

Addendum zur S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Addendum Dezember 2021 – AWMF-Reg. Nr. 021-28, Versionsnummer 1.1

Autoren (Steuergruppe)

Martin Götz¹, Erwin Biecker², Alexander Dechêne³, Dieter Schilling⁴, Alexander Zipprich⁵, Jonel Trebicka⁶

Collaborators

Mario Anders, Tilo Andus, Beate Appenrodt, Andrik Aschoff, Daniel Benten, Christian Bojarski, Georg Braun, Thorsten Brechmann, Karel Caca, Ulrike Denzer, Helmut Diepolder, Matthias Dollinger, Wolfgang Fischbach, Meinrad Gawaz, Bernhard Gebauer, Alexander L. Gerbes, Veit Gülberg, Horst Hohn, Ralf Jakobs, Markus Juchems, Michael Jung, Martin Keuchel, Ralf Kiesslich, Robert Klamroth, Thomas Leyhe, Alexander Meining, Helmut Messmann, Ralf Metzger, Jonas Mudter, Horst Neuhaus, Johannes W. Rey, Andrea Riphhaus, Elke Roeb, Fred Salomon, Anja Schaible, Michael Schultheiß, Dirk Sibbing, Alfred Simon, Christian P. Strassburg, Frank Tacke

Unter Mitarbeit folgender Fachgesellschaften

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

Institute

- 1 Medizinische Klinik IV – Gastroenterologie/Onkologie, Klinikum Sindelfingen-Böblingen, Böblingen, Deutschland
- 2 Abteilung Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Zollernalb Klinikum Balingen, Balingen, Deutschland
- 3 Medizinische Klinik 6 mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Klinikum Nord, Nürnberg, Deutschland
- 4 Medizinische Klinik II mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Diakonissenkrankenhaus Mannheim, Mannheim, Deutschland
- 5 Klinik für Innere Medizin IV Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 6 Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland


Bibliografie

Z Gastroenterol 2022; 60: 1139–1145
 DOI 10.1055/a-1788-3501
 ISSN 0044-2771
 © 2022, Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Martin Götz
 Medizinische Klinik IV – Gastroenterologie/Onkologie
 Klinikum Sindelfingen-Böblingen
 Kliniken Böblingen, Bunsenstr. 120, 71032 Böblingen,
 Deutschland
 m.goetz@klinikverbund-suedwest.de

Prof. Dr. med. Jonel Trebicka MD, PhD
 Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie,
 Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
 jonel.trebicka@web.de

 Supporting Information:
<https://doi.org/10.1055/a-1788-3501>

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Präambel	1140
2. Methodisches Vorgehen	1140
3. Besonderer Hinweis	1140
4. Überarbeitete Empfehlungen	1140
Arbeitsgruppe 1: Präendoskopisches Management	1140
Arbeitsgruppe 2: Gerinnungsstatus und Antikoagulantien	1142
Arbeitsgruppe 4: Therapie nicht variköser Blutung	1142
Arbeitsgruppe 5: Therapie gastrointestinaler Blutung bei portaler Hypertension	1144
5. Literatur	1145
Interessenkonflikterklärungen	1144

1. Präambel

Aufgrund der neueren Daten in den vergangenen Jahren, die insbesondere die praktische Umsetzung der S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutungen betreffen, wurde ein Addendum zur Leitlinie notwendig. Das Addendum fokussiert auf die typischen Fragestellungen, wie den Zeitpunkt und die Methoden der Behandlung der akuten gastrointestinalen Blutung, Anwendung von Antikoagulanzen und deren Steuerung. Alle in der Leitlinie aufgeführten Themen sollen in den Jahren 2023 – 2025 bei der Aktualisierung dieser Leitlinie erneut bearbeitet werden.

2. Methodisches Vorgehen

Im Rahmen eines Steuergruppentreffens im Mai 2021 wurden auf Basis der aktuellen Literatur die zu überarbeitenden Empfehlungen identifiziert. Die Steuergruppe führte eine erweiterte Literaturrecherche durch und erarbeitete Änderungsvorschläge zu den Empfehlungen und Hintergrundtexten. Diese wurden der Leitliniengruppe in einem Delphi-Verfahren zur Abstimmung vorgelegt und in einer Delphi-Runde konsentiert. Anschließend wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte auf Grundlage der Kommentare aus der Delphi-Abstimmung redaktionell überarbeitet und konkretisiert.

Vor Beginn des Delphi-Verfahrens wurden die Interessenkonflikte aller Teilnehmenden aktualisiert. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und Frau Dr. Petra Lynen Jansen gesichtet. Nach Einschätzung der Bewertenden bestand kein Bezug zu überarbeiteten Empfehlungen, sodass ein weiteres Management der Interessenkonflikte nicht erfolgte. Die Interessenkonflikte sind unter <https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/gastrointestinale-blutung/> aufrufbar.

Das Addendum wurde von den beteiligten Fachgesellschaften und der AWMF freigegeben.

3. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und

therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

4. Überarbeitete Empfehlungen

Arbeitsgruppe 1: Präendoskopisches Management

Zeitpunkt der Endoskopie und Überwachung bis zur Endoskopie

Empfehlung	modifiziert 2021, siehe alte Empfehlung Nr. 7
<p>Bei akuter nicht variköser oberer gastrointestinaler Blutung sollte eine Endoskopie möglichst innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme und nach Kreislaufstabilisierung durchgeführt werden. Bei hämorrhagischem Schock sollte eine Endoskopie möglichst früh nach Kreislaufstabilisierung durchgeführt werden.</p> <p>Statement Bei der akuten unteren GIB ist die frühe (< 24 h) der frühelektiven (24 – 72 h) Koloskopie nicht überlegen. [Empfehlung, Konsens]</p>	

Hintergrundtext:

Bisher waren die Empfehlungen zum Zeitpunkt der Endoskopie eher vage gehalten. Weitgehender Konsens bestand darin, dass Patienten nach hämodynamischer Stabilisierung „zeitnah“, nach ESGE-Leitlinie 2015 innerhalb der ersten 12 Stunden nach Vorstellung im Krankenhaus, endoskopierte werden sollten.

In einer Studie aus dem Jahr 2020 stratifizierten Lau et al. Patienten mit Zeichen einer akuten oberen GI-Blutung und einem Glasgow-Blatchford Score von 12 und höher entweder in eine Gruppe, die innerhalb von 6 Stunden („urgent“) oder zwischen 6 und 24 Stunden („early“) nach Konsultation des Gastroenterologen endoskopierte werden sollten [1]. Ausgenommen wurden Patienten, die sich im hämorrhagischen Schock befanden oder nicht

stabilisiert werden konnten. In der Studie unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant im Hinblick auf die 30-Tages-Mortalität und die Rezidivblutungsrate innerhalb von 30 Tagen. Allerdings war bei 20 Patienten (7,8%) der frühelektiven Gruppe ein Cross-over zu früherer Endoskopie aufgrund klinischer Zeichen der Instabilität erforderlich.

Kritisch anzumerken ist, dass – legt man den Zeitpunkt der Vorstellung im Krankenhaus und nicht den Erstkontakt mit einem Gastroenterologen zugrunde – nur knapp 30% der Patienten in der „urgent“-Gruppe tatsächlich innerhalb von 6 Stunden endoskopiert wurden. Die mittlere Zeit bis zur Endoskopie betrug in dieser Gruppe 9,9 Stunden verglichen mit 24,7 Stunden in der „early“-Gruppe. Inwieweit dies den Outcome beeinflusst hat, bleibt Spekulation.

In einer Studie von Cho et al. wurden die Patienten ebenfalls in 2 Gruppen mit einer Endoskopie innerhalb von 6 Stunden („urgent“) oder 6 – 48 Stunden („elective“) nach Erstvorstellung stratifiziert [2]. Patienten mit einer Varizenblutung oder Tumorblutung wurden nicht mit in die Analyse einbezogen. Die Autoren zeigten, dass die 28-Tages-Mortalität und die Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in der „urgent“-Gruppe signifikant niedriger waren als in der „elective“-Gruppe. Die Rezidivblutungsrate unterschied sich hingegen nicht.

Etwas im Gegensatz hierzu steht eine dänische landesweite Kohortenstudie an 12 601 Patienten mit Ulkusblutung [3]. Hier fand sich bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne wesentliche Vorerkrankungen (ASA 1 oder 2) keine Assoziation mit der Mortalität. Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit ASA 3 bis 5 lag der optimale Zeitpunkt der Endoskopie zwischen 12 und 36 h nach Aufnahme; die Kurve aus Zeitpunkt der Endoskopie und Mortalität war U-förmig, d. h. die Mortalität vor 12 h und nach 36 h höher als innerhalb dieses Zeitfensters. Bei hämodynamischer Instabilität zeigte sich ebenfalls eine U-förmige Kurve mit einem optimalen Fenster zwischen 6 und 24 h nach Aufnahme. Die Autoren bestätigen damit ein Zeitfenster auch vor Endoskopie, um den Patienten zu stabilisieren und, sofern möglich, Komorbiditäten zu managen.

Fasst man die Ergebnisse der Studien zusammen, ist die sehr frühe Endoskopie (d. h. innerhalb von 6 Stunden nach der Erstvorstellung) bei kreislaufstabilen Patienten mit akuter nicht variköser oberer gastrointestinaler Blutung im Hinblick auf Mortalität und Rezidivblutungsrate der Endoskopie innerhalb von 24 Stunden nicht überlegen und eventuell sogar mit einer leicht erhöhten Mortalität assoziiert. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass trotz Risikoadjustierung im Studiendesign eben doch klinisch schlechtere Patienten bei Instabilität früher endoskopiert wurden (werden mussten) und das Ergebnis zuungunsten eines frühen Endoskopiezeitpunkts (<6 Stunden) beeinflussten. Ein in Studien etabliertes Zeitfenster stellt somit (bei o. g. Unschärfe der zeitlichen Definition) der Zeitraum zwischen 6 und 24 Stunden nach Aufnahme dar. Selbstverständlich erfordert dies ein stetes klinisches Monitoring, in der klinischen Praxis wird man insbesondere Patienten mit klinischen Hochrisikostigmata (z. B. Hämatemesis) früh nach Stabilisierung endoskopieren.

Zur Durchführung der Koloskopie bei der akuten unteren GIB wurden mehrere randomisierte Studien publiziert, die eine dringliche (innerhalb von 24 h) mit einer späteren (> 24 h) Koloskopie

verglichen haben. In einer multizentrischen, randomisierten Studie aus Japan mit 170 Patienten, die das Erkennen von Zeichen einer kürzlich stattgehabten Blutung als primären Endpunkt hatte, fanden sich keine signifikanten Unterschiede (sekundäre Endpunkte) zwischen einer dringlichen und späteren (24 – 96 h) Koloskopie bezüglich der Rate einer erfolgreichen endoskopischen Therapie, Transfusionsbedarf oder Versterben innerhalb von 30 d [4]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine randomisierte Einzelzentrumsstudie aus Holland, die keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Detektion einer Blutungsquelle, Transfusionsrate und 30-Tages-Mortalität beschreibt [5]. In beiden Studien war die Reblutungsrate höher bei früherer Endoskopie. Zusammen mit früheren und nicht randomisierten Studien bestätigt eine Metaanalyse diese Ergebnisse [6]. Eine dringliche Koloskopie bei der akuten unteren GIB ist also beim hämodynamisch stabilen Patienten möglich, aber nicht mit einem besseren Ergebnis assoziiert als die elektive Koloskopie nach ca. 24 – 72 h.

Kommentar: Endoskopie bei gastrointestinaler Blutung bei COVID-19

Gastrointestinale Symptome bei COVID-19 werden bei ca. einem Viertel der Betroffenen beschrieben [7], darunter Symptome, die auf eine gastrointestinale Blutung hinweisen. Die rasche Durchführung einer Gastroskopie bei diesen Patienten kann in verschiedener Hinsicht problematisch sein: Zum einen ist die Sedierung zur ÖGD problematisch und kann eine Intubation erforderlich machen, die wiederum mit einer Verschlechterung der Prognose bei COVID-19 einhergehen kann [8]. Zum anderen ist insbesondere bei nicht intubierten Patienten die Aerosolbelastung für das Personal während der ÖGD hoch [9].

Vor diesem Hintergrund wird in Fallserien ein weitgehend konservatives Management der gastrointestinalen Blutung bei COVID-19 beschrieben: In einer initialen Fallserie an 6 Patienten war ein konservatives Prozedere (PPI, Transfusionen, Überwachung) bei allen Patienten erfolgreich, ohne dass eine ÖGD erforderlich wurde [10]. In einer Fallkontrollstudie bei 41 COVID-Patienten mit GIB (31 Patienten mit oberer, 10 mit unterer gastrointestinaler Blutung) vs. 82 COVID-Patienten ohne GIB sind nur 10 Patienten (32%) mit oberer gastrointestinaler Blutung endoskopiert worden (durchschnittlich nach 2,4 Tagen), nur bei 4 wurde endoskopisch interveniert (2 Pat. mit Forrest Ib, 2 Pat. mit Forrest IIa). Einzig signifikanter Risikofaktor für eine GIB war die Vorgeschichte einer GIB. In der bisher größten Fallserie an 11 158 Patienten mit COVID-19 wurden 314 Patienten mit GIB identifiziert (Punktprävalenz 3%) [11]. Risikofaktoren ließen sich nicht identifizieren, insbesondere waren Plättchenhemmer oder Antikoagulantien nicht mit einem erhöhten Risiko einer GIB vergesellschaftet. Unter den 314 Patienten mit GIB wurden 20 endoskopiert (6%), davon 17 mittels ÖGD. Die häufigste Blutungsquelle waren gastroduodenale Ulcera. Die Mortalität der COVID-19-Patienten mit GIB war höher als ohne GIB (OR 1,58, 95% CI 1,06 – 2,34, P = 0,02).

Aus dieser sehr unvollständigen Datenlage lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt folgende, schwach aus der Literatur begründbare Empfehlungen ableiten: 1. Eine Antikoagulation (die den Verlauf der COVID-Erkrankung positiv beeinflussen kann) geht nicht mit einer erhöhten GIB-Rate unter COVID einher. 2. Die endoskopische Abklärung kann zurückgestellt werden, wenn der Patient

sich mit konservativen Maßnahmen stabilisieren lässt, bis eine Endoskopie sicher möglich ist. Voraussetzung ist die hämodynamische und Hb-Stabilität. Ein Zeitfenster für die konservative Stabilisierung von ca. 24 h scheint nach vorliegender Datenlage möglich zu sein. Eine Abklärung nach Ausheilung der COVID-Erkrankung/Verlust der Infektiosität wird dennoch empfohlen.

Arbeitsgruppe 2: Gerinnungsstatus und Antikoagulantien

Korrektur von Gerinnungsstörungen

Empfehlung	neu 2021
Tranexamsäure sollte bei der akuten gastrointestinalen Blutung nicht eingesetzt werden. [Empfehlung, Konsens]	

Hintergrundtext:

In einer Cochrane-Metaanalyse von 2014 war durch Einsatz von Tranexamsäure ein potenziell günstiger Effekt auf die Mortalität bei oberer GIB (insgesamt 1701 Patienten in 8 RCT zwischen 1973 und 2011) beschrieben, der aber bei Einbeziehung auch der Patienten mit fehlender Nachverfolgung statistisch nicht aufrechterhalten werden konnte [12]. Reblutungsrisiko und Nebenwirkungen waren nicht signifikant unterschiedlich.

In einer 2020 publizierten randomisierten, Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie mit 12 009 Patienten wurde jetzt der Effekt einer Hochdosis-Therapie mit Tranexamsäure (1 g initial über 10 min, dann 3 g über 24 h) mit Placebo verglichen [13]. Bei 89 % aller Patienten bestand der Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung, bei 11 % V. a. UGIB; bei 45 % (Verum) bzw. 46 % (Placebo) V. a. eine Ösophagusvarizenblutung. In der Verum-Gruppe verstarben innerhalb von 5 Tagen 222 (4 %) Patienten an der GIB, in der Placebo-Gruppe 226 (4 %; RR 0,99, 95 %-CI 0,82 – 1,18). Auch nach 28 Tagen ließ sich kein sign. Unterschied in der Mortalität nachweisen. Es waren keine Effekte auf die Notwendigkeit einer endoskopischen, chirurgischen oder radiologischen Intervention oder der Transfusionsnotwendigkeit nachweisbar. Venöse Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien) waren unter Tranexamsäuregabe signifikant häufiger (48 [0,8 %]) als unter Placebo (26 [0,4 %]; RR 1,85; 95 %-CI 1,15 – 2,98).

Wie häufig treten gastrointestinale Blutungen unter Thrombozytenaggregation oder Antikoagulation auf?

Statement	modifiziert 2021, siehe alte Aussage 2c
Das Risiko für eine gastrointestinale Blutung unter Antikoagulation ist erhöht. Das Risiko zwischen Vitamin-K-Antagonisten und direkt wirkenden oralen Antikoagulantien (DOAK) ist vergleichbar, wobei der Verlauf nach der Blutung unter DOAK besser zu sein scheint. [Konsens]	

Hintergrundtext:

In den letzten Jahren sind mehrere größere Studien erschienen, die nicht nur die Klassen der DOAK mit Vitamin-K-Antagonisten, sondern auch die einzelnen Präparate verglichen haben. In einer prospektiven multizentrischen Studie aus Frankreich mit 2498 Patienten [14], die mit einer oberen GI-Blutung innerhalb eines Jahres aufgenommen wurden, nahmen 19 % eine orale Antikoagulation ein, 56,2 % davon Vitamin-K-Antagonisten. Der Vergleich zwischen den DOAK und Vitamin-K-Antagonisten ergab keine signifikanten Unterschiede für die Reblutung, allerdings gab es einen Trend zu einem etwas besseren Überleben bei Patienten unter DOAK (OR 0,53 [0,27 – 1,04], $p=0,068$). Auch in einer größeren koreanischen Registerstudie [15] mit über 42 000 Patienten war das Komplikationsrisiko nach Einnahme von DOAK nach einer GI-Blutung insgesamt deutlich geringer, auch das Risiko einer erneuten GI-Blutung (HR 0,827 [0,714 – 0,958], $p=0,011$).

Der Einfluss unterschiedlicher oraler Antikoagulation auf die GI-Blutung wurde im letzten und dieses Jahr in 3 verschiedenen größeren Studien untersucht. Unter den DOAK scheint Apixaban eine geringere GI-Blutungsrate aufzuweisen. Eine Registerstudie aus Hongkong untersuchte mehr als 5000 Patienten, die eine Polypektomie erhielten, und zeigte deutlich, dass Apixaban das niedrigste Nachblutungs- und Thrombembolierisiko aufwies, verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten, Dabigatran und Rivaroxaban [16]. 2 kürzlich erschienene Metaanalysen erweiterten diesen günstigen Apixaban-Effekt auf das allgemeine Risiko einer klinisch relevanten GI-Blutung. Die erste Netzwerkmetaanalyse untersuchte 29 RCT mit 121 246 Patienten und 4 große Beobachtungsstudien mit 265 948 Patienten [17]. Verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten wurde eine Senkung der klinisch relevanten GI-Blutung durch Apixaban (RR 0,54 [0,25 – 0,76]), ein höheres Risiko von Rivaroxaban und ein vergleichbares Risiko von Dabigatran, Edoxaban und Enoxaparin nachgewiesen. In der zweiten Netzwerkmetaanalyse von Radadiya et al. [18] von 28 RCT mit 139 587 Patienten wurde ebenfalls die Dosierung berücksichtigt. Es konnte ein deutlich geringeres Risiko von klinisch relevanten GI-Blutungen unter Apixaban (5 mg, 2-mal täglich) verglichen mit Rivaroxaban (20 mg) und Dabigatran (300 mg) gezeigt werden.

Arbeitsgruppe 4: Therapie nicht variköser Blutung

Endoskopische Blutstillung: OTSC

Empfehlung	neu 2021
Die Applikation kappenmontierter Clips (Over the scope clip, OTSC) sollte insbesondere an gut zugänglichen Lokalisationen bei Hochrisikostigmata, persistierenden Blutungen und/oder Rezidivblutungen nach konventioneller Therapie frühzeitig erwogen werden. [Empfehlung, Konsens]	

Hintergrundtext:

Bei Versagen einer endoskopischen Therapie bei nicht variköser oberer gastrointestinaler Blutung muss zwischen einer fortgesetzten (persistierenden) Blutung trotz konventioneller endo-

oskopischer Therapie und einer frühen (z. B. innerhalb von 7 d auf-tretenden) Reblutung unterschieden werden.

Bei als klinische Hochrisiko-Situation eingeschätzter nicht variköser oberer gastrointestinaler Blutung konnte in einer Kohorte mit 118 Patienten eine primäre Hämostase bei 92,4 % durch OTSC allein, bei 1,7 % in Kombination mit weiteren Verfahren und bei 7,5 % nicht erreicht werden [19]. Verglichen mit einer Prädiktion aus dem Rockall-Score konnte rechnerisch die Mortalität vor allem in der höchsten Risikoterzile (Rockall-Score ≥ 8) damit signifikant gesenkt werden. Auch das Reblutungsrisiko war rechnerisch vermindert.

In einer noch im Druck befindlichen randomisierten Studie zur Primärtherapie mit OTSC bei Patienten mit blutenden Ulcera oder Dieulafoy-Läsionen mit Hochrisikostigmata (spritzende Blutung, sichtbarer Gefäßstumpf oder adhärenes Koagel) oder Stigmata eines moderat erhöhten Risikos (Sickerblutung, flache Hämatinflecken mit arteriellem Dopplersignal) wurde randomisiert entweder mit OTSC (n = 25) oder Standardmethoden (Clips oder Elektrokoagulation, n = 28) behandelt [20]. Alle Patienten erhielten zusätzlich Hochdosis-PPI, die Ausgangsrisikofaktoren waren vergleichbar. Reblutungsrate (4 % vs. 28,6 %, NNT 4), schwere Komplikationen (0 % vs. 14,3 %) und Erythrozytenkonzentratanzahl (0,04 vs. 0,68) waren signifikant unterschiedlich zugunsten der OTSC-Therapie. Alle Reblutungsereignisse traten in der Patientengruppe mit Hochrisikostigmata auf.

In der bislang einzigen prospektiven, randomisierten multizentrischen Studie zur Versorgung einer Reblutung innerhalb von 7d nach initial suffizienter, konventioneller Erstversorgung einer nicht varikösen oberen gastrointestinalen Blutung bei 66 Patienten war die Blutungspersistenz bei OTSC-Versorgung signifikant niedriger als unter Standardtherapie (6,0 % vs. 42,4 %) [21]. Ein Blutungsrezidiv innerhalb von 7 d trat bei 9,1 % (OTSC) vs. 16,1 % (Standardtherapie) auf (nicht signifikant). Die Letalität war nicht signifikant unterschiedlich. Studien zu anderen verfügbaren kappenmontierten Clips liegen nicht vor.

Vor diesem Hintergrund wurde die Empfehlungsstärke „sollte erwogen werden“ gewählt, um zum einen der wachsenden, aber noch unvollständigen Studienlage, zum anderen der möglichen Schwierigkeit, an gewissen Lokalisationen kappenmontierte Clips zu platzieren (Pars II duodeni, unmittelbar postpylorisch o. ä.) und zum dritten den fehlenden Vergleichsstudien mit weiteren neueren Verfahren (wie hämostatischen, lokal applizierbaren Pudern und Gels) und verschiedenen kappenmontierten Clips untereinander Rechnung zu tragen. In der Einschätzung der Autoren sollten insbesondere an gut zugänglichen Lokalisationen bei Hochrisikostigmata, persistierenden Blutungen und/oder Rezidivblutungen nach konventioneller Therapie frühzeitig OTSC appliziert werden.

Hämostatische Pulver und weitere topisch applizierbare hämostatische Agentien

Empfehlung

neu 2021

TC-325 kann als endoskopisches Erstlinientherapeutikum bei nicht variköser oberer gastrointestinaler Blutung eingesetzt werden.
Statement
Die Gleichwertigkeit weiterer topisch applizierbarer hämostatischer Agentien mit mechanischen und thermischen Blutstillungsverfahren ist nicht ausreichend belegt.
[offene Empfehlung, Konsens]

Hintergrundtext:

In den vergangenen 10 Jahren wurden insgesamt 11 prospektive Studien bzw. Register zum Einsatz von TC-325 (Hemospray) bei verschiedenen Formen einer oberen gastrointestinalen Blutung in Ösophagus, Magen und Duodenum publiziert (peptische Ulkusblutung, Tumorblutung, Ösophagusvarizenblutung bzw. posttherapeutische Blutung). Berichtet wurden primäre Hämostaseraten von 90,1 % – 100 % und Rezidivblutungsraten zwischen 0 % und 33,3 %. Eine europäische Registerstudie mit 202 Patienten mit nicht variköser oberer gastrointestinaler Blutung berichtete eine primäre Blutstillungsrate von 96,5 % bei allerdings hoher Rezidivblutungsrate von 26,7 % [22]. Ein weiteres Register aus Europa fasst 314 Patienten mit nicht variköser gastrointestinaler Blutung zusammen, die primäre Hämostaserate nach alleiniger Behandlung mit TC-325 (n = 118) lag bei 92,4 % mit einer Rezidivblutungsrate von 7,3 % [23]. Eine weitere Analyse dieser Gruppe zur Ulkusblutung bei insgesamt 202 Patienten zeigte vergleichbare Blutstillungsraten über die Forrest-Klassifikationen I – IIb bei allerdings vermehrter Anwendung in Kombinationstherapie bei den Forrest-I-Blutungen [24].

Eine randomisierte Studie, die den Einsatz von TC-325 bei Ulkuserkrankungen (n = 10, 40 % Magen, 60 % Dünndarm) mit einer kombinierten endoskopischen Standardtherapie verglich, zeigte einen Trend zu einer höheren Rezidivblutungsrate (33,3 %) unter Therapie mit TC-325 [25]. Ein weiteres RCT bei 20 Patienten mit ausschließlich Tumor-induzierten Blutungen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt, das den Einsatz von TC-325 mit anderen endoskopischen Therapiemethoden verglich, wies eine deutlich höhere primäre Hämostase von 90 % unter TC-325 nach gegenüber 40 % nach konventioneller Therapie [26]. Hier spiegeln sich wahrscheinlich die Vorteile einer auch flächenhaft anwendbaren hämostatischen Therapie gegenüber punktuell fokussierten Hämostasemethoden bei diffus blutenden Läsionen wider.

Der frühzeitige Einsatz von TC-325 in der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen (bis 2 h nach Klinikaufnahme) gefolgt von einer zweiten Endoskopie binnen 12 – 24 h wurde in einer randomisierten Studie mit einer rein elektiven Endoskopie im gleichen Zeitraum verglichen, wobei in beiden Gruppen (je n = 43) eine Octreotid-Therapie zusätzlich erfolgte. In der Interventionsgruppe mussten 12 % ungeplant einer endoskopischen Rescue-Therapie bei anhaltenden Blutungszeichen unterzogen werden, demgegenüber standen 30 % in der Kontrollgruppe. Auch die 6-Wochen-Überlebensrate in der Interventionsgruppe war signifikant höher (42-Tage-Mortalität 7 % vs. 30 %) [27]. Die Ergebnisse

dieser Studie sind schlecht auf die aktuelle klinische Praxis zu übertragen, da das Konzept einer frühen Endoskopie allein zur Hemospray-Applikation ohne gleichzeitige Bandligatur von Varizen nicht den aktuellen Behandlungsempfehlungen angepasst ist.

PuraStat, ein Gel aus synthetischen Peptiden, kann über einen Katheter als physikalische Barriere auf blutende Läsionen im Gastrointestinaltrakt aufgetragen werden, die spontan bzw. iatrogen während oder nach einer endoskopischen Resektion entstanden sind. In einer retrospektiv analysierten Kohorte von 77 Patienten mit blutenden Läsionen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt (n = 50 nach endoskopischen Interventionen und n = 27 Blutungen aus peptischen Ulzera, Angiodysplasien, Tumoren und chirurgisch angelegten Anastomosen), bei denen nach mindestens 2 endoskopischen Therapieverfahren keine Hämostase erzielt werden konnte (Forrest Ia-Blutung in n = 13, Ib-Blutung in n = 64), wurden nach Auftragung von PuraStat in 91 % eine Blutstillung erreicht, allerdings bei mehr als der Hälfte der Patienten dann noch mit einer weiteren Hämostasemethode kombiniert, was die Bewertung der Wirkung von PuraStat in der Monotherapie deutlich erschwert. Die Rezidivblutungsrate war mit kumulativ gut 10 % eher niedrig [28].

Eine randomisierte Studie an 91 Patienten, bei denen die während einer endoskopischen Submukosadisektion (ESD) im Ösophagus oder Kolon auftretenden intraprozeduralen Blutungen entweder mit elektrischer Diathermie zur Blutstillung oder zusätzlich – wenn möglich – mit PuraStat behandelt wurden, zeigte eine Reduktion des Einsatzes von elektrischer Diathermie auf etwa die Hälfte. Verzögerte Blutungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Der postulierte klinische Vorteil für die Patienten durch eine Reduktion des Einsatzes von elektrischer Koagulation konnte durch das Studiendesign nicht belegt werden [29].

Arbeitsgruppe 5: Therapie gastrointestinaler Blutung bei portaler Hypertension

Welche therapeutischen Besonderheiten sind bei Blutungen im Rahmen einer portalen Hypertension zu beachten?

Empfehlung zur TIPS-Anlage

modifiziert 2021, siehe alte Empfehlung 78

Nach erfolgreicher primärer Stillung einer Ösophagusvarizenblutung 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) bei fehlenden Kontraindikationen erfolgen.
[Empfehlung, Konsens]

Hintergrundtext:

Die bisherige Empfehlung basierte auf den Ergebnissen einer randomisierten Studie und einer retrospektiven Analyse [30, 31]. In der Zwischenzeit und nach Erstellung der Leitlinie sind mehrere teilweise randomisierte Studien und mehrere Metaanalysen zu der Fragestellung einer frühen TIPS-Anlage (im englischen Sprachgebrauch „preemptive TIPS“) bei Patienten nach Ösophagusvarizenblutung und Hochrisikosituation für eine Reblutung (Child-Pugh B mit aktiver Blutung und Child-Pugh C \leq 13 Punkte) veröffent-

fentlicht worden. Eine asiatische Studie mit einer 2:1-Randomisierung zur frühen TIPS-Gruppe (n = 86 vs. n = 46 in der Kontrollgruppe) konnte zeigen, dass die Patienten der frühen TIPS-Gruppe ein signifikant besseres Überleben nach 6 Wochen und nach einem Jahr aufwiesen [32]. In einer zweiten randomisierten kontrollierten Open-label-Studie (n = 59; ein Patient nicht ausgewertet) konnte demgegenüber kein Überlebensvorteil gezeigt werden [33]. Die Reblutungsrate war bei Patienten mit einer frühen TIPS-Implantation signifikant geringer [33]. Allerdings sind die Ergebnisse dieser Studie äußerst kritisch zu bewerten. Es wurden insgesamt 55 % der Patienten in der frühen TIPS-Gruppe (n = 29) nicht nach Protokoll behandelt, d. h. 10 Patienten erhielten den TIPS später als 72 Stunden nach Blutungsereignis und 6 Patienten erhielten keinen TIPS und wechselten in die Kontrollgruppe (n = 29) [33]. Zudem wurde die Studie vor Erreichen der geplanten Fallzahl (n = 48 pro Gruppe) beendet.

2 Metaanalysen (n = 1327 und n = 2878 Patienten) untersuchten die Fragestellung, ob eine frühe TIPS-Anlage vorteilhaft bei Patienten mit erhöhtem Reblutungsrisiko (Child-Pugh B mit aktiver Blutung und Child-Pugh C \leq 13 Punkte) ist [34, 35]. Beide Metaanalysen zeigen ein signifikant besseres Ein-Jahres-Überleben in der Patientengruppe mit früher TIPS-Anlage ohne erhöhte Rate an Enzephalopathie.

Zusätzlich zu diesen randomisierten Studien und Metaanalysen sind noch 3 weitere retrospektive Studien erwähnenswert. Eine retrospektive Auswertung von 1425 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass eine frühe TIPS-Anlage mit einer relativen Risikoreduktion von 80 % (6-Wochen-Überleben) und 51 % (Ein-Jahres-Überleben) assoziiert ist [36]. Eine weitere retrospektive Auswertung von 2138 Patienten ergab einen Ein-Jahres-Überlebensvorteil für die Patienten der Child-Pugh C-Klasse (\leq 13 Punkte), aber keinen Überlebensvorteil für Patienten mit Child-Pugh B und aktiver Blutung [37]. Eine weitere Auswertung dieser 2138 Patienten ergab eine signifikant höhere 42-Tages-Reblutungsrate (19 % vs. 10 %) und -Mortalität (47 % vs. 10 %) bei Patienten mit Varizenblutung und akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF) verglichen mit Patienten mit Varizenblutung ohne ACLF [38]. Die frühe TIPS-Anlage verringerte die Mortalität in der Gruppe der Patienten mit Varizenblutung und ACLF [38].

Anhand dieser Daten wird die bisherige Empfehlung angepasst und die Implantation eines präemptiven TIPS in der Risikogruppe der Patienten mit Child-Pugh B mit aktiver Blutung und Child-Pugh C \leq 13 Punkte als Standardtherapie bei Fehlen von Kontraindikationen angesehen und empfohlen. Kontraindikationen sind der Nachweis eines Hepatozellulären Karzinoms im Punktionsweg, eine schwere kardiale Dekompensation, eine komplette Pfortaderthrombose ohne Möglichkeit der Punktion der Pfortader und eine schwere vorbestehende hepatische Enzephalopathie ohne Assoziation zum Blutungsereignis.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Lau JYW, Yu Y, Tang RSY et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2020; 382: 1299–1308
- [2] 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: 370–377
- [3] 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. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 936–944 e3
- [4] Niikura R, Nagata N, Yamada A et al. Efficacy and Safety of Early vs Elective Colonoscopy for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020; 158: 168–175 e6
- [5] van Rongen I, Thomassen BJW, Perk LE. Early Versus Standard Colonoscopy: A Randomized Controlled Trial in Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: Results of the BLEED Study. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 591–598
- [6] Anvari S, Lee Y, Yu J et al. Urgent Versus Standard Colonoscopy for Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 493–502
- [7] Zhou Z, Zhao N, Shu Y et al. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology* 2020; 158: 2294–2297
- [8] Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–481
- [9] Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and COVID-19: An update on guidance during the post-lockdown phase and selected results from a membership survey. *Endoscopy* 2020; 52: 891–898
- [10] Cavaliere K, Levine C, Wander P et al. Management of upper GI bleeding in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 454–455
- [11] Trindade AJ, Izard S, Coppa K et al. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med* 2021; 289 (6): 887–894
- [12] Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E et al. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD006640
- [13] Collaborators H-IT. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1927–1936
- [14] Gouriou C, Bouguen G, Lahmek P et al. Outcomes of upper gastrointestinal bleeding are similar between direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 688–695
- [15] Kwon S, Lee SR, Choi EK et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Gastrointestinal Bleeding. *Stroke* 2021; 52: 511–520
- [16] Lau LH, Guo CL, Yip TC et al. Risks of post-colonoscopy polypectomy bleeding and thromboembolism with warfarin and direct oral anticoagulants: a population-based analysis. *Gut* 2022; 71 (1): 100–110
- [17] Oh HJ, Ryu KH, Park BJ et al. The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25216
- [18] Radadiya D, Devani K, Brahmabhatt B et al. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter? – A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33 (Suppl. 1): e50–e58
- [19] Wedi E, Fischer A, Hochberger J et al. Multicenter evaluation of first-line endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study. *Surg Endosc* 2018; 32: 307–314
- [20] Jensen DM, Kovacs T, Ghassemi KA et al. Randomized Controlled Trial of Over-the-Scope Clip as Initial Treatment of Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19 (11): 2315–2323.e2
- [21] Schmidt A, Golder S, Goetz M et al. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology* 2018; 155: 674–686 e6
- [22] Haddara S, Jacques J, Leclaire S et al. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the „GRAPHE“ registry). *Endoscopy* 2016; 48: 1084–1095
- [23] Alzoubaidi D, Hussein M, Rusu R et al. Outcomes from an international multicenter registry of patients with acute gastrointestinal bleeding undergoing endoscopic treatment with Hemospray. *Dig Endosc* 2020; 32: 96–105
- [24] Hussein M, Alzoubaidi D, Lopez MF et al. Hemostatic spray powder TC-325 in the primary endoscopic treatment of peptic ulcer-related bleeding: multicenter international registry. *Endoscopy* 2021; 53: 36–43
- [25] Kwek BEA, Ang TL, Ong PLJ et al. TC-325 versus the conventional combined technique for endoscopic treatment of peptic ulcers with high-risk bleeding stigmata: A randomized pilot study. *J Dig Dis* 2017; 18: 323–329
- [26] Chen YI, Wyse J, Lu Y et al. TC-325 hemostatic powder versus current standard of care in managing malignant GI bleeding: a pilot randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 321–328 e1
- [27] Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdel Hamid M et al. Early application of haemostatic powder added to standard management for oesophagogastric variceal bleeding: a randomised trial. *Gut* 2019; 68: 844–853
- [28] de Nucci G, Reati R, Arena I et al. Efficacy of a novel self-assembling peptide hemostatic gel as rescue therapy for refractory acute gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2020; 52: 773–779
- [29] Subramaniam S, Kandiah K, Chedgy F et al. A novel self-assembling peptide for hemostasis during endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2021; 53: 27–35
- [30] Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370–2379
- [31] Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58: 45–50
- [32] Lv Y, Yang Z, Liu L et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 587–598
- [33] Dunne PDJ, Sinha R, Stanley AJ et al. Randomised clinical trial: standard of care versus early-transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPSS) in patients with cirrhosis and oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 98–106
- [34] Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M et al. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology* 2021; 160: 193–205.e10
- [35] Zhou GP, Jiang YZ, Sun LY et al. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; 31 (7): 5390–5399
- [36] Lv Y, Zuo L, Zhu X et al. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. *Gut* 2019; 68: 1297–1310
- [37] Hernandez-Gea V, Procopet B, Giraldez A et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology* 2019; 69: 282–293
- [38] Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol* 2020; 73: 1082–1091