

Wie rasch soll man bei akuter oberer gastrointestinale Blutung gastroskopieren?

Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding.

Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip HC, Chan SM, Luk SWY, Wong SH, Lau LHS, Lui RNL, et al.

NEJM 2020; 382:1299-308

BACKGROUND: It is recommended that patients with acute upper gastrointestinal bleeding undergo endoscopy within 24 hours after gastroenterologic consultation. The role of endoscopy performed within time frames shorter than 24 hours has not been adequately defined.

METHODS: To evaluate whether urgent endoscopy improves outcomes in patients predicted to be at high risk for further bleeding or death, we randomly assigned patients with overt signs of acute upper gastrointestinal bleeding and a Glasgow-Blatchford score of 12 or higher (scores range from 0 to 23, with higher scores indicating a higher risk of further bleeding or death) to undergo endoscopy within 6 hours (urgent-endoscopy group) or between 6 and 24 hours (early-endoscopy group) after gastroenterological consultation. The primary end point was death from any cause within 30 days after randomization.

RESULTS: A total of 516 patients were enrolled. The 30-day mortality was 8.9% (23 of 258 patients) in the urgent-endoscopy group

and 6.6% (17 of 258) in the early-endoscopy group (difference 2.3 percentage points; 95% confidence interval -2.3 to 6.9). Further bleeding within 30 days occurred in 28 patients (10.9%) in the urgent-endoscopy group and in 20 (7.8%) in the early-endoscopy group (difference 3.1 percentage points; 95% CI -1.9 to 8.1). Ulcers with active bleeding or visible vessels were found on initial endoscopy in 105 of the 158 patients (66.4%) with peptic ulcers in the urgent-endoscopy group and in 76 of 159 (47.8%) in the early-endoscopy group. Endoscopic hemostatic treatment was administered at initial endoscopy for 155 patients (60.1%) in the urgent-endoscopy group and for 125 (48.4%) in the early-endoscopy group.

CONCLUSIONS: In patients with acute upper gastrointestinal bleeding who were at high risk for further bleeding or death, endoscopy performed within 6 hours after gastroenterological consultation was not associated with lower 30-day mortality than endoscopy performed between 6 and 24 hours after consultation.

Es ist ein Vergnügen, diese Studie der Chinese University of Hong Kong zu lesen, ein Lehrstück in präzisem Studiendesign und ganzheitlicher Sicht eines klinisch wichtigen Themas. Aber sie ist auch ein Beweis, wie schwierig es ist, komplexe klinische Entscheidungen in Studiendesigns zu fassen.

Von 4715 Patienten mit akuter oberer gastrointestinale Blutung in 6 Jahren (!) hatten 598 einen Glasgow-Blatchford-Score von 12 oder mehr. Davon konnten 516 randomisiert werden.

Die Studie zeigt, dass die Mortalität von stabilen Patienten mit einer akuten oberen gastrointestinale Blutung nicht reduziert werden kann, wenn eine Endoskopie innerhalb von 6 Stunden statt

zwischen 6 und 24 Stunden nach einer gastroenterologischen Konsultation stattfindet. Mit dem Glasgow-Blatchford-Score von 12 oder mehr wurden Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidivblutung und Tod ausgewählt. Bei oberflächlicher Betrachtung der Ergebnisse scheint es, man könne daher auf zwei teure Krankenhaus-Diensträder (Endoskopiker und Endoskopieassistenz) und nächtliche Einsätze verzichten; bei genauerem Lesen wird rasch klar, dass dem nicht so ist. Patienten, die nicht stabilisierbar waren oder weiter klinisch offensichtlich bluteten, wurden sofort endoskopiert und nicht in die Studie aufgenommen (n=32). Patienten aus der Gruppe der nach 6-24 Stunden zu gastroskopie-

renden, die in der Wartezeit hämodynamisch instabil wurden oder klinisch offensichtlich wieder aktiv bluteten, wurden ebenfalls sofort endoskopiert (n=20).

Sicher kann man bei vielen Patienten auf eine sofortige Gastroskopie verzichten und das innerhalb von 24 Stunden nachholen. Erst im nächsten regulären Programm zu gastroskopieren, kann allerdings an Wochenenden eine Verzögerung bis zu 60 Stunden bedeuten, was durch keine Empfehlung gedeckt ist und persönlich verantwortet werden muss.

Die Beurteilung des Schweregrads einer oberen gastrointestinale Blutung und ihrer Rezidivneigung ist ohne Endoskopie schwierig und eine Momentaufnah-

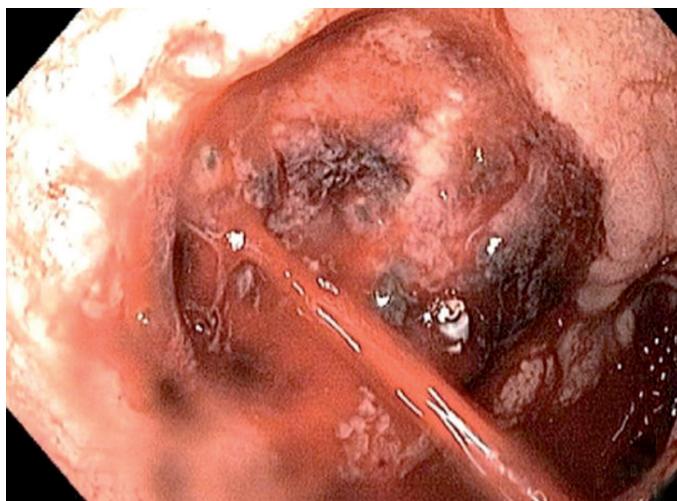


Abbildung 1: Ulcus duodeni, Blutung Forrest Ia

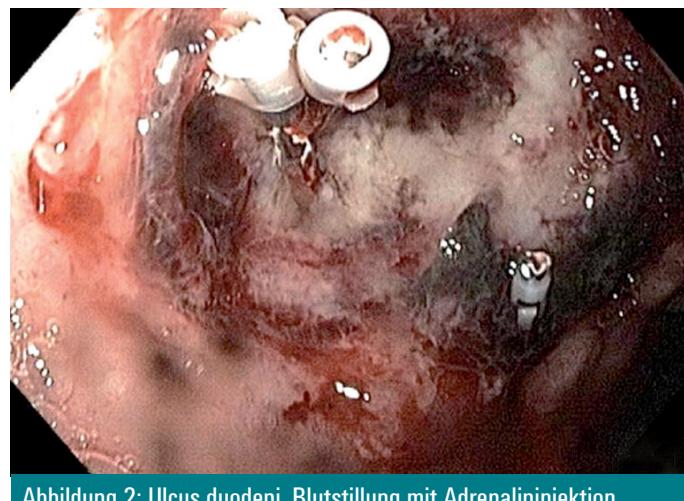


Abbildung 2: Ulcus duodeni, Blutstillung mit Adrenalininjektion und Clips

me kann irren. Hilfe bieten Scores wie der hier gewählte Glasgow-Blatchford-Score. Typischerweise gehen in diese Scores klinische Zeichen (anhaltende Meläna ...), Kreislaufparameter, Laborwerte und Begleiterkrankungen ein. Wichtig ist bei abwartendem Vorgehen die engmaschige klinische Überwachung (mehrfach am Tag Facharztvisite). Dabei kann auf der Normalpflegestation der *Early Warning Score* als Ersatz für Intensiv- oder Überwachungsstation helfen.

- In der „**urgent**“-Gruppe (Gastroskopie innerhalb 6 h) starb vor der Endoskopie niemand, in der „**early**“-Gruppe (Gastroskopie nach 6 bis 24 h) starben 4 (2 davon an der Blutung) noch vor Gastroskopie.
- Die 30-Tage-Mortalität war in beiden Gruppen gleich: **urgent**: 23 Tote (nur 5 starben an der Blutung, aber 11 an fortgeschrittenen Karzinomen) vs. **early**: 17 Tote (nur 2 starben an der Blutung, 8 an Karzinomen). Der Unterschied war nicht signifikant, aber der Trend weist gegen die Erwartung einen Nachteil in der **urgent**-Gruppe aus (Konfidenzintervall -2,3 bis +6,9).

Allen Diskussionen zu Fallzahl und Power zum Trotz muss die praktische

Relevanz eines möglichen unerkannten Unterschieds gering sein, wenn man – wie in dieser Studie – bei 500 Fällen keinen Vorteil zeigen kann.

Es ist interessant, die echten Zeitabläufe zu analysieren: Die mittlere Zeit von Aufnahme bis zur gastroenterologischen Begutachtung betrug 7.4 ± 6.2 (**urgent**) bzw. 8.0 ± 7.1 Stunden (**early**) und von dort bis zur Endoskopie 2.5 ± 1.7 bzw. 16.8 ± 6.8 Stunden. Daher vergingen insgesamt 9.9 ± 6.1 (**urgent**) bzw. 24.7 ± 9.0 Stunden (**early**) bis zur Gastroskopie. In der **urgent**-Gruppe wurden nur 72 Patienten (27.9%) innerhalb von 6 Stunden nach Aufnahme und 124 (48.1%) innerhalb von 12 Stunden endoskopiert. Man sieht also, wie schwierig es ist, Notfallendoskopie unter Studienbedingungen zügig durchzuführen (Zeitbedarf für Screening, Aufklärung, Einwilligung etc.).

Es verwundert nicht, dass in der **early**-Gruppe 4-mal so viele Patienten keine endoskopisch fassbare Blutungsquelle mehr zeigten.

In den 30 Tagen nach Randomisierung kam es in der **urgent**-Gruppe bei 28 Patienten (10.9%) und in der **early**-Gruppe bei 20 Patienten (7.8%) zu einer neuerlichen oder anhaltenden Blutung (Hazard Ratio 1.46; 95% CI 0.83 bis 2.58).

Eine aktive hämostatische Therapie wurde bei der ersten Endoskopie bei 155 Patienten (60.1%) in der **urgent**-Gruppe

Tabelle 1: Glasgow-Blatchford-Score

bei Aufnahme	Punkte
Harnstoff mg/dl	
18,2 - 22,3	2
22,4 - 27,9	3
28 - 69,9	4
> 69,9	6
Hämoglobin g/dl	
Männer:	
12 - < 13	1
10 - < 12	3
< 10	6
Frauen:	
10 - < 12	1
< 10	6
systolischer RR mmHg	
100 - 109	1
90 - 99	2
< 90	3
Andere	
Puls > 100	1
Meläna	1
Synkope	2
Leberinsuffizienz	2
Herzinsuffizienz	2

0-1: ambulant behandelbar, > 6: Wahrscheinlichkeit für Notwendigkeit aktiver Therapie > 50%; in der Studie Einschlusskriterium: 12 oder mehr

pe und bei 125 (48.4%) in der **early**-Gruppe (Differenz 11.6 Prozentpunkte; 95% CI 0.3 bis 20.0) durchgeführt. Obwohl in der **urgent**-Gruppe 66,4% der Patienten mit Ulkus aktiv bluteten oder einen sichtbaren Gefäßstumpf hatten und in der **early**-Gruppe nur 47,8%, unterschieden sich beide Gruppen nicht in der Zahl von Operationen (2 vs. 1) oder Embolisationen (3 vs. 2).

Die Tageszeit der Endoskopie war in beiden Gruppen ohne Einfluss auf Rezidiv-Blutungsrate und Mortalität. Patienten der **early**-Gruppe, die aus klinischer Notwendigkeit doch innerhalb von 6 Stunden oder 12 Stunden endoskopiert werden mussten, hatten eine höhere Mortalität (26,7% bzw. 6,8%) als jene, die zwischen 12 und 24 Stunden gastroskopiert wurden (3,1%).

Das erhebt die Frage, ob nicht eine längere Phase medikamentöser Blutstillung (alle Patienten erhielten frühzeitig PPI 80mg Bolus und 8mg/h, Patienten mit Zeichen einer chronischen Lebererkrankung zusätzlich Vasoaktiva und Antibiotika i.v.) Vorteile bringt. An der Qualität der dringlichen Endoskopie kann es nicht gelegen haben (Tageszeitanalyse ohne Unterschied, eines

der kompetentesten Zentren für gastrointestinale Blutung weltweit, zwei endoskopierende Ärzte und eine Endoskopie-erfahrene Assistenz rund um die Uhr im Dienst).

Einschränkend merken die Autoren an, dass die schwersten Blutungen (nicht stabilisierbare Patienten im hypotensiven Schock) a priori ausgeschlossen wurden und selbstverständlich sofort endoskopiert oder angiographiert oder operiert wurden.

Schließlich ist anzumerken, dass der Anteil von Patienten mit Varizenblutung in dieser Kohorte relativ gering war und deshalb die Ergebnisse nur bedingt auf Gegenden mit mehr Varizenblutungen übertragbar sind.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie eine Endoskopie **innerhalb von 6 Stunden** statt innerhalb von 24 Stunden nach gastroenterologischer Vorstellung die **30-Tage-Mortalität** von stabilen Patienten mit akuter oberer gastrointestinale Blutung und hohem Rezidiv- und Todesrisiko **nicht verbessern**. Im Unterschied dazu hatten Lim et al. 2011 einen signifikanten Anstieg der Mortalität durch Zuwarten gezeigt.¹

In jüngerer Zeit haben zwei weitere Kohortenstudien zum selben Thema wiederum sich widersprechende Resultate gezeigt.^{2,3} Möglicherweise zieht jetzt diese randomisierte Studie einen Schlussstrich unter die Diskussion.

Interessenkonflikte: Keine

Literatur:

1. Lim LG, Ho KY, Chan YH et al.: Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011; 43:300-6
2. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ et al.: Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointestinal Endosc* 2017; 85(5):936-44
3. Cho SH, Lee YS, Kim YJ et al.: Outcomes and role of urgent endoscopy in high-risk patients with acute nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:370-7

Prim. Prof. Dr. Rainer Schöfl

4. Interne Abteilung
Gastroenterologie & Hepatologie,
Stoffwechsel & Ernährungsmedizin,
Endokrinologie
Ordensklinikum Linz
rainer.schoefl@ordensklinikum.at