisse wie eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigen konnte [328]. Die klinischen Erfolgsraten liegen bei 97.3%. Allerdings beruhen die Einschätzungen auf einer Auswahl von 24 Studien (23 retrospektiv und eine prospektive), so dass für eine Empfehlung weitere prospektive und randomisierte Studien notwendig sind.

### **Wann sollten chirurgische Interventionen erfolgen? Welche Operationsformen gibt es?**

#### **Empfehlung 89:**

**Chirurgische Verfahren sind bei Patienten mit variköser gastrointestinaler Blutung Reserveverfahren. Als Alternativverfahren zur Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) kann die Durchführung einer Shuntoperation von einem mit dieser Operation erfahrenen Operateurs geprüft werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

Chirurgische Verfahren sind bei Patienten mit gastrointestinaler Blutung bei portaler Hypertension als Reserveverfahren anzusehen. Bedeutung haben chirurgische Verfahren in diesem Zusammenhang bei Versagen der medikamentösen Therapie und endoskopischen Therapieverfahren oder Versagen der Therapie mit einem TIPS

bzw. der Unmöglichkeit einer TIPS-Anlage. Aufgrund der relativ selten durchgeführten Operationsform sollte die Shuntoperation allerdings nur von einem mit dieser Operation erfahrenem Operateur durchgeführt werden. Eine randomisierte Multicenterstudie hat bei Patienten im Stadium Child-Pugh A und B mit therapierefraktärer Blutung die Anlage eines TIPS mit der Anlage eines distalen splenorenalen Shunts (DSRS) verglichen [329]. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Reblutung (TIPS 10,5%; DSRS 5,5%;  $p=0,29$ ) oder Enzephalopathierate (TIPS 50%; DSRS 50%). Das Überleben nach 2 und 5 Jahren (TIPS 88% und 61%; DSRS 81 und 62%) war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,87$ ). Die Studie zeigt weiterhin eine signifikant höhere Reinterventionsrate aufgrund von Thrombose und Stenosen in der TIPS-Gruppe (TIPS 82%; DSRS 11%) [329]. Diese höhere Interventionsrate in der TIPS-Gruppe muss allerdings im Zusammenhang mit der Verwendung unbeschichteter TIPS-Stents interpretiert werden. Durch die heutzutage mehrheitlich verwendeten beschichteten Stents ist, wie oben bereits erwähnt, von einer deutlich niedrigeren Interventionsrate auszugehen.

## Arbeitsgruppe 6:

# Prophylaxe und post-endoskopisches Management

---

## Begleittherapie zur interventionellen Therapie bei akuter Varizenblutung

### Empfehlung 90:

Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte bei V.a. eine Varizenblutung bzw. nach endoskopischer Diagnose eine antibiotische Therapie mit Substanzen, welche wirksam gegen gram-negative Enterobacteriaceae sind, für sieben Tage durchgeführt werden.

*Empfehlung, starker Konsens*

### Empfehlung 91:

Die Therapie kann mit Ciprofloxazin (400mg i.v. alle 12 Stunden, alternativ 2x500mg p.o.), Ceftriaxon (2g i.v. alle 24 Stunden) oder Norfloxazin (400mg p.o. alle 12 Stunden) durchgeführt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh C) und in Zentren mit hoher Chinolon-Resistenz sind Gruppe 3-Cephalosporine zu bevorzugen.

*Offene Empfehlung, starker Konsens*

### Empfehlung 92:

Eine intravenös begonnene antibiotische Therapie kann ggf. nach 2-3 Tagen auf eine orale Applikation umgestellt werden.

*Offene Empfehlung, starker Konsens*

Bakterielle Infektion spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Varizenblutung, und ca. 20-40% der Patienten, die mit einer akuten Varizenblutung hospitalisiert werden, entwickeln innerhalb von 48 Stunden eine bakterielle Infektion [330,331]. Eine Rezidivblutung innerhalb der ersten sieben Tage trat bei 43,5% der Patienten mit bakterieller Infektion auf, im Vergleich zu 9,8% der Patienten ohne Infektion [330]. Die häufigsten Erreger sind E. coli, Klebsiella spp., Enterococcus und Pseudomonas spp., klinische Manifestationen am häufigsten spontan bakterielle Peritonitiden, Harnwegsinfektionen oder Blutstrominfektionen [332,333]. Eine frühzeitige antibiotische Therapie mit Chinolonen senkt die Infektionsrate von 37,2% auf 10% [334] bzw. 45% auf 10% [333]. Patienten mit Child C-Zirrhose haben ein deutlich höheres Infektionsrisiko als Patienten mit Child A/B-Zirrhose (52,9% vs. 18,2%) [335]. Eine Cochrane-Metaanalyse von 12 Studien mit insgesamt 1241 Patienten konnte zeigen, dass die Antibiotika-Prophylaxe die Gesamtsterblichkeit (RR 0.79, 95% CI 0.63-0.98), die Sterblichkeit durch bakterielle Infektionen (RR 0.43, 95% CI 0.19-0.97), die Rate an bakteriellen Infektionen (RR 0.35, 95% CI 0.26-0.47) sowie die Rezidivblutungsrate (RR 0.53, 95% CI 0.38-0.74) signifikant senken kann

[73]. Da etwa die Hälfte der bakteriellen Infektionen bereits in den ersten 24 Stunden auftritt, sollte die Antibiotika-Prophylaxe frühzeitig bei vermuteter Varizenblutung begonnen werden. Eine Studie legt nahe, dass ein Therapiefenster von 8 Stunden nicht überschritten werden sollte [336]. Die ersten Studien wurden mit oral oder parenteral verabreichten Chinolonen durchgeführt. Eine jüngere Studie [74] zeigte eine höhere Wirksamkeit von Ceftriaxon (Infektionsrate 2% mit Ceftriaxon vs. 12% mit Norfloxazin); aufgrund der Zunahme der Chinolon-Resistenz bei gram-negativen Bakterien erscheint es daher bedeutsam, lokale Resistenzstatistiken in der Auswahl der Antibiotika zu berücksichtigen.

## **Medikamentöse Senkung des portalvenösen Drucks**

### **Empfehlung 93:**

**Wenn sich endoskopisch eine Varizenblutung bestätigt hat, soll die bereits eingeleitete Therapie mit vasoaktiven Substanzen fortgesetzt werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

### **Aussage 1:**

**Terlipressin, Somatostatin und Octreotid sind vergleichbar wirksam.**

***Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 94:**

**Die Therapie sollte bis zu fünf Tage fortgeführt werden. Ein früheres Absetzen der Therapie, aber frühestens 24 Stunden nach Erreichen der klinischen Stabilität, kann bei fehlenden Risikofaktoren erwogen werden.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Sowohl das synthetische Vasopressin-Analogon Terlipressin als auch Somatostatin und sein Analogon Octreotid senken den portalvenösen Druck. Terlipressin (2mg i.v. alle 4 Stunden), Somatostatin (250µg Bolus gefolgt von 250µg/Stunde Dauerinfusion) und Octreotid (50µg Bolus gefolgt von 50µg/Stunde Dauerinfusion) sind vergleichbar wirksam, aber auch andere Dosen sind untersucht worden (vgl. Tab. 4), so dass in bisherigen Leitlinien für Terlipressin Dosen von 1-2 mg als intravenöser Bolus alle 4-6 Stunden aufgeführt werden (Beginn noch vor der Endoskopie) [2]. In einer Cochrane- Metaanalyse von 20 Studien an insgesamt 1609 Patienten konnte erstmals gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität durch Terlipressin im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt wird (RR 0.66, 95% CI 0.49 - 0.88) [337]. Eine erneute Meta-Analyse 2012, in der 30 Studien mit insgesamt 3111 Patienten ausgewertet wurden, die mit Terlipressin, Somatostatin oder Octreotid behandelt worden waren, zeigte unabhängig von der eingesetzten Substanz eine signifikante Senkung der 7-Tagesmortalität (RR 0.66, 95% CI 0.49 - 0.88). Unterschiede zwischen Terlipressin, Somatostatin und Octreotid zeigten sich bei allerdings niedriger Evidenzqualität nicht. Die aktuellsten Daten stammen aus einer großen randomisierten Studie an 780 Patienten [72], welche keine signifikanten

Unterschiede zwischen den drei Wirkstoffen Terlipressin, Somatostatin und Octreotid hinsichtlich Therapieerfolg an Tag 5 (86,2%, 83,4%, bzw. 83,8%;  $P=0,636$ ), Rezidivblutungsrate (3,4%, 4,8%, bzw. 4,4%;  $P=0,739$ ), oder Mortalität (8,0%, 8,9%, bzw. 8,8%;  $P=0,929$ ) ergab. Während in den meisten Studien die Therapie über bis zu 5 Tagen durchgeführt wurde, ergab eine jüngere Studie [71], dass eine verkürzte Therapie mit Terlipressin über 24 Stunden nach erfolgreicher endoskopischer Varizenligatur einer 72-stündigen Therapie nicht unterlegen ist. In der Studie waren aber Hochrisikopatienten mit Child-Score  $\geq 12$  sowie Patienten mit Pfortaderthrombose, Fundusvarizen oder HCC ausgeschlossen.

## **Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten**

### **Aussage 15:**

**Es existiert keine Evidenz, die den routinemäßigen Einsatz von Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten unterstützt.**

***Empfehlung, starker Konsens***

### **Aussage 16:**

**Die INR spiegelt nicht das Ausmaß der plasmatischen Gerinnungsstörung bei Leberzirrhose wieder.**

***Empfehlung, starker Konsens***

### **Aussage 17**

**Der Einsatz von rekombinantem Faktor VIIa und Tranexamsäure wird von der aktuellen Datenlage nicht unterstützt.**

***Empfehlung, starker Konsens***

Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose haben einen Mangel an Gerinnungsfaktoren mit entsprechender Einschränkung der Blutgerinnungstests, insbesondere der INR. Allerdings fehlen im Gegensatz zu Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, auch gerinnungshemmende Proteine wie Antithrombin III oder Plasminogen. Zudem sind Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor häufig erhöht [338,339]. Die klinische Gerinnungsstörung bzw. Blutungsneigung ist daher anhand der klassischen Gerinnungstests nicht verlässlich einzuschätzen und wird in der Regel überschätzt. Die INR kann durch Gabe von Frischplasma (FFP), Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa normalisiert werden.

Der Nutzen von rekombinantem Faktor VIIa wurde in zwei randomisierten Studien untersucht [340,341]. In der ersten Studie fand sich bei Patienten mit Child B- und C-Zirrhose eine höhere Rate an Therapieerfolg, ohne dass eine signifikante Senkung der 5- oder 42-Tage Mortalität erreicht wurde. Die zweite Studie fokussierte auf Patienten mit Child B und C-Zirrhose und fand keine signifikanten Unterschiede in den primären Endpunkten (Blutungskontrolle nach 24 Stunden, Rezidivblutungsrate oder Tod innerhalb von 5 Tagen). Beim sekundären Endpunkt 42-Tagesmortalität



war jedoch ein signifikanter Vorteil für die Patienten nachweisbar, die rekombinanten Faktor VIIa erhalten hatten (OR 0.31, 95% CI 0.13-0.74). Eine Metaanalyse der beiden Studien [342] ergab, dass in der Subgruppe von Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose (Child-Pugh >8 Punkte) und aktiver Blutung zum Zeitpunkt der Endoskopie eine signifikante Reduktion von initialem Therapieversagen sowie Rezidivblutungsrate und Tod bis Tag 5 erreicht wurde. Zum Tag 42 ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede mehr. Darüber hinaus erlitten fünf Patienten in der Therapiegruppe eine thromboembolische Komplikation im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebogruppe. In Anbetracht der hohen Potenz von rekombinantem Faktor VIIa für die Normalisierung der INR ist es unwahrscheinlich, dass die Gabe von FFP oder PPSB einen signifikanten Langzeitnutzen für Patienten mit Varizenblutung erbringen.

Aussagekräftige Studien zum Nutzen von Thrombozytenkonzentraten liegen nicht vor, in retrospektiven Fallsammlungen erhielten aber 14 – 24,6% der Patienten mit Varizenblutung Thrombozytenkonzentrate [343,344].

## **Protonenpumpen-Inhibitoren**

### **Aussage 18**

**Hochdosierte Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) beeinflussen nicht die Rezidivblutungsrate bei akuter Varizenblutung.**

***Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 95:**

**Protonenpumpen-Inhibitoren sollen zur Prophylaxe der Rezidivblutung von Varizen nicht eingesetzt werden, sondern nur dann, wenn andere Indikationen dies erfordern.**

***Starke Empfehlung, Starker Konsens***

Eine Metanalyse von 20 Studien [345] ergibt keinen Vorteil einer hochdosierten PPI-Therapie in einem klinisch relevanten Endpunkt. Einzig die Größe der Ligaturulzera lässt sich signifikant vermindern, dem steht aber ein erhöhtes Risiko für eine spontan bakterielle Peritonitis gegenüber.

## **Prävention der hepatischen Enzephalopathie**

### **Empfehlung 96**

**Lactulose p.o. kann das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie vermindern, alternativ kann orales Rifaximin eingesetzt werden.**

***Offene Empfehlung, starker Konsens***

In einer Studie an 70 Patienten mit akuter Varizenblutung ließ sich die Rate an hepatischer Enzephalopathie von 40% auf 14% senken ( $p=0,03$ ) [346]. Eine Studie

verglich die Wirksamkeit von Lactulose im Vergleich zu Rifaximin und fand keine Unterschiede in der Rate der hepatischen Enzephalopathie oder Tod (10/60 vs. 9/60 bzw. 8/60 vs. 9/60, p jeweils 1,0) [347].

## **Wie sollte die Sekundärprophylaxe nach Ösophagusvarizenligatur oder Fundus-Varizeninjektion durchgeführt werden?**

### **Empfehlung 97**

**Zur Sekundärprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung soll eine Kombinationstherapie aus nicht-selektiver Betablockade und Gummibandligatur durchgeführt werden.**

***Starke Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 98**

**Kann eine Kombinationstherapie nicht erfolgen, soll eine Monotherapie mit einem nicht-selektiven Betablocker oder die Gummibandligatur durchgeführt oder ein TIPS angelegt werden.**

***Starke Empfehlung, Konsens***

### **Aussage 19**

**Carvedilol stellt eine wirksame Alternative zu den nicht selektiven Betablockern dar.**

***Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 99**

**Bei der Sekundärprophylaxe der Fundusvarizenblutung sollte grundsätzlich analog zur Ösophagusvarizenblutung verfahren werden. Es soll jedoch anstelle der Gummibandligatur die Injektionstherapie mit Cyanoacrylat als endoskopisches Verfahren eingesetzt werden.**

***Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens***

### **Empfehlung 100**

**In der Sekundärprophylaxe der Magenfundusvarizenblutung kann alternativ ein TIPS angelegt werden.**

***Offene Empfehlung, Konsens***

Für Patienten, die eine Varizenblutung überlebt haben, beträgt das Risiko einer Rezidivblutung bis zu 60% bei einer Mortalitätsrate von bis zu 33% [348]. Das Verhindern einer erneuten Blutung nach überstandener Initialblutung ist somit von zentraler Bedeutung.

Verschiedene Methoden zur Sekundärprophylaxe, die z.T. auch kombiniert werden können, stehen zur Verfügung. Medikamentös stehen nicht selektive Betablocker

(NSBB, in Deutschland ist nur noch Propranolol in Gebrauch) und Carvedilol, allein oder in Kombination mit Nitraten (Isosorbitmononitrat, ISMN) zur Verfügung. Die Sklerotherapie der Ösophagusvarizen ist von der Gummibandligatur (EVL) verdrängt worden und spielt praktisch keine Rolle mehr. Bei Fundusvarizen kommt in der Regel eine Injektion mit n-Butyl-2-Cyanoacrylat (z. B. Histoacryl®) zur Anwendung. Weitere Möglichkeiten stellen der TIPS sowie der chirurgische Shunt dar.

Eine Metaanalyse aus 12 Studien hat die nicht selektiven Betablocker Propranolol sowie Nadolol [349] mit keiner aktiven Behandlung verglichen. Es fand sich eine Reduktion des Blutungsrisikos, die Mortalität hingegen wurde nicht verringert [350].

Durch die Kombination von NSBB mit ISMN kann die Rezidivblutungsrate noch weiter gesenkt werden [351]. Eine Reduktion der Mortalität wird nicht erreicht [352]. Die Rate unerwünschter Wirkungen steigt unter der Kombinationstherapie allerdings. In einer neueren Studie wurde Carvedilol mit der Kombination aus NSBB und ISMN verglichen [353]. Die Effektivität war ähnlich bei weniger unerwünschten Wirkungen durch Carvedilol.

Eine aktuelle Studie verglich die Kombination aus Simvastatin, EVL und NSBB mit Placebo, EVL und NSBB [354]. Hierbei fand sich kein Unterschied in der Rezidivblutungsrate, allerdings eine geringere Mortalität bei den Patienten mit einer erhaltenen Leberfunktion in der Simvastatingruppe.

Der Vergleich von EVL mit NSBB in Kombination mit ISMN zeigt uneinheitliche Ergebnisse. Eine Einzelstudie zeigte eine geringere Rezidivblutungsrate unter VBL verglichen mit NSBB und ISMN [355], fand im Follow-up aber trotz der niedrigeren Rezidivblutungsrate eine höhere Mortalität in der EVL-Gruppe [356]. Eine Metaanalyse aus sechs Studien zeigte keinen Unterschied für die Rezidivblutung zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten. Allerdings fand sich eine höhere Gesamtmortalität bei den Patienten in der EVL-Gruppe [357]. Drei weitere Metaanalysen, die die medikamentöse Behandlung (entweder NSBB allein oder in Kombination mit ISMN) mit EVL verglichen, fanden weder einen Unterschied in der Rezidivblutungsrate noch in der Mortalität [358-360]. In einer kleinen Studie wurde Carvedilol mit EVL verglichen. Während sich für die Rezidivblutung kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren ergab, fand sich für Carvedilol ein Trend zu einer geringeren Mortalität [361].

In einer großen Zahl von Studien wurde die Kombination aus medikamentöser Therapie und EVL untersucht. Auch hier waren die Ergebnisse uneinheitlich. Eine Metaanalyse fand keinen Unterschied in der Rezidivblutungsrate zwischen einer Kombinationstherapie aus Medikamenten und EVL und den jeweiligen Behandlungsmodalitäten allein [358]. Eine weitere Metaanalyse konnte für die Kombinationstherapie eine Reduktion der Rezidivblutungsrate, nicht jedoch der Mortalität zeigen [360]. In einer weiteren Metaanalyse wurde die Kombination aus EVL und medikamentöser Therapie gegen EVL (sieben Studien) bzw. gegen die medikamentöse Therapie (drei Studien) untersucht [362]. Die Kombinationstherapie zeigte eine Reduktion der Rezidivblutungsrate verglichen mit den anderen Modalitäten. Gegenüber EVL allein fand sich außerdem auch eine niedrigere Mortalität. In der aktuellsten Metaanalyse, die die Kombinationstherapie mit EVL oder

medikamentöser Therapie allein verglich [363], zeigte sich bei den Studien, die EVL mit der Kombinationstherapie verglichen eine niedrigere Rezidivblutungsrate in dem Kombinationsarm, während sich bei den Studien, bei denen die EVL zur medikamentösen Therapie hinzugefügt wurde, weder ein Unterschied im Hinblick auf die Rezidivblutungsrate noch auf die Mortalität zeigte.

Diskutiert wird, ob durch NSBB bei Patienten mit Leberzirrhose und refraktärem therapie-refraktärem Aszites die Mortalitätsrate ansteigt. Während zwei Arbeitsgruppen [290,364] eine höhere Mortalität bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites bzw. mit spontan bakterieller Peritonitis nachweisen konnten, kommen zwei neuere Studien [291,292] bei Patienten mit Aszites auf der Transplantationsliste bzw. Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen zu dem Ergebnis, dass durch die NSBB-Therapie die Mortalität im Gegenteil sinkt. Dementsprechend kann eine abschließende Empfehlung für oder gegen eine Therapie mit NSBB bei therapie-refraktärem Aszites nicht gegeben werden.

Die Datenlage für die Sekundärprophylaxe nach Fundusvarizenblutung ist dünn. In einer Studie wurden NSBB mit der n-Butyl-2-Cyanoacrylat-Injektion verglichen [365]. Dabei zeigten sich bei Patienten, die mittels Injektion behandelt wurden, eine niedrigere Rezidivblutungsrate und eine niedrigere Mortalität.

Die Insertion eines TIPS zeigte in drei Metaanalysen eine Überlegenheit gegenüber der Sklerotherapie oder der Varizenligatur in der Sekundärprophylaxe der Blutung [320,321,366]. Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität, allerdings eine höhere Inzidenz der hepatischen Enzephalopathie bei den mit einem TIPS behandelten Patienten.

Eine aktuelle Studie verglich die Anlage eines beschichteten TIPS mit relativ kleinem Durchmesser (8 mm) mit NSBB und ISMN [322]. Hierbei war der TIPS in der Prophylaxe der Rezidivblutung effektiver als die medikamentöse Therapie, beim Gesamtüberleben ergab sich allerdings kein Unterschied.

Die Shuntchirurgie spielt in der Sekundärprophylaxe praktisch keine Rolle mehr. Sie kommt nur noch bei Patienten zum Einsatz, bei denen Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage (z.B. Pfortaderthrombose) bestehen. Entsprechend dünn ist die Studienlage. Eine Metaanalyse, die verschiedene Shuntverfahren (TIPS und chirurgische Shunts) mit der endoskopischen Behandlung verglich, konnte für alle Shuntverfahren eine ähnliche Effektivität im Hinblick auf eine Rezidivblutung zeigen [367]. Die operative Unterbindung bzw. Ligatur von Kollateralen aus dem Pfortaderstromgebiet zur Senkung des Varizendruckes (Sperroperation) kommt heutzutage nur noch wenigen Einzelfällen zur Anwendung. Weiterhin kann bei therapierefraktären Varizenblutungen die Katheterembolisation der Milzarterien erwogen werden.

## Ab wann kann die Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung wieder aufgenommen werden?

### Empfehlung 101

Die Fortführung oder Wiederaufnahme der antithrombotischen Medikation sollte vom individuellen Blutungs- und Thromboembolierisiko des Patienten abhängig gemacht werden.

**Empfehlung, starker Konsens**

### Empfehlung 102

Frühe Wiederaufnahme der OAK/TZA	Spätere Wiederaufnahme der OAK/TZA
<b>Ischämie</b>	
Mechanischer Herzklappenersatz (insb. in Mitralis-Position)	Stattgehabte (nicht akute, mind. 6 Wochen alte) tiefe Beinvenenthrombose / Lungenembolie (Schweregrad I-II)
Z.n. komplexer PCI (langstreckige Intervention, Intervention des Hauptstamms)	
Z.n. PCI ≤ 4 Wochen	Z.n. PCI > 4 Wochen
Hoher CHA2DS2-VASc-Score (> 2 Punkte)	Niedriger CHA2DS2-VASc-Score (≤ 2 Punkte)
Z.n. PCI bei ACS	Z.n. elektiver PCI bei stabiler Angina pectoris
Z.n. Implantation von bioresorbierbaren Stents (Absorb)	
Z.n. Stentthrombose	
<b>Blutungen</b>	
Suffizient versorgte gastrointestinale Blutung	Ösophagusvarizenblutung
Niedriges Risiko für Rezidivblutung (Forrest IIc, III)	Hohes Risiko für Rezidivblutungen (Forrest Ia, Ib, IIa, IIb)
Prädiktoren für ein generell niedriges Blutungsrisiko (Junges Alter, männliches Geschlecht, hoher BMI)	Prädiktoren für ein generell erhöhtes Blutungsrisiko (Hohes Alter, weibliches Geschlecht, niedriger BMI)

**Empfehlung, starker Konsens**

### Tabelle 8:

**Zusammenfassung der Empfehlung zur Wiederaufnahme der OAK/TZA.**

Bei gastrointestinalen Blutungen muss in vielen Fällen eine orale Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung pausiert werden. Der Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Medikamente richtet sich zum einen nach dem Risiko für ischämische Komplikationen unter der Pausierung der antithrombozytären Therapie und zum anderen nach dem Risiko für (Rezidiv)-Blutungen nach Wiederaufnahme der Medikation. Im klinischen Alltag wird die Entscheidung für die Wiederaufnahme der Medikamente zumeist sehr individuell getroffen. Große klinisch-randomisierte Studien, die verschiedene Therapiekonzepte (z.B. frühe vs. späte Wiederaufnahme der Medikation) miteinander verglichen haben, fehlen. Es gibt aber sowohl auf Seiten des Blutungsrisikos als auch auf Seiten des Thromboserisikos Determinanten, die für eine frühe bzw. für eine spätere Wiederaufnahme der Medikation sprechen (siehe Tabelle 8 in der Empfehlung 108). Eine frühe Wiederaufnahme der antithrombozytären Medikation wird bei Patienten mit hohem Thromboserisiko und niedrigem Blutungsrisiko favorisiert, während eine spätere Wiederaufnahme der Medikation bei Patienten mit niedrigem Thromboserisiko und hohem Blutungsrisiko zu empfehlen ist.

Bei KHK-Patienten nach Koronarintervention bedingen die klinischen Begleitumstände (akutes Koronarsyndrom (ACS) vs. elektive perkutane koronare Intervention (PCI)) und der zeitliche Abstand zur Koronarintervention die Notwendigkeit und den Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Thrombozytenaggregationshemmung [368]. Generell gilt hier, dass nach PCI bei einem ACS die Empfehlung für eine 12 monatige duale Plättchenhemmung besteht [1]. Nach elektiver PCI bei stabiler Angina pectoris besteht die Indikation für eine duale Plättchenhemmung je nach Art des verwendeten Stents für 1-6 Monate [369]. Kommt es unter einer dualen Plättchenhemmung zu einer gastrointestinalen Blutung mit ggf. Notwendigkeit zur endoskopischen Versorgung, so wird im klinischen Alltag zumeist die Therapie mit ASS fortgeführt, und die Therapie mit dem P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorhemmer (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) wird pausiert. Tabelle 8 fasst Faktoren zusammen, die für eine frühe vs. späte Re-Initiierung einer dualen Plättchenhemmung sprechen. Bei KHK-Patienten ohne Koronarintervention in jüngster Vergangenheit besteht in der Regel eine Monotherapie mit ASS. Je nach Schweregrad der Blutung muss diese Therapie für eine endoskopische Versorgung der Blutung pausiert werden. Auch hier gelten dieselben Determinanten wie bei dualer Plättchenhemmung, die eine frühe bzw. eine spätere Re-Initiierung der Therapie favorisieren.

## **Wann ist eine second-look Endoskopie indiziert?**

### **Empfehlung 103:**

**Eine früh elektive Kontrollendoskopie (innerhalb von 72 h nach gastrointestinaler Blutung) soll nicht regelhaft durchgeführt werden.**

**Starke Empfehlung, starker Konsens**

**Sie kann im Einzelfall bei Risikofaktoren erwogen werden.**

**Offene Empfehlung, starker Konsens**

Der Einsatz einer second-look Endoskopie nach gastrointestinaler Blutung ist sehr zurückhaltend zu stellen. Die ASGE-Leitlinie beispielsweise erwähnt ausdrücklich, dass eine routinemäßige, geplante second-look Endoskopie innerhalb von 24h nach einer (oberen) gastrointestinalen Blutung nicht empfohlen wird [81,370]. Dieser Empfehlung folgt auch die europäische Fachgesellschaft, die aber bei „klinischen Hinweisen auf eine erneute Blutung eine Re-Endoskopie vorsieht“ [1], bevor zu weiteren Maßnahmen der Blutstillung gegriffen werden soll. Eine solche Endoskopie ist dann aber nicht mehr als „elektive“ oder „routinemäßige“ second-look Endoskopie zu bezeichnen.

In der Literatur wurde die Wertigkeit einer second-look Endoskopie nach gastrointestinaler Blutung insbesondere bei Blutungen aus peptischen Magenukzera untersucht. Zeigt eine Metaanalyse mit kleiner Fallzahl noch eine signifikante Reduktion von Blutungsrezidiven und Notfalloperationen durch die second-look Endoskopie [371], so verliert sich dieser Effekt, wenn – der heute gültige Standard – eine hochdosierte Protonenpumpenhemmer-Behandlung durchgeführt wird [372]. Zusammengefasst erscheint der Einsatz der second-look Endoskopie aus medizinischer, aber auch sozioökonomischer Sicht nicht mehr zeitgemäß [371,373]. Allenfalls in einer noch genau zu definierenden Risikopopulation, also beispielsweise Patienten mit hämodynamischer Instabilität bei aktiver Blutung in der Index-Endoskopie oder sehr großen Ulzera, wäre eine second-look Maßnahme zu diskutieren.

Wissenschaftliche Daten zur Effektivität von second-look Endoskopien bei unteren gastrointestinalen Blutungen liegen nicht vor, finden auch keine Beachtung in den vorliegenden Leitlinien [21] und sind somit zu vermeiden.

Erwähnung finden soll noch das Vorgehen bei Varizenblutungen: bei fehlender Blutstillung einer aktiven Varizenblutung durch die Endoskopie wird nach Ballontamponade eine Re-Endoskopie nach spätestens 24h empfohlen [374]. Eine solche Endoskopie ist aber im Rahmen der primären Blutstillung zu sehen, und nicht als „elektive“ second-look Maßnahme zu betrachten.

## **Überwachung von Patienten nach endoskopischen**

### **Untersuchungen:**

Die postinterventionelle Überwachung richtet sich nach Sedierung und Schwere bzw. endoskopischem Therapieerfolg der gastrointestinalen Blutung.

In der S3-Leitlinie Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie [375] wird empfohlen, die postinterventionelle Überwachung an die Auswahl des Sedativums und dessen Wirkdauer und Halbwertszeit und dem zu erwartenden Patientenrisiko [376] anzupassen. Die Überwachung hat lückenlos, von geschultem Fachpersonal und in einem separaten Aufwachbereich stattzufinden. Hier sollte gemäß anästhesiologischen Leitlinien [377] ein Monitoring des Patienten (Pulsoxymetrie,

Blutdruck, ggf. EKG) stattfinden und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen (wie Medikamente, Sauerstoffanschluss, Absaugung und Hilfsmittel für Reanimation) verfügbar sein. Als Parameter für die Entlassung aus dem Aufwachbereich werden der Wachheitsgrad, die Orientiertheit und die Vitalparameter des Patienten angegeben [377]. Zur Abschätzung der Entlassungsfähigkeit des Patienten werden z.T. Scoring-Systeme wie das Post Anaesthetic Discharge Scoring System, kurz „PADSS“ empfohlen und eingesetzt [378,379]. Hierbei werden Vitalzeichen, Mobilität, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Blutung und Miktio n überprüft und klassifiziert.

Neben der reinen Risikoabschätzung durch die Vorerkrankungen des Patienten, die ASA-Klassifikation und die Auswahl des Sedativums sollte sich die postinterventionelle Überwachung auch an der Schwere der gastrointestinalen Blutung und dem Therapieerfolg durch die endoskopische Maßnahme orientieren. Besteht einerseits bei einer aktiven Varizenblutung die Indikation zur weiteren intensivmedizinischen Überwachung mit allen damit einhergehenden Konsequenzen und Möglichkeiten, so kann andererseits ein mobiler und „Hämoglobin-stabiler“ Patient nach endoskopischem Ausschluss einer oberen gastrointestinalen Blutung ggf. wieder entlassen werden.