Aus der Klinik für Innere Medizin und Intensivmedizin

Bethesda Allgemeines Krankenhaus Bergedorf gGmbH, Hamburg

Leitender Arzt: Prof. Dr. med. T. von Schrenck

Bedeutung der Ösophagogastroduodenoskopie vor Beginn einer oralen Antikoagulation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich für Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Vassiliki Stamatis

aus Hannover

2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 06.07.2007

veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. T. von Schrenck

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. K.H. Fuchs

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. E. Yekebas

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 8

2 Patienten und Methoden 10

2.1 Patientenauswahl 10

2.2 Ösophagogastroduodenoskopie 11

2.3 Datenerfassung 13

2.4 Statistische Analyse 15

3 Ergebnisse 16

3.1 Geschlechts- und Altersverteilung 16

3.2 ÖGD-Befunde 17

3.2.1 Gering- bis mittelgradig pathologische Befunde (Gruppe II) 18

3.2.2 Schwergradige pathologische Befunde (Gruppe III) 19

3.2.3 Charakteristika der Patienten mit pathologischen Befunden (Gruppe II, III) 20

3.3 Weitere untersuchte Patientencharakteristika/-faktoren 21

3.3.1 Histologische Befunde 21

3.3.2 Helicobacter pylori 22

3.3.3 Ulkusanamnese 23

3.3.4 Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) 24

3.3.5 Glucocorticoidtherapie 26

3.3.6 Alkoholkonsum 26

3.3.7 Zur oralen Antikoagulation führende Diagnosen 27

3.3.8 Weitere Erkrankungen 27

3.3.8.1 Anzahl der Nebenerkrankungen 28

3.3.8.2 Art der Nebenerkrankungen 29

3.3.8.2.1 Diabetes mellitus Typ I oder II 29

3.3.8.2.2 Anamnese eines apoplektischen Insultes 30

3.3.8.2.3 Anamnese eines Myokardinfarktes 30

3.3.8.2.4 Arterieller Hypertonus 30

3.3.8.2.5 Anämie 30

3.3.8.2.6 Lebererkrankungen 30

3.3.8.2.7 Anamnese einer malignen Erkrankung 31

3.4 Initiierung der Marcumartherapie 31

3.5 Erneute Stationäre Aufnahme im Verlauf 33

4 Diskussion 34

4.1 Bedeutung der leicht- bis mittelgradigen endoskopischen Befunde 34

4.2 Bedeutung der schwergradigen endoskopischen Befunde 35

4.3 Abschließende Bedeutung aller Befunde 37

4.4 Bedeutung einzelner Risikofaktoren für pathologische endoskopische Befunde 39

4.4.1 Alter 39

4.4.2 Geschlecht 40

4.4.3 Helicobacter pylori 40

4.4.4 Gastrointestinale Vorerkrankungen 41

4.4.5 Nicht-steroidale Antirheumatika 42

4.4.6 Glucocorticoidtherapie 43

4.4.7 Nikotinkonsum 44

4.4.8 Alkoholkonsum 45

4.4.9 Zur oralen Antikoagulation führende Diagnosen 45

4.5 Komplikationen unter Therapie mit oralen Antikoagulantien 47

4.6 Abschließende Bewertung 48

5 Zusammenfassung 49

6 Literaturverzeichnis 50

7 Danksagung 63

8 Lebenslauf 64

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Alterverteilung des Kollektivs getrennt nach Geschlechtern 16
Abb. 2: Verteilung der endoskopischen Befunde (n=329) 17
Abb. 3: Verteilung der leicht- bis mittelgradigen pathologischen Befunde (n=158) 18
Abb. 4: Verteilung der schwergradigen pathologischen Befunde (n=59) 19
Abb. 5: Alterverteilung der Patienten mit pathologischen Befunden (Gruppen II + III) ... 20
Abb. 6: Ergebnisse des HUT bezogen auf die Befundgruppen 22
Abb. 7: Verteilung der aktuellen Befunde bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese 23
Abb. 8: Verteilung endoskopischer Befunde in Abhängigkeit von der ASS-Einnahme 24
Abb. 9: Verteilung der zur oralen Antikoagulation führenden Diagnosen 27
Abb. 10: Anzahl der Nebendiagnosen und Verteilung auf die Gruppen 28
Abb. 11: Verteilung der Ursachen für den Verzicht auf orale Antikoagulation 32
Abb. 12: Gründe für erneute stationäre Aufnahme und Verteilung auf die einzelnen Befundgruppen 33

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der erhobenen Befunde in Befundgruppen 13
Tab. 2: Patientencharakteristika und weitere untersuchte Faktoren..... 14
Tab. 3: Befunde der ÖGD in Abhängigkeit von der ASS-Einnahme 25
Tab. 4: Verteilung der Nebenerkrankungen auf die verschiedenen Gruppen 29

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
GI-Blutung	Gastrointestinale Blutung
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
H.p.	Helicobacter pylori
HUT	Helicobacter-Urease-Test
ICD	International classification of diseases
LAE	Lungenarterienembolie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatica
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
o.B.	ohne Befund
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
tBVT	tiefe Beinvenenthrombose
v.G.	von Gesamt
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit antikoagulatorisch wirksamen Substanzen ist in der Medizin seit über 50 Jahren weit verbreitet. Die Indikationen für den Einsatz oraler Antikoagulantien steigen laufend. Klinische Studien haben inzwischen evident dargelegt, dass die orale Antikoagulantientherapie effektiv in der Primär- und Sekundärprävention thromboembolischer Ereignisse eingesetzt wird, wie z.B. bei Patienten mit chronischem oder rezidivierendem Vorhofflimmern, künstlichen Herzklappen, cerebrovaskulärer Insuffizienz, tiefer Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie [14, 19, 20, 22, 27, 31, 37, 39, 49, 55, 85].

Phenprocoumon (Marcumar) ist das in Deutschland meist gebräuchliche Antikoagulans aus der Gruppe der Cumarinderivate. In den USA wird bevorzugt Warfarin (Coumadin) eingesetzt. Das Wirkprinzip der Cumarinderivate basiert auf einer Blockade von Vitamin K. Dabei kommt es zu einer Hemmung der γ-Carboxylierung von Glutaminsäureresten im N-terminalen Ende der Faktoren des Prothrombinkomplexes, und zwar der Faktoren II, VII, IX und X. Gleichzeitig werden die antikoagulatorischen Faktoren Protein C und S inhibiert. Hierdurch wird die Gerinnbarkeit des Blutes herabgesetzt. Protein C und S haben eine kürzere Halbwertzeit als die o.g. Gerinnungsfaktoren, so dass initial eine passagere Hyperkoaguabilität besteht. Dies macht eine überlappende Therapie mit Heparin notwendig. Phenprocoumon hat eine Plasmahalbwertzeit von 3-7 Tagen, bei Warfarin beträgt diese 1,5-2 Tage [3, 40-42].

Jede antikoagulatorisch wirksame Therapie birgt gleichzeitig ein Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen in sich. Der obere Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) stellt die häufigste Quelle für Blutungen unter oraler Antikoagulation dar [29, 44, 59, 61, 82, 105].

Eine Blutung unter oralen Antikoagulantien kann aufgrund der Häufigkeit und Schwere ihres Auftretens als Paradigma für eine medikamentös induzierte Erkrankung genommen werden. So erfordert der therapeutische Einsatz von Antikoagulantien immer eine kritische Abwägung des Risikos einer Thromboembolie gegenüber dem Blutungsrisiko.

In der vorliegenden Untersuchung soll erstmals der Frage nachgegangen werden, ob es sinnvoll oder notwendig ist, die Diagnostik vor Beginn einer oralen Antikoagulation um eine routinemäßige Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) zu erweitern. Es soll untersucht werden, ob Patienten, bei denen eine Therapie mit Phenprocoumon geplant ist, bislang unbekannte, jedoch klinisch relevante pathologische Läsionen im oberen GI-Trakt aufweisen, welche im Laufe einer antikoagulatorischen Therapie zu einer Blutungskomplikation führen können. Des Weiteren soll überprüft werden, ob bei diesen Patienten etwaige Risikofaktoren als mögliche Prädiktoren für einen schweren pathologischen Befund eruiert werden können.

Bei der Durchsichtung der Literatur der letzten 40 Jahre fanden sich keinerlei Arbeiten zur Relevanz einer ÖGD in der Diagnostik vor Beginn einer oralen Antikoagulation. Es sind in der Vergangenheit vielfach Studien durchgeführt worden, welche das allgemeine Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation oder das spezielle Risiko einer Blutung aus dem oberen GI-Trakt unter Berücksichtigung multipler Faktoren wie Alter, Geschlecht, Nebenerkrankungen, Nebenmedikation, Dauer der Antikoagulantientherapie u.a. beleuchtet haben. Ihnen allen ist gemein, dass eine ÖGD erst nach Auftreten einer oberen Gastrointestinalblutung (GI-Blutung) durchgeführt wurde.

In der vorliegenden Arbeit soll erstmals die Frage beantwortet werden, ob es sinnvoll ist, etwaige peptische Läsionen schon vor Beginn der Antikoagulation zu entdecken, zu therapieren und somit potentielle Blutungskomplikationen aus dem oberen GI-Trakt, welcher erwiesenermaßen die häufigste Blutungsquelle darstellt, zu vermeiden.

2 Patienten und Methoden

Die vorliegende Studie wurde zunächst im Allgemeinen Krankenhaus Bergedorf-Hamburg durchgeführt, nach der Fusion im Jahre 2001 mit dem Bethesda-Krankenhaus wurde sie im Bethesda AK Bergedorf-Hamburg fortgesetzt. Es handelt sich hierbei um ein Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung. Die internistische Abteilung umfasst ca. 140 Betten und hat ca. 5000 Behandlungsfälle pro Jahr. Der Erhebungszeitraum dieser Studie umfasste die Jahre 1998 bis 2003.

2.1 Patientenauswahl

Das Untersuchungsgut beinhaltete sämtliche Patienten, die während des Erfassungszeitraums in der internistischen Abteilung des Hauses stationär aufgenommen wurden und bei denen aufgrund drohender oder nachgewiesener thromboembolischer Erkrankungen eine orale Antikoagulation indiziert war. Diese Erkrankungen umfassten:

- Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern
- Tiefe Beinvenenthrombose
- Lungenarterienembolie
- Intracardialer Thrombus/Vorhofthrombus
- Aortale Plaques/Aortaler Thrombus
- Arterielle Embolie
- pAVK mit Bypassverschluss
- Vena subclavia-Thrombose
- Offenes Foramen ovale
- Leriche-Syndrom
- Rezidiv- Apoplex

Als Ausschlusskriterien wurden Merkmale festgelegt, bei denen eine orale Antikoagulation von vornherein als obsolet erachtet wurde. Diese umfassten:

- hämorrhagische Diathesen
- Lebererkrankungen mit Herabsetzung der Gerinnbarkeit
- nicht einstellbarer arterieller Hypertonus
- cerebrovaskulärer Insult auf der Basis einer Blutung
- schwere Niereninsuffizienz
- Gravidität
- Aneurysma dissecans der Aorta
- Pericarditis
- ausgeprägte Thrombozytopenie
- kavernöse Tuberkulose
- Retinopathie mit Fundusblutungen
- mangelnde Compliance
- schwerer Alkoholabusus
- epileptisches Anfallsleiden
- maligne Grunderkrankung
- Demenz
- kürzlich zurückliegende Operation

Patienten, die aufgrund einer der o.g. Diagnosen stationär aufgenommen worden waren und bei denen die Indikation zur oralen Antikoagulation gestellt wurde, wurden nach Überprüfung von etwaigen Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen.

2.2 Ösophagogastroduodenoskopie

Es wurde eine ÖGD mit Entnahme eines Helicobacter-Urease-Tests (HUT) durchgeführt. Bei auffälligen Befunden wurden Biopsien für eine histologische Untersuchung entnommen. Da die Untersuchungstechnik der ÖGD in den meisten

Kliniken unter den gleichen standardisierten Bedingungen durchgeführt wird, wird hier auf eine genaue Beschreibung der Untersuchungsmethode verzichtet.

Die in der ÖGD erhobenen makroskopischen Befunde wurden nach ICD-10 klassifiziert. Bei Erhebung mehrerer Befunde innerhalb einer Untersuchung wurde der Hauptbefund erfasst. Der HUT wurde direkt vor Ort durchgeführt und nach entsprechender Zeit abgelesen. Biopsien wurden in der Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. med. S. Schröder, Dres. med. E.A. Beckmann und C. Koeppen, Ärzte für Pathologie, Hamburg, untersucht. Es folgte eine Dokumentation eventueller Komplikationen während der oder im Anschluss an die ÖGD.

Im nächsten Schritt wurden die endoskopisch erfassten makroskopischen Befunde in 3 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe enthielt alle Normalbefunde. Die zweite Gruppe umfasste Befunde, die einen leicht- bis mittelgradigen pathologischen Befund im oberen GI-Trakt darstellten. Die dritte Gruppe schließlich beinhaltete alle Befunde, die eine akute oder drohende Blutung aufwiesen.

Die folgende Tabelle zeigt eine Auflistung der erhobenen Befunde und ihrer Kodierung sowie die Zuweisung zu einer der oben erläuterten Gruppen.

Gruppe	Makroskopischer Befund	ICD 10-Code
Normalbefunde (I)	o.B.	0
Leicht- bis mittelgradige pathologische Befunde (II)	Axiale Hernie	K44.9
	Magenpolyp	D13.1
	Duodenalpolyp	D13.2
	Ösophagusdivertikel	K22.5
	Atrophische Gastritis	K29.4
	Nichterosive Gastritis	K29.7
	Nichterosive Duodenitis	K29.8
	Erosive Gastritis (fibrinbelegte Erosionen)	K25.7
	Erosive Duodenitis	K25.8
	Ösophagitis I.-II. Grades	K21.0
	Barrett-Ösophagus	K22.8
Schwergradige pathologische Befunde (III)	Hämorrhagische Gastritis	K29.0
	Ulcus ventriculi	K25.3
	Ulcus duodeni	K26.3
	Ösophagusulkus/-itis III.-IV. Grades	K22.1
	Ulkus mit akuter Blutung	K25.0
	Mallory-Weiss-Läsion	K22.6

Tab. 1: Einteilung der erhobenen Befunde in Befundgruppen

2.3 Datenerfassung

Mittels Einsicht in die Krankenakte oder durch Befragung der Patienten wurden Charakteristika wie Alter und Geschlecht sowie weitere Faktoren/Erkrankungen der Patienten erfasst, die möglicherweise in Zusammenhang mit den erhobenen endoskopischen Befunden stehen. Es wurde eine Tabelle erstellt, in der in anonymisierter Form die Daten der Patienten, der jeweilige ÖGD-Befund sowie die weiteren untersuchten Faktoren wie folgt erfasst und verschlüsselt wurden:

Faktor	Wert
Alter	in Jahren
Geschlecht	0=männlich, 1=weiblich
ÖGD-Befund	siehe Tabelle 1
HUT	0=nicht erfolgt, 1=negativ, 2=positiv
Histologie	0=nicht erfolgt 1=geringgradige Gastritis 2=mittelgradige Gastritis 3=hochgradige Gastritis 4=Normalbefund 5=Carcinoma in Situ des Magens
Nikotinkonsum	0=nein, 1=ja
Alkoholkonsum	0=nein, 1=ja, 2=Abusus
Hauptdiagnose	1=VHF 2=tBVT 3=LAE 4=intracardialer Thrombus 5=Aortaler Thrombus/Plaques 6=Arterielle Embolie 7=Vena subclavia-Thrombose 8=Akute GI-Blutung 9=Bypass-Operation bei pAVK 10=Rezidiv-Apoplex 11=Leriche-Syndrom 12=offenes Foramen ovale
Nebendiagnosen	Volltext
Ulkusanamnese	0=nein, 1=U.ventriculi, 2=U.duodeni
ASS-Therapie	0=nein, 1=ja
Glucocorticoidtherapie	0=nein, 1=oral, 2=inhalativ
Initiierung einer oralen Antikoagulation	0=nein, 1=sofort, 2=mit zeitl. Verzögerung

Tab. 2: Patientencharakteristika und weitere untersuchte Faktoren

2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels des Programms Excel Version 2000 der Firma Microsoft und des Statistikprogramms SPSS for Windows, Students Version Release 6.0.1 der Firma SPSS Inc.

Die deskriptive Statistik wurde mit SPSS vorgenommen. Signifikanzen zwischen zwei Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat Test berechnet. Für die Tests galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,05$ als signifikant und von $p<0,001$ als hochsignifikant.

Die Graphiken und Diagramme wurden mit dem Programm Excel erstellt.

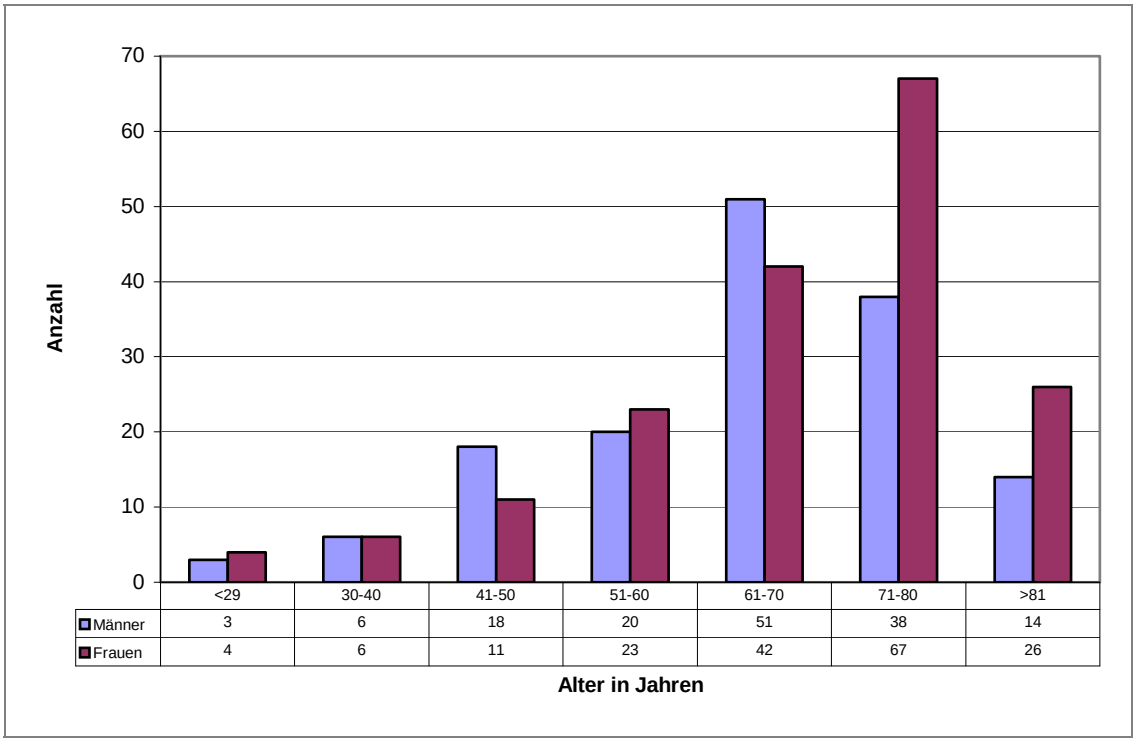
3 Ergebnisse

Von 400 erfassten Patienten wiesen 71 mindestens ein Ausschlusskriterium auf: bei 42 Patienten lag eine fortgeschrittene senile Demenz vor, 12 Patienten litten an einem epileptischen Anfallsleiden, 17 Patienten zeigten eine mangelnde Compliance. Insgesamt wurden 329 Patienten in die Studie eingeschlossen.

3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den 329 untersuchten Patienten waren 150 männlichen (46%) und 179 weiblichen Geschlechts (54%). Dies ergibt ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis des Patientenkollektivs von ungefähr 1:1,2.

Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt. Der Median lag bei 68 Jahren. Die Spannweite betrug 69 Jahre, wobei der jüngste Patient 22 Jahre und der älteste 91 Jahre alt war. Der Altersgipfel des Gesamtkollektivs lag zwischen dem 7. und 8. Dezennium. Hier fanden sich insgesamt 198 Patienten (60%). Die Verteilung des Krankengutes in den Altersklassen der über 80-Jährigen und der 30- bis 50-Jährigen war etwa gleich. Die jüngeren Patienten (bis 29 Jahre) stellten in einer Anzahl von 7 Personen eine deutliche Minorität dar.



	<29	30-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>81
Männer	3	6	18	20	51	38	14
Frauen	4	6	11	23	42	67	26

Abb. 1: Alterverteilung des Kollektivs getrennt nach Geschlechtern

3.2 ÖGD-Befunde

Es wurden sämtliche 329 in die Studie aufgenommenen Patienten gastroskopiert. Bei keinem der Patienten kam es während der ÖGD oder im Anschluss daran zu einer Komplikation.

Bei 112 Patienten (34%) ergab die ÖGD einen Normalbefund (Gruppe I). 217 Patienten (66%) wiesen vom makroskopischen Aspekt her mindestens einen pathologischen Befund im oberen GI-Trakt auf. Diese wurden je nach Schwere der Befunde in zwei weitere Gruppen unterteilt: 158 Patienten (48%) wiesen gering- bis mittelgradig pathologische Befunde auf (Gruppe II). 59 Patienten (18%) hatten schwergradig pathologische Befunde (Gruppe III).

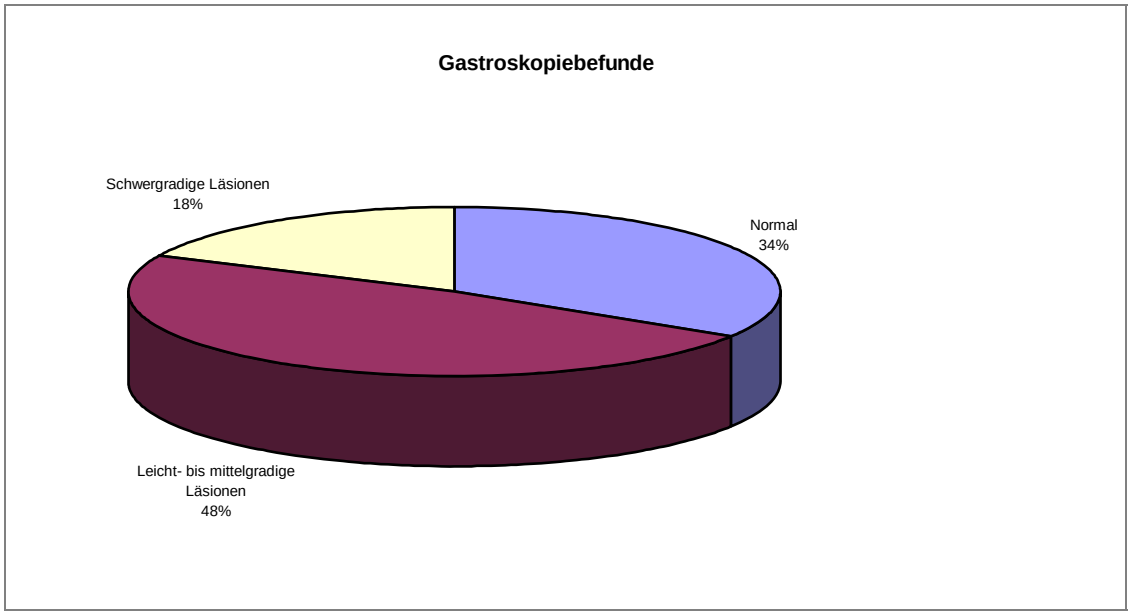


Abb. 2: Verteilung der endoskopischen Befunde (n=329)

3.2.1 Gering- bis mittelgradig pathologische Befunde (Gruppe II)

Von den 158 Patienten mit gering- bis mittelgradigen Befunden wiesen 80 (24% v.G.) makroskopisch das Bild einer nichterosiven Gastritis auf, 30 Patienten (9%) hatten makroskopisch eine erosive Gastritis. 18 Patienten (6%) zeigten eine axiale Hiatushernie. 12 Patienten boten das Bild einer nichterosiven Duodenitis. Bei 9 Patienten (3%) wurde eine Ösophagitis I.-II. Grades nachgewiesen. Weiterhin wurde bei 5 Patienten eine atrophische Gastritis festgestellt, 4 Patienten hatten einen Barrett-Ösophagus.

Die folgende Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung dieser Befunde innerhalb der Gruppe:

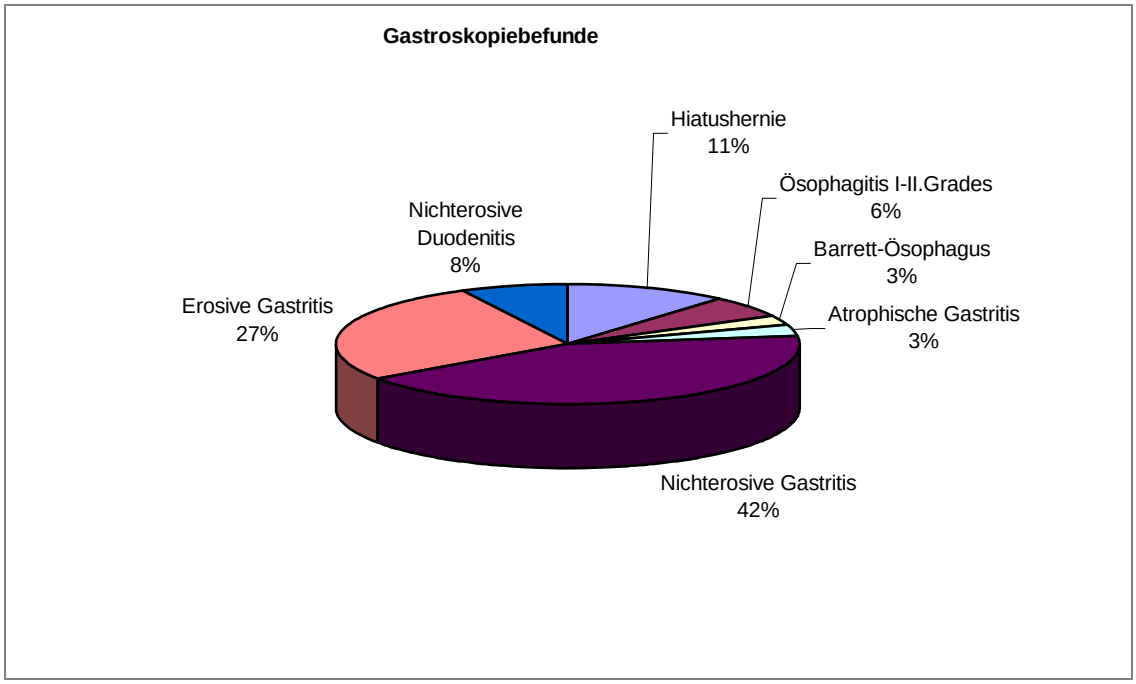


Abb. 3: Verteilung der leicht- bis mittelgradigen pathologischen Befunde (n=158)

3.2.2 Schwergradige pathologische Befunde (Gruppe III)

59 Patienten (18%) wiesen ausgeprägte pathologische Befunde auf. Bei 31 Patienten (9% v.G.) ergab die ÖGD ein Ulcus ventriculi oder duodeni (Ulcus ventriculi n=24, Ulcus duodeni n=7), in zwei von diesen Fällen wurde ein Ulcus ventriculi mit einer akuten Blutung nachgewiesen. 21 Patienten (6%) wiesen das Bild einer schweren hämorrhagischen Gastritis auf. Bei 5 Fällen bot sich der makroskopische Aspekt einer Ösophagitis IV. Grades, 2 Patienten hatten eine blutende Mallory-Weiss-Läsion.

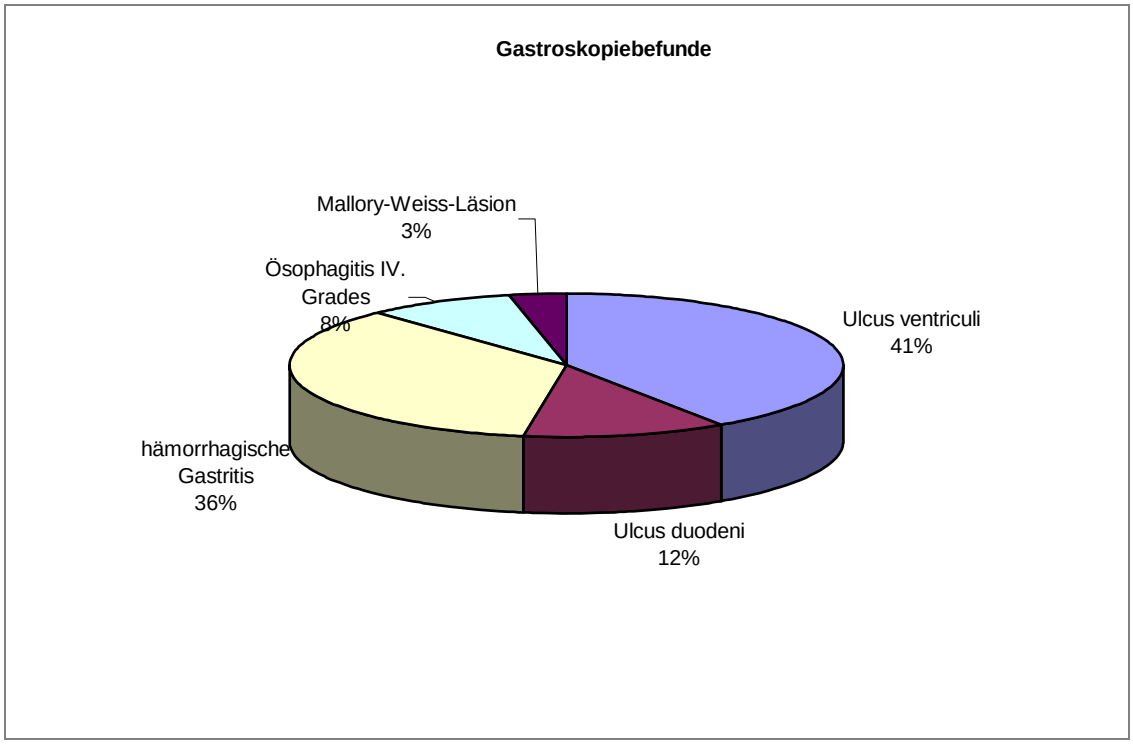
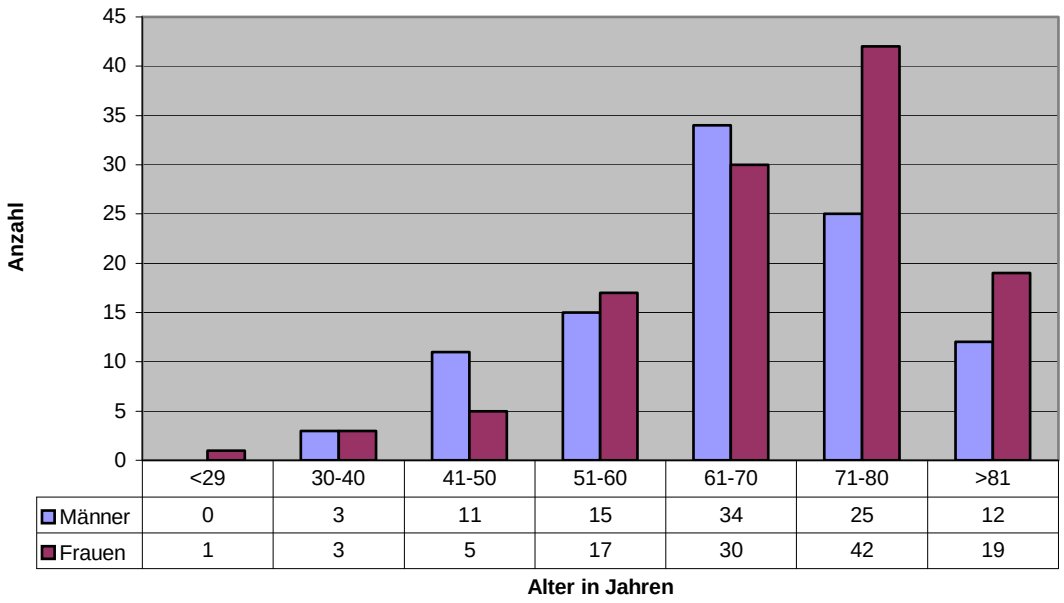


Abb. 4: Verteilung der schwergradigen pathologischen Befunde (n=59)

3.2.3 Charakteristika der Patienten mit pathologischen Befunden (Gruppe II, III)

Altersverteilung

Der Altersgipfel der Patienten mit pathologischen Befunden lag im 8. Dezennium. 75% der Patienten waren 61 Jahre und älter. Nur ein Patient war unter 29 Jahre alt; 6 Patienten waren 30-40 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt der Patienten in diesen Gruppen lag bei 67 Jahren.



	<29	30-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>81
Männer	0	3	11	15	34	25	12
Frauen	1	3	5	17	30	42	19

Abb. 5: Alterverteilung der Patienten mit pathologischen Befunden (Gruppen II + III)

Im Vergleich zur Normalgruppe zeigte sich in den Gruppen der pathologischen Befunde eine Verschiebung des Alters hin zu den über 80-Jährigen: diese betrugen 14%; dagegen waren in der Gruppe der Normalbefunde nur 8% über 80-Jährige vertreten. Entsprechend waren das 3. und 4. Dezennium in den Gruppen II und III mit nur 3% vertreten, wohingegen sie in der Normalgruppe 11% aller Befunde ausmachten. Auch war das Durchschnittsalter der Patienten in der Normalgruppe mit 63 Jahren deutlich geringer. Damit kann bereits anhand der Altersverteilung gezeigt werden, dass die Häufigkeit des Auftretens pathologischer Befunde mit steigendem Lebensalter der Patienten korreliert. Die Varianzanalyse bezüglich der Altersverteilung ist signifikant

(p=0,036). Die Gruppen II und III weisen signifikant höhere Werte im Vergleich zu Gruppe I auf.

Geschlechtsverteilung

Es zeigte sich wie beim Gesamtkollektiv eine nahezu gleichmäßige Geschlechtsverteilung in den Gruppen II und III. 100 Patienten waren männlichen und 117 Patienten waren weiblichen Geschlechtes. Es fiel somit keine signifikante Häufung von pathologischen Befunden zwischen den Geschlechtern auf.

3.3 Weitere untersuchte Patientencharakteristika/-faktoren

3.3.1 Histologische Befunde

In 31 von 329 Fällen (9%) wurde eine Histologie gewonnen. Sie dient der Klärung auffälliger morphologischer Veränderungen und des Helicobacter-pylori Status.

In Gruppe I wurde keine Histologie entnommen. In Gruppe II erfolgten in 8/158 Fällen (5%) histologische Aufarbeitungen. Es fanden sich 4 Fälle einer leichtgradigen Gastritis und 3 Fälle einer mittelgradigen Gastritis. Diese Befunde deckten sich mit den makroskopisch erhobenen Befunden. In einem Fall demaskierte sich eine makroskopisch nichterosive Gastritis als Carcinoma in Situ des Magens.

In Gruppe III wurden 23 Biopsien (39%) entnommen. 18 makroskopisch diagnostizierte Ulcera ventriculi wurden biopsiert. Von diesen wurden 16 auch histologisch bestätigt, bei 2 Biopsien handelte es sich histologisch um normale Magenschleimhaut. Bei den übrigen 3 Biopsien handelte es sich histologisch um hochgradige Gastritiden; diese Befunde entsprachen dem makroskopischen Aspekt.

3.3.2 Helicobacter pylori

Das Bakterium Helicobacter pylori ist wesentlich beteiligt an vielen pathologischen Veränderungen des oberen GI-Traktes. In der vorliegenden Studie wurde in 184 Fällen (56%) ein HUT durchgeführt. Dieser ergab 61 (33%) positive und 123 (67%) negative Befunde.

Auf die 3 Befundgruppen verteilt ergab sich folgendes Bild: In Gruppe I wurde in 32 von 112 Fällen (29%) ein HUT durchgeführt. Er fiel bei 7 Patienten positiv aus (22%) und bei 25 (78%) negativ. In Gruppe II wurde in 103 von 158 Fällen (65%) ein HUT durchgeführt; hier fiel er in 35 Fällen (34%) positiv aus und in 68 (66%) negativ. In Gruppe III wurde der Test in 49 von 59 Fällen (83%) durchgeführt. Dieser fiel in 19 Fällen (39%) positiv und in 30 Fällen (61%) negativ aus.

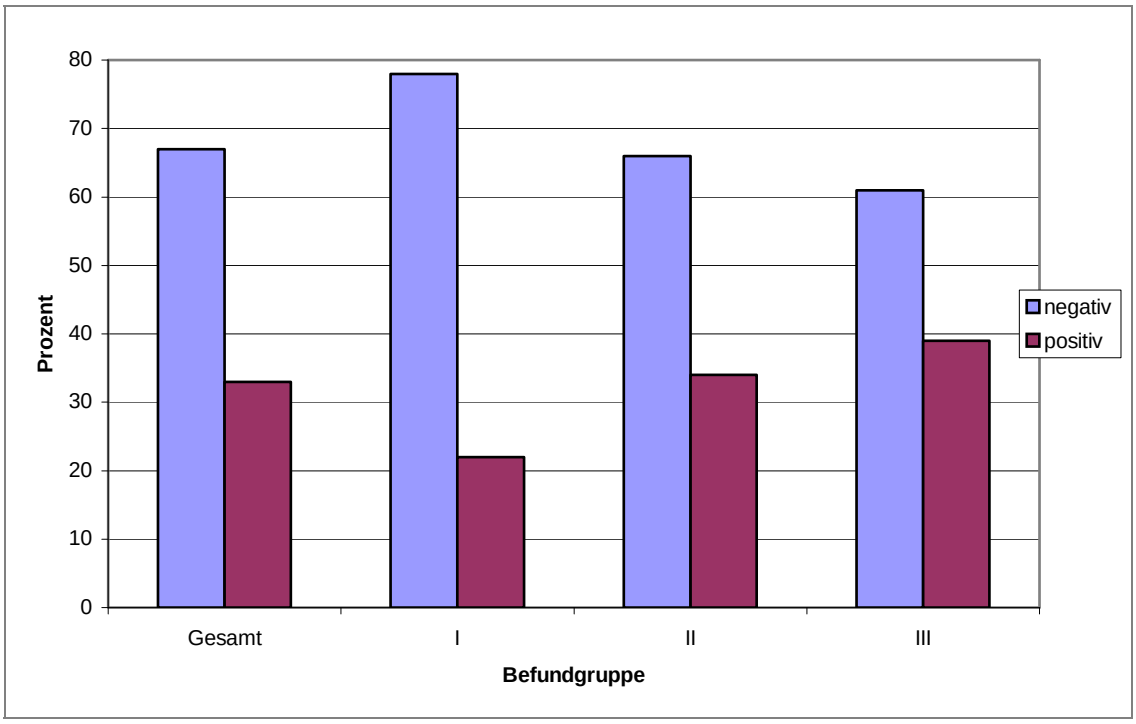


Abb. 6: Ergebnisse des HUT bezogen auf die Befundgruppen

Es zeigte sich eine tendenzielle Häufung des Auftretens positiver HUT in den Gruppen II und III; diese ist jedoch statistisch nicht signifikant.

3.3.3 Ulkusanamnese

Anamnestisch zeichneten sich insgesamt 29 Patienten (9%) durch eine gastrointestinale Vorerkrankung im Sinne eines Ulcus ventriculi oder duodeni aus.

21 Patienten (6%) hatten in der Vergangenheit an einem Ulcus ventriculi gelitten. Von diesen boten 16 Patienten (76%) in der aktuellen Untersuchung ebenfalls pathologische Befunde: 7 Patienten zeigten das Bild einer nichterosiven Gastritis (Gruppe II) und 9 Patienten boten schwergradige Befunde (Gruppe III): 5 Patienten wiesen erneut ein Ulcus ventriculi auf, bei 3 Patienten zeigte sich ein Ulcus duodeni, ein Patient hatte eine Ösophagitis III.-IV. Grades.

8 Patienten (2%) gaben eine positive Anamnese eines Ulcus duodeni an. Sämtliche dieser Patienten wiesen auch in der aktuell durchgeführten Gastroskopie pathologische Veränderungen auf: 5 boten vom makroskopischen Aspekt eine nichterosive Gastritis (Gruppe II) und 3 hatten schwergradige Befunde: 2 Patienten zeigten aktuell ein Ulcus ventriculi und ein Patient hatte ein Ulcus duodeni.

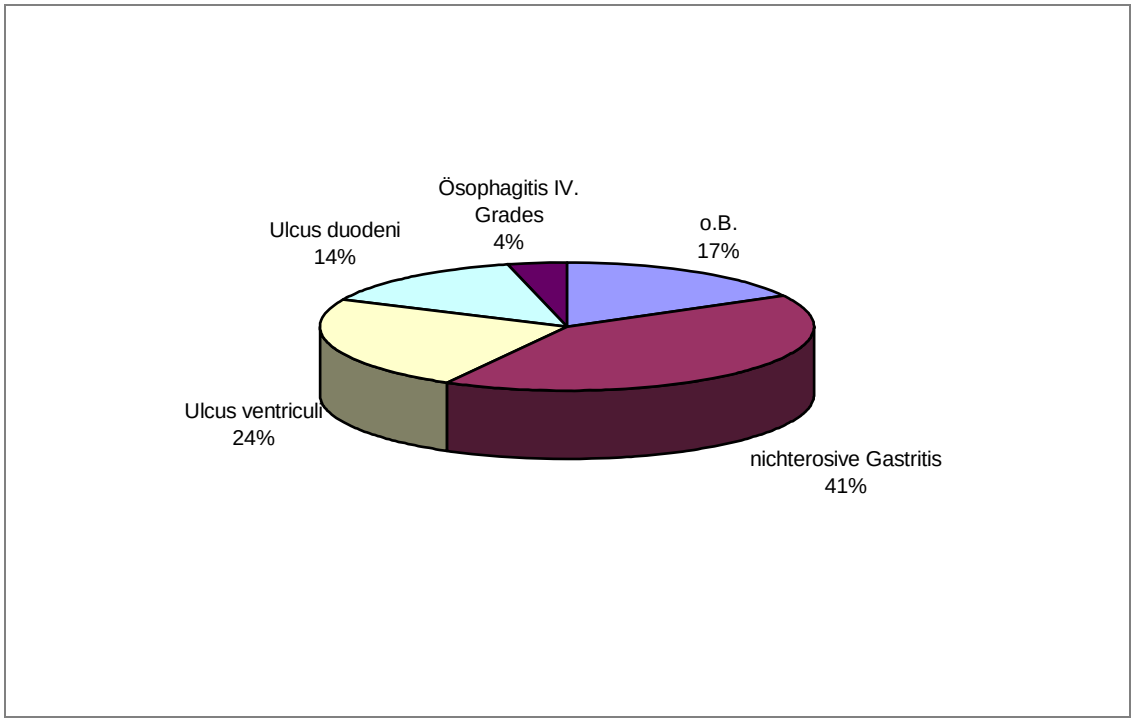


Abb. 7: Verteilung der aktuellen Befunde bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese

Die statistische Analyse ergab ein signifikant häufigeres Vorkommen von pathologischen Befunden bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese ($p < 0{,}005$).

3.3.4 Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS)

Ein großer Teil des Patientenguts nimmt Medikamente ein, die über den Prostaglandinstoffwechsel ulzerogen auf den oberen GI-Trakt wirken. Sie vermindern durch Hemmung der Cyclooxygenase die Bildung von Prostaglandin E2, welches eine protektive Funktion für die Magenschleimhaut hat.

In der vorliegenden Studie nahmen 150 Patienten regelmäßig ASS ein, dies entspricht 46% des Gesamtkollektivs. Auf die 3 Befundgruppen verteilt ergab sich folgendes Bild: Bei den Patienten, welche endoskopisch Normalbefunde boten, nahmen 16/112 (14%) ASS ein. In der Gruppe II wiesen 92/158 Patienten (58%) eine ASS-Dauertherapie auf. In der Gruppe III gaben 42/59 Patienten (71%) eine regelmäßige ASS-Einnahme an.

Die Varianzanalyse ergab – wie schon die prozentuale Analyse erwarten lässt – eine hochsignifikante Häufung der ASS-Einnahme bei Patienten mit pathologischen und schwergradigen pathologischen Befunden ($p<0,001$).

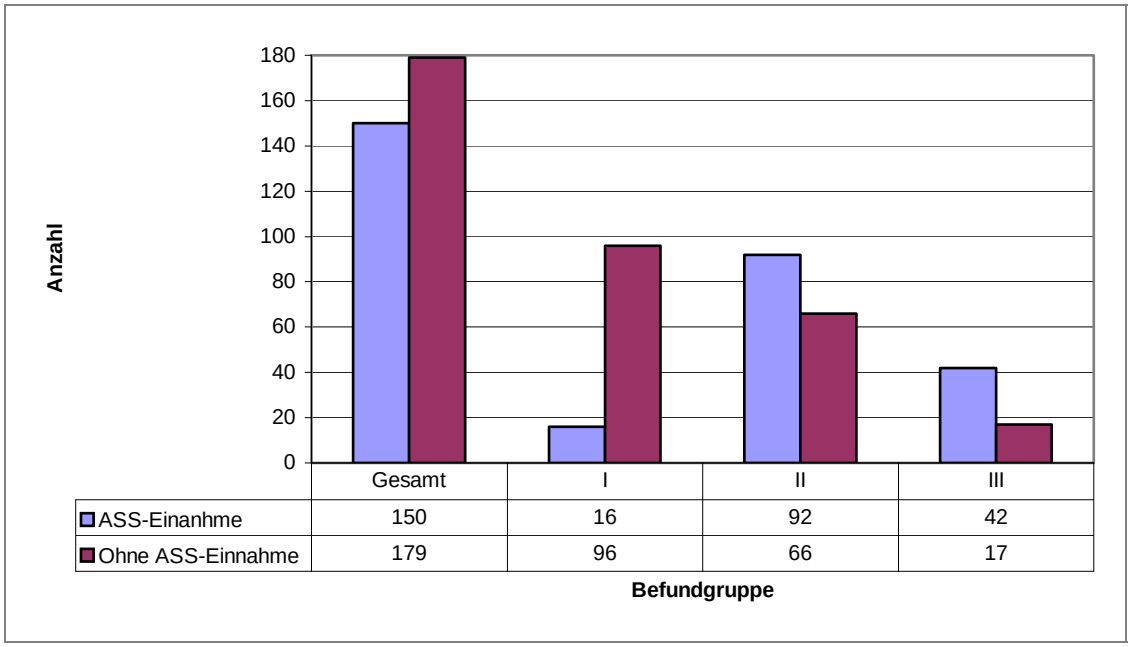


Abb. 8: Verteilung endoskopischer Befunde in Abhängigkeit von der ASS-Einnahme

Die Befunde der ÖGD im Einzelnen mit und ohne ASS-Einnahme sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Befund	**mit ASS**	**in %**	**ohne ASS**	**in %**
Normalbefund	16	5	115	35
Nichterosive Gastritis/ Duodenitis	54	16	38	12
Erosive Gastritis	26	08	08	02
Ösophagitis I.-II. Grades	05	02	04	01
Ösophagitis III-IV. Grades	02	1	03	1
Ulcus ventriculi	17	05	05	2
Ulcus ventriculi mit Blutung	01	0,3	01	0,3
Ulcus duodeni	07	02	0	0
Hämorrhagische Gastritis	15	05	06	2

Tab. 3: Befunde der ÖGD in Abhängigkeit von der ASS-Einnahme

3.3.5 Glucocorticoidtherapie

27 von den 329 Patienten (8%) nahmen dauerhaft orale oder inhalative Glucocorticoide ein. Von diesen wiesen 6 (22%) endoskopisch einen Normalbefund auf, 12 (44%) hatten leichtgradige Veränderungen und 9 Patienten (34%) wiesen schwergradige Befunde auf.

Das Vorkommen der Patienten unter regelmäßiger Glucocorticoid-Medikation war in keiner der drei Befundgruppen signifikant gehäuft (p=0,075), wenn auch tendenziell eine Verschiebung hin zu den beiden Gruppen mit pathologischen Befunden deutlich wurde.

3.3.6 Nikotinkonsum

Von den 329 untersuchten Patienten gaben 106 (32%) einen regelmäßigen Nikotinkonsum an. In Gruppe I waren 36 Raucher (32%) und 76 Nichtraucher (68%). Gruppe II wies 53 Raucher (34%) und 105 Nichtraucher (66%) auf. In Gruppe III gaben 17 Patienten (29%) einen regelmäßigen Nikotinkonsum an und 42 (71%) waren Nichtraucher.

In der deskriptiven Analyse sieht man einen tendenziell geringeren Nikotinkonsum in der Gruppe der Patienten mit schwergradigen pathologischen Befunden. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

3.3.6 Alkoholkonsum

127/329 Patienten (39%) gaben einen regelmäßigen Alkoholkonsum an. Von ihnen erwiesen sich 17 (13%) als Alkoholiker. Auch hier ergab die Prüfung auf signifikante Unterschiede keine auffällige Häufung der Alkoholkonsumenten oder der Alkoholiker in einer der drei Gruppen.

3.3.7 Zur oralen Antikoagulation führende Diagnosen

Die häufigste Ursache, aufgrund welcher eine orale Antikoagulation indiziert wurde, war die Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, die bei 125/329 Patienten (38%) vorlag. 106 Patienten (32%) wiesen eine tiefe Beinvenenthrombose auf, bei 61 Patienten (19%) lag eine Lungenarterienembolie vor. 20 Patienten (6%) hatten als Grund für die geplante orale Antikoagulation einen intracardialen Thrombus und 8 Patienten (2%) wiesen aortale Thromben oder Plaques auf, die eine Therapie mit Marcumar erforderlich machten. Die übrigen 9 Patienten (3%) hatten sonstige Erkrankungen (Leriche-Syndrom, Rezidiv-Apoplex, Z.n. Bypass-Operation bei pAVK).

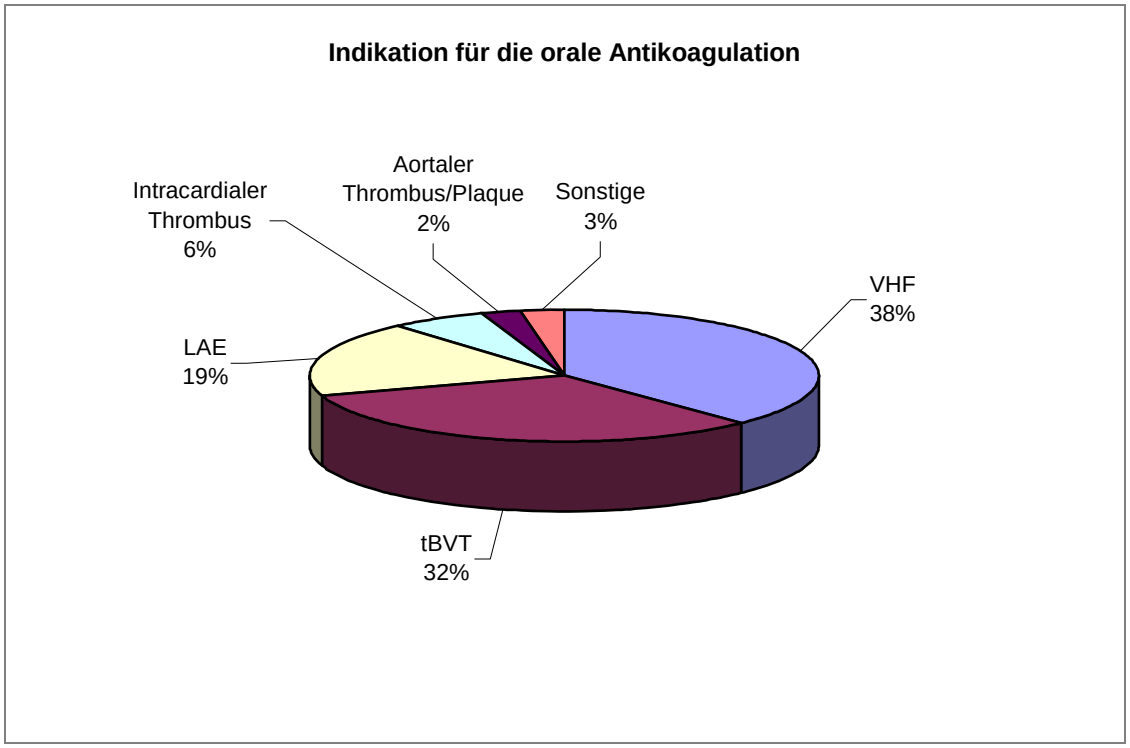


Abb. 9: Verteilung der zur oralen Antikoagulation führenden Diagnosen

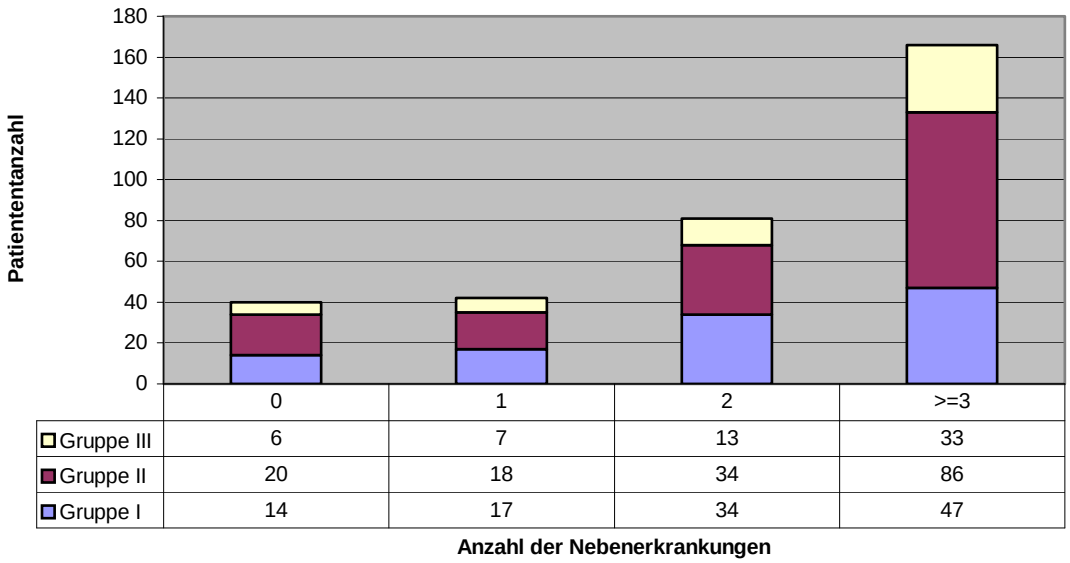
Die statistische Analyse ergab kein signifikant häufigeres Vorkommen von pathologischen Befunden in einer der o.g. Indikationsgruppen.

3.3.8 Weitere Erkrankungen

Es wurde untersucht, welche Nebendiagnosen die Patienten aufwiesen und ob eine oder mehrere dieser Begleiterkrankungen mit einer signifikanten Häufung von pathologischen ÖGD-Befunden einhergingen.

3.3.8.1 Anzahl der Nebenerkrankungen

Zunächst einmal wurde analysiert, ob allein die Anzahl der Nebenerkrankungen der Patienten mit einem erhöhten Vorkommen an pathologischen Befunden in Verbindung stand. Der Großteil des Patientenkollektivs zeichnete sich durch mehrere Erkrankungen aus. Von den 329 untersuchten Patienten hatten nur 40 (12%) keine Nebenerkrankung. Über die Hälfte der Patienten wies sich durch 3 oder mehr Nebenerkrankungen aus.



	0	1	2	>=3
Gruppe III	6	7	13	33
Gruppe II	20	18	34	86
Gruppe I	14	17	34	47

Abb. 10: Anzahl der Nebendiagnosen und Verteilung auf die Gruppen

Die weitere Analyse ergab keine Korrelation zwischen der Anzahl der Nebenerkrankungen und der Schwere der endoskopischen Befunde.

3.3.8.2 Art der Nebenerkrankungen

In der Folge wurde der Frage nachgegangen, ob bei den Gruppen mit pathologischen Befunden bestimmte Erkrankungen gehäuft vorkamen. Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die erfassten Nebenerkrankungen und deren Verteilung auf die einzelnen Befundgruppen.

Nebenerkrankung	Gesamt	in %	I	in %	II	in %	III	in %
Diabetes mellitus I/II	45	14	14	4	18	6	13	4
Z.n. Apoplex	42	13	18	6	19	6	5	2
Z.n. Myokardinfarkt	23	7	5	2	10	3	8	2
Arterieller Hypertonus	184	56	63	19	89	27	32	10
Anämie	8	2	2	1	4	1	2	1
Lebererkrankung	5	2	1	0,3	4	1	0	0
Z.n. maligner Erkrankung	16	5	7	2	7	2	2	1

Tab. 4: Verteilung der Nebenerkrankungen auf die verschiedenen Gruppen

3.3.8.2.1 Diabetes mellitus Typ I oder II

Insgesamt wiesen 45 Patienten (14%) einen Diabetes mellitus Typ I oder II auf. 14 Patienten boten endoskopisch Normalbefunde, 18 zeigten mittelgradige Läsionen und bei 13 Patienten wurden schwergradige endoskopische Befunde im oberen GI-Trakt diagnostiziert. Es zeigte sich keine signifikante Häufung in einer der drei Gruppen.

3.3.8.2.2 Anamnese eines apoplektischen Insultes

Im untersuchten Kollektiv hatten in der Vergangenheit 42 Patienten (13%) einen apoplektischen Insult auf der Basis einer Ischämie erlitten. Wir sahen eine relativ gleichmäßige Verteilung der Patienten in den drei Befundgruppen, mit 18 Patienten in Gruppe I, 19 Patienten in Gruppe II und 5 Patienten in III. Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

3.3.8.2.3 Anamnese eines Myokardinfarktes

23 Patienten (7%) gaben anamnestisch einen akuten oder subakuten Myokardinfarkt an. Die Analyse ergab eine tendenzielle Häufung der Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt in der Gruppe der schwergradigen endoskopischen Befunde mit 8 Patienten in dieser Gruppe; 10 in Gruppe II und 5 Patienten in der Normalgruppe. Diese Häufung war statistisch nicht signifikant (p=0,07).

3.3.8.2.4 Arterieller Hypertonus

Der arterielle Hypertonus ist eine weit verbreitete Erkrankung in der Bevölkerung. Diese Tatsache spiegelte sich im vorliegenden Patientenkollektiv wieder. 184 Patienten (56%) gaben das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus an. Von diesen boten 63 Patienten endoskopisch Normalbefunde, in den beiden Gruppen der pathologischen Befunde waren es 89 Patienten der Gruppe II und 32 der Gruppe III . Hier ergab sich statistisch eine gleichmäßige Verteilung der Patienten mit arteriellem Hypertonus (p=0,96).

3.3.8.2.5 Anämie

Diese Erkrankung lag bei 8 Patienten (2%) vor. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen einer Anämie in den drei Befundgruppen.

3.3.8.2.6 Lebererkrankungen

Auch hier lagen keine signifikanten Unterschiede, bei insgesamt seltenem Vorkommen von Lebererkrankungen im vorliegenden Untersuchungsgut, vor (n= 5).

3.3.8.2.7 Anamnese einer malignen Erkrankung

Patienten mit einer bösartigen Erkrankung in der Vergangenheit wiesen kein signifikant häufiges Auftreten von pathologischen endoskopischen Befunden. Insgesamt wiesen 17 Patienten (5%) eine positive Anamnese eines Malignoms auf.

3.4 Initiierung der Marcumartherapie

In Gruppe I wurde bei 100/112 Patienten (89%) im Anschluss an die ÖGD eine orale Antikoagulation initiiert. Die Gründe für den Verzicht auf eine Marcumartherapie bei den übrigen 12 Patienten waren in 5 Fällen eine Non-Compliance und in 7 Fällen ein spontanes Umspringen von Absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus, welches eine orale Antikoagulation entbehrlich machte.

In Gruppe II wurde von den hier insgesamt 158 vertretenen Patienten bei 141 eine Marcumartherapie begonnen (89%). Bei 118 Patienten wurde unter medikamentöser Magenschutztherapie sofort eine orale Antikoagulation initiiert. 23 Patienten erhielten Marcumar mit einer zeitlichen Verzögerung und nachdem endoskopisch eine deutliche Besserung oder völlige Normalisierung der initial erhobenen Befunde festgestellt worden war. Bei 17 Patienten wurde auf eine orale Antikoagulation verzichtet. Die Gründe im Einzelnen waren folgende: Es fanden sich 8 Patienten mit fehlender Compliance und 2 Patienten mit spontanem Umspringen von Absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus; 1 Patient bekam unter Marcumartherapie eine Retinalblutung, bei 2 weiteren Patienten kam es zu einer massiven Darmblutung, 4 Patienten wurden mit dem Verdacht auf eine bösartige Erkrankung des Urogenitaltraktes in die Abteilung für Gynäkologie bzw. Urologie verlegt.

In der Gruppe der schwergradigen Befunde erhielt kein Patient eine sofortige orale Antikoagulation. Bei 38 (64%) wurde diese – nach endoskopischer Kontrolle – mit mehrtägiger zeitlicher Verzögerung begonnen, bei 21 (36%) verzichtete man gänzlich auf eine orale Antikoagulation: in 13 Fällen kam es zu keiner ausreichenden Besserung des endoskopischen Befundes, 6 Patienten waren non-compliant, 1 Patient entwickelte noch vor oraler Antikoagulation eine Makrohämaturie, welche die o.g. Therapie obsolet

machte. Bei 1 Patient kam es zu einem Sturz mit Hämatomentwicklung, so dass die begonnene Therapie limitiert wurde.

Insgesamt wurde bei 15% des Gesamtkollektivs (n=50) auf eine orale Antikoagulation verzichtet. Die folgende Abbildung gibt eine Übersicht über die Gründe für den Verzicht auf eine Marcumarisierung. Es ist zu bemerken, dass bei über ein Viertel dieser Patienten bzw. 4% des Gesamtkollektivs aufgrund der Schwere des ÖGD-Befundes keine orale Antikoagulation erfolgte.

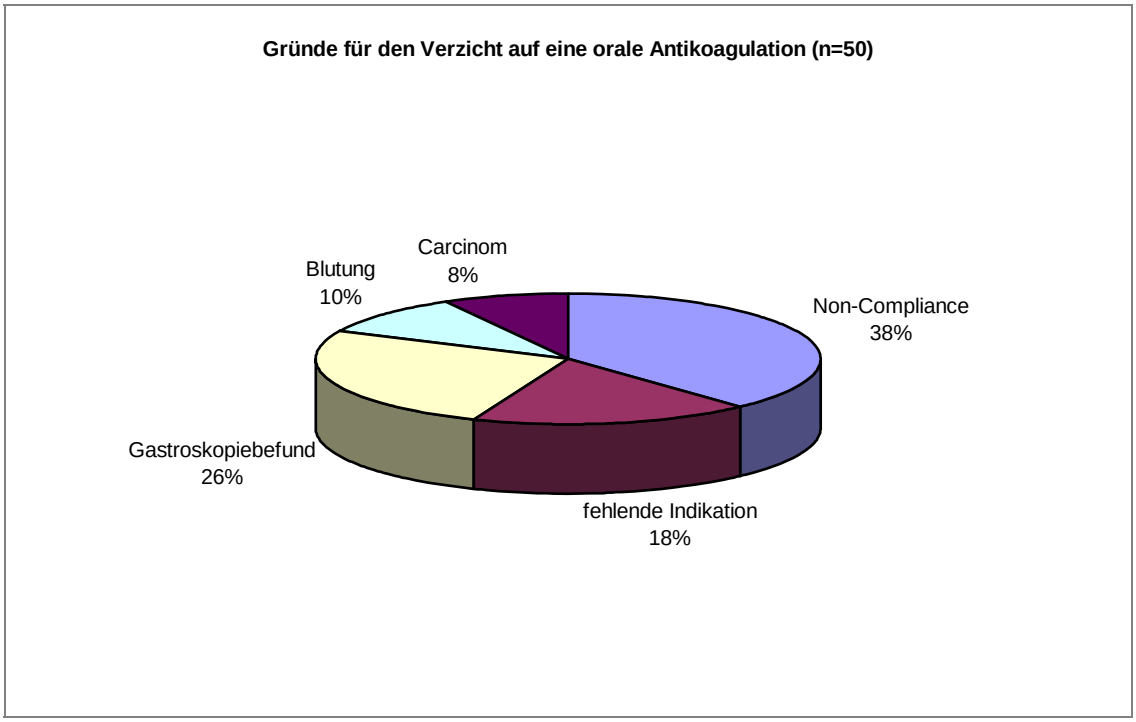


Abb. 11: Verteilung der Ursachen für den Verzicht auf orale Antikoagulation

3.5 Erneute Stationäre Aufnahme im Verlauf

In der vorliegenden Studie kam es während der Beobachtungsdauer in 33 Fällen (10%) zu einer erneuten stationären Aufnahme. Bei 14 Patienten (4%) war die Ursache eine Komplikation der Marcumartherapie: 5 Patienten wiesen Hämoptysen auf, 3 hatten ein Weichteilhämatom, 1 Patient hatte eine intrabdominelle Blutung, 5 Patienten zeigten eine akute GI-Blutung. Die statistische Analyse ergab, dass signifikant mehr Patienten aus Gruppe II und III wegen Komplikationen der Marcumartherapie erneut stationär aufgenommen wurden (p=0,005); es waren 2 Patienten aus Gruppe I, 5 Patienten aus Gruppe II und 7 Patienten aus Gruppe III.

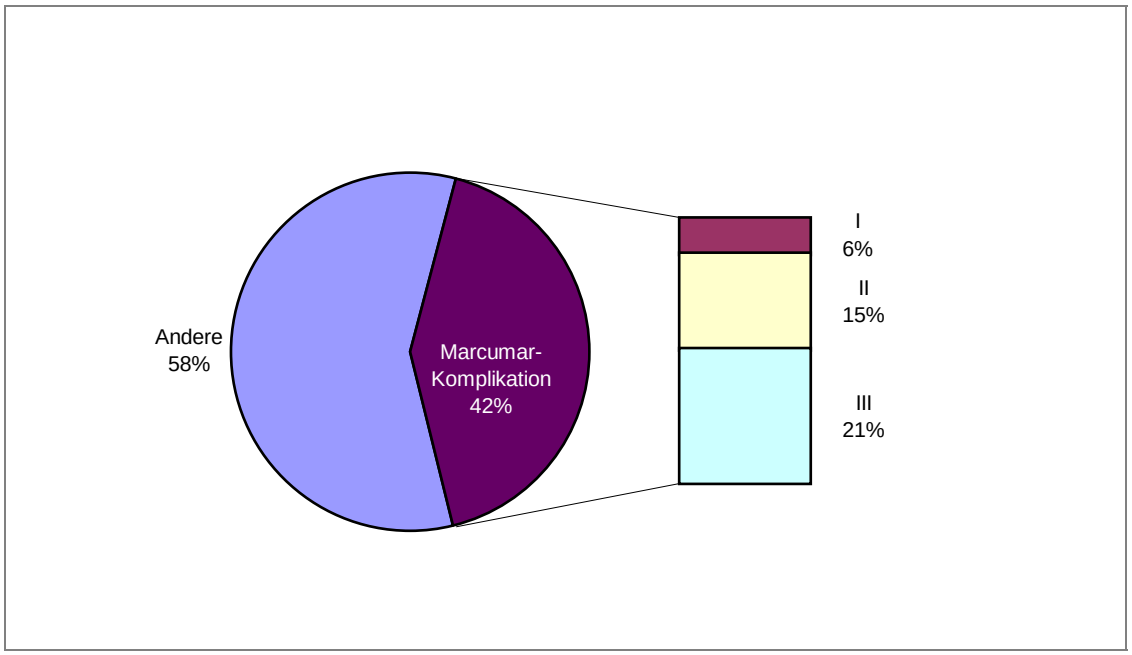


Abb. 12: Gründe für erneute stationäre Aufnahme und Verteilung auf die einzelnen Befundgruppen

Es wurden insgesamt 5 Patienten (1,5%) aufgrund einer Marcumarkomplikation im oberen GI-Trakt stationär aufgenommen: 1 Patient aus Gruppe I, 2 Patienten aus Gruppe II, die in der Eingangsuntersuchung das Bild einer erosiven Gastritis bzw. einer Ösophagitis I.-II. Grades geboten hatten sowie 2 Patienten aus Gruppe III, beide hatten in der Eingangsuntersuchung ein Ulcus duodeni gehabt. Bei allen 5 Patienten zeigte sich aktuell endoskopisch eine akute GI-Blutung bei zugrundeliegendem Ulcus ventriculi.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 329 Patienten des Bethesda Allgemeinen Krankenhauses Bergedorf aus den Jahren 1998 bis 2003 untersucht. Die Arbeit umfasste alle Patienten, bei denen in diesem Zeitraum eine orale Antikoagulation initiiert werden sollte. Überprüft wurde die Notwendigkeit und Aussagefähigkeit der ÖGD vor Beginn einer oralen Antikoagulation.

Das Lebensalter der 329 Patienten, die sich der Untersuchung unterzogen, lag zwischen 22 und 91 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre. Am häufigsten war die Altersklasse der 60- bis 80-Jährigen vertreten. Eine deutliche Minderheit bildeten mit 2% die Patienten unter 30 Jahren.

Die ÖGD unter oraler Antikoagulation wird von einigen Autoren befürwortet, da man bei einem nicht unbeträchtlichen Teil relevante peptische Läsionen entdeckt [16, 51, 59, 82, 91]. Im vorliegenden Krankengut wiesen 34% einen Normalbefund auf, 48% zeigten makroskopisch leicht- bis mittelgradige peptische Läsionen. 18% der Patienten zeichneten sich durch schwergradige endoskopische Befunde aus.

4.1 Bedeutung der leicht- bis mittelgradigen endoskopischen Befunde

Das Bild einer leicht- bis mittelgradigen Gastritis boten 33% der Patienten (n=110), wobei 24% eine nichterosive Gastritis und 9% eine erosive Gastritis aufwiesen. Eine Duodenitis lag bei 4% vor, eine Ösophagitis I.-II. Grades wurde bei 3% diagnostiziert, eine Hiatushernie lag bei 6% aller Patienten vor. Bezüglich dieser leicht- bis mittelgradigen Befunde decken sich die vorliegenden Ergebnisse weitgehend mit denen anderer Autoren. So wiesen vergleichbare Studien, in denen eine ÖGD bei anderer Grunderkrankung durchgeführt wurde, einen Anteil von 32-56% an Normalbefunden auf, Gastritiden wurden in 21-45% diagnostiziert, die Duodenitis machte einen Anteil von 4-11% aus. Die Ösophagitis wurde in diesen Arbeiten mit 6-11% etwas häufiger diagnostiziert als in der vorliegenden Studie, wobei dort nicht zwischen leicht- und schwergradigen Befunden getrennt wurde. Nimmt man den Anteil aller Ösophagitiden aus der vorliegenden Studie, also auch die Ösophagitis III.-IV. Grades und den Barrett-Ösophagus, so ergeben sich mit 6% hier ähnliche Ergebnisse. Auch der Anteil der diagnostizierten Hernien ist mit 7-14% vergleichbar mit der vorliegenden Studie. Die

erhobenen Werte stimmen also sehr gut mit denen in der vorhandenen Literatur überein [4, 23, 54, 72, 93].

4.2 Bedeutung der schwergradigen endoskopischen Befunde

Bei den Befunden der ÖGD sind diejenigen von großer Bedeutung, die eine klinische Relevanz in Form von potentiellen Blutungsquellen oder maligner Entartung haben. Potentielle Blutungsquellen stellen das Ulcus duodeni dar mit 36% der Blutungen, das Ulcus ventriculi mit 24%, die erosive Gastritis mit 6% und das Magenkarzinom mit 2% [67]. Alle anderen Ursachen sind eher selten. Aus diesem Grunde werden die oben erwähnten Befunde im Folgenden ausführlich diskutiert.

Die Ulkuskrankheit ist eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen. Etwa jeder 10. erwachsene Bürger erkrankt im Laufe seines Lebens an einem gastroduodenalen Ulkus [38]. In den USA sind jährlich 4,5 Mio. Menschen von peptischen Läsionen oder gastroduodenalen Ulzera betroffen [104]. In Westeuropa beträgt die Prävalenz für das Ulcus ventriculi 0,2-0,3%. Die jährliche Inzidenz liegt bei 40-50 Erkrankungen pro 100000 Einwohnern. Das Magengeschwür tritt bei Männern und Frauen gleichermaßen häufig auf. Das Alter der Patienten liegt meist bei 60 Jahren und darüber [25]. Das Duodenalulkus ist mit einer Prävalenz von 1,4% etwa 5-mal häufiger als das Magenulkus. Die jährliche Inzidenz des Ulcus duodeni liegt bei 130-150 Erkrankungen pro 100000 Einwohnern. Die größte Inzidenz wird zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr beobachtet. Bei Trägern der Blutgruppe 0 sowie Patienten, welche die Blutgruppenantigene A und B nicht in den Speichel oder Magensaft sezernieren („non-secretors“), ist das Erkrankungsrisiko um ca. 50% erhöht [38].

Schwergradige endoskopische Befunde machten in dem untersuchten Kollektiv 18% aus (59 Patienten). Die Prävalenz des peptischen Ulkus betrug hierbei 9%, wobei 7% ein Ulcus ventriculi boten und 2% ein Ulcus duodeni. Die Verteilung Magen- zu Duodenalulkus liegt bei ca. 3:1. Dies widerspricht der in der Literatur angegebenen Verteilung der Ulzera von 1:5 [38]. Vergleicht man das Verhältnis zwischen den Geschlechtern, so ergibt sich eine Verteilung von 1:1 für das Ulcus ventriculi und ein Verhältnis von ca. 2:1 (männlich: weiblich) für das Ulcus duodeni, was mit den Zahlen aus der Literatur übereinstimmt [38].

Vergleichbare Studien zeigten ein deutlich geringeres Vorkommen an Ulzera des oberen GI-Traktes als in der vorliegenden Studie. Akdamar et al. [1] führten an 355 symptomlosen freiwilligen Probanden eine ÖGD durch und fanden bei 4 Prozent der Teilnehmer ein Ulkus. Johnsen et al. [52] fanden in einer symptomfreien Gruppe von 310 Personen ebenfalls in 4% ein Ulkusleiden. Ihamäki et al. [50] führten endoskopische Untersuchungen bei Familienmitgliedern von Karzinompatienten und 359 Kontrollpersonen durch. In der Kontrollgruppe lag die Prävalenz von Ulzera bei 1,7 Prozent. Brooks et al. [12] bestimmten die Prävalenz der Ulzera beim Hypertonus auf 4%, bei Frakturen auf 2% und bei der chronisch ulzerativen Colitis auf 4%. Diese Zahlen zeigen, dass im vorliegenden Patientenkollektiv das Vorkommen einer Ulkuskrankheit um ein Vielfaches erhöht ist als im Vergleich zur Normalbevölkerung oder zu Patienten mit Erkrankungen, die den oberen GI-Trakt nicht betreffen.

Die Gesamtheit aller makroskopisch als Gastritiden imponierenden Befunde machte in der vorliegenden Studie 39% aller Befunde aus. Es wurde zwischen leicht- bis mittelgradigen und schwergradigen Befunden unterschieden: die nichterosive und erosive Gastritis wurde der Gruppe II zugeordnet; die erosiv-hämorrhagische Gastritis gehörte der Gruppe III an. Andere Autoren haben bei den Gastritiden nicht zwischen Befunden leichter und höhergradiger Ausprägung unterschieden. Um einen besseren Vergleich mit diesen Studien erheben zu können, wurden die Gastritiden aus beiden Gruppen zusammengefasst, so dass der o.g. Gesamtanteil von 39% erklärbar wird. Andere Autoren, die eine ÖGD bei unterschiedlichen Grunderkrankungen durchgeführt haben, bestimmten die Prävalenz für die Gastritis bei 10-15% der Fälle [90, 101, 103]. Ähnliche Zahlen ergaben die Studien mit freiwilligen Gesunden [1, 11]. Hieraus wird ersichtlich, dass in der vorliegenden Studie eine Erhöhung der Prävalenz auf über das Zwei- bis Dreifache für die Gastritiden vorliegt.

Das Magenkarzinom soll aufgrund seiner besonderen Bedeutung sowohl für GI-Blutungen als auch für Änderung des therapeutischen Procedere hier gesondert erwähnt werden. Die jährliche Inzidenz gastrointestinaler Karzinome ist starken geographischen Schwankungen unterworfen. Japan ist das Land mit der weitaus häufigsten Inzidenz an Magenkarzinomen. Die USA rangieren am unteren Ende der Skala. In der Normalbevölkerung der Bundesrepublik liegt die Inzidenz bei 20/100000 [30]. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei einem Patienten ein maligner Befund nachgewiesen, und zwar ein Carcinoma in Situ des Magens. Mit einem Anteil von 0,3%

des Gesamtkollektivs ist die Inzidenz in der vorliegenden Studie im Vergleich zur Normalbevölkerung zwar erhöht; aufgrund der kleinen Fallzahl lässt sich hier aber keine allgemein gültige Aussage treffen.

4.3 Abschließende Bedeutung aller Befunde

Die Inzidenz aller pathologischen Endoskopiebefunde schwankt in der Literatur zwischen 10% und 47% [6, 18, 54, 60, 93] und ist im Vergleich zu den Befunden in der Normalbevölkerung nicht signifikant erhöht, wie die Studien von Akdamar et al. [1], Johnson et al. [52] und Brignolli [11] zeigten. Akdamar et al. [1] ermittelten beispielsweise aus einem Kollektiv von 355 asymptomatischen Patienten, die sich freiwillig einer Endoskopie unterzogen, einen Anteil von 38% an pathologischen Befunden. Brignolli et al. [11] eruierten bei 172 freiwilligen Probanden in 7,1% der Fälle relevante peptische Läsionen und in 10,3% Erosionen bzw. Gastritiden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen mit einem Anteil von insgesamt 66% an pathologischen Befunden weitaus höhere Zahlen vor, als in der Normalbevölkerung, insbesondere an schwergradigen peptischen Läsionen. Die Gründe für diese hohen Zahlen mögen zum Teil in den häufig diagnostizierten leicht- bis mittelgradigen entzündlichen Veränderungen des GI-Traktes liegen, deren Diagnose stark untersucherabhängig ist. Die Ergebnisse lassen sich jedoch nicht allein durch Schwankungen in der Beurteilung der Untersucher erklären, zumal besonders die unter Gruppe III zusammengefassten Befunde (Ulzera, Blutungen) weitgehend eindeutig sind und kaum einen subjektiven Interpretationsraum zulassen.

Die Behandlung von Patienten mit antikoagulatorisch wirksamen Substanzen findet in der Medizin weite Verbreitung. Die Gerinnungshemmung ist hierbei pathogenetisches Prinzip und erwünschte Wirkung einer effektiven Antikoagulation zur Prophylaxe oder Therapie von Thromboembolien. Jede antikoagulatorische Therapie birgt somit gleichzeitig ein Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen. GI-Blutungen stellen die häufigsten Blutungsursachen dar. In der Literatur wird die Höhe aller Blutungskomplikationen zwischen 7% und 21% angegeben [73, 92]. Der Anteil der Blutungen im oberen GI-Trakt beträgt zwischen 3% und 12% [3, 22, 60, 73, 82, 91, 104].

Viele Autoren haben sich mit der Frage beschäftigt, welche Faktoren das Risiko einer Blutungskomplikation unter Antikoagulantientherapie erhöhen können, wie beispielsweise das Alter der Patienten, das Geschlecht, die Dauer der Therapie, Komorbidität u.a. Bislang gibt es in der Literatur jedoch kaum Daten darüber, ob neben verschiedenen Risikofaktoren für eine Blutungskomplikation aus dem oberen GI-Trakt auch präexistente peptische Läsionen für die beobachtete Häufigkeit von Blutungen unter Therapie mit oralen Antikoagulantien verantwortlich zu machen sind. Es sind meist Studien durchgeführt worden, in denen erst nachdem eine GI-Blutung aufgetreten war eine investigative Gastroskopie durchgeführt wurde: Landefeld et al. [58] zeigten in einer Studie auf, dass bei 130 Patienten mit einer GI-Blutung unter oraler Antikoagulation in 38% der Fälle präexistente pathologische Befunde ursächlich waren: in 27 Fällen (21%) waren pathologische Befunde anamnestisch bekannt und wurden aktuell endoskopisch bestätigt; bei 22 Patienten (17%) wurden bislang unbekannte, aber mutmaßlich präexistente Läsionen wie Ulcera ventriculi, duodeni oder ösophagei festgestellt. In einer späteren Studie zeigten Landefeld et al. [60] auf, dass ein Drittel der Fälle mit GI-Blutungen relevante peptische Läsionen aufwiesen, die bis zum Zeitpunkt der Blutung nicht erfasst worden waren. Rubin et al. [91] wiesen bei einem Kollektiv von 34 Patienten mit einer akuten GI-Blutung unter Antikoagulantien bei 65% einen pathologischen Befund nach. Dieses Ergebnis deckt sich mit den vorliegenden Zahlen, wobei der Anteil an Ulzera mit 24% deutlich höher war als in der vorliegenden Studie. Andere Autoren zeigten einen Anteil von bis zu 83% an pathologischen Läsionen auf, wobei es sich bei 30-50% um Ulzera handelte [16, 98, 110].

Der hohe Anteil von 66% an pathologischen Läsionen in der vorliegenden Studie ist demnach weitgehend konform zu den oben zitierten Arbeiten; dabei besteht der hauptsächliche und ausschlaggebende Unterschied dieser Studie darin, dass die ÖGD nicht erst aufgrund einer GI-Blutung bei oraler Antikoagulation durchgeführt wurde, sondern vor Initiierung einer solchen. Demnach könnte das in anderen Arbeiten häufig beobachtete Auftreten von Blutungen aus dem oberen GI-Trakt unter oraler Antikoagulation im Vorliegen bislang unbekannter peptischer Läsionen erklärbar sein, was die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie nahe legen, und weitere Autoren mutmaßen [7, 58, 59, 60]. Ein denkbarer Pathomechanismus wäre eine Konvertierung mukosaler Läsionen in schwergradige Läsionen unter Therapie mit oralen Antikoagulantien, die in der Folge in einer GI-Blutung münden. Eine ähnliche

Hypothese stellten auch Shorr et al. [96] in ihrer Arbeit auf: Sie untersuchten die Inzidenz der Ulzera bei Patienten ohne medikamentöse Therapie im Vergleich zu Marcumarpatienten; Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass das Risiko für die Entwicklung eines Ulkus unter Marcumar im Vergleich zur Normalgruppe um das Dreifache erhöht war. Allein schon dieses Ergebnis stellt ein Plädoyer für die Durchführung einer Gastroskopie vor oraler Antikoagulation dar.

4.4 Bedeutung einzelner Risikofaktoren für pathologische endoskopische Befunde

Im zweiten Teil der vorliegenden Studie wurde der Frage nachgegangen, ob der hohe Anteil an pathologischen Veränderungen des oberen GI-Traktes in dem untersuchten Patientenkollektiv durch besondere Umstände, etwaige Nebenerkrankungen oder Risikofaktoren erklärbar ist, die zu einem besonderen Risikoprofil konstruiert werden können.

4.4.1 Alter

Die Analyse bezüglich des Alters der Patienten zeigte, dass die Patienten in den beiden Gruppen der pathologischen Befunde signifikant älter waren als in der Gruppe der Normalbefunde: das Durchschnittsalter sowohl in Gruppe II als auch in Gruppe III betrug 67 Jahre; in der Gruppe der Normalbefunde lag es bei 63 Jahren. Des Weiteren sah man in den Gruppen II und III eine deutliche Verschiebung der Altersgruppen hin zu den über 80-Jährigen. Insgesamt waren 75% aller Patienten mit pathologischen Befunden über 61 Jahre alt, dagegen waren nur 3% 40 Jahre und jünger.

Die Frage, ob es sich beim Faktor Alter um einen unabhängigen Risikofaktor für eine GI-Blutung unter oraler Antikoagulation handelt, wird in der Literatur derzeit kontrovers diskutiert. Allerdings haben die meisten aktuelleren Studien bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko für eine GI-Blutung festgestellt. So bestätigten Kuijer et al. [55] in einer Untersuchung, in der sie einen Blutungsrisiko-Index konstruierten und in dem das Alter als potentieller unabhängiger Risikofaktor enthalten war, dass Patienten über 60 Jahre ein um das Dreifache erhöhte Risiko für eine Blutungskomplikation aufwiesen. Pengo et al. [83] untersuchten die Inzidenz von Blutungskomplikationen in Abhängigkeit vom Alter und anderen Risikofaktoren. Es zeigte sich, dass Patienten über 75 Jahre häufiger Blutungskomplikationen aufwiesen als jüngere Patienten. Beyth et al. [7, 8] zeigten wiederholt auf, dass über 65-jährige

Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Blutung unter oraler Antikoagulation tragen. Zahlreiche weitere Studien sind ebenfalls zu dem Ergebnis gekommen, dass das Alter als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Blutungen unter Therapie mit oralen Antikoagulantien zu gelten hat. [15, 22, 37, 48, 53, 59-61, 67, 82, 85, 97]. Es ist allerdings noch nicht bekannt, welcher Mechanismus bei Patienten höheren Alters zu einer erhöhten Blutungsrate führt.

Es sind lediglich zwei Studien bekannt, die keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Blutungsfrequenz haben feststellen können [28, 108].

4.4.2 Geschlecht

Die vorliegende Arbeit ergab keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Schwere der endoskopischen Befunde. Dieses wird in zahlreichen Studien bestätigt [7, 22, 37, 39, 55, 61, 73, 85, 109]. Lediglich die Arbeit von Fihn et al. [28] hat beim weiblichen Geschlecht ein um das 1,9-fache erhöhte Blutungsrisiko festgestellt.

4.4.3 Helicobacter pylori

Das Bakterium Helicobacter pylori wurde erstmalig im Jahre 1893 von Bizzozero beschrieben [9]. 1983 wurde es zufällig von Warren und Marshall [107] wiederentdeckt; seitdem hat es die Sicht der Pathogenese der Ulkuskrankheit, der non-ulcer Dyspepsie und des Magenlymphoms stark beeinflusst. Es ist unter anderem für das Ulcus duodeni und für die häufigste Form der chronischen Gastritis, der Gastritis Typ B, verantwortlich. Der Keim bildet zahlreiche Enzyme und andere Substanzen, die sowohl für die Zellschädigung als auch für das Angehen der Infektion von Bedeutung sind. Ein weiterer Angriffspunkt des Bakteriums ist die Störung der Homöostase gastraler Hormone und der Säuresekretion. Nach heutigen Erkenntnissen findet die Übertragung des Keimes fäko-oral oder oro-oral statt [70, 71, 80]. In den westlichen Ländern beträgt die Infektionsrate ca. 5-10% der 10- bis 20-Jährigen, jedes Jahrzehnt infizieren sich weitere 10% [32, 81].

In dem vorliegenden Patientengut wurde in 56% der Fälle ein HUT durchgeführt. Der insgesamt niedrige Anteil der untersuchten Patienten ist dadurch erklärbar, dass bei einem Großteil aufgrund der zugrundliegenden Diagnose zum Zeitpunkt der Untersuchung eine „high-dose“-Heparinisierung durchgeführt wurde, die eine

Probeentnahme obsolet machte. In 33% der untersuchten Fälle wurde der Keim Helicobacter pylori nachgewiesen. Es fand sich eine tendenzielle Häufung an positiven Befunden in den beiden Gruppen der pathologischen Befunde, die jedoch nicht signifikant war. In der Gruppe III der Patienten mit schwergradigen Befunden waren insgesamt 39% Helicobacter pylori positiv. Betrachtet man in dieser Gruppe nur die Patienten mit einem Ulkusnachweis, so ergeben sich 62% positive Nachweise von Helicobacter pylori, wobei 69% der Patienten mit einem Ulcus ventriculi H.p.-positiv und 43% der Patienten mit einem Ulcus duodeni H.p.-positiv waren. In der Literatur werden für das Ulcus duodeni Werte von über 90% angegeben [56, 102]. Auch was das Ulcus ventriculi betrifft, nennen andere Autoren mit bis zu 90% weitaus höhere Zahlen [56, 62]. Ein ähnliches Bild ergab sich auch bei den Patienten mit Gastritiden: In der Gruppe der mittelgradigen Befunde hatten insgesamt 34% einen positiven HUT; Patienten mit einer Gastritis waren in 24% H.p.-positiv. Die vorliegenden Daten decken sich mit der Arbeit von Behnert [5] und Quiros et al. [89], die insgesamt 31% bzw. 34% Infizierte in ihrem Kollektiv hatten.

Aus diesen Zahlen kann man ersehen, dass im vorliegenden Patientengut die erhöhte Prävalenz der pathologischen Befunde nicht mit einer erhöhten Durchseuchungsrate mit Helicobacter pylori einhergeht und hierdurch zu erklären wäre.

4.4.4 Gastrointestinale Vorerkrankungen

Im untersuchten Kollektiv wiesen Patienten mit einer positiven Ulkusanamnese in der aktuell durchgeführten ÖGD signifikant häufiger pathologische Befunde auf. Von den insgesamt 29 Patienten, die angegeben hatten, in der Vergangenheit an einem Ulcus ventriculi oder duodeni gelitten zu haben, hatten aktuell 83% erneut pathologische Befunde.

Eine positive Ulkusanamnese wird in der Literatur als Risikofaktor für eine GI-Blutung unter oraler Antikoagulation gesehen. White et al. [108] untersuchten in einer Studie das Management und die Prognose von lebensgefährdenden GI-Blutungen unter Warfarin. Es zeigte sich, dass 44% der Patienten mit einer GI-Blutung eine positive Ulkusanamnese hatten. Auch in der Studie von Schuber et al. [94] ist eine positive Ulkusanamnese für die Entstehung weiterer Ulzera von Bedeutung. Zu diesem Ergebnis kommen auch weitere Autoren [4, 84]. Andere Studien haben diesen Umstand jedoch nicht bestätigt: In diesen erwies sich eine positive Anamnese einer stattgehabten GI-

Blutung als Risikofaktor auf, nicht jedoch eine positive Ulkusanamnese allein [7, 66, 108, 109].

4.4.5 Nicht-steroidale Antirheumatika

Von den Faktoren, die das Risiko einer Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation beeinflussen, spielen Medikamenteninteraktionen eine besondere Rolle. Viele Medikamente verändern den Metabolismus oraler Antikoagulantien oder deren Proteinbindung und können somit theoretisch das Risiko einer Blutungskomplikation erhöhen [3, 33, 42, 95]. Hierbei sind die NSAR von besonderem Interesse, da sie vielfach eingesetzt werden und das Risiko eines peptischen Ulkus sowie einer GI-Blutung substanziell erhöhen [34, 98, 112, 113]. NSAR inhibieren die Synthese cytoprotektiver Prostaglandine im Magen [13]. Des Weiteren wird vermutet, dass sie die Wirkung oraler Antikoagulantien über eine Änderung der Proteinbindung [106] oder über eine Hemmung des Metabolismus durch hepatische Enzyme [13, 95] potenzieren.

NSAR gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. In den USA nehmen über 30 Millionen Menschen täglich ASS ein. Die Folgeerkrankungen des NSAR-Konsums sind deutlich: in 60-70% der Patienten finden sich Läsionen im Magen [78, 79]. Die Prävalenz von Ulcera ventriculi bei Patienten unter NSAR-Therapie wird auf 12-30% geschätzt und liegt damit deutlich über der Prävalenz von etwa 0,3% in der Normalbevölkerung. Beim Ulcus duodeni ist die geschätzte Prävalenz mit 2-19% ebenfalls wesentlich höher im Vergleich zu 1,4% der Normalbevölkerung [25, 38, 43]. Die Rate der GI-Blutungen unter NSAR-Therapie beträgt ca. 1-2% pro Behandlungsjahr [104].

In dem untersuchten Kollektiv nahmen 46% aller Patienten ASS ein, wobei die Einnahme in den Gruppen der pathologischen Befunde hochsignifikant erhöht war: während Patienten mit endoskopischem Normalbefund in 14% ASS einnahmen, betrug die Rate in der Gruppe mit mittelgradigen Läsionen 58%. In der Gruppe der schwergradigen Läsionen nahmen 71% der Patienten regelmäßig ASS ein. Betrachtet man in der Gruppe III nur die Patienten mit einem Ulcus ventriculi oder duodeni, so ergibt sich ein Anteil von 83% an Patienten, die unter Dauertherapie mit ASS standen. Man kann demzufolge die Einnahme von ASS für die erhöhte Prävalenz mittel- und schwergradiger pathologischer Befunde, vor allem Ulcera ventriculi et duodeni, in der

vorliegenden Untersuchung mitverantwortlich machen. Somit wird bestätigt, dass der regelmäßige Konsum von ASS als Risikofaktor für die Entstehung von schwergradigen Befunden im GI-Trakt zu gelten hat und in der Folge mitverantwortlich für Blutungen unter oraler Antikoagulation gemacht werden kann.

Weitere Autoren, die den Zusammenhang zwischen einer Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation und der gleichzeitigen Einnahme von NSAR untersucht haben, sind zu dem selben Ergebnis gekommen. So hat eine große randomisierte Studie das Auftreten von Blutungen unter Kombinationstherapie mit Marcumar und ASS im Vergleich zur Monotherapie mit ASS untersucht. Es zeigte sich, dass die jährliche Blutungsrate in der Gruppe der Patienten mit ASS und Marcumar 1,7% betrug im Vergleich zu 0,7% in der Gruppe mit Monotherapie [19]. In einer weiteren Studie aus Dänemark war die Blutungsrate aus dem oberen GI-Trakt bei Patienten unter NSAR-Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 3,6fache erhöht. Bei Patienten unter NSAR-Therapie und zusätzlicher oraler Antikoagulation war das Blutungsrisiko aus dem oberen GI-Trakt sogar um das 11fache erhöht [76]. Ähnliche Zahlen bot die Studie von Shorr et al. [96]. Weitere Autoren sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen, so dass in der Literatur weitgehend Einigkeit darüber besteht, dass die Einnahme von NSAR als Risikofaktor für eine GI-Blutung unter Marcumartherapie zu betrachten ist [3, 10, 22, 31, 35, 37, 60, 64, 65, 75, 97, 108].

4.4.6 Glucocorticoidtherapie

Ein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Glucocorticoiden und dem Auftreten von peptischen Geschwüren wird zwar allgemein vermutet; die Frage allerdings, ob Glucocorticoide tatsächlich neue Geschwüre entstehen lassen oder ob subklinische Läsionen lediglich reaktiviert werden, ist umstritten [2, 104]. Neuerdings wird ein Zusammenhang zwischen einer Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten von Ulzera wieder gänzlich in Frage gestellt. Mehrere Studien ergaben keinen Hinweis auf ein gehäuftes Vorkommen von Ulzera unter Glucocorticoidtherapie [17, 77]. Sicher ist, dass Glucocorticoide bestehende Ulzera verschlimmern. Als Ursachen werden die antiproliferative Wirkung, ein verminderter Schleimhautschutz durch Hemmung der Prostaglandinsynthese sowie eine gesteigerte Magensäureproduktion diskutiert [36].

In der vorliegenden Studie wurde kein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Glucocorticoiden und der Ausprägung der endoskopischen Befunde gesehen, so dass

man diese Therapie nicht für die erhöhte Prävalenz der pathologischen Befunde verantwortlich machen kann. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die Arbeit von McMahan et al. [73].

4.4.7 Nikotinkonsum

Es gilt als wissenschaftlich erwiesen, dass Nikotin zu den ulzerogenen Genussmitteln gehört. Es konnte eine dosisabhängige Korrelation zwischen der Inhalation von Tabakrauch und dem Auftreten von Magen- und Darmgeschwüren nachgewiesen werden. Raucher hatten eine um 100% höhere Inzidenz als Nichtraucher, und die Heilung der Ulzera verlief verzögert. Nikotin wirkt vasokonstriktorisch, die resultierende Ischämie durch Störung der Mikrozirkulation und eine verminderte Bikarbonatsekretion begünstigen die Ulkusentstehung [34].

In der vorliegenden Studie gaben 32% aller Patienten einen regelmäßigen Nikotinkonsum an. Die weitere Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit Normalbefunden und den Patienten mit pathologischen Befunden, so dass in der vorliegenden Arbeit der Faktor Rauchen nicht als Risikofaktor für das Auftreten von pathologischen Befunden zu werten ist.

Gullov et al. [39] untersuchten in ihrer Arbeit das Blutungsrisiko von Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, die unter oraler Antikoagulation, unter Therapie mit ASS oder unter Kombinationstherapie mit beiden Substanzen standen. In keiner der drei Gruppen erwies sich ein Nikotinkonsum als zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten von Blutungen. Interessant zu erwähnen ist die Studie von Meade et al. [74], bei der kleinere Blutungen häufiger bei Nichtrauchern als bei Rauchern vorkamen. Eine Erklärung für den scheinbar protektiven Effekt des Nikotinkonsums liegt möglicherweise in der Erhöhung des Fibrinogenspiegels im Blut, die bei Rauchern beobachtet wird.

4.4.8 Alkoholkonsum

Weder der regelmäßige moderate Konsum von Alkohol noch der Alkoholabusus kamen in der vorliegenden Arbeit signifikant häufiger in einer der drei Gruppen vor, so dass kein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Schwere der endoskopischen Befunde zu erheben ist.

In der gesichteten Literatur wird dieser Faktor derzeit kontrovers diskutiert. Fihn et al. [29] haben in ihrer Studie, die sich mit dem Auftreten von Komplikationen unter langanhaltender Therapie mit oralen Antikoagulantien beschäftigt hat, nachgewiesen, dass keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Blutungen und einem Alkoholabusus besteht. Auch weitere Autoren, welche diesen Faktor untersucht haben, sind zu diesem Ergebnis gekommen [58, 84]. Hingegen kamen die Untersuchungen von McMahan et al. [73] sowie White et al. [109] zu einem gegenteiligen Ergebnis: hier galt Alkoholismus als ein unabhängiger Risikofaktor für eine GI-Blutung während einer Therapie mit oralen Antikoagulantien.

4.4.9 Zur oralen Antikoagulation führende Diagnosen

Mit 38% wies der Großteil des untersuchten Kollektivs eine Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern als Indikation für die geplante orale Antikoagulation auf. 32% hatten eine tiefe Beinvenenthrombose als zugrunde liegende Erkrankung und bei 19% lag eine Lungenarterienembolie vor. Die vorliegende Untersuchung hat ergeben, dass die jeweilige Haupterkrankung der Patienten in keinen Zusammenhang mit der Schwere der Befunde im oberen GI-Trakt zu bringen ist. Die zugrunde liegende Erkrankung, aufgrund welcher eine orale Antikoagulation vorgenommen werden soll, ist somit nicht als Risikofaktor für eine Blutungskomplikation, insbesondere aus dem oberen GI-Trakt, zu werten. Zu diesem Ergebnis kommt auch die Arbeit von Winter [111].

In einigen Studien, zeigten sich Blutungskomplikationen besonders häufig bei Patienten, die eine cerebrovaskuläre Insuffizienz oder tiefe Beinvenenthrombose als die Marcumarisierung begründende Erkrankung hatten [24, 45, 46]. Obwohl seinerzeit die zugrunde liegende Erkrankung und zusätzliche Nebenerkrankungen für das häufige Auftreten von Blutungskomplikationen verantwortlich gemacht wurden, ist man sich inzwischen einig, dass nicht die Grunderkrankung selbst, sondern die hohe Intensität der oralen Antikoagulation ursächlich sind. In den oben erwähnten Studien war eine „high-

dose“-Marcumarisierung durchgeführt worden. In Studien, die eine weniger intensive Antikoagulation angestrebt haben, wurden weitaus weniger Blutungskomplikationen beobachtet [21, 39, 47, 67, 83, 86, 92].

Die Frage, ob die Anzahl der Nebenerkrankungen in Zusammenhang mit etwaigen Blutungskomplikationen steht, ist noch nicht ausreichend untersucht worden. Uns liegt lediglich eine Studie vor, die sich mit dieser Hypothese befasst hat und zu dem Ergebnis gekommen ist, dass bei Vorliegen von drei oder mehr Nebenerkrankungen das Risiko für eine Blutungskomplikation erhöht ist [28]. In der vorliegenden Studie zeigte sich in Widerspruch zu der o.g. Studie keine Korrelation zwischen der Anzahl der Nebenerkrankungen und der Schwere der endoskopisch erhobenen Befunde.

Bezüglich der Art der Nebenerkrankungen sind wir zu dem Ergebnis gekommen, dass diese nicht in Zusammenhang mit der Schwere der endoskopischen Befunde zu bringen sind. Ein bestimmte Nebenerkrankung als Risikofaktor für das Auftreten von Läsionen im oberen GI-Trakt ist in dieser Studie nicht ableitbar. Es existieren viele Arbeiten, welche die Abhängigkeit von Blutungskomplikationen im oberen GI-Trakt von der Art der Nebenerkrankungen untersucht haben. Diese kommen zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen. Während in einigen Arbeiten beispielsweise eine positive Anamnese eines stattgehabten Schlaganfalls als Risikofaktor für eine Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation gewertet wird [22, 85], wird dieser Umstand von anderen Autoren negiert [26, 27, 28, 39, 58]. Ähnliches gilt für den Diabetes mellitus Typ I und II: In einer kleineren Studie aus dem Jahre 1998 wurde der Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor für eine Blutungskomplikation gesehen [7]. Dieser Umstand konnte in einer weiteren Arbeit jedoch nicht bestätigt werden [39]. Das gleichzeitige Vorliegen einer malignen Erkrankung galt in einigen Studien als signifikanter Prädiktor für Blutungskomplikationen [48, 55, 82, 109]. In der Arbeit von Prandoni et al. [88] wurde die Ausprägung der malignen Erkrankung als Risikofaktor für eine Blutungskomplikation identifiziert. Hingegen konnte die Studie von McMahan et al. [73] nicht bestätigen, dass eine maligne Erkrankung prädisponierend für eine Blutung ist.

Die übrigen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Risikofaktoren werden ebenfalls kontrovers diskutiert, so dass man keine abschließend gültige Aussage treffen kann. Auffällig ist, dass es sich bei den Studien, die einen oder mehrere der o.g. Erkrankungen

als Risikofaktoren detektiert zu haben schienen, meist um ältere Studien handelt [24, 56, 58, 69], während neuere Studien zu einem gegenteiligen Ergebnis kommen [65, 73]. Dieser Umstand lässt sich ebenfalls dadurch erklären, dass die älteren Arbeiten während der „Ära“ durchgeführt worden sind, als bei verschiedenen Erkrankungen stärker oder über einen längeren Zeitraum antikoaguliert wurde als heute, wie z.B. beim chronischen Vorhofflimmern oder der tiefen Beinvenenthrombose. Es existieren viele Studien, die aufweisen, dass die Höhe des INR und auch die Therapiedauer mit oralen Antikoagulantien mit der Häufigkeit des Auftretens von Blutungskomplikationen einhergehen [27, 28, 60, 61, 66, 67, 82, 85, 97].

4.5 Komplikationen unter Therapie mit oralen Antikoagulantien

Von den 329 untersuchten Patienten wurden insgesamt 85% im Anschluss an die Gastroskopie oral antikoaguliert. Bei 4% der Patienten wurde aufgrund der Schwere des endoskopischen Befundes bzw. aufgrund einer ungenügenden Regredienz in der Kontroll-ÖGD auf eine orale Antikoagulation verzichtet.

Während des Beobachtungszeitraumes wurden 4% aller Patienten aufgrund von Blutungskomplikationen der Marcumartherapie erneut stationär aufgenommen. 1,5% der Patienten hatten eine Blutung im oberen GI-Trakt. In der Literatur werden weitaus höhere Zahlen beschrieben. Die Gesamtheit aller Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation liegt zwischen 7% und 21% [73, 92], ältere Studien beschrieben gar Komplikationsraten von bis zu 30% [63]. Die Höhe der gastrointestinalen Blutungen beträgt bis zu 12% [22, 42, 60, 73, 82, 91, 105].

Die in der vorliegenden Studie erhobenen Zahlen lassen sich dadurch erklären, dass durch die prätherapeutische Durchführung einer ÖGD, Patienten herausgefiltert wurden, die ein Risiko für eine GI-Blutung im Sinne eines pathologischen Befundes aufwiesen. So ist es nicht verwunderlich, dass hier ein deutlich geringerer Anteil an Blutungskomplikationen aufgezeigt haben. Hier wird der Sinn einer ÖGD vor oraler Antikoagulation besonders deutlich.

4.6 Abschließende Bewertung

Anhand der vorliegenden Analyse kommt man zum Schluss, dass eine ÖGD vor Beginn einer oralen Antikoagulation selektiv eingesetzt werden sollte. Sie ist sinnvoll und notwendig bei einem Patientenkollektiv, das sich durch bestimmte Risikofaktoren auszeichnet. Erforderlich ist die ÖGD bei Patienten höheren Alters. 75% der Patienten mit pathologischen Befunden waren 60 Jahre und älter. Fast die Hälfte der Personen lag in der Altersklasse der über 70-Jährigen.

Einen weiteren Risikofaktor stellt eine positive Ulkusanamnese dar. Mehr als 80% der Patienten mit endoskopisch gesicherten pathologischen Befunden hatte bereits in der Vergangenheit ein Ulkusleiden.

Bezüglich der Einnahme von ASS konnte ebenfalls ein deutlicher Zusammenhang mit dem Auftreten von pathologischen Befunden nachgewiesen werden, so dass eine regelmäßige ASS-Einnahme ebenfalls als Risikofaktor zu werten ist.

Bei jüngeren Patienten ohne Ulkusanamnese und ohne Dauertherapie mit NSAR scheint eine ÖGD vor oraler Antikoagulation nicht gerechtfertigt zu sein.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen einer Analyse, die den Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2003 umfasste, wurde die Bedeutung einer ÖGD vor Beginn einer Therapie mit oralen Antikoagulantien untersucht. 329 Patienten, die in diesem Zeitraum stationär aufgenommen worden waren, wurden vor Beginn einer Therapie mit Phenprocoumon einer ÖGD zugeführt und hinsichtlich ihrer endoskopischen Befunde und etwaiger Risikofaktoren, die die erhobenen Befunde erklären können, analysiert.

Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt, 54% waren männlichen und 46% waren weiblichen Geschlechts. In der ÖGD wurden folgende Befunde erhoben: In 34% der Fälle wurden normale Schleimhautverhältnisse vorgefunden. Bei 33% wurde ein makroskopischer Befund wie bei einer Gastritis gesehen. 18% wiesen schwergradige pathologische Befunde auf: in 9% aller Fälle lag ein Ulcus ventriculi oder duodeni vor. 6% aller Patienten boten das Bild einer schweren erosiv-hämorrhagischen Gastritis. Bei einem Patienten wurde ein Carcinoma in Situ des Magens diagnostiziert. Die Prävalenz der schwergradigen Befunde, vor allem der Ulcera ventriculi et duodeni, ist im Vergleich zur Normalbevölkerung und anderen hospitalisierten Patienten deutlich erhöht.

Anhand der weiteren Analyse konnte gezeigt werden, dass sich die Patienten mit pathologischen endoskopischen Befunden durch folgende Merkmale auszeichnen und als Risikogruppe eingegrenzt werden können. Diese sind: ein höheres Lebensalter, eine Therapie mit Acetylsalicylsäure sowie eine positive Ulkusanamnese

Die vorliegende Untersuchung verdeutlicht, dass die ÖGD eine sinnvolle Screeningmethode ist, um Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko unter Antikoagulation mit Phenprocoumon zu identifizieren. Erstmals zeigt diese Studie, das eine generelle Empfehlung einer ÖGD vor oraler Antikoagulation nicht unbedingt bei allen Patienten erforderlich ist, sondern auf die o.g. Risikopatienten beschränkt werden kann. Ein hohes Alter spricht nicht gegen die Durchführung einer ÖGD, da die Häufigkeit der Komplikationen einer ÖGD weitaus geringer ist als die einer oberen gastrointestinalen Blutung unter oraler Antikoagulation aufgrund eines bislang nicht bekannten pathologischen Befundes.

6 Literaturverzeichnis

1 Akdamar K, Ertan A, Agrawal NW, McMahon FG, Ryan J (1986) Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. Gastrointest-Endosc 32: 78-80

2 Ammon H (2001) Hormone der Nebenschilddrüse und Antagonisten. In Ammon H (Hrsg.) Endokrines System, Stoffwechsel und Vitamine. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (Arzneimittelneben- und –wechselwirkungen, 4. Auflage, S. 1104)

3 Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E (2004) The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126: 204S-233S

4 Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A (2003) Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in Warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 Inhibitors. Arch Intern Med 165: 189-192

5 Behnert E (1997) Wert der routinemäßigen Gastroskopie vor elektiver Cholecystektomie. Med. Dissertation. Freie Universität Berlin

6 Bernersen B, Johnson R, Bostad L, Straume B, Sommer AI, Burhol PG (1992) Is helicobacter pylori the cause of dyspepsia?. Br Med J 304: 1276-1279

7 Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS (1998) Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 105: 91-99

8 Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS (2000) A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. Ann Intern Med 133(9): 687-695

9 Bizzozero G (1893) Über die schlauchförmigen Drüsen des Magenkanals und die Beziehung ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch-Mikr-Anat 42: 82-152

10 Blackshear JL, Baker VS, Holland A (1996) Fecal hemoglobin excretion in elderly patients with atrial fibrillation: combined aspirin and low-dose warfarin vs. conventional warfarin therapy. Arch Intern Med 156: 658-660

11 Brignoli R, Merki H, Miazza B, Beglinger C (1994) Endoskopische Befunde bei freiwilligen und dyspeptischen Patienten. Schweiz Med Wochenschr 124: 1240-1247

12 Brooks FP, Sandweiss DJ, Long JF (1963) Relationship between peptic ulcer and coronary occlusion. Am J Med Sci 245: 277-282

13 Brooks PM, Day RO (1991) Nonsteroidal antiinflammatory drugs: differences and similarities. N Engl J Med 324: 1716-1725

14 Cannegieter, SC, Rosendaal FR, Wintzen AR(1995) Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 333: 11-17

15 Chenhsu RT, Chiang SC (2000) Long-term treatment with warfarin in Chinese population. Ann Pharmacother 334: 1395-1401

16 Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR (1994) Acute gastrointestinal hemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. Gut 35: 464-466

17 Conn HO, Poynard T (1994) Corticosteroids and peptic ulcer. Metaanalysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med 236: 619-632

18 Coon WW, Willis PW III., (1974) Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. Arch Intern Med 133: 386-392

19 Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators (1997) Randomized double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Lancet 350: 389-396

20 Dahl T, Abildgaard U, Sandset PM (1995) Long-term anticoagulant therapy in cerebrovascular disease: does bleeding outweigh the benefit? J Intern Med 237: 323-329

21 Das SK, Cohen AT, Edmondson RA (1996) Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomised trial. World J Surg 20: 521-527

22 Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP (1996) Gastrointestinal hemorrhage after acute stroke. Stroke 27(3): 421-424

23 Dresing K, Stock W (1990) Die potentielle Ulkusblutung. Ein weiterer Risikofaktor der arteriellen Verschlusserkrankung? Angio 12: 27-34

24 Enger E, Boyesen S (1965) Long-term anticoagulant therapy in patients with cerebral infarction. Acta Med Scand 178 S: 7-55

25 Ernst H, Hahn EG (1996) Peptisches Ulkus und Erosionen im Magen, In Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.) Magen und Duodenum. Thieme, Stuttgart New York (Klinische Gastroenterologie in 2 Bänden, 3., vollständig neu bearbeitete Auflage, Bd 1, S 730-740)

26 European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group (1993) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 342: 1255-1262

27 European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group (1995) Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation an recent cerebral ischaemia. N Engl J Med 333: 5-10

28 Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White R (1993) Risk factors for complications of chronic anticoagulation. Annals of internal Medicine 118: 511-520

29 Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH (1996) The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. Annals of Internal Medicine 124(11): 970-979

30 Fink U, Sendler A (2004) Magenkarzinom. In Hiddemann W, Huber H, Bartram C (Hrsg) Tumoren des Magen-Darm-Trakts. Springer, Berlin Heidelberg New York (Die Onkologie, Teil 2: Spezieller Teil, S 837-866)

31 Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P (2002) Department of veterans affairs cooperative studies program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP-study. Circulation 105(5): 557-563

32 Fraser AG, Ali MR, McCullough S, Yeates NJ, Haystead A (1996) Diagnostic tests for Helicobacter pylori- can they help select patients for endoscopy? N-Z-Med-J 109: 95-98

33 Freedman MD (1992) Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. J Clin Pharmacol 32: 196-209

34 Friedman GD, Siegelaub AB, Seltzer CC (1974) Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. N Engl J Med 290: 469-473

35 Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C (1991) Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 115: 787-796

36 Gaertner R, Haen E (2001) Pharmakotherapie mit Hormonen. In Forth W, Henschler D, Rummel W, Foerstermann U, Starke K (Hrsg.) Endokrinopharmakologie. Urban &Fischer, München Jena (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. völlig überarbeitete Auflage, S 704-720)

37 Gallus AS, Baker RI, Chong BH, Ockelford PA, Street AM (2000) Consensus Guidelines for warfarin therapy. MJA 172: 600-605

38 Gossner L, Hahn EG (1996) Peptisches Ulkus und Erosionen im Duodenum. In Hahn EG, Riemann JF (Hrsg) Magen und Duodenum. Thieme, Stuttgart New York (Klinische Gastroenterologie in 2 Bänden, 3., vollständig neu bearbeitete Auflage, Bd 1, S 741-755)

39 Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P (1999) Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation (the AFASAK 2 Study). Arch Intern Med 159: 1322-1328

40 Hirsh J, Fuster MD (1994) Guide to anticoagulant therapy part 2: Oral anticoagulants. Circulation 89(3): 1469-1480

41 Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L Bussey H (1995) Oral Anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 108 (S): 231-246

42 Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J (2001) Oral Anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 119: 8S-21S

43 Hollander D (1994) Gastrointestinal complications of nonsteroidal-anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. Am-J-Med 96: 274-281

44 Hollowell J, Ruigómez A, Johansson S (2003) The incidence of bleeding complications associated with warfarin treatment in general practise in the United Kingdom. Br J Gen Pract 53: 312-320

45 Hull R, Delmore T, Genton E (1979) Warfarin sodium versus low dose heparin in the long term treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 301: 855-858

46 Hull R, Delmore T, Carter C (1982) Adjusted subcoutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis. N Engl J Med 306: 189-194

47 Hull R, Hirsh J, Jay R (1982) Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 307: 1676-1681

48 Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen A(1999) Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly: a systematic review. Drugs Aging 14: 303-312

49 Hyers TM, Hull RD, Weg JG (1989) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 95 (Suppl): 37S-51S

50 Ihamäki T, Varis K, Siurala M (1979) Morphological, functional and immunological state of the gastric mucosa in gastric carcinoma families. Scand-J-Gastroenterol 14: 801-814

51 Jaffin BW, Bliss CM, Lamont JT (1987) Significance of occult gastrointestinal bleeding during anticoagulation therapy. Am J Med 83:269-72

52 Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Forde OH, Bostad L, Burhol PG (1991) Prevalence of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia BMJ 302: 856-860

53 Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ (2003) Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 349: 631-639

54 Konermann M, Grotz J, Sorge-Hadicke B, Sanner B (1990) Häufigkeit pathologischer Veränderungen des oberen Gastrointestinaltraktes bei Patienten vor Herzoperationen. Klin. Wochenzeitschrift 68(21): 1059-1065

55 Kuijer PMM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR (1999) Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med 159: 457-460

56 Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Kohl H, Becker T, Stolte M, Borsch G (1996) Ulkusheilung durch Helicobacter pylori Eradikation: genügt eine Woche Therapie? Dtsch-Med-Wochenschr 121(1-2): 3-7

57 Landefeld CS, Flatley M, Weisberg M, Cook EF, Goldman L (1987) Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. Am J Med 82: 703-713

58 Landefeld CS, Goldman L (1989) Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med 87: 144-152

59 Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L (1989) Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. Am J med 87: 153-59

60 Landefeld CS, Beyth RJ (1993) Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. Am J med 95: 315-328

61 Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefoged K (1991) Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. Journal of Internal Medicine 229: 351-355

62 Lee A (1994) Future research in peptic ulcer disease. Scand-J-Gastroenterol-Suppl 205: 51-58

63 Levine MN, Raskob G, Hirsh J (1985) Risk of hemorrhage associated with long term anticoagulant therapy. Drugs 30: 444-460

64 Levine MN, Raskob G, Landefeld S (1998) Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. Chest 114: 5115-5235

65 Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C (2001) Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant treatment. Chest 119(1) :108-121)

66 Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S (2004) Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 126: 287-310

67 Longstreth GF (1995) Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population based study. Am-J-Gastroenterol 90: 206-210

68 Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W (1999) Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost 81: 26-31

69 Lundstrom T, Ryden L (1989) Hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. J Intern Med 225: 137-142

70 Mapstone NP, Lynch DAF, Lewis FAC (1993) Identification of helicobacter pylori DANN in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. J-Clin-Pathol 46:540-543

71 Mapstone NP, Lynch DAF, Lewis FAC (1993) PCR identification of helicobacter pylori DANN in faeces from gastritis patients. Lancet 341: 447

72 Martin J, Cano N, Costanzo J (1982) Prevention des complications gastro-duodenales de la chirurgie coronarienne. Nouv Presse Med 11: 2895-2898

73 McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Xiao Hua Z (1998) Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. J of General internal medicine 13(5): 311-316

74 Meade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Wilkes HC, Kelleher CC (1992) Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin ad low intensity oral anticoagulation. Thrombosis and Haemostasis 68(1) 1-6

75 Medical Research Council (1998) The Medical Research Council´s general practise research framework. Lancet 351: 233-241

76 Mellemkjaer B, Blot WJ, Sorensen HT (2002) Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population based cohort study in Denmark. Br J Clin Pharmacol 53: 173-181

77 Messer J, Reitman D, Sachs HS (1983) Association of adreno-corticosteroid therapy and peptic ulcer disease. N Engl J Med 309: 21-24

78 Mizokami Y, Tamura K, Fukuda Y, Yamamoto I, Shimoyama T (1994) Non-steroidal and anti-inflammatory drugs associated with gastroduodenal injury and helicobacter pylori. Eur-J-Gastroenterol-Hepatol 6(1): 109-112

79 Mohamed AF, Salena BJ, Hunt RH (1994) NSAID-induced gastroduodenal ulcers: Exploring the silent dilemma. J-Gastroenterol 29(7): 34-38

80 Nguyen AMH, Engstrand L, Genta RM (1993) Detection of helicobacter pylori in dental plaque by reverse transcription polymerase chain reaction. J-Clin-Microbiol 31: 783-787

81 Opferkuch W (1995) Die Epidemiologie des Helicobacter pylori. Bildgebung 62(1): 57-58

82 Palaretti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D `Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Gianluigi G, Berretini M, Musolesi S (1996) Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study ISCOAT. Lancet 348: 423-28

83 Pengo V, Legnani C, Noventa F on behalf of the ISCOAT Study Group (2001) Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. Thromb Haemost 85: 418-422

84 Petitti DB, Strom BL, Melmon KL (1986) Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. Am J Med 81: 255-259

85 Peverill RE (1999) Warfarin or aspirin: both or others? MJA 171: 321-326

86 Pini M, Aiello S, Manotti C (1994) Low molecular weight heparin versus warfarin: the prevention of recurrence after deep vein thrombosis. Thromb Haemost 72: 191-197

87 Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR (1991) Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 114(9): 735-740

88 Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A (2002) Reccurent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 100: 3484-3488

89 Quiros A, Quiros E, Gonzalez I, Bernal MC, Piedrola G, Maroto MC (1994) Helicobacter pylori seroepidemiology in risk groups. Eur-J-Epidemiol 10: 299-303

90 Rassek D, Osswald J, Stock W (1998) Die routinemäßige Gastroskopie vor Cholecystektomie. Chirurg 59: 335-337

91 Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB (2003) Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management and outcomes. Gastrointestinal Endoscopy 58, NO.3: 369-73

92 Saour J (1990) Trial of different intensities of anti-coagulation in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 322: 428-432

93 Schimanski K (1990) Aussagefähigkeit der routinemäßigen Ösophagogastroduodenoskopie und Abdomensonographie im Rahmen der präoperativen Diagnostik vor Eingriffen an den Gallenwegen. Med. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

94 Schuber TT, Bologna SD, Nensey Y, Schubert AB, Mascha EJ, Ma CK (1993) Ulcer risk factors: interactions between helicobacter pylori infection, nonsteroidal use and age. Am-J-Med 94: 413-418

95 Serlin MJ, Breckenridge AM (1983) Drug interactions with warfarin. Drugs 25: 610-620

96 Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR (1993) Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. Arch Intern Med 153:1665-1670

97 Stroke prevention in reversible ischaemia trial (SPIRIT) Study group (1997) A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 42:857-865

98 Tabibian N (1989) Acute gastrointestinal bleeding in anticoagulated patients: a prospective evaluation. Am J Gastroenterol 84(1): 10-12

99 Taha AS, Nakshabendi I, Lee FD, Sturrock RD, Russell RI (1993) Duodenal histology, ulceration, and Helicobacter pylori in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. GUT 34: 1162-1166

100 The stroke prevention in atrial fibrillation investigators (1996) Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 156: 409-416

101 Thybusch A, Schaube H, Schweizer E, Gollnick D, Grimm H (1996) Significant value and therapeutic implications of routine gastroscopy before cholecystectomy. J-Chir 133: 171-174

102 Tytgat GN (1995) Peptic ulcer and helicobacter pylori: eradication and relapse. Scand-J-Gastroenterol-Suppl. 210: 70-72

103 Ure BM, Spangenberg W, Lefering R, Dietrich A, Troidl H (1992) Routine-Gastroskopie vor laparoskopischer Cholecystektomie: Technologiebewertung bei 376 Patienten. Z-Gastroenterol 30: 529-533

104 Valle J, Chey WD, Scheiman JM (2003) Acid peptic disorders. In Yamada T (Hrsg.) Part Three: Gastrointestinal Diseases. Stomach. Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo (Textbook of Gastroenterology, Volume One, Fourth Edition, S 1321-1376)

105 Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E (1993) Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med 153: 1557-1562

106 Veerbeeck RK, Blackburn JL, Loewen GR (1983) Clinical pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacokinet 8: 297-331

107 Warren JR, Marshall B (1983) Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 83: 1273-1275

108 White RH, McKittrick T, Takakuwa J, Callahan C, McDonell M, Fihn S (1996) Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. Arch Intern Med 156: 1197-1201

109 White RH, Beyth R, Zhou H (1999) Major bleeding after hospitalisation for deep vein thrombosis. Am J Med 107: 414-424

110 Wilcox CM, Truss CD (1988) Gastrointestinal bleeding in patients receiving long-term anticoagulant therapy. Am J Med 84: 683-690

111 Winter R (1984) Antikoagulantientherapie mit Phenprocoumon unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen. Med. Dissertation, Ruhr-Universität Bochum

112 Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 340: 1888-1899

113 Younossi ZM, Strum WB, Schatz RA, Teirstein PS, Cloutier DA, Spinks TJ (1997) Effect of combined anticoagulation and low-dose aspirin treatment on upper gastrointestinal bleeding. Dig Dis and Sci 42: 79-82

7 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Tammo von Schrenck, Leiter der Abteilung für Innere Medizin und Intensivmedizin am Bethesda AK Bergedorf, für die Überlassung des Themas sowie die freundliche und engagierte Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Kay Petersen danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Korrektur bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. Evangelia Karagiannidou.

Danken möchte ich auch meinen Eltern für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann, ohne dessen Unterstützung und Zusprache diese Arbeit weder durchgeführt noch vollendet hätte werden können.

Ich widme diese Arbeit meinen Kindern Apostolos und Alexandros.

8 Lebenslauf

Name	Vassiliki Stamatis, geb. Gaintatzi
	*13.08.1971 in Hannover
Adresse	Appener Weg 3
	20251 Hamburg
Familienstand	Verheiratet, 2 Kinder
Staatsangehörigkeit	Griechisch, Deutsch
	Schulausbildung
08/1977-06/1983	Grundschule/ Orientierungsstufe in Hannover
08/1983-05/1990	Gymnasium in Hannover; Allgemeine Hochschulreife
	Hochschulausbildung
04/1991-11/1997	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
	Ärztliche Tätigkeit
01.01.1998-30.06.1999	Allg. Krankenhaus Bergedorf, ÄiP, Innere Medizin
01.07.1999-30.11.2000	Allg. Krankenhaus Bergedorf; Assistenzärztin, Innere Medizin
	Einsatz auf der interdisziplinären Intensivstation
01.12.2000-14.03.2001	Krankenhaus Itzehoe; Assistenzärztin Innere Medizin
15.03.2001-30.11.2001	Albertinenkrankenhaus; Assistenzärztin, Kardiologie
01.12.2001-14.05.2003	Bethesda AK Bergedorf, Assistenzärztin, Innere Medizin
05.2003- 03.2006	Elternzeit
seit 01.04.2006	Dr. med. J. Ebeling (niedergelassener Internist), Assistenzärztin Innere Medizin/ Pneumologie

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.