

3. Endoskopie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

SCHEPKE, M. und PÖTZSCH, B.* und UNKRIG, C.** und SAUERBRUCH, T.

*Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I, Allgemeine Innere Medizin,
*Institut für experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin und
**Medizinische Universitäts-Poliklinik, Bonn*

Bei allen endoskopischen Maßnahmen besteht das Risiko einer iatrogenen Blutung. Das Blutungsrisiko kann unterschiedlich definiert werden. Einerseits wird es bestimmt durch patientenabhängige Faktoren wie eine vermehrte Blutungsneigung durch angeborene, erworbenen oder medikamentös ausgelöste Störungen des Blutgerinnungssystems; andererseits hängt das Blutungsrisiko entscheidend von der Art der Maßnahme ab. Hier müssen rein diagnostische Endoskopien (einschließlich Biopsieentnahme) von therapeutischen Eingriffen unterschieden werden. Vor allem bei der endoskopischen Polypabtragung, der Papillotomie oder der endoskopischen Behandlung von Ösophagusvarizen kann es zu relevanten Blutungen kommen.

1. Globales Blutungsrisiko endoskopischer Maßnahmen

Bei rein diagnostischen Endoskopien ist das globale Blutungsrisiko ohne spezielle Betrachtung patientenabhängiger Risikofaktoren gering. In einer großen retrospektiven Untersuchung aus den siebziger Jahren wird das Blutungsrisiko bei rein diagnostischen Untersuchungen auf 0,03% für die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, auf 0,05% für die diagnostische ERCP und auf 0,1% für die Koloskopie beziffert ¹. Auch nach aktuelleren Literaturangaben erhöht die Biopsieentnahme das Blutungsrisiko nur unwesentlich auf etwa 0,05%; schwere Blutungskomplikationen nach Biopsie treten in etwa 0,01% der Fälle auf ². In einer retrospektiven Analyse wurde bei über 250.000 diagnostischen Ösophago-Gastro-Duodenoskopien sogar nur eine schwere Blutung nach Biopsieentnahme beobachtet ³.

Bei therapeutischen Maßnahmen nimmt die Zahl der Blutungskomplikationen demgegenüber deutlich zu: Bei der koloskopischen Polypektomie steigt das Blutungsrisiko verglichen mit der diagnostischen Koloskopie um den Faktor 8 bis 25 auf 0,6% bis 2,5% ³⁻⁶. Die endoskopische Papillotomie (EPT) hat eine Blutungs-Komplikationsrate von etwa 2 bis 6% ⁷⁻¹²; im Rahmen der endoskopischen Varizensklerosierung muss für die gesamte Sklerosierungsbehandlung pro Patienten ein Blutungsrisiko von etwa 9% veranschlagt werden ^{12,13}. Nach endoskopischer Ligaturbehandlung ist das Risiko einer therapieinduzierten Blutung deutlich geringer; es wird in der Größenordnung von 1 bis 2% angegeben ¹⁴.

2. Erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit normalem Gerinnungssystem

Auch bei Patienten mit normaler Blutgerinnung können lokale Faktoren zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen.

2.1 Diagnostische Eingriffe

Wiederholt wurde diskutiert, ob bei Patienten mit großen, stark blutungsgefährdeten Ösophagusvarizen durch die diagnostische Endoskopie eine Varizenblutung ausgelöst werden

kann. Begründet wird diese Befürchtung mit einer Druckerhöhung im portal-venösen System und in den portosystemischen Kollateralen – also auch in den Ösophagusvarizen – während des Hustens oder Würgens nach Einführung des Endoskopes. Diese Hypothese untermauernde Daten liegen allerdings nicht vor. Wahrscheinlich ist die Gefahr einer iatrogenen Varizenblutung bei diesen Patienten sehr gering, sie kann jedoch nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Die Patienten sollten dementsprechend aufgeklärt werden.

Bei der Biopsie bestimmter vaskulärer Läsionen wie z.B. dem Kaposi-Sarkom bei HIV-Patienten¹⁵ oder Angiodysplasien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist das Blutungsrisiko durch eine vaskulär bedingte primäre Hämostasestörung erhöht (s.u., 3.1.1), eine genaue Bezifferung des Risikos ist nach der Literatur jedoch nicht möglich.

2.2 Therapeutische Eingriffe

Polypektomie

Das Risiko einer Blutungskomplikation nach der endoskopischen Abtragung von Kolonpolypen wird erheblich durch die Polypengröße beeinflusst^{4, 5, 16}. Große Polypen haben häufig stärkere Versorgungsgefäße im Stiel. Auch mit dem Alter nimmt das Blutungsrisiko nach endoskopischer Polypektomie zu, möglicherweise aufgrund atherosklerotischer Gefäßveränderungen: In einer Arbeit wird die Zahl der Blutungskomplikationen nach endoskopischer Polypabtragung bei über 65-jährigen Patienten mit 3,6% angegeben¹⁷; altersunabhängig liegt das Blutungsrisiko dieses Eingriffes bei 0,6% bis 2,5% (s.o). Die Indikation zu einer endoskopischen Polypabtragung als Prophylaxe einer malignen Entartung sollte im hohen Lebensalter und bei kleinen Polypen ohnehin zurückhaltender gestellt werden. Ist jedoch eine therapeutische Endoskopie, beispielsweise eine Polypabtragung, erforderlich, müssen die Patienten über das leicht erhöhte Blutungsrisiko aufgeklärt werden. Insgesamt ist jedoch die Prognose der Blutung nach Polypektomie sehr gut: In einer aktuellen Studie, in der 83 Blutungskomplikationen bei 14575 Koloskopien mit Polypektomie ausgewertet wurden, konnte in jedem Fall eine Blutstillung, in 96% der Fälle auf endoskopischem Weg, erreicht werden⁴. Im Einzelfall kann insbesondere bei großen oder breitbasigen Polypen die prophylaktische Unterspritzung mit Suprarenin 1:10000 oder die Platzierung eines Loops zur Verringerung des Nachblutungsrisikos sinnvoll sein.

Papillotomie

In einer großen, prospektiven Studie wurden folgende signifikante, unabhängige Risikofaktoren für eine Nachblutung nach endoskopischer Papillotomie identifiziert⁹: Koagulopathie (definiert als Quick < 55%, Thrombozytenzahl unter 80.000/µl oder Dialysepflichtigkeit), therapeutische Antikoagulation (Heparin i.v., Vitamin K-Antagonisten) innerhalb von drei Tagen vor dem Eingriff, bestehende Cholangitis und sichtbare Nachblutung zum Zeitpunkt der Papillotomie. Als patientenunabhängiger Risikofaktor wurde eine geringe Untersuchungsfrequenz des Endoskopikers (weniger als eine EPT pro Woche) identifiziert. Weitere technische oder lokale Faktoren, für die ein erhöhtes Blutungsrisiko beschrieben ist, sind die Notwendigkeit einer precut-Papillotomie⁷, die Papillenstenose^{9, 19-22}, die endoskopische Papillotomie nach Billroth II-Magenresektion^{10, 23} und die Papillotomie einer tumorös veränderten Papillenregion^{11, 22, 24}. Eine Studie zeigte eine deutlich erhöhte Nachblutungsrate, wenn die Papille im Bereich eines Duodenaldivertikels liegt¹⁰. Von erheblicher klinischer Bedeutung ist, dass schwere Nachblutungen nach endoskopischer Papillotomie auch einige Tage nach der Intervention noch zu erwarten sind^{18, 25}.

3. Diagnostische und therapeutische Endoskopie bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese

Das mit einem endoskopischen Eingriff verbundene Blutungsrisiko ist bei Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen hämorrhagischen Diathese erhöht. Das individuelle Blutungsrisiko wird dabei von Art und Ausmaß der Hämostasesstörung bestimmt. Grundsätzlich kann zwischen thrombozytären, plasmatischen, fibrinolytischen und vaskulären hämorrhagischen Diathesen unterschieden werden.

3.1 Patienten mit vaskulären hämorrhagischen Diathesen

Zu den sehr selten auftretenden angeborenen vaskulären hämorrhagischen Diathesen gehören die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler), das Ehlers-Danlos-Syndrom und das Marfan-Syndrom. Charakteristisch ist bei diesen Formen von hämorrhagischen Diathesen, dass die Veränderungen die Gefäßwand betreffen, andere Komponenten des Hämostasesystems aber nicht betroffen sind. Dementsprechend gibt es kein laboranalytisches Korrelat, mit dem die individuelle Blutungsgefährdung eingeschätzt werden könnte. Entscheidend ist die bisherige Blutungsanamnese des Patienten. Ist diese positiv, muss mit einem erhöhten Blutungsrisiko gerechnet werden. Eine spezifische hämostaseologische Therapie der Vaskulopathien ist nicht möglich. Daher ist eine Blutungsprophylaxe nicht möglich. Auftretende Blutungen müssen symptomatisch und durch lokale Maßnahmen behandelt werden. Bei diesen Patienten sollten makroskopisch sichtbare vaskuläre Läsionen (z.B. Kaposi-Sarkomläsionen, Angiodysplasien) nur bei zwingender Notwendigkeit endoskopisch biopsiert werden. Gegebenenfalls muss bei diesen Patienten die Läsion nach der Biopsie mit Suprarenin (1:10000) oder mit Fibrinkleber unterspritzt werden.

Auch bei erworbenen Formen der vaskulären hämorrhagischen Diathese, wie der Steroidpurpura, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

3.2 Patienten mit thrombozytären hämorrhagischen Diathesen

3.2.1 Thrombozytopenie

Die Thrombozytopenie ist die mit Abstand häufigste Ursache einer thrombozytären Gerinnungsstörung. Für die klinische Bewertung und für das therapeutische Vorgehen ist neben der absoluten Thrombozytenzahl die Genese der Thrombozytopenie entscheidend.

Liegt eine Thrombozytenbildungsstörung vor, ist das Blutungsrisiko umgekehrt proportional zu den aktuellen Thrombozytenzahlen. Ein eindeutiger durch prospektive Studien abgesicherter Thrombozytenwert, ab dem eine Substitution erfolgen sollte, kann zur Zeit nicht definiert werden. Nach allgemeiner klinischer Erfahrung sollte bei Unterschreiten eines Wertes von 20.000/ μ l eine Substitution vor Durchführung eines endoskopischen Eingriffs erfolgen. Als therapeutisches Ziel gilt das Erreichen eines Thrombozytenanstiegs mit einem Zielwert von maximal 50.000/ μ l. Bei einem 70 kg schweren Patienten kann dies in der Regel durch die Substitution von 1 Thrombozytapheresekonzentrat erreicht werden. Liegt die Thrombozytenzahl zwischen 20.000 und 50.000/ μ l, ist die Entscheidung zur Thrombozytengabe abhängig von der Art des Eingriffs und der aktuellen klinischen Symptomatik. Gründe, die für eine Thrombozytensubstitution sprechen, sind endoskopische Eingriffe mit einem erhöhten Blutungsrisiko, das Auftreten von petechialen Blutungen oder das Vorliegen von Begleiterkrankungen, die das Blutungsrisiko erhöhen.

Wird die Thrombozytopenie durch eine Umsatzstörung, wie zum Beispiel im Rahmen einer Immuntrombozytopenie (ITP) oder einer Hypersplenie ausgelöst, sind die Patienten häufig an niedrige Thrombozytenwerte adaptiert, so dass auch Werte unter 20.000/ μ l toleriert werden. Im Fall von ITP-Patienten mit Thrombozytenwerten $< 20.000/\mu$ l ist es das Ziel der präendoskopischen Behandlung den Immunmechanismus zu unterbrechen, so dass im Notfall eine effektive Thrombozytensubstitution erfolgen kann. Dies kann durch die Gabe von Glukokortikoiden (wie zum Beispiel Solu-Decortin H® 100 mg/Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) und/oder durch die Gabe von Immunglobulinen in einer Dosierung von 0,4 g/kg/Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen erreicht werden. Ein in zwei voneinander unabhängigen Messungen belegter Anstieg der Thrombozytenzahlen von $> 10.000/\mu$ l gilt dabei als Therapieerfolg, ab dem ein endoskopischer Eingriff durchgeführt werden kann. Wegen der Gefahr einer möglichen Sensibilisierung sollte die Thrombozytentransfusion auf die Notfallsituation begrenzt bleiben.

Im Fall von Patienten mit einer Hypersplenie gibt es keine Möglichkeit den verstärkten Thrombozytenabbau zu inhibieren. In diesen Fällen kann das Blutungsrisiko eines endoskopischen Eingriffs dadurch gesenkt werden, dass parallel zur endoskopischen Intervention Thrombozyten transfundiert werden.

3.2.2 Angeborene und erworbene Thrombozytopathien

Als Folge einer gestörten Thrombozytenfunktion besteht bei Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Thrombozytopathie eine erhöhte Blutungsneigung. Im Fall von klinisch relevanten angeborenen Thrombozytopathien ist die Diagnose in der Regel bekannt und es liegen entsprechende hämostaseologische Therapieansätze vor. Grundsätzlich kann das Blutungsrisiko bei Patienten mit Thrombozytopathien durch Bestimmung der Blutungszeit gut eingeschätzt werden. Liegt die Blutungszeit nach Ivy über 10 min ist mit einer erhöhten Blutungsgefährdung zu rechnen. In diesem Fall ist eine Vorbehandlung erforderlich. Das Vorgehen der ersten Wahl besteht in der Gabe von DDAVP Desmopressin in einer Dosierung von 0,3 μ g/kg KG kombiniert mit einer antifibrinolytischen Behandlung. Die antifibrinolytische Behandlung kann durch die orale Gabe von 3 x 1 g Tranexamsäure (Anvitoff®)/Tag beginnend 1 Tag vor dem endoskopischen Eingriff und endend am 3. postoperativen Tag durchgeführt werden. Sofern aus vorherigen Behandlungen noch nicht bekannt, muss die DDAVP-Sensitivität durch Bestimmung der Blutungszeit überprüft werden. Im Fall von Patienten mit angeborenen Thrombozytopathien besteht in der Regel nach Gabe von Thrombozyten ein hohes Immunisierungspotenzial. Deswegen muss die Thrombozytengabe auf bedrohliche Blutungskomplikationen begrenzt bleiben.

Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen können im Rahmen von anderen internistischen Grunderkrankungen, wie zum Beispiel einer Nieren- oder Leberinsuffizienz, auftreten. Sie werden in den folgenden Abschnitten organspezifisch besprochen.

3.3 Plasmatische Gerinnungsstörungen

Zu den plasmatischen Gerinnungsstörungen werden alle angeborenen oder erworbenen Hämostasestörungen gerechnet, die einen im Plasma zirkulierenden nichtzellulären Hämostasefaktor betreffen. Typische Beispiele sind die von Willebrandsche Erkrankung und der angeborene Faktor-VIII-(FVIII)- oder Faktor-IX-(FIX)-Mangel.

3.3.1 von Willebrandsche Erkrankung

Nach einer Läsion der Gefäßwand vermittelt der von Willebrand Faktor die Adhäsion der Thrombozyten an die subendotheliale Matrix. Außerdem ist er Transportprotein für den plasmatischen Gerinnungsfaktor VIII. Eine quantitative oder qualitative Synthesestörung des von Willebrand Faktors führt daher zu einer verstärkten Blutungsneigung.

Bei Patienten mit einer milden von Willebrandschen Erkrankung kann meist durch eine Vorbehandlung mit DDAVP (Desmopressin) in einer Dosierung von 0,3 µg/kg KG eine suffiziente Hämostase erreicht werden. Im Fall von endoskopisch-therapeutischen Eingriffen sollte die DDAVP-Gabe am 1. postoperativen Tag wiederholt werden. Die Therapiemöglichkeit mit DDAVP muss vor Durchführung des endoskopischen Eingriffs aufgetestet werden, da nicht alle Patienten auf diese Weise erfolgreich behandelt werden können.

Besteht keine Therapiemöglichkeit mit DDAVP, sollte etwa 1 Stunde vor Durchführung des endoskopischen Eingriffs die Gabe von 25 E/kg KG eines von-Willebrand-Faktor-reichen FVIII-Konzentrates wie zum Beispiel Haemate HS erfolgen. In Abhängigkeit von der bisherigen Blutungsanamnese und der Schwere des durchgeführten Eingriffs sollte die Substitution des von Willebrand Faktors für einen Zeitraum von 3–6 Tagen fortgesetzt werden.

3.3.2 Angeborener Faktor-VIII- und Faktor-IX-Mangel

Der angeborene Faktor-VIII- (Hämophilie A) und Faktor-IX-Mangel (Hämophilie B) gehört neben der von Willebrandschen Erkrankung zu den häufigsten angeborenen hämorrhagischen Diathesen. Die Blutungsgefährdung ist abhängig von der Restaktivität. Liegt die Restaktivität < 5% besteht eine erhöhte Gefahr von verzögerten Nachblutungen, und es wird die Gabe eines FVIII- oder FIX-Konzentrates empfohlen. Als Zielwert gilt das Erreichen einer FVIII- oder FIX-Aktivität von > 50% bezogen auf eine Messung kurz vor erneuter Faktorenanwendung. Die Substitutionstherapie sollte bei Schleimhautbiopsien für 3–4 Tage und bei allen therapeutischen Eingriffen über 8–10 Tage fortgesetzt werden, um gefährlichen Spätnachblutungen in der Phase der Wundheilung vorzubeugen. Liegt die Restaktivität > 5%, ist das therapeutische Vorgehen von der bisherigen klinischen Symptomatik abhängig. Sind bei dem Patienten bereits Blutungskomplikationen aufgetreten oder besteht ein hohes endoskopisches Blutungsrisiko, ist eine prophylaktische Therapie erforderlich. Diese erfolgt im Fall von Patienten mit Hämophilie B durch eine FIX-Substitution, während im Fall der milden Hämophilie A meist eine Behandlungsmöglichkeit mit DDAVP besteht.

3.3.3 Andere plasmatische Gerinnungsstörungen

Mit erhöhten Blutungskomplikationen ist bei anderen angeborenen Gerinnungsstörungen bei Unterschreiten der in Tabelle 1 zusammengefassten Grenzwerte zu rechnen. In diesen Fällen wird eine Substitution bis zum Erreichen der in gleicher Tabelle aufgeführten Grenzwerte empfohlen.

Bei allen Patienten mit einer angeborenen Gerinnungsstörung kann durch die Gabe eines Antifibrinolytikums wie Tranexamsäure in der oben genannten Dosierung über einen Zeitraum von 7–10 Tagen das Nachblutungsrisiko vermindert und der Substitutionsbedarf gesenkt werden ²⁴.

3.3 Patienten mit Leberzirrhose

Es sind verschiedene Mechanismen denkbar, die bei einer Leberzirrhose zu einem erhöhten Blutungsrisiko bei endoskopischen Untersuchungen führen können: Lokale Blutungsrisiken durch eine portale Hypertension einerseits und andererseits eine gestörte plasmatische Blutgerinnung, die nicht selten durch eine begleitende Thrombozytopenie kompliziert wird.

Das oben bereits diskutierte Risiko der Auslösung einer Ösophagusvarizenblutung durch die Endoskopie ist theoretisch vorhanden, wahrscheinlich jedoch sehr gering. Sollte der Patient während der Endoskopie aus Ösophagusvarizen bluten, besteht die Möglichkeit der sofortigen endoskopischen Intervention durch Ligaturbehandlung, Injektion mit Sklerosierungsmittel oder – insbesondere bei blutenden Fundusvarizen – mit Gewebekleber (Cyanoacrylat).

Kleinere Studien fanden kein erhöhtes Blutungsrisiko nach Polypektomie bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension³¹. Durch duodenale Kollateralen kann es bei diesen Patienten in Einzelfällen zu erheblichen Blutungen nach endoskopischer Papillotomie kommen.

Eine infolge der Leberzirrhose gestörte Blutgerinnung ist bei allen endoskopisch-therapeutischen Eingriffen als Risikofaktor für eine Blutungskomplikation anzusehen: Für die Papillotomie konnte gezeigt werden, dass eine Verlängerung der Prothrombinzeit um mehr als 2 Sekunden (entspricht ca. Quick < 55%) einen unabhängigen, signifikanten Risikofaktor für eine Blutungskomplikation darstellt, während in dieser Studie die Diagnose einer Leberzirrhose allein knapp das Signifikanzniveau als unabhängiger Risikofaktor in der multivariaten Analyse verfehlte⁹. In einer anderen Studie fand sich kein erhöhtes Papillotomie-Blutungsrisiko bei Patienten mit infolge einer dekompensierten Leberzirrhose gestörter Gerinnung, wenn die Gerinnungsstörung durch fresh-frozen-plasma (FFP) korrigiert wurde¹¹. Angestrebt werden sollte ein Quick-Wert von > 50%. Neben FFP-Substitution kann der plasmatische Gerinnungsdefekt bei diesen Patienten ggf. auch durch Gabe von Prothrombinkomplex-Faktorenkonzentrat (PPSB) korrigiert werden. Bei diesen Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose sollte die Indikation für endoskopisch-therapeutische Eingriffe streng gestellt werden, da die Prognose dieser Patienten in aller Regel durch ihre Lebererkrankung bestimmt wird. So ist die endoskopische Abtragung von Kolonpolypen bei diesen Patienten nur im Ausnahmefall (z.B. Malignomverdacht vor geplanter Lebertransplantation) angezeigt.

Bei der Ösophagusvarizenblutung ist die endoskopische Behandlung sowohl in der Notfallsituation als auch im Rahmen der Rezidivprophylaxe unabhängig von der Gerinnungssituation das Verfahren der Wahl. Bei Patienten mit einer schweren Gerinnungsstörung (in der Regel Child C-Patienten) sollte dabei jedoch der weniger invasiven und weniger komplikationsträchtigen endoskopischen Ligaturbehandlung der Vorzug gegenüber der Injektion mit Polidocanol gegeben werden¹⁴.

3.4 Patienten mit Niereninsuffizienz

Ausgelöst durch die Retention von harnpflichtigen Substanzen kommt es bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zu einer urämischbedingten Blutungsneigung. Dies wird auch durch die Daten einer größeren retrospektiven Studie belegt, die für das Auftreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz eine Erhöhung des relativen Blutungsrisikos um den Faktor 8 zeigen konnten¹⁸. Die Pathophysiologie dieser urämischen Gerinnungsstörung ist multifaktoriell. Zwei wichtige Mechanismen sind eine Thrombozytenfunktionsstörung und eine erworbene von Willebrandsche Erkrankung. Die Therapie der Wahl zur Behandlung einer urä-

mischen Blutungsneigung ist die DDAVP-Gabe in einer Dosierung von 0,3 µg/kg KG. Die durch DDAVP ausgelöste Wasserretention kann vernachlässigt werden.

3.5 Medikamentös ausgelöste Störungen der Blutgerinnung

3.5.1 Thrombozytenaggregationshemmer:

Acetylsalicylsäure und andere nicht-steroidale Antiphlogistika

Für die nordamerikanische Bevölkerung wurde geschätzt, dass etwa 25% der Erwachsenen regelmäßig Acetylsalicylsäure (ASS) oder andere nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) einnehmen³³. Dieser Anteil dürfte bei Patienten, bei denen eine endoskopische Untersuchung erforderlich ist, aufgrund des Alters- und Krankheitsspektrums zumindest in den USA deutlich höher liegen¹⁶. Auch in Mitteleuropa ist im klinischen Alltag die regelmäßige Einnahme dieser Medikamente sicher die häufigste Ursache für eine Erhöhung des Blutungsrisikos endoskopischer Eingriffe.

Eine große Studie hat den Einfluss von ASS und anderen NSAID auf das Blutungsrisiko endoskopischer Untersuchungen einschließlich Biopsieentnahme und Polypektomie prospektiv untersucht¹⁶: Lediglich leichte, selbstlimitierende Blutungen nach koloskopischer Biopsieentnahme oder Polypabtragung waren in der Behandlungsgruppe häufiger; ein Einfluss von ASS oder NSAID auf die Blutungsrate nach Magenbiopsien oder auf die Zahl der schweren (klinisch behandlungsbedürftigen) Blutungen nach Kolon-Polypabtragung konnte nicht gezeigt werden. Im Rahmen einer anderen Untersuchung fand sich unter ASS-Einnahme keine Verlängerung der Blutungszeit nach Biopsien aus der Magenschleimhaut³⁴. In einer anderen Studie fand sich nach 14-tägiger Einnahme von 325 mg ASS täglich eine signifikante Verlängerung der Blutungszeit aus Kolonbiopsien³⁵. Interessanterweise korrelierte in beiden Studien die Schleimhaut-Blutungszeit (Magen bzw. Kolon) jeweils nur schlecht mit der Haut-Blutungszeit. Zusammenfassend zwingt unseres Erachtens die Datenlage nicht dazu, ein Absetzen nicht-steroidaler Antiphlogistika oder ASS vor der Durchführung einer endoskopischen Schleimhautbiopsie grundsätzlich zu fordern.

Wiederum erfordern elektive endoskopisch-therapeutische Maßnahmen eine gesonderte Einschätzung. Hinsichtlich des Blutungsrisikos der endoskopischen Papillotomie ist die Bedeutung von ASS und NSAID umstritten: In einem Consensus-Report von 1991 wird die Frage einer risikoerhöhenden Wirkung dieser Medikamente als unklar bezeichnet²². Im Rahmen einer kleinen, nicht kontrollierten Studie fand ein Autor eine im Vergleich zu Literaturangaben niedrigere Blutungskomplikationsrate von 1%, wenn ASS oder NSAID mindestens 5 Tage vor Durchführung einer Papillotomie abgesetzt wurden³⁶. Dies bestätigte sich in einer großen, prospektiven Studie nicht⁹. In einer großen aktuellen retrospektiven Auswertung von Blutungskomplikationen nach Polypektomie (Blutungsinzidenz in dieser Studie 0,6%) fällt auf, dass fast zwei Drittel der Patienten mit Blutungskomplikationen gerinnungshemmende Medikamente einnahmen, etwa in der Hälfte ASS oder NSAID⁴. Einzig unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Blutungskomplikation war in dieser Studie das Alter, so dass die o.g. Medikation durchaus auch als Ausdruck einer hohen Komorbidität gewertet werden könnte.

Vor allem bei der Untersuchung von Blutungskomplikationen der endoskopischen Polypabtragung, aber auch bei Betrachtung der Papillotomie haben alle Studien das methodische Problem, dass eine relevante Nachblutung insgesamt ein seltenes Ereignis darstellt. Große Patientenzahlen sind daher erforderlich, um signifikante Risikofaktoren zu identifizieren.

Insgesamt erlaubt die aktuelle Datenlage keine eindeutige Empfehlung, ASS oder NSAID vor elektiven endoskopisch-therapeutischen Eingriffen abzusetzen; handelt es sich jedoch um riskante Eingriffe (z.B. Abtragung großer Polypen, Mukosektomie oder Papillotomie) und ist eine Unterbrechung der medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung für den Patienten vertretbar, sollte trotzdem so verfahren werden.

Das mit der Einnahme von Clopidogrel verbundene Blutungsrisiko ist mit ASS vergleichbar. Ein Absetzen von Clopidogrel ist daher nur bei endoskopisch-therapeutischen Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko notwendig. Nach Absetzen des Clopidogrels ist nach 5–7 Tagen mit einer Normalisierung der Thrombozytenfunktion zu rechnen. Im Fall von Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte nach Absetzen des Clopidogrels die Thromboembolieprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin in der zur Thromboseprophylaxe im Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung erfolgen.

Das Blutungsrisiko von Patienten, die mit GPIIb/IIIa-Antagonisten behandelt werden, ist nach derzeitiger Einschätzung höher als im Fall von ASS oder Clopidogrel. Hier sollte die Medikation etwa 2 Tage vor dem Eingriff auf ein niedermolekulares Heparin umgestellt werden.

Erfolgt eine Kombinationsbehandlung von verschiedenen Aggregationshemmern, wie beispielsweise nach intracoronarer Stent-Implantation, sollte die Möglichkeit des Verschiebens eines endoskopischen Eingriffs bis zum Erreichen der monotherapeutischen Phase überprüft werden. Besteht eine dringliche Indikation zur Durchführung des endoskopischen Eingriffs, wird eine Umstellung auf eine therapeutische Heparin-gabe mindestens 2 Tage vor dem Eingriff empfohlen.

3.5.2 Antikoagulanzenbehandlung

Mit oralen Antikoagulanzen behandelte Patienten haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Das Blutungsrisiko ist dabei abhängig von der Stärke der oralen Antikoagulation, also dem INR-Zielbereich. Sollen bei diesem Patientenkollektiv diagnostische endoskopische Eingriffe durchgeführt werden, ist in der Regel ein Quick-Wert von $> 40\%$ zur Vermeidung von Blutungskomplikationen ausreichend. In diesen Fällen ist es meist ausreichend, das orale Antikoagulanz 3 Tage vor dem Eingriff auszusetzen. Mit Erreichen eines Quick-Werts von $> 40\%$ sollte dann eine überlappende Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin durchgeführt werden. Die Dosierung des niedermolekularen Heparins ist von der Indikationsstellung zur oralen Antikoagulation und dem aktuellen Quick-Wert abhängig. Sofern der Quick-Wert 50% noch nicht überschreitet, ist in fast allen Indikationen eine Dosierung in der höchsten zur Thromboseprophylaxe zugelassenen Dosis möglich. Kann unmittelbar nach Erreichen eines Quick-Werts von 40% der endoskopische Eingriff durchgeführt werden, sollte die orale Antikoagulation noch am gleichen Tag in der zuletzt gegebenen Dosisstärke fortgesetzt werden. In diesen Fällen kann die Gabe des niedermolekularen Heparins auf die ersten beiden postoperativen Tage begrenzt werden.

Besteht die Notwendigkeit zu einem therapeutisch-endoskopischen Eingriff oder ist im Anschluss eventuell ein operativer Eingriff erforderlich, sollte die orale Antikoagulation beendet und ab Erreichen eines Quick-Werts von 40% eine Heparintherapie in therapeutischer Dosierung durchgeführt werden. Auch für diese Indikation ist sowohl unfraktioniertes als auch niedermolekulares Heparin geeignet. Wird ein unfraktioniertes Heparin eingesetzt, sollte die Heparin-gabe 6 h vor dem Eingriff pausiert und etwa 1 h nach dem Eingriff wieder aufgenommen werden. Bei Einsatz eines niedermolekularen Heparins sollte eine Pause von 12 h zwischen dem Eingriff und der letzten Heparininjektion liegen.

4. Gerinnungsphysiologische Diagnostik vor Endoskopien

Das Ziel einer hämostaseologischen Diagnostik vor Durchführung von endoskopischen Eingriffen ist es, Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko im Vorfeld zu identifizieren. Von den heute verfügbaren laboranalytischen Methoden besitzt kein Verfahren alleine einen ausreichend hohen prädiktiven Wert um dieses Ziel zu erreichen.

Wir empfehlen zur Vorbereitung eines endoskopischen Eingriffs die Erhebung einer Blutungsanamnese, die Bestimmung der Thrombozytenzahl und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) sowie der Thromboplastinzeit (Quick-Wert). In verschiedenen systematischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine positive Blutungsanamnese den mit Abstand höchsten prädiktiven Wert für das Auftreten von Blutungskomplikationen aufweist. In der täglichen Routine hat es sich als hilfreich erwiesen die Blutungsanamnese in Form eines standardisierten Fragebogens zu erheben. Wird eine Blutungsanamnese als positiv bewertet, sollte vor Durchführung eines endoskopischen Eingriffs eine weitergehende hämostaseologische Untersuchung erfolgen. Durch die Bestimmung der Thrombozytenzahl und der Globaltest APTT und Quick-Wert können eine Reihe von angeborenen oder erworbenen Hämostasestörungen ausgeschlossen werden, deren Auftreten mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Hinzu kommt, dass die Bestimmung dieser Parameter in Praxis und Klinik problemlos möglich ist und nur mit einem sehr geringen Kostenaufwand verbunden ist.

Die Blutungszeit nach Ivy stellt keinen geeigneten Screeningtest dar, da sie in ihrem positiven Vorhersagewert zu unspezifisch ist. Sie ist jedoch ein wichtiges diagnostisches Instrument zur weiterführenden Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese. Soll eine mögliche ASS-Wirkung ausgeschlossen werden, steht mit der in-vitro-Blutungszeitbestimmung ein geeigneter Testparameter zur Verfügung.

Faktor	Grenzwert	Zielwert	Substitution mit
Fibrinogen	50 mg/dl	100 mg/dl	Fibrinogenkonzentrat
Prothrombin	5%	10%	PPSB
Faktor VII	1%	5%	Faktor-VII-Konzentrat
Faktor V	5%	10%	Fresh frozen plasma
Faktor X	5%	10%	Faktor-X-Konzentrat
Faktor XI	10%	10%	Fresh frozen plasma
Faktor XIII	20%	40%	Faktor-XIII-Konzentrat

Tab. 1: Grenzwerte einzelner Gerinnungsfaktoren zur Durchführung von endoskopischen Eingriffen

Literatur

- 1 Silvis S.E., Nebel O., Rogers G., Sugawa C., Mandelstam P. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. JAMA 1976; 235: 928-930
- 2 Reiertsen O., Sjkoto J., Jacobsen C.D., Rosseland A.R. Complications of fiberoptic gastrointestinal Endoscopy - five years' experience in a central hospital. Endoscopy 1987; 19: 1-6
- 3 Miller, G. Komplikationen bei der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes. Leber Magen Darm 1987; 5: 299-304

- 4 Sorbi D, Norton I, Conio M, Balm R, Zinsmeister A, Gostout C. Postpolypectomy lower GI-bleeding. descriptive analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 690-6
- 5 Sander R., Pösl H., Weber W., Spuhler A. Koloskopische Polypektomie - ein kalkulierbares Risiko. *Leber Magen Darm* 1979; 9: 122-127
- 6 Jentschura D., Raute M., Winter J., Henkel T., Kraus M., Manegold B.C. Complication in Endoscopy of the lower gastrointestinal tract. Therapy and prognosis. *Surg Endosc* 1994; 8: 672-676
- 7 Masci E, Toti G, Mariani S, Curioni S, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-423.
- 8 Freeman M. Complications of endoscopic sphincterotomy *Endoscopy* 1998; 30 (suppl 2): A216-A220.
- 9 Freeman M., Nelson D., Sherman S., Haber G., Herman M., et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-18
- 10 Boender J., Nix G., de Ridder M, van Blankenstein M., Schütte H., Dees J., Wilson J. Endoscopic papillotomy for common bile duct stones: Factors influencing complication rate. *Endoscopy* 1994; 26: 209-216
- 11 Boujaoude J, Pelletier G., Fritsch J, Choury A., Lefebvre J., Roche A., Frouge C., Liguory C., Etienne J.P. Management of clinically relevant bleeding following endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1994; 26: 217-221
- 12 Magnano A., Passanisi G., Longo C., Rizzo L., Belluardo N., Russo A. Early and late complications of endoscopic oesophageal varices sclerotherapy. *Surg Endosc* 1988; 2: 209-212
- 13 Sauerbruch T., Fischer G., Ansari H. Variceal injection sclerotherapy. *Baill Clin Gastroenterol* 1991; 5: 131-153
- 14 Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-7.
- 15 Otto H., Weidauer H., Moller P. et al. Kaposi Sarkom bei erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS). *Laryngol Rhinol Otol Stuttgart* 1985; 64 (9): 481-488
- 16 Shiffman M., Farrel M, Yee Y.S. Risk of bleeding after endoscopic biopsy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 458-462
- 17 DiPrima R., Barkin J., Blinder M., Goldberg R., Phillips R. Age as risk factor in Colonoscopy: Fact versus Fiction. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 123-125
- 18 Nelson D., Freeman M. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: Risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 283-287
- 19 Sherman S., Ruffolo T., Hawes R, Lehman G. Complications of endoscopic sphincterotomy: A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology* 1991; 101: 1068-1075
- 20 Neoptolemos J., Bailey I., Carr-Locke D. Sphincter of Oddi dysfunction: Results of treatment by endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1988; 75: 454-459
- 21 Thatcher B., Sivak M., Tedesco F. Endoscopic sphincterotomy for suspected dysfunction of the sphincter of Oddi. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 91-95
- 22 Cotton P., Lehman G., Vennes J., Geenen J., Russell R., Meyers W., Liguory C., Nicki N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: An attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393
- 23 Osnes M., Rosseland A., Aabakken L. Endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic papillotomy in patients with a previous Billroth II resection. *Gut* 1986; 27: 1193-1198
- 24 Leung J., Chung S., Sung J. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet* 1989; 1: 1307
- 25 Finnie I., Morris A., Tobin M., Gilmore I. Late bleeding as a complication of endoscopic sphincterotomy for common duct calculi. *Gut* 1990; 31: A608
- 26 Shulman N, Reid D. Platelet Immunology. In: Colemann R.W. et al.. *Hemostasis and Thrombosis*, 3 ed., Philadelphia 1994: 414
- 27 Feldman N., Pennington J., Ehrie M. Transbronchial lung biopsy in the compromised host. *JAMA* 1977; 238: 1377-1379
- 28 Sherry S, Marder V J. Therapy with Antifibrinolytic Agents. In: Colemann R.W. et al.. *Hemostasis and Thrombosis*, 3 ed., Philadelphia 1994: 335
- 29 Lethagen S. Desmopressin (DDAVP) and hemostasis. *Ann Hematol* 69 (4): 173-180
- 30 Mittal R., Spero J., Lewis J., Taylor F., Ragni M., Bontempo F., van Thiel D. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985; 88: 515-522
- 31 Winter G., Trux F., Müting D., Elster K., Koch H. Polypectomy in the presence of portal hypertension - an increased risk of bleeding ? *Endoscopy* 1983; 15: 344-346
- 32 Salzman E., Neril L. Adhesiveness of blood platelets in uremia. *Thromb Diath Haemorrh* 1966; 15: 84-92
- 33 Roth S. Non-steroidal antiinflammatory drugs, gastropathy deaths and medical practice. *Ann Intern Med* 1988; 109: 1353-354

- 44 O'Laughlin J., Hoftiezer J., Mahoney J., Ivey K. Does aspirin prolong bleeding from gastric biopsies in man? *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 1-5
- 45 Basson MD, Panzini L, Palmer RH. Effect of nabumetone and aspirin on colonic mucosal bleeding time. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 539-42.
- 46 Ryan M. Avoidance of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs prior to endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 199 (Abstract 57)
- 47 Fitzgerald G., Oates J., Hawinger J. Endogeneous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71: 6776-6788
- 48 Fuster V., Cheseboro J. Antithrombotic therapy: Role of platelet inhibitor drugs. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 102-112, 185-195, 265-273
- 49 Lind S. Prolonged bleeding time. *Am J Med* 1984; 77: 305-312
- 50 Hill J., Maxwell A., Tweedie D., Martin D. Do measured parameters of blood clotting help predict hemorrhage after endoscopic sphincterotomy? *Gut* 1990; 31: A608
- 51 Bang C., Riedel B., Talstad I., Berstad A. Interaction between heparin and acetylsalicylic acid on gastric mucosal and skin bleeding in humans. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 489-494

Empfehlungen zur Endoskopie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

1. Endoskopie bei Patienten mit vaskulären hämorrhagischen Diathesen (Morbus Osler, Ehlers-Danlos-Syndrom und Marfansyndrom)

- Makroskopisch sichtbare vaskuläre Läsionen sollten bei diesen Patienten nur bei zwingender Indikation biopsiert und dann ggf. mit Suprarenin oder Fibrinkleber unterspritzt werden (Evidenzgrad III A).

2. Endoskopie bei Patienten mit Thrombozytopenie oder Thrombozytopathien

- Bei Thrombozytenzahlen < 20.000 ist vor endoskopischen Eingriffen in der Regel eine Thrombozytensubstitution auf Werte > 50.000/µl indiziert. Bei Thrombozytenzahlen zwischen 20.000 und 50.000/µl hängt die Indikation zur Thrombozytensubstitution von der Art des Eingriffs ab (Evidenzgrad III A).
- Bei Patienten mit Immunthrombopenie sollten Thrombozytentransfusionen nur im Notfall erfolgen, hier kann bei < 20.000 Thrombozyten /µl die Gabe von Solu-Decortin H, (100 mg/d für 3 Tage vor dem Eingriff) zu einem Anstieg der Thrombozyten führen (Evidenzgrad II-3 B).
- Bei Patienten mit Thrombozytopathien und einer Blutungszeit nach IVY > 10 Minuten bietet sich vor endoskopischen Eingriffen die Gabe von DDAVP (0,3µg/kg KG) und Tranexamsäure (3 x 1 g ein Tag vor bis drei Tage nach Eingriff) an (Evidenzgrad III B).

3. Patienten mit plasmatischen Gerinnungsstörungen

- Abhängig vom Schweregrad der Gerinnungsstörung und dem Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs empfiehlt sich bei Patienten mit von Willebrandscher Erkrankung die Gabe von DDAVP (bei niedrigem Blutungsrisiko) oder die Gabe eines von Willebrand-Faktorreichen FVIII-Konzentrates (bei hohem Blutungsrisiko) vor dem endoskopischen Eingriff (Evidenzgrad III C).
- Bei angeborenem Faktor-VIII-(Hämophilie A) oder Faktor-IX-Mangel (Hämophilie B) ist bei einer Restaktivität < 5 % eine Faktorsubstitution vor endoskopischen Eingriffen (bis 4 Tage nach Schleimhautbiopsien, bis 8 Tage nach therapeutischen Eingriffen) indiziert (Evidenzgrad III B).
- Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte vor Papillotomie oder Polypektomie z.B. durch FFP der Quickwert auf > 50 % angehoben werden (Evidenzgrad II-3 B).