

# Freistil adé: Neue Richtlinie zur nichtvarikösen oberen gastrointestinalen Blutung

## International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.

Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al.

Ann Intern Med 2010; 152:101-13

Division of Gastroenterology, Montreal General Hospital Site, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada.

**DESCRIPTION:** A multidisciplinary group of 34 experts from 15 countries developed this update and expansion of the recommendations on the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (UGIB) from 2003.

**METHODS:** The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) process and independent ethics protocols were used. Sources of data included original and published systematic reviews; randomized, controlled trials; and abstracts up to October 2008. Quality of evidence and strength of recommendations have been rated by using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) criteria.

**RECOMMENDATIONS:** Recommendations emphasize early risk stratification, by using validated prognostic scales, and early endoscopy (within 24 hours). Endoscopic hemostasis remains indicated for high-risk lesions, whereas data support attempts to dislodge clots with hemostatic, pharmacologic, or combination treatment of the underly-

ing stigmata. Clips or thermocoagulation, alone or with epinephrine injection, are effective methods; epinephrine injection alone is not recommended. Second-look endoscopy may be useful in selected high-risk patients but is not routinely recommended. Preendoscopy proton-pump inhibitor (PPI) therapy may downstage the lesion; intravenous high-dose PPI therapy after successful endoscopic hemostasis decreases both rebleeding and mortality in patients with high-risk stigmata.

Although selected patients can be discharged promptly after endoscopy, high-risk patients should be hospitalized for at least 72 hours after endoscopic hemostasis. For patients with UGIB who require a nonsteroidal anti-inflammatory drug, a PPI with a cyclooxygenase-2 inhibitor is preferred to reduce rebleeding. Patients with UGIB who require secondary cardiovascular prophylaxis should start receiving acetylsalicylic acid (ASA) again as soon as cardiovascular risks outweigh gastrointestinal risks (usually within 7 days); ASA plus PPI therapy is preferred over clopidogrel alone to reduce rebleeding.

Um diese neuen oder besser gesagt erneuerten Richtlinien wird man nicht herumkommen. Auch wenn einem manches daran nicht gefallen mag. Ich greife hier jene Punkte heraus, die gegenüber dem 2003 erschienenen Vorgänger verändert wurden oder bei denen mir scheint, dass die österreichische gegenwärtige Realität nicht mit hier vorgestellten Forderungen übereinstimmt.

Wir verwenden mit Ausnahme der rein endoskopischen Forrest-Klassifikation keine prognostischen Scores. Die prä-endoskopischen Rockall- und Blatchford-Scores scheinen geeignet, Patienten mit besonders niedrigem Risiko, die

ambulant behandelbar wären, zu identifizieren, während der Rockall-Score unter Einbeziehung endoskopischer Kriterien und die Forrest-Klassifikation Reblutung und Mortalität vorhersehen lassen und damit jene Patienten am anderen Ende des Spektrums identifizieren, die intensive endoskopische und medikamentöse Therapie und ebensolche Überwachung brauchen. Möglicherweise könnten wir damit die lange Zeit unveränderte Prognose (OP-Rate 5-10%, Mortalität 5-10%) verbessern. Mit Sicherheit würde die konsequente Anwendung einen wirtschaftlicheren Ressourceneinsatz (Aufnahme, Intensiv-Überwachung, Notfall-Endos-

kopie) bewirken. Konkret definiert die Guideline geeignet für eine ambulante Behandlung Patienten mit sauberem oder nur hämatin-bedeckten Ulkusgrund, ohne häodynamische Probleme und ohne wesentliche Begleiterkrankungen, mit gutem Zugang zu einer Notfallaufnahme und unter Beobachtung verantwortungsbewusster Mitmenschen.

Die Diskussion in den Richtlinien, ab wann und in welchem Ausmaß Erythrozytenkonzentrate substituiert werden sollen, suggeriert, dass dies in der klinischen Praxis zu leichtfertig (bei noch zu hohem Hb-Wert) und zu großzügig (zu hohe Zielwerte) passiert.

In der Richtlinie wird eine Schwelle zur Transfusion von 70g/l und in der Diskussion ein Zielwert <100g/l genannt. Allerdings wird auf die individuelle Abstimmung nach Blutungsverlauf, -schweregrad und Komorbiditäten hingewiesen.

Die Bedeutung der plasmatischen und thrombozytären Gerinnung für Blutungsrezidiv und Tod wird nach den vorliegenden Daten eher überschätzt, eine Korrektur einer medikamentösen Antikoagulation (um so mehr einer supratherapeutischen) mit FFP bis zu einer INR von ca. 1,5 wird empfohlen, soll aber keinesfalls die Notfall-Endoskopie verzögern.

Die PPI-Therapie sollte schon vor der Endoskopie einsetzen, weil dadurch der Schweregrad der endoskopischen Läsion reduziert und die endoskopische Therapie erleichtert wird, soll aber die endoskopische Therapie nicht verzögern. Das ist vor allem in suboptimalen Settings interessant, wenn Notfallendoskopie nicht unmittelbar zur Verfügung steht.

Sicherlich immer am interessantesten ist die Diskussion, wer innerhalb von 24 Stunden („frühe Endoskopie“) und wer innerhalb von 8-12 Stunden („dringliche Endoskopie“) endoskopiert werden muss, da die frühe Endoskopie eine organisatorische Regelung für Wochenenden und Feiertage, die dringliche Endoskopie eine Regelung für jede Nacht braucht. Die Guideline legt klar die Notwendigkeit der frühen Endoskopie dar, der Vorteil einer dringlichen Endoskopie für Patienten mit hämodynamischen Problemen oder mit Zeichen der noch aktiven Blutung (weiterhin Hämatemesis oder Melaena, blutiges Aspirat aus Magensonde) wird nur im erläuternden Text erwähnt. Nehmen wir die Guideline ernst, so brauchen wir jede Nacht und jeden Tag die Möglichkeit, zu endoskopieren und zu intervenieren. Die Notwendigkeit einer Rufbereitschaft interventionell erfahrener Endoskopiker und ihrer Assistenz

**Tabelle: Summary of Consensus Recommendations for the Management of Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding**

**A. Resuscitation, risk assessment and pre-endoscopy management**

- A1. Immediately evaluate and initiate appropriate resuscitation.\*
- A2. Prognostic scales are recommended for early stratification of patients into low- and high-risk categories for re-bleeding and mortality.†
- A3. Consider placement of a nasogastric tube in selected patients because the findings may have prognostic value.\*
- A4. Blood transfusions should be administered to a patient with a hemoglobin level < 70 g/L.
- A5. In patients receiving anticoagulants, correction of coagulopathy is recommended but should not delay endoscopy.
- A6. Promotility agents should not be used routinely before endoscopy to increase the diagnostic yield.
- A7. Selected patients with acute ulcer bleeding who are at low risk for re-bleeding on the basis of clinical and endoscopic criteria may be discharged promptly after endoscopy.†
- A8. Pre-endoscopic PPI therapy may be considered to downstage the endoscopic lesion and decrease the need for endoscopic intervention but should not delay endoscopy.†

**B. Endoscopic management**

- B1. Develop institution-specific protocols for multidisciplinary management.\* Include access to an endoscopist trained in endoscopic hemostasis.\*
- B2. Have available on an urgent basis support staff trained to assist in endoscopy.\*
- B3. Early endoscopy (within 24 hours of presentation) is recommended for most patients with acute upper gastrointestinal bleeding.†
- B4. Endoscopic hemostatic therapy is not indicated for patients with low-risk stigmata (a clean-based ulcer or a non-protuberant pigmented dot in an ulcer bed).\*
- B5. A finding of a clot in an ulcer bed warrants targeted irrigation in an attempt at dislodgement, with appropriate treatment of the underlying lesion.†
- B6. The role of endoscopic therapy for ulcers with adherent clots is controversial. Endoscopic therapy may be considered, although intensive PPI therapy alone may be sufficient.†
- B7. Endoscopic hemostatic therapy is indicated for patients with high-risk stigmata (active bleeding or a visible vessel in an ulcer bed).\*
- B8. Epinephrine injection alone provides suboptimal efficacy and should be used in combination with another method.†
- B9. No single method of endoscopic thermal coaptive therapy is superior to another.\*
- B10. Clips, thermo-coagulation, or sclerosant injection should be used in patients with high-risk lesions, alone or in combination with epinephrine injection.†

- B11. Routine second-look endoscopy is not recommended.†
- B12. A second attempt at endoscopic therapy is generally recommended in cases of re-bleeding.\*

**C. Pharmacologic management**

- C1. Histamine-2 receptor antagonists are not recommended for patients with acute ulcer bleeding.\*
- C2. Somatostatin and octreotide are not routinely recommended for patients with acute ulcer bleeding.\*
- C3. An intravenous bolus followed by continuous-infusion PPI therapy should be used to decrease rebleeding and mortality in patients with high-risk stigmata who have undergone successful endoscopic therapy.†
- C4. Patients should be discharged with a prescription for a single daily-dose oral PPI for a duration as dictated by the underlying etiology.

**D. Non-endoscopic and non-pharmacologic in-hospital management**

- D1. Patients at low risk after endoscopy can be fed within 24 hours.\*
- D2. Most patients who have undergone endoscopic hemostasis for high-risk stigmata should be hospitalized for at least 72 hours thereafter.
- D3. Seek surgical consultation for patients for whom endoscopic therapy has failed.\*
- D4. Where available, percutaneous embolization can be considered as an alternative to surgery for patients for whom endoscopic therapy has failed.
- D5. Patients with bleeding peptic ulcers should be tested for H. pylori and receive eradication therapy if it is present, with confirmation of eradication.†
- D6. Negative H. pylori diagnostic tests obtained in the acute setting should be repeated.

**E. Post-discharge, ASA and NSAIDs**

- E1. In patients with previous ulcer bleeding who require an NSAID, it should be recognized that treatment with a traditional NSAID plus PPI or a COX-2 inhibitor alone is still associated with a clinically important risk for recurrent ulcer bleeding.
- E2. In patients with previous ulcer bleeding who require an NSAID, the combination of a PPI and a COX-2 inhibitor is recommended to reduce the risk for recurrent bleeding from that of COX-2 inhibitors alone.
- E3. In patients who receive low-dose ASA and develop acute ulcer bleeding, ASA therapy should be restarted as soon as the risk for cardiovascular complication is thought to outweigh the risk for bleeding.
- E4. In patients with previous ulcer bleeding who require cardiovascular prophylaxis, it should be recognized that clopidogrel alone has a higher risk for re-bleeding than ASA combined with a PPI.

\* Recommendation unchanged from 2003 guidelines.

† Recommendation revised from 2003 guidelines.

wurde bereits in der Version von 2003 erhoben. Wer dies nicht gewährleisten kann, muss Patienten mit entsprechender Risikokonstellation in ein anderes Spital weiterschicken, das diese Voraussetzungen erfüllt, will man die Richtlinie erfüllen (allerdings darf m. E. dadurch die adäquate Schocktherapie nicht leiden).

Zur Frage, ob an der Blutungsquelle anhaftende Koagel entfernt werden sollen, gibt es keine klare Empfehlung. Man kann oder kann auch nicht, wenn der PPI hoch dosiert gegeben wird. Wenn man ran geht, so soll man durch intensives Spülen versuchen, das Koagel zu entfernen, und dann entsprechend der Läsion intervenieren. Wenn es durch Spülen nicht gelingt, so wird das Abziehen mit Zange/Schlinge oder Körbchen nicht definitiv empfohlen, weil dies in Studien keine signifikanten Vorteile brachte (allerdings positive Trends). Man weist aber darauf hin, dass dieses forsch Vorgehen nicht mit höheren Komplikationsraten verbunden ist und deshalb keinen Fehler darstellt. Damit sind wir nicht wirklich klüger geworden, aber sowohl Feiglinge als auch Hassardeure bleiben innerhalb der Richtlinie.

Obwohl es wohl allgemein bekannt ist, sei hier erwähnt, dass Clip, Koagulation oder ihre Kombinationen mit Injektionstherapie (Adrenalin, Fibrin) bei aktiver Blutung (sickernd oder spritzend) und bei sichtbarem Gefäßstumpf ohne aktive Blutung eingesetzt werden sollen und wirksamer wie Injektionstherapie alleine sind. Die Kombination verbessert den Erfolg zwar nicht signifikant, erleichtert aber m. E. die Arbeit durch Verbesserung der Sicht im wirklichen Leben ungemein. Die geplante endoskopische Kontrolle nach 24 Stunden in jedem Fall wird nicht empfohlen, sondern dem besonders risikoträchtigen Einzelfall und der individuellen Entscheidung zugewiesen.

Nicht unumstritten wird die Empfehlung zu einer dreitägigen hochdosier-

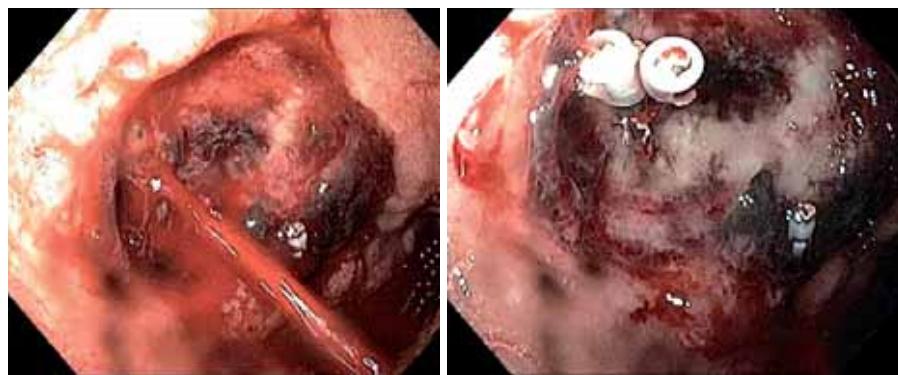


Abb. 1: Ulcus duodeni Blutung forrest Ia vor und nach Adrenalin 1:20.000 und Clips

ten (Bolus, kontinuierliche Infusion) intravenösen PPI-Therapie zusätzlich zu einer erfolgreichen endoskopischen Blutstillung bei Patienten mit Hochrisiko-Stigmata (Forrest Ia, Ib, IIa) bleiben. Nur für diese Therapie konnte bei kaukasischen Patienten neben einem Vorteil bei Rezidivblutungen und Operationsraten auch eine signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden; ob weniger hoch dosierte intravenöse oder orale Schemata ausreichen, bleibt wegen ungenügender Datenlage unsicher. Das heißt gleichzeitig, dass Patienten dieser Risikoklasse zumindest 72 Stunden stationär bleiben müssen. Die anschließende orale Therapie soll mit der einfachen PPI-Standarddosis durchgeführt werden, ihre Dauer hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung ab. Es wird auf die Möglichkeit einer transarteriellen Embolisation zur Operation hingewiesen und die Bedeutung der Helikobakter-Eradikation betont. Dabei ist die Anmerkung wichtig, dass die Hp-Bestimmung in der akuten Blutung nicht selten falsch negativ ist und dann später wiederholt werden muss.

Das letzte Kapitel widmet sich der NSAR- und ASA-induzierten oberen GI-Blutung. Wenn eine NSAR-Therapie weiterhin unabdingbar ist, so wird die Kombination von PPI und COX2-Hemmer empfohlen, da sowohl PPI plus konventionelles NSAR als auch COX2-Hemmer alleine noch immer ein substantielles, wenn auch verringertes Blutungsrisiko haben. Auf die Ab-

wägung von gastrointestinale Vorteilen und kardialen Nachteilen beim COX2-Hemmer wird hingewiesen. Wenn es unter einer ASA-Therapie zu einer signifikanten GI-Blutung kommt, wird ASA vorübergehend abgesetzt. Dabei soll die Pause nicht zu lang sein, weil nach einer Woche das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zunimmt. Die hier gewählte Formulierung „Wiederbeginn dann, wenn das kardiovaskuläre Risiko das Rezidivblutungsrisiko überwiegt“ weicht einer Festlegung des Zeitpunkts aus, doch wird im Begleittext ein Zeitraum von weniger als 7-10 Tagen nahegelegt. Nach einer GI-Blutung ist ASA plus PPI sicherer als Clopidogrel alleine. Die Problematik einer eventuellen Kombination von Clopidogrel mit PPIs wird dargestellt, eine finale Entscheidung dazu wird mangels RCTs nicht getroffen, aber unter Bezug auf die FDA-Empfehlungen von einer Kombination eher abgeraten. Es wird aber auch die Haltung der American Colleges of Cardiology und Gastroenterology dargestellt, die Patienten auf dieser Therapie den Verbleib empfehlen, bis weitere Daten vorliegen.

Es ist zu überlegen, ob diese Empfehlungen von der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Kardiologie übernommen und eine Übersetzung angefertigt werden soll.

**Prim. Univ. Doz. Dr. Rainer Schöfl**  
4. Interne Abteilung  
Krankenhaus der Elisabethinen Linz  
rainer.schoefl@elisabethinen.or.at