

Aus der Klinik für Allgemeine und Unfallchirurgie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. H.-D. Röher

Düsseldorfer Studie zur Therapie der peptischen
Ulkusblutung (DÜSUK II)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Holger Glutig

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. D. Häussinger
Dekan

Referent: Prof. Dr. C. Ohmann

Korreferent: Prof. Dr. T. Frieling

Veröffentlicht unter:

<http://www.ulb.uni-duesseldorf.de/diss/med/2001/glutig.html>

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	3
1. Einleitung	5
2. Ziel der Studie	6
3. Patienten und Methode	6
3.1. Studientyp	6
3.2. Studienpatienten	7
3.2.1. Einschlußkriterien	7
3.2.2. Ausschlußkriterien	7
3.2.2.1. Escape	8
3.2.2.2. Drop-out	8
3.3. Nicht - Studienpatienten	8
3.4. Therapie	9
3.4.1. Endoskopische Blutstillung	9
3.4.2. Primär konservative Therapie	9
3.4.3. Frühelektive Operation	10
3.5. Zielkriterien	10
3.5.1. Letalität	11
3.5.2. Rezidivblutungen	11
3.5.2.1. Manifeste und relevante Rezidivblutung	11
3.5.3. Perioperative Komplikationen	12
3.5.4. Transfusionsbedarf	12
3.5.5. Stationärer Aufenthalt in Tagen	12
3.6. Endoskopische Diagnostik	12
3.7. Dokumentation	13
3.7.1. Anamnesebogen Teil 1 (Kurzanamnese, klinische Untersuchung, Labor)	13
3.7.2. Meldebogen	13
3.7.3. Studienbogen (Verlaufsdokumentation)	13
3.7.4. Anamnesebogen Teil 2 (Interview)	14
3.8. Statistik	15
3.8.1. Stichprobenumfang	15
3.8.2. Randomisierung	15
3.8.3. Statistische Auswertung	16
3.9. Studienablauf am einzelnen Patienten	16

3.10.	Klassifikation der Ulkusblutung	18
3.11.	Datenschutz	18
3.12.	Ethik	19
3.13.	Organisationsstruktur	19
4.	Ergebnisse	20
4.1.	Rahmendaten	20
4.2.	Vergleich Studienpatienten vs. Nicht - Studienpatienten	23
4.2.1.	Allgemeine Vergleichbarkeit und anamnestische Patientendaten	24
4.2.2.	Endoskopische Therapie	28
4.2.3.	Operationsverfahren, Verlauf und Zielkriterien	29
4.2.4.	Komplikationen (Nicht - Studienpatienten)	31
4.3.	Vergleich der Studienpatienten (primär konservative Therapie vs. frühelektive Operation)	31
4.3.1.	Allgemeine Vergleichbarkeit und anamnestische Patientendaten	32
4.3.1.1.	Anamnestische Patientendaten (Anamnese Teil 2 - Interview)	33
4.3.2.	Endoskopische Diagnose und Therapie	38
4.3.3.	Zielkriterien	39
4.3.3.1.	Zielkriterien der beiden Therapiegruppen	39
4.3.3.2.	Zielkriterien bezüglich der Blutungsaktivität in den Therapiegruppen	40
4.3.4.	Operationsverfahren	43
4.3.5.	Nähere Analyse der Rezidivblutungen	44
4.3.5.1.	Entwicklung der Rezidivblutungen in den Jahren der Studie	46
4.3.5.2.	Rezidivblutung bei prophylaktischer endoskopischer Therapie	47
4.3.6.	Komplikationen (Studienpatienten)	47
4.4.	Verlauf bei den Drop - out Patienten	48
5.	Diskussion	50
6.	Zusammenfassung	68
7.	Literaturverzeichnis	69
8.	Danksagung	80
9.	Lebenslauf	81

1. Einleitung

Seit Jahrzehnten ist die Blutung aus einem gastroduodenalen Ulkus eine große Herausforderung für die in diesem Bereich in Diagnostik und Therapie tätigen Mediziner. Die Inzidenz dieser Blutung liegt bei etwa 50 pro 100 000 pro Jahr (45). Sie ist die wesentliche potentiell tödliche Komplikation dieser peptischen Erkrankung. Angesichts der Letalität von im Median 10% einer an sich benignen Erkrankung, welche in den letzten 20 Jahren etwa konstant blieb (51, 52), kommt der Sterblichkeitssenkung somit eine Schlüsselrolle zu. Daran konnte auch die Einführung und breite Anwendung der H₂-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer bei der Behandlung der Ulkuskrankheit nichts ändern. Seit *Finsterer 1922* (17) beschäftigen sich deshalb immer wieder Studiengruppen mit verschiedenen Therapiekonzepten, welche eine Senkung der Letalität zum Ziel haben.

Für die Diagnostik der gastroduodenalen Ulkusblutung hat sich unumstritten die Endoskopie als das optimale Verfahren fest etabliert (34). Mit ihr ist eine genaue Lokalisation der Blutungsquelle und Feststellung der Blutungsaktivität möglich, welche durch die Klassifikation nach *Forrest* (18) zusätzlich noch prognostische Aussagen ermöglicht. Zwar zeigt die Endoskopie nur eine Momentaufnahme im zeitlichen Ablauf der Blutung, besonders gefährdet sind aber jene Patienten, welche bei der initialen Endoskopie eine arteriell-spritzende Blutung oder einen sichtbaren Gefäßstumpf aufweisen. Sie gehören zu jenen 20% vital gefährdeter Patienten, bei denen die Blutung persistiert oder rezidiviert (39). Außerdem bietet die Endoskopie die Möglichkeit einer ersten Therapiemaßnahme.

Inzwischen steht eine Vielzahl endoskopischer Methoden zur initialen Blutstillung zur Verfügung. Von ihrem Ansatzpunkt her werden diese in topische, mechanische, thermische und Injektionsverfahren unterteilt (31). Die Injektionsverfahren haben sich in der Praxis bezüglich der Handhabung, Verfügbarkeit und Kosten bei gleicher Effektivität als besonders günstig erwiesen. Verwendete Substanzen sind hypertone Kochsalzlösung, hochprozentiges Äthanol, verdünnte Adrenalinlösung und das Sklerotherapeutikum Polidocanol. Als das jüngste inzwischen etablierte Injektionsverfahren darf die submuköse Fibrinklebung gelten. Diese hat sich im Vergleich mit anderen Injektionsmethoden als gleichwertig bis überlegen gezeigt (3, 65). Der entscheidende Vorteil der Fibrinklebung liegt in der Gewebeverträglichkeit und Induktion des Heilungsvorganges dieser physiologischen Substanz. Selbstverständlich ist auch eine Kombination der Unterspritzungstherapeutika möglich.

Umstritten ist jedoch der Stellenwert der Chirurgie in der Therapie der Ulkusblutung. Im rein chirurgischen Krankengut werden bezüglich der Letalität seit Jahren nach wie vor 20% angegeben (70). Notfalloperationen sind wegen ihrer hohen Letalität von 10% - 50% besonders gefürchtet (34). Andererseits wird immer wieder der Wert der geplanten Frühoperation als Mittel zur Senkung der Letalität hervorgehoben (64, 43, 8). In einer Studie von *Thon et al.* (69) konnte eindrucksvoll gezeigt werden, daß durch das Konzept einer frühelektiven Operation die Zahl der wegen Rezidivblutung durchgeführten Notfalleingriffe um mehr als die Hälfte reduziert werden konnte. Insbesondere sank die Operationsletalität von 18% auf 5%. Diese Ergebnisse konnten in einer Untersuchung von *Petermann et al.* (48) bestätigt werden, welche ebenfalls die Gruppe der rezidivblutungsgefährdeten Patienten erfaßt. *Siewert et al.* (62) konnte durch die Einführung des frühelektiven chirurgischen Therapiekonzept

tes die Letalität der gastroduodenalen Ulkusblutung im Laufe von 6 Jahren von Anfangs 20% auf 0% senken.

Durch die inzwischen deutlich verbesserten Resultate der endoskopischen Blutstillung mit der Unterspritzungsmethode, besonders bei der Verwendung von Fibrinkleber (21), wird immer mehr einem ausschließlich endoskopischen Therapieansatz bei der Behandlung der Ulkusblutung der Vorzug gegeben. Insbesondere wird dabei auf die Bedeutung einer Wiederholung der Unterspritzung beim Eintreten einer Rezidivblutung hingewiesen (56). Diese Methode kann somit bis zum Erreichen einer definitiven Blutstillung angewandt werden.

Bisher ist jedoch in keiner randomisierten Studie das Konzept der frühelektiven Operation bei hochrezidivblutungsgefährdeten Patienten mit einem rein endoskopischen Therapieansatz und wiederholter Unterspritzung bei Rezidivblutungen verglichen worden. Es durfte daher zu Studienbeginn von einer vergleichbaren Ungewißheit bezüglich der Beurteilung des Wertes einer alleinigen endoskopischen Behandlung mit Fibrinkleber und gegebenenfalls Wiederholung dieser im Falle einer Rezidivblutung mit dem endoskopisch - operativen Vorgehen ausgegangen werden. Das endoskopisch - operative Vorgehen beinhaltet die initiale Diagnostik der Blutung mittels Endoskopie und sicherer Stillung der Blutung und nachfolgend die frühelektive Operation. Diese beiden Therapieschemata wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht und beziehen ausschließlich die Gruppe der stark rezidivblutungsgefährdeten Patienten ein.

2. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war die Klärung der Frage, ob bei Patienten mit Ulkusblutung, hohem Rezidivblutungsrisiko (arterielle Blutung oder großer sichtbarer Gefäßstumpf) und nach primärer erfolgreicher endoskopischer Therapie mittels Unterspritzung von Fibrinkleber eines der folgenden Behandlungskonzepte Vorteile bietet:

A) Geplante konservative Therapie. Im Falle einer Rezidivblutung sollte zunächst die Blutstillung mit Fibrinkleber vorgenommen werden. Gegebenenfalls war eine Notfalloperation bei nicht beherrschbarer oder zweiter Rezidivblutung durchzuführen.

B) Geplante frühelektive Operation.

3. Patienten und Methode

3.1. Studientyp

Die vorliegende Studie wurde als randomisierte, kontrollierte und multizentrische-interdisziplinäre Studie durchgeführt. Bedingung für die Teilnahme war die Beteiligung der Chirurgie *und* der Inneren Medizin an *einer* Klinik sowie ein rund um die Uhr zur Verfügung stehender Endoskopiedienst.

Teilnehmende Kliniken:

- Universitätsklinik Düsseldorf
- Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf, Krankenhaus Benrath
- Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf, Krankenhaus Gerresheim
- Dominikus Krankenhaus Düsseldorf-Heerdt GmbH
- Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf
- Augusta Krankenhaus Düsseldorf
- Diakoniewerk Kaiserswerth, Krankenanstalten Florence Nightingale, Düsseldorf
- Städtische Krankenanstalten Krefeld
- Krankenhaus Maria-Hilf, Krefeld
- Evangelisches Krankenhaus Wülfrath
- Klinikum Leverkusen
- Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

3.2. Studienpatienten

3.2.1. Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, welche folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Obere Gastrointestinale Blutung (Meläna und/oder Hämatemesis innerhalb der letzten 48 Stunden vor Klinikaufnahme) als Aufnahmearlaß
- Notfallendoskopie innerhalb von 6 Stunden nach Aufnahme
- Arteriell ins Lumen spritzende Blutung oder Gefäßstumpf $\geq 2\text{mm}$ (großer Gefäßstumpf).
Sicherung des Blutungsstadiums mittels Spülung oder Biopsiezange und Schätzung der Größe des Gefäßstumpfes anhand der Biopsiezange oder Sklerosierungsnadel
- Erfolgreiche therapeutische (arterielle Blutung) oder prophylaktische (Gefäßstumpf) Fibrinklebung

3.2.2. Ausschlußkriterien

Bei den Ausschlußkriterien wurde zwischen folgenden unterschieden:

- ↳ **Escape** (keine Aufnahme in die Studie)
- ↳ **Drop-out** (Ausschluß eines Patienten *nach* Aufnahme in die Studie)

3.2.2.1. Escape

Folgende Patienten wurden *nicht* in die Studie aufgenommen:

- Ulkusblutung während eines stationären Aufenthaltes (einschließlich Streßblutung)
- Ulkusblutung als Verlegungsgrund aus einer anderen Abteilung oder einem anderen Krankenhaus (gilt nicht für teilnehmende Kliniken)
- Ulkus Dieulafoy, Barret-Ulkus
- Voroperationen am Magen (nur resezierende Verfahren)
- Alter unter 18 Jahre
- Kurzfristig infauste Prognose (ASA 5)
- Schwere systemische Krankheit (ASA 4: physisch handlungsunfähiger Patient oder ständig lebensbedrohliche Erkrankung, zum Beispiel: schweres Asthma bronchiale mit Ruhedyspnoe; weit fortgeschrittenes, nicht mehr therapierbares Karzinomleiden; dekompensierte Leberinsuffizienz mit Ikterus und Aszites)
- Marcumarisierung mit Quick < 30%
- Fehlende Einverständniserklärung
- Schwangerschaft
- Portale Hypertension mit mindestens Ösophagusvarizen Grad 2
- Malignome im oberen Gastrointestinaltrakt

Bezüglich bestimmter Ulkuslokalisationen sollte sich kein Ausschlußgrund ergeben. Im Verlauf der Studie wurde das Ausschlußkriterium "keine obere Gastrointestinalblutung als Aufnahmeanlaß" dahingehend abgeschwächt, daß alle Streßulkusblutungen ausgeschlossen wurden, jedoch Patienten mit einer sonstigen Ulkusblutung bei Erfüllung der anderen Einschlußkriterien in die Studie aufgenommen werden konnten.

3.2.2.2. Drop-out

Folgende Patienten wurden auch *nach* initialer Aufnahme in die Studie ausgeschlossen:

- Nachträglich vom Patienten entzogene Einwilligung
- Nicht-Durchführung der durch Randomisierung zugeteilten Therapie

3.3. Nicht - Studienpatienten

Als Nicht - Studienpatienten wurden all jene erfaßt, welche durch Escape oder Drop-out nicht als Studienpatient gelten konnten. Insgesamt wurden 120 Nicht - Studienpatienten von den teilnehmenden Kliniken gemeldet. Es erfolgte eine verkürzte Version der Dokumentation. In der vorliegenden Arbeit konnten 100 Nicht - Studienpatienten der Auswertung zugeführt werden, bei denen die vorgesehene Dokumentation vollständig erfolgte. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten mit einer

arteriell-spritzenden Blutung oder sichtbarem Gefäßstumpf in der primären Endoskopie.

3.4. Therapie

3.4.1. Endoskopische Blutstillung

Die endoskopische Blutstillung erfolgte durch die submuköse Injektion von Fibrinkleber (*Beriplast® HS 1ml*). Unter Verwendung der kommerziell erhältlichen Duosonde (z.B. *Duosonde B* der Firma *Endoflex, Voerde*) wurden parallel 1ml mit Aprotinin - Lösung aufgezogenes Fibrinogenlyophilisat und 1ml mit Kalziumchloridlösung aufgezogenes Thrombinlyophilisat als "Clot" schräg unter den Gefäßstumpf bzw. um die Blutungsstelle injiziert. Bei dieser Technik war unbedingt das "Vorfüllen" der Kanäle der Duosonde und das "Nachspritzen" des in der Sonde befindlichen Klebers jeweils mit isotonischer Kochsalzlösung zu beachten. War hierdurch nur ein unzureichender Blutstillungseffekt zu erzielen, konnte die Injektion nach Aufziehen eines weiteren Klebersets einmal wiederholt werden.

Bei Vorliegen einer arteriell-spritzenden Blutung konnte vorangehend eine initiale Hämostase durch die Injektion von bis zu 10ml einer verdünnten Adrenalinlösung erfolgen (*Suprarenin® 1:10000*).

3.4.2. Primär konservative Therapie

Erfolgte durch Randomisierung die Zuweisung zur Gruppe der primär konservativen Therapie, wurden folgende Maßnahmen durchgeführt:

Nach erfolgreicher endoskopischer Diagnose und Blutstillung erhielten alle Patienten eine Magensonde zur Früherkennung einer Rezidivblutung. Diese verblieb mindestens bis zur geplanten Kontrollendoskopie 24 Stunden später. Während dieser Kontrollendoskopie konnte bei Zeichen einer aktiven Blutung oder sichtbarem Gefäßstumpf eine erneute Fibrinklebung vorgenommen werden.

Zusätzlich erfolgte eine begleitende medikamentöse Therapie mit *Omeprazol (Antra®)* nach aufgeführtem Schema:

- ↳ am 1. Tag 80mg i.v. als Bolusinjektion , nach 8 und 16 Stunden je 40mg i.v. (insgesamt 160mg)
- ↳ vom 2. bis 4. Tag 8-stündlich 40mg i.v. (insgesamt 120mg/die)
- ↳ vom 5. Tag an 40mg/die bis zur Entlassung oder Ulkusabheilung, längstens jedoch 4 Wochen

Trat eine manifeste Rezidivblutung auf, mußte eine erneute Endoskopie vorgenommen werden. Dabei war eine aktive Blutung oder ein sichtbarer Gefäßstumpf durch die Unterspritzung von Fibrinkleber zu therapieren.

Kam es zu einer wiederholten Rezidivblutung (2. Rezidivblutung) konnte individuell über die weitere Therapie entschieden werden, gegebenenfalls war dies eine sofortige Notfalloperation.

3.4.3. Frühelektive Operation

In dieser Therapiegruppe wurden die Patienten nach erfolgreicher endoskopischer Blutstillung und Randomisierung zur frühelektiven Operation folgendermaßen weiterbehandelt:

- ↳ bei *Ulcus duodeni* Operation innerhalb von *8 Stunden*
- ↳ bei *Ulcus ventriculi* Operation innerhalb von *24 Stunden*

Als operative Standardverfahren galten beim **Ulcus duodeni**:

- Längsduodenotomie, Ulkustumstechung und Ausschaltung des Ulkus aus der Passage durch Schleimhautvernähung bzw. Ulkusexzision mit Wandvernähung und gegebenenfalls Vagotomie nach individueller Entscheidung
- oder Resektion

Als operatives Standardverfahren galt beim **Ulcus ventriculi**:

- Distale Resektion (Billroth I)

Die individuelle Wahl des Operationsverfahrens war den Kliniken und behandelnden Ärzten freigestellt. Jedoch war eine standardisierte und umfangreiche Dokumentation über den Verlauf erforderlich.

Zusätzlich wurde auch in dieser Therapiegruppe eine begleitende medikamentöse Therapie mit *Omeprazol (Antra®)* durchgeführt:

- Am 1. Tag maximal 160mg (80mg als Bolus i.v., nach 8 und 16 Stunden je 40mg i.v. bis zur Operation). Bei Patienten, welche mittels *resezierender* Operationsverfahren therapiert wurden, handelte es sich um eine *einmalige* Gabe.
- Patienten, welche durch ein *nichtresezierendes* Operationsverfahren versorgt wurden, erhielten das Medikament *weiterhin* in einer Dosierung von 40mg i.v. 8-stündlich (insgesamt 120mg) vom 2. bis 4. Tag. Ab dem 5. Tag erfolgte die orale Applikation von 40mg/die bis zur Entlassung oder Ulkushheilung, längstens jedoch 4 Wochen.
- Bei *vagotomierten* Patienten wurde die medikamentöse Therapie nur während der ersten 7 Tage vorgenommen.

3.5. Zielkriterien

Es wurde zwischen Hauptzielkriterien und Nebenzielkriterien unterschieden. Hauptzielkriterien waren die Letalität, Rezidivblutung nach Therapie und die Notfalloperation, wobei unterschiedliche Schweregrade berücksichtigt wurden. Als Nebenzielkriterien galten der Transfusionsbedarf und die Dauer des stationären Aufenthaltes.

3.5.1. Letalität

In dieser Studie wurde die *Kliniksletalität* ermittelt. Dabei sind Verlegungen in andere Abteilungen oder andere Kliniken berücksichtigt worden.

3.5.2. Rezidivblutungen

Den Rezidivblutungen kam als zweitwichtigstem primären Zielkriterium eine besondere Bedeutung zu, da der Verlauf der Ulkusblutung im wesentlichen von diesem oft lebensbedrohlichen Ereignis beeinflusst wird. Insbesondere bei der primär konservativen Therapie waren Rezidivblutungen und die möglicherweise daraus entstehenden Folgen hervorzuheben. Jedes mit einer frühelektiven Operation konkurrierende Therapiekonzept mußte daher in der Lage sein, die Inzidenz der Rezidivblutungen gering zu halten. Zwar lassen sich durch endoskopische Blutstillungsverfahren kaum die niedrigen Rezidivblutungsraten einer frühelektiven Operation erreichen (etwa 10%), es konnten jedoch Inzidenzen von 30% oder mehr nicht akzeptiert werden.

3.5.2.1. Manifeste und relevante Rezidivblutung

Jede nach initialer Hämostase erneut auftretende Blutung wurde als Rezidivblutung definiert. Dabei war es gleichgültig, ob die Blutung aus der ursprünglich therapierten Läsion oder aus einer Zweitläsion (z.B. Anastomosenulkus) stammte.

In der Studie wurde zwischen manifester und relevanter Rezidivblutung unterschieden. Jede Rezidivblutung bedurfte der Bestätigung durch eine sofortige Endoskopie oder gegebenenfalls durch eine Operation. Die Dokumentation der Lokalisation und der Therapie der blutenden Läsion wurde dabei erbracht (eventuelle Zweitläsion).

Zeichen einer manifesten Rezidivblutung waren:

- Frische Hämatemesis (hellrotes Blut oder Koagel) oder Meläna nach freiem Intervall, das heißt mindestens einmal klaren Magensaft über die Sonde nach Anspülung oder einmal normaler Stuhl.
- Frisches Blut in der Magensonde nach freiem Intervall, das heißt mindestens einmal klaren Magensaft nach Anspülung. Die Magensonde mußte bei jedem Patienten für mindestens 24 Stunden nach initialer Blutstillung vorhanden sein und alle 4 Stunden angespült werden.
- Klinische Zeichen einer Rezidivblutung, z.B. Blutdruckabfall, Pulsanstieg und Hämoglobinabfall.

Eine relevante Rezidivblutung wurde folgendermaßen definiert:

- Jede manifeste Rezidivblutung mit einem Transfusionsbedarf von mindestens 1000 ml Blut in 24 Stunden.

3.5.3. Perioperative Komplikationen

Als perioperative Komplikationen wurden operationsbedingte Komplikationen erfaßt, welche im Zusammenhang mit der frühelektiven Operation oder einer Notfalloperation standen.

Dies waren im einzelnen:

- Nahtinsuffizienz (Sicherung der Diagnose durch Röntgen oder Operation)
- Nachblutung (manifeste Blutung mit Diagnosesicherung durch Endoskopie oder Operation)
- Peritonitis (dies umfaßt präoperative und intraoperative Zeichen wie z.B. Fieber, abdomineller Druckschmerz, Abwehrspannung, fehlende Darmgeräusche, aufgetriebenes Abdomen, akute intraoperative Entzündungszeichen, purulentes oder fäkulenten Exsudat, Nekrose, Abszeß, Perforation, Bakteriennachweis im Abstrich)
- Ileus (Diagnosesicherung durch Röntgen oder Operation)

3.5.4. Transfusionsbedarf

Für jeden Studienpatienten wurde der Transfusionsbedarf während des stationären Aufenthaltes erfaßt. Dabei wurde lediglich die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt.

3.5.5. Stationärer Aufenthalt in Tagen

Für jeden Patienten wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen ermittelt. Es wurde hierbei die Liegezeit auf Intensivstation und Normalstation sowie daraus die Gesamtliegezeit dokumentiert.

3.6. Endoskopische Diagnostik

Im folgenden werden grundlegende Richtlinien zur Durchführung der endoskopischen Diagnostik dargelegt, wie sie für die teilnehmenden Kliniken verbindlich waren.

Notfallendoskopie:

Es mußte ein 24-Stunden-Notfallendoskopiedienst gewährleistet sein. Die Prämedikation war der individuellen Handhabung offengestellt. Ein großlumiges Endoskop mit Spül- Saugvorrichtung mußte zur Verfügung stehen. Bei massiv mit Blut und Koageln gefülltem Magen war eine Klarspülung vorzunehmen. Fest anhaftende Koagel sollten durch Wegspülen oder mit der Biopsiezange entfernt werden, um eine genaue Bestimmung der Blutungsaktivität zu ermöglichen und besonders einen möglicherweise darunterliegenden Gefäßstumpf der Diagnostik zugänglich zu machen. Die Schätzung der Größe des Gefäßstumpfes sollte anhand der Biopsiezange oder Sklerosierungsnadel erfolgen.

Endoskopie bei Rezidivblutung:

Bei Auftreten einer manifesten Rezidivblutung war eine Endoskopie durchzuführen. Die Vorgehensweise entsprach der bei der Notfallendoskopie, ebenso erfolgte die Dokumentation analog. Bei Patienten mit primär konservativer Therapie war gemäß dem im Punkt 3.4.1. aufgeführten Vorgehen ein Blutstillungsversuch mit Fibrinkleber vorzunehmen. In der Patientengruppe mit frühelektiver Operation bzw. bei einer zweiten Rezidivblutung in der Gruppe mit primär konservativer Therapie war die Art der endoskopischen Behandlung sowie das weitere Vorgehen freigestellt.

Kontrollendoskopie:

Bei allen Studienpatienten mit primär konservativer Therapie sollte eine Kontrollendoskopie nach 24 Stunden und nach 10 Tagen durchgeführt werden (bei früherer Entlassung eher). Diese konnte in das normale Tagesprogramm integriert werden. Die Dokumentation erfolgte ebenso wie bei der Notfallendoskopie.

3.7. Dokumentation

3.7.1. Anamnesebogen Teil 1 (Kurzanamnese, klinische Untersuchung, Labor)

Für jeden Patienten, der wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung (Hämatemesis, Meläna) in eine der eingangs erwähnten Kliniken aufgenommen wurde, ist ein *Anamnesebogen Teil 1* angelegt worden. Die Erhebung dieser Daten erfolgte noch vor der durchzuführenden Notfallendoskopie. Er umfaßte die kurze Anamnese bezüglich der Blutung, früherem Ulkusleiden und anderen Vor- oder Grunderkrankungen. Ebenso wurden grundlegende Labor- und Kreislaufparameter festgehalten. Darin eingeschlossen war auch eine klinische Untersuchung.

3.7.2. Meldebogen

Nachdem die Notfallendoskopie durchgeführt wurde, erfolgte bei allen Patienten mit Blutung aus einem gastroduodenalen Ulkus die Anlage des *Meldebogens*. Auf diesem wurde das Ergebnis der Notfallendoskopie dokumentiert: Alter, Geschlecht, Ulkuslokalisation, Blutungsaktivität, eventuelle BegleitleSIONen und durchgeführte endoskopische Therapie. Darüber hinaus wurde nun anhand der auf dem Meldebogen aufgeführten Ein- und Ausschlußkriterien geprüft, ob die Randomisierung erfolgen konnte. Das Original des Bogens mit den persönlichen Daten des Patienten verblieb in der teilnehmenden Klinik, den Durchschlag mit der Patientennummer erhielt umgehend das zentrale Studiensekretariat.

3.7.3. Studienbogen (Verlaufsdokumentation)

Auf dem *Studienbogen*, welcher nach initialer Endoskopie zunächst bis Seite 4 ausgefüllt wurde, sind ausführlich das Ergebnis der Notfallendoskopie (Diagnose, Therapie) sowie nochmals die Ein- und Ausschlußkriterien dokumentiert worden. Nach

deren Prüfung konnte nun festgelegt werden, ob es sich um einen potentiellen Studienpatienten handelte. War dies der Fall, erfolgte die Patientenaufklärung und, das Einverständnis vorausgesetzt, die telefonische Randomisierung beim zentralen Studiensekretariat.

Konnte auf Grund der Ein- und Ausschlußkriterien keine Randomisierung vorgenommen werden oder kamen die Kriterien des Drop-Out zum Tragen, wurde der betreffende Patient als *Nicht-Studienpatient* geführt. Die Dokumentation über die Zeit des stationären Aufenthaltes erfolgte in diesem Fall auf Seite 5 ("Abschluß") des Studienbogens. Es wurden hier Ergebnis und Therapie weiterer Endoskopien, begleitende medikamentöse Therapie, eventuelle Operation, Komplikationen während des stationären Aufenthaltes sowie das Datum der Entlassung oder das Todesdatum festgehalten.

Bei allen *Studienpatienten* (Randomisierung erfolgt, kein Drop-Out) wurde der Verlauf auf den Seiten 6 - 17 dokumentiert. In tabellarischer Form wurden für jeden Tag folgendes erfaßt: Aufenthalt auf Intensiv- oder Normalstation, Rezidivblutung, durchgeführte endoskopische oder operative Therapie, medikamentöse Therapie (*Antra®*), Hämoglobinwert, Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate und Komplikationen. Gesondert festgehalten wurden Operationen bezüglich Verfahren und intra- oder perioperativen Komplikationen, andere Komplikationen, Rezidivblutungen und jede weitere Endoskopie. Am Ende wurden nochmals Komplikationen, Rezidivblutungen, Transfusionsbedarf, Grund- und Begleiterkrankungen, Dauer des stationären Aufenthaltes auf Intensiv- und Normalstation, Entlassungsart und -datum, sowie Todesursache zusammengefaßt.

Nach Abschluß der Behandlung sollte der Studienbogen gemeinsam mit dem Anamnesebogen Teil 1 rasch an das Studiensekretariat gesandt werden.

3.7.4. Anamnesebogen Teil 2 (Interview)

Der *Anamnesebogen Teil 2* wurde *nur* für *Studienpatienten* angelegt. Zum frühestmöglichen Zeitpunkt während des stationären Aufenthaltes wurde durch einen Mitarbeiter der Theoretischen Chirurgie der Universität Düsseldorf dieses Interview durchgeführt.

Besonders ausführlich beschäftigte sich der Anamnesebogen Teil 2 mit der Ulkusanamnese des betreffenden Studienpatienten. Alle vorangegangenen ambulanten und stationären Behandlungen wurden erfragt, wobei die erste und letzte Behandlung vor dem aktuellen Aufenthalt besonders ausführlich dokumentiert wurde. Eingeschlossen waren darin die Diagnosefindung (Röntgen, Endoskopie), die Art der Therapie (operativ, konservativ), aufgetretene Komplikationen (Blutung) und das Resultat (subjektive oder objektive Besserung). Außerdem wurde auf eine eventuell früher angeratene Operation wegen Ulkuserkrankung eingegangen. Weiterhin wurden die Einnahme von Medikamenten (insbesondere Nichtsteroidale Antirheumatika - NSAR), Rauch- und Alkoholgewohnheiten sowie die Familienanamnese bezüglich Ulkuskrankheit festgehalten.

Konnte der Patient keine oder unvollständige Angaben zu diesen Fragen geben, so war es möglich, die fehlenden Daten durch Angehörige, den Hausarzt oder behandelnden Arzt und anhand der Krankenakte in Erfahrung zu bringen.

3.8. Statistik

3.8.1. Stichprobenumfang

In der Kalkulation des Stichprobenumfanges wurde von einem benötigten Stichprobenumfang von $n=120$ ausgegangen. Die Kalkulation erfolgte im Hinblick auf das Hauptzielkriterium "*manifeste Rezidivblutung*", dessen Bedeutung vorangehend bereits eingehend erläutert wurde.

Bei geplanter frühelektiver Operation wurde in der Literatur beim interessierenden Patientengut von einer Rezidivblutungsrate zwischen 5 - 20% (durchschnittlich: 10%) nach endoskopischer Blutstillung ausgegangen (59). Für die endoskopische Blutstillung lag diese im gleichen Krankengut zwischen 10 - 50% (10), wobei für die Injektionstherapie mit Fibrinkleber zu Beginn dieser Studie noch keine verwertbaren Daten aus randomisierten Untersuchungen für die Hochrisikogruppe vorlagen.

Ausschlaggebend in einer klinischen Studie ist die Festlegung der *klinisch bedeutsamen Differenz*. Legt man diese auf 20% fest, so erhält man bei $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,80$ eine benötigte Stichprobenzahl von 60 Patienten pro Gruppe (47, 24). Daraus folgt nun: wenn die Rezidivblutungsrate in der Gruppe bei Unterspritzung mit Fibrinkleber tatsächlich 20% oder höher liegt als in der Gruppe mit frühelektiver Operation oder umgekehrt, so wird dies mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% in der Studie herausgefunden.

Hinsichtlich des Hauptzielkriteriums *Letalität* bestand ebenfalls eine beträchtliche Unsicherheit. In einer Studie am interessierenden Krankengut konnte bei frühelektiver Operation eine Letalität von 5% erreicht werden (54). Dieses Ergebnis wurde in weiteren Studien, allerdings bei etwas anderem Krankengut und variabler Therapie, in etwa bestätigt (21, 59, 74). Bei Anwendung der endoskopischen Blutstillung variierte die Letalität je nach Verfahren zwischen 0 - 20% (10). Die vorgesehene Stichprobenzahl von $n = 120$ würde also ausreichen, um Unterschiede in der Letalität von 20% oder mehr mit hoher Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant abzusichern, falls sie tatsächlich vorhanden wären.

Da die Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen möglicherweise größer sein könnten als die Werte, auf denen die ursprüngliche Kalkulation basierte, sollte eine geplante Zwischenauswertung vorgenommen werden. Diese wurde nach einer Anzahl von 60 Studienpatienten projiziert.

3.8.2. Randomisierung

Das Randomisierungsschema wurde vor Beginn der Studie im Funktionsbereich Theoretische Chirurgie der Universität Düsseldorf von Prof. Dr. Ohmann erstellt.

Die Patienten wurden durch Randomisierung (47, 77) einer der beiden Therapiegruppen zugeteilt. Da in der vorliegenden Studie durch die Ein- und Ausschlusskriterien bereits ein homogenes Krankengut von Hochrisikopatienten untersucht wurde, war eine Stratifizierung nicht notwendig. Aus diesem Grunde war lediglich eine *Schichtenbildung bezüglich der teilnehmenden Zentren* notwendig. Die Randomisierung erfolgte also getrennt für jede teilnehmende Klinik. Um innerhalb der Zentren eine Unbalance zwischen den Therapien zu verhindern, erfolgte die Randomisierung

mit Blöcken von 8 Patienten. Mit Hilfe von Zufallstabellen (12) wurde eine zufällige Reihenfolge der Zahlen 1 bis 8 gezogen. Den Ziffern 1 bis 4 wurde die Therapie A, den Ziffern 5 bis 8 die Therapie B zugeordnet.

Die Zuordnung zu einer der beiden Therapiegruppen erfolgte in der Regel über Telefon. Von Montag bis Freitag stand dafür in der Zeit von 8.00 - 17.00 Uhr das zentrale Studiensekretariat zur Verfügung. In der übrigen Zeit war der Randomisierungsordner beim Personal der Überwachungsstation CI 04 der Chirurgischen Universitätsklinik hinterlegt und die Zuordnung zur Therapie konnte hier erfragt werden. Die verschlossenen Briefumschläge waren nach den Zentren getrennt im Ordner aufbewahrt und wurden bei Bedarf vom Personal geöffnet. Für den seltenen Notfall, daß das zentrale Studiensekretariat und die Station CI 04 nicht erreichbar waren, standen auch in den teilnehmenden Kliniken verschlossene Briefumschläge bereit (Notrandomisierung). Diese konnten in diesen Fällen von den Studienärzten selbst geöffnet werden. Dafür war jedoch eine genaue Begründung erforderlich.

3.8.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung hinsichtlich der Hauptzielkriterien manifeste Rezidivblutung und Letalität erfolgte mit dem *exakten Test* nach Fisher. Die Nebenzielkriterien Transfusionsbedarf und stationärer Aufenthalt wurden mit Hilfe des *Mann - Whitney - Tests* analysiert (57). Unter Verwendung des *Chi - Quadrat - Tests* wurden die Rahmendaten ausgewertet.

Trotz Randomisierung lag eine Ungleichverteilung von prognostischen Faktoren im Bereich des Möglichen. Dies konnte dahingehend zu Fehlerbildung führen, daß tatsächlich vorhandene Unterschiede nicht entdeckt oder Unterschiede nur vorgetäuscht werden. Hätten sich beide Therapiegruppentatsächlich hinsichtlich prognostischer Faktoren unterschieden, so wäre eine geeignete Analyse durchgeführt worden, die dies berücksichtigt.

Die beschreibende Statistik erfolgte bei qualitativen Daten mit Hilfe von relativen Häufigkeiten und bei quantitativen Daten im *Median - Bereich - System*. Für interessierende Größen wurden *95% - Konfidenzintervalle* herangezogen (23).

3.9. Studienablauf am einzelnen Patienten

An dieser Stelle soll zum besseren Verständnis der Studienablauf am einzelnen Patienten nochmals zusammenhängend dargestellt werden.

Wurde ein Patient mit den klinischen Zeichen einer oberen gastrointestinalen Blutung (Hämatemesis, Meläna) in eine der teilnehmenden Kliniken eingewiesen, erhob der behandelnde Arzt zunächst eine Kurzanamnese. Erfasst wurden Beginn der Ulkussymptomatik und Blutungszeichen, sowie Begleit- und Grunderkrankungen, einschließlich Medikamenteneinnahme. Gleichzeitig wurden grundlegende Kreislauf- und Laborparameter erhoben (Pulsfrequenz, Blutdruck, Hämoglobin, Gerinnung). Die durchgeführte klinische Untersuchung gab Aufschluß über den Bewußtseins- und Allgemeinzustand und beinhaltete eine rektale Untersuchung. Diese Daten wurden im *Anamnesebogen Teil 1* festgehalten.

Innerhalb der nächsten 6 Stunden mußte eine Notfallendoskopie durchgeführt werden. Fand sich dabei keine peptische Läsion, die als Blutungsquelle infrage kam, konnte der Anamnesebogen Teil 1 verworfen werden.

Konnte mittels der Notfallendoskopie die Diagnose "peptische Ulkusblutung" gestellt werden, so erfolgte die endoskopische Blutstillung nach dem im Punkt 3.4.1. aufgeführten Vorgehen.

Jetzt konnte der *Meldebogen* angelegt und anhand der Ein- und Ausschlußkriterien geprüft werden, ob es sich um einen potentiellen Studienpatienten handelt. Der notfallendoskopische Befund wurde im *Studienbogen* dokumentiert. Konnten alle Einschlußkriterien erfüllt werden und traf kein Ausschlußkriterium zu, klärte der behandelnde Arzt den Patienten über die Teilnahme an der Studie auf. Das Einverständnis wurde auf einem dafür gesondert vorbereitetem Bogen dokumentiert. Im Anschluß daran erfolgte die telefonische Randomisierung. Der Meldebogen wurde schnellstmöglich an das zentrale Studiensekretariat geschickt.

Erfüllte der Patient die Einschlußkriterien nicht, trafen Ausschlußkriterien zu oder wurde das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie versagt, so erfolgte die Dokumentation des Verlaufes während des stationären Aufenthaltes auf Seite 5 "Abschluß" des Studienbogens und konnte zusammen mit dem Anamnesebogen Teil 1 dem Studiensekretariat zugesandt werden. Der Patient wurde als *Nicht - Studienpatient* erfaßt.

Bei *Studienpatienten* wurde therapeutisch wie folgt weiter vorgegangen:

Erfolgte die Randomisierung des Patienten zur *primär konservativen* Therapie, stand nach der Notfallendoskopie und dem Legen einer Magensonde die klinische Überwachung im Vordergrund. Das Medikament *Antra®* wurde in der in Punkt 3.4.2. angegebenen Dosis appliziert. Nach 24 Stunden sollte eine Kontrollendoskopie vorgenommen werden. Die Blutungsquelle konnte hierbei prophylaktisch oder therapeutisch mit Fibrinkleber unterspritzt werden. Bei Auftreten einer ersten manifesten Rezidivblutung erfolgte die Blutstillung mit Fibrinkleber, im Falle einer zweiten Rezidivblutung entschied der behandelnde Arzt individuell über das weitere Vorgehen. Eine Kontrollendoskopie war auch 24 Stunden nach einer Rezidivblutung obligatorisch. Das Ergebnis aller Endoskopien wurde im Studienbogen festgehalten.

Bei Randomisierung zur *operativen Therapie* wurde innerhalb des vorgegebenen Zeitraumes von 8 Stunden beim *Ulcus duodeni* und 24 Stunden bei *Ulcus ventriculi* die operative Versorgung der Blutungsquelle vorgenommen. Begleitend erfolgte die medikamentöse Therapie mit *Antra®* nach der Vorgabe in Punkt 3.4.3. . Die Operation wurde im Studienbogen dokumentiert. Das Vorgehen im Falle einer Rezidivblutung verblieb dem behandelnden Arzt.

Zum frühestmöglichen Zeitpunkt wurde das ausführliche Anamneseinterview beim Patienten durchgeführt. Hierfür vereinbarten die betreffenden Mitarbeiter der Theoretischen Chirurgie der Universität Düsseldorf einen Termin mit der jeweiligen Klinik. Zur Dokumentation des Interviews diente der Anamnesebogen Teil 2.

Der Verlauf während des stationären Aufenthaltes wurde jeden Tag im Studienbogen festgehalten (Hämoglobin, Komplikationen, Transfusionseinheiten, Art der Station, Medikamente, Rezidivblutungen, Operationen, Endoskopien). Bei Entlassung aus der stationären Behandlung respektive Tod des Patienten wurde der Verlauf

nochmals auf dem Studienbogen zusammengefaßt und alle Unterlagen dem zentralen Studiensekretariat zugesandt.

3.10. Klassifikation der Ulkusblutung

In der vorliegenden Studie fand die Klassifikation der Ulkusblutungen nach *Forrest (18)* Verwendung, welche in der folgenden *Tabelle 1* wiedergegeben ist.

Forrest - Stadium	Klassifikationskriterien
I - Aktive Blutung Ia Ib	arteriell-spritzende Blutung Sickerblutung
II - Zeichen der stattgehabten Blutung IIa IIb IIc	sichtbarer Gefäßstumpf adhärente Koagel Hämatin
III - Keine Blutungszeichen	keine Blutungsstigmata

Tabelle 1: Klassifikation der Ulkusblutung modifiziert nach *Forrest (18)*

3.11. Datenschutz

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes wurden in dieser Studie erfüllt (*Gesetz zur Fortentwicklung des Datenschutzgesetzes, 1988*). Die persönlichen Daten des Patienten waren nur den teilnehmenden Kliniken bekannt. Sämtliche Dokumentationsbögen wurden dem Studiensekretariat nach Abtrennung des Stammblasses anonym übersandt und enthielten nur die jeweilige Nummer, welche der Patient durch den Meldebogen erhielt. Die Stammbblätter wurden vom Studienarzt in der Klinik verschlossen aufbewahrt.

Im zentralen Studiensekretariat wurden die Daten zunächst auf Vollständigkeit geprüft und anschließend in eigens für die Studie entwickelte Computerprogramme eingegeben. Für die Datensicherung war das Studiensekretariat verantwortlich.

3.12. Ethik

Das Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethikkommission vorgelegt. Die Studie entspricht den Anforderungen der Deklaration von Helsinki (1964) in ihrer revidierten Form von Hongkong (1989).

Gemäß den gesetzlichen Vorschriften wurde die Studie bei den zuständigen Behörden angezeigt.

3.13. Organisationsstruktur

Studienleitung:	Prof. Dr. H.-D. Röher (Chirurgische Universitätsklinik)
Stellvertreter:	Prof. Dr. T. Frieling (Medizinische Universitätsklinik)
Studienzentrale, Biometrie und Studienplanung:	Prof. Dr. C. Ohmann (Theoretische Chirurgie)
Studiensekretariat:	Frau Blasberg - Päth (Theoretische Chirurgie)
Koordination, Standardisierung:	PD Dr. M. Imhof (Chirurgische Universitätsklinik)
Organisation, EDV:	Dr. Q. Yang (Theoretische Chirurgie)
Berater:	Prof. Dr. K. Thon PD Dr. H. Stöltzing (Robert - Bosch - Krankenhaus Stuttgart, Chirurgische Klinik)

4. Ergebnisse

4.1. Rahmendaten

Es werden die Daten der Zwischenauswertung präsentiert. Die Studie mußte danach wegen signifikanter Unterschiede vorzeitig abgebrochen werden. Dem zentralen Studiensekretariat wurden vom 16.09.1991 bis zum 31.12.1995 insgesamt 175 Patienten mit arteriell - spritzender Blutung oder einem sichtbaren Gefäßstumpf gemeldet. Davon wiesen 126 einen nicht - blutenden Gefäßstumpf und 49 eine arteriell - spritzende Blutung auf. Die Verteilung der gemeldeten Patienten und der Studienpatienten auf die einzelnen Zentren geht aus der folgenden *Tabelle 2* hervor:

Klinik		Meldungen (art.Blut.+Gefäßstumpf)	Studienpatienten
Universitätskliniken Düsseldorf	C	22	7
	I	67	21
Krankenhaus Benrath	C	2	0
	I	3	1
Dominikus Krankenhaus	C	0	0
	I	8	1
Ev. Krankenhaus Düsseldorf	C	0	0
	I	3	0
Augusta Krankenhaus	C	1	0
	I	10	5
Krankenhaus Gerresheim	C	0	0
	I	10	6
Diakoniewerk Kaiserswerth	C	0	0
	I	10	2
Ev. Krankenhaus Wülfrath	C	0	0
	I	6	2
Städtische Kliniken Krefeld	C	4	2
	I	12	1
Krankenhaus Maria Hilf	C	0	0
	I	11	5
Klinikum Leverkusen	C	4	0
	I	0	0
Robert-Bosch Stuttgart	C	1	1
	I	1	1
Gesamt		175	55

Tabelle 2: Gemeldete Patienten insgesamt und Studienpatienten bis zum 31.12.1995
C = Chirurgie, I = Innere Medizin

Den größten Teil der Studienpatienten stellten die Universitätskliniken Düsseldorf mit 28 von 55 (51%). Das Krankenhaus Gerresheim stellte 6 (11%) Studienpatienten. Je 5 Patienten (9%) brachten das Augusta Krankenhaus sowie das Krankenhaus Maria Hilf in die Studie ein. 3 Patienten (6%) wurden von den Städtischen Kliniken Krefeld gemeldet. Das Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, das Evangelische Krankenhaus Wülfrath und das Diakoniewerk Kaiserswerth meldeten je 2 Studienpatienten (4%). Je 1 Studienpatient (2%) kam vom Krankenhaus Benrath und vom Dominikus Krankenhaus. Das Evangelische Krankenhaus Düsseldorf und das Klinikum Leverkusen brachten keine Patienten in die Studie ein.

120 der 175 gemeldeten Patienten konnten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen werden. Bei ihnen wurden entweder die Einschlusskriterien nicht erfüllt oder es kamen Ausschlusskriterien zum Tragen. Ebenso konnten sowohl Ein- als auch Ausschlusskriterien zutreffen.

In der folgenden *Tabelle 3* sind die Gründe für die Nichterfüllung der Einschlusskriterien aufgeführt und die Anzahl Patienten zusammengestellt, welche diese erfüllten.

Einschlusskriterien	art. Blutung	Gefäßstumpf	Gesamt
Patienten (n)	49	126	175
kein Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni	1	0	1
keine obere Gastrointestinalblutung als Aufnahmeanlaß (< 48 Std.)	12	23	35
keine Notfallendoskopie innerhalb von 6 Stunden nach Aufnahme	7	21	28
keine arteriell spritzende Blutung oder Gefäßstumpf \geq 2mm	0	40	40
keine endoskopische Blutstillung mit Fibrinkleber	14	16	30
keine Patientenaufklärung und - einwilligung	2	12	14
alle Einschlusskriterien erfüllt	24	54	78

Tabelle 3: *Einschlusskriterien*

Von 175 gemeldeten Patienten erfüllten 78 (45%) primär die Einschlusskriterien. Das häufigste nicht erfüllte Einschlusskriterium war "Gefäßstumpf \geq 2mm", das heißt, der Gefäßstumpf wurde in 40 Fällen (23%) kleiner als 2mm geschätzt. In 35 Fällen (20%) war "keine obere Gastrointestinalblutung als Aufnahmeanlaß" nicht als Einschlusskriterium erfüllt. Keine endoskopische Blutstillung mit Fibrinkleber erfolgte bei 30 (17%) Patienten.

In *Tabelle 4* sind die Ausschlusskriterien aufgeführt, welche eine Aufnahme in die Studie verboten. Hiervon war mit 32 Fällen (18%) die "Ulkusblutung während eines

stationären Aufenthaltes“ der häufigste Ausschlußgrund. Bei 14 Patienten (8%) lag eine „schwere systemische Krankheit (ASA 4)“ vor.

Ausschlußkriterien	art. Blutung	Gefäßstumpf	Gesamt
Ulkusblutung während eines stationären Aufenthaltes	12	20	32
Ulkusblutung als Verlegungsgrund	5	5	10
Ulkus Dieulafoy, Barret-Ulkus	1	2	3
Voroperation am Magen	3	6	9
Alter unter 18 Jahren	0	1	1
kurzfristig infauste Prognose (ASA 5)	2	1	3
schwere systemische Krankheit (ASA 4)	4	12	14
weit fortgeschrittenes, nicht mehr therapierbares Karzinomleiden	3	1	4
dekompensierte Leberinsuffizienz mit Ikterus und Aszites	1	3	4
Marcumarisierung mit Quick <30%	4	2	6
Schwangerschaft	0	0	0
Portale Hypertension mit mindestens II.-gradigen Ösophagusvarizen	0	2	2
Malignome im oberen Gastrointestinaltrakt	2	0	2
Einschluß- und mindestens ein Ausschlußkriterium erfüllt	8	9	17

Table 4: Ausschlußkriterien

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlußkriterien konnten von 175 gemeldeten Patienten 61 (35%) randomisiert werden. Von diesen 61 waren 6 Drop-out Patienten, das heißt, sie mußten nach erfolgter Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen werden. 5 dieser Patienten waren der operativen Therapiegruppe zugeteilt, ein Patient der konservativen Gruppe. Drei der Drop-outs wiesen eine arterielle Blutung auf, drei einen Gefäßstumpf.

Letztlich konnten 55 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Deren Zuordnung zur jeweiligen Therapiegruppe und die initiale Blutungsaktivität ist in der folgenden *Tabelle 5* dargestellt.

Blutungsaktivität	Studienpatienten		Summe
	konservativ	operativ	
arteriell-spritzend	5	8	13
Gefäßstumpf	27	15	42
Gesamt	32	23	55

Tabelle 5: Verteilung der Studienpatienten nach Randomisierung

4.2. Vergleich Studienpatienten vs. Nicht - Studienpatienten

Im folgenden Abschnitt werden grundlegende Daten zwischen randomisierten Studienpatienten und Nicht - Studienpatienten miteinander verglichen.

Wie bereits aus dem vorangehenden Kapitel ersichtlich, erfüllten von 175 gemeldeten Patienten 120 (69%) nicht die Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien kamen zum Tragen oder sie wurden durch Drop-out als Studienpatienten ausgeschlossen. Auch von diesen Patienten wurden, wie unter Punkt 3.9. erläutert, Daten erfaßt (Anamnese Teil 1, Studienbogen bis Seite 5). Bei 20 Nicht - Studienpatienten erfolgte diese Dokumentation durch die teilnehmenden Kliniken nur lückenhaft bzw. unvollständig oder die erforderlichen Parameter konnten trotz intensiver Bemühungen nicht erbracht werden. Somit umfaßt die Gruppe der Nicht - Studienpatienten 100 Patienten, von denen die erforderlichen Daten vollständig erfaßt und dokumentiert wurden. Nur diese sind in die Auswertung eingegangen.

4.2.1. Allgemeine Vergleichbarkeit und anamnestische Patientendaten

Vergleichskriterien	Nicht-Studienpatienten N = 100 (%)		Studienpatienten N = 55 (%)		p-Wert
Alter (Jahre) Median (Bereich)	63,5 (27-92)		62,3 (29-90)		0,3940
Geschlecht:					0,7155
-männlich	71	71	37	67	
-weiblich	29	29	18	32	
Begleiterkrankungen (Mehrfachnennung möglich):					
-Herz-Kreislauf	57	57	19	34	0,0115
-Gefäßsystem	19	19	11	20	1,0000
-Niere	19	19	5	9	0,1119
-Lunge	24	24	11	20	0,6890
-Galle	7	7	6	11	0,5458
-Leber	12	12	3	6	0,2596
-Magen-Darm	6	6	2	4	0,7128
-Pankreas	3	3	0	0	0,5527
-Diabetes	17	17	14	26	0,2156
-Andere	32	32	14	26	0,4641

Tabelle 6: Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen

Tabelle 6 vergleicht Alter, Geschlecht sowie eventuell vorliegende Begleiterkrankungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich für das Kriterium Herz-Kreislaufkrankung als Begleiterkrankung zwischen beiden Gruppen von $p=0,0115$. Erwähnenswert erscheint die in der Geschlechtsverteilung deutliche Überrepräsentation der Männer von ca. 70% in beiden Gruppen.

Vergleichskriterien	Nicht-Studienpatienten		Studienpatienten		p-Wert
	N = 100	(%)	N = 55	(%)	
Früherer Ulkusanachweis:					0,5983
-ja (Endoskopie, Op, MDP)	39	39	28	51	
-nein	44	44	25	45	
-unbekannt	17	17	2	4	
Frühere Ulkuskomplikationen:					0,4238
-Blutung	22	22	12	22	
-Blutung + Perforation	1	1	0	0	
-Perforation	1	1	0	0	
-keine	54	54	41	74	
-unbekannt	23	23	2	4	
Frühere Ulkusoperation:					0,5379
-ja	9	9	3	5	
-nein	88	88	52	95	
-unbekannt	3	3	0	0	
Einnahme von NSAR in den letzten 4 Wochen	24	24	22	40	0,0441

Tabelle 7: Vergleichbarkeit hinsichtlich der Ulkusanamnese

(NSAR=Nichtsteroidale Antirheumatika; MDP=Röntgen Magen-Darm-Passage)

Tabelle 7 vergleicht die Ulkusanamnese der Patienten. In beiden Gruppen wurde in 39% / 51% bei den Patienten bereits in früherer Zeit ein Ulkusanachweis erbracht, 22% hatten in der Vergangenheit eine Komplikation in Form einer Blutung. Bei den Studienpatienten lag die Quote der Einnahme Nichtsteroidaler Antirheumatika in den letzten 4 Wochen vor dem aktuellen Blutungsereignis bei 40%, bei den Nicht-Studienpatienten waren es 24%. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant mit $p=0,0441$.

Vergleichskriterien	Nicht-Studienpatienten N = 100 (%)		Studienpatienten N = 55 (%)		p-Wert
Hämoglobin bei Aufnahme (g/dl):					
-Median (g/dl) (Bereich)	8,9 (4,1 - 17,9)		9,5 (3,2 - 15,9)		0,2950
- < 5,0	6	6	4	7	0,6990
- 5,0 - 9,9	58	58	29	53	
- > = 10,0	33	33	22	40	
- unbekannt	3	3	0	0	
Hämatemesis:					0,5644
-frisches Blut	29	29	14	25	
-Kaffeesatz	21	21	16	29	
-keine Hämatemesis	44	44	23	42	
-unbekannt	6	6	2	4	
Meläna:					0,2636
-frisches Blut	2	2	4	7	
-Meläna	70	70	36	65	
-keine Meläna	20	20	12	22	
-unbekannt	8	8	3	6	
Oberbauchschmerzen:					0,3769
-ja	45	45	33	60	
-nein	39	39	20	36	
-unbekannt	16	16	2	4	

Tabelle 8: Vergleichbarkeit hinsichtlich Hämoglobin bei Aufnahme und klinischer Manifestation der Blutung

Tabelle 8 vergleicht das Hämoglobin bei Aufnahme sowie die klinische Manifestation der Blutung in Form von Hämatemesis, Meläna und Oberbauchschmerzen.

Der initiale Hb-Wert lag bei Aufnahme ins Krankenhaus in beiden Gruppen im Median bei ca. 9,0 g/dl. In der Mehrzahl der Fälle manifestierte sich die Blutung durch das Auftreten von Teerstuhl (ca. 70%). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Vergleichskriterien	Nicht-Studienpatienten		Studienpatienten		p-Wert
	N = 100	(%)	N = 55	(%)	
Ulkuslokalisation:					0,3877
-Ulcus ventriculi	41	41	18	33	
-Ulcus duodeni	58	58	37	67	
-Ulcus pepticum jejuni	1	1	0	0	
Blutungsaktivität:					0,5720
-arteriell-spritzende Blutung	29	29	13	24	
-Gefäßstumpf	71	71	42	76	
Begleitläsionen (Mehrfachnennung möglich):					0,7294*
-Gesamt	38	38	19	34	
-weiteres Ulkus	17	17	11	20	
-Erosionen	13	13	7	13	
-Ösophagitis	8	8	1	2	
-Ösophagusvarizen	3	3	0	0	
-Hiatushernie	3	3	0	0	
-Gastritis	2	2	1	2	
-Mallory-Weiss Läsion	0	0	3	5	
-Angiodysplasie	1	1	0	0	

Tabelle 9: Vergleichbarkeit hinsichtlich des Endoskopiebefundes

(*: statistischer Test: Begleitläsionen ja vs. nein)

Die voranstehende *Tabelle 9* vergleicht beide Patientengruppen hinsichtlich des erhobenen Endoskopiebefundes. Das Verhältnis arteriell-spritzende Blutung zu Gefäßstumpf liegt in etwa bei 1 : 3. Ein Ulcus duodeni erwies sich mit etwa 60% in beiden Gruppen als die häufigere Blutungsquelle. Begleitläsionen in Form eines weiteren Ulkus waren in ca. 20% in beiden Gruppen nachweisbar. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

4.2.2. Endoskopische Therapie

Vergleichskriterien	Nicht-Studienpatienten		Studienpatienten		p-Wert	
	N = 100	(%)	N = 55	(%)		
Keine endoskopische Therapie	7	7	0	0	0,0001*	
Fibrinkleber ausschließlich	41	41	26	47		
Fibrinkleber + Adrenalin	29	29	29	53		
Fibrinkleber + Adrenalin + Polidocanol	1	1	0	0		
Fibrinkleber + Polidocanol	2	2	0	0		
Fibrinkleber + Elektrokoagulation	1	1	0	0		
Adrenalin ausschließlich	2	2	0	0		
Adrenalin + Polidocanol	9	9	0	0		
Adrenalin + Polidocanol + Laser	1	1	0	0		
Adrenalin + Polidocanol + Elektrokoagulation	1	1	0	0		
Polidocanol ausschließlich	6	6	0	0		
Initial gelungene endoskopische Blutstillung bei arteriell- spritzennder Blutung:						0,0427**
-Gesamt	21	72	13	100		
-mit Fibrin allein	3	10	3	23		
-mit Fibrin + anderem	15	52	10	77		
-mit anderem	3	10	0	0		
Initial nicht gelungene endos- kopische Blutstillung bei arteriell-spritzennder Blutung	8	28	0	0		

Tabelle 10: Vergleichbarkeit hinsichtlich endoskopischer Therapie

(*: statistischer Test: Fibrinkleber gegen Verfahren ohne Fibrinkleber)

(**): statistischer Test: Initial gelungene endoskopische Blutstillung bei arterieller Blutung: ja vs. nein)

Die durchgeführte endoskopische Therapie zur Blutstillung ist in *Tabelle 10* verglichen. Anzumerken sei an dieser Stelle nochmals, daß die Blutstillung bei den Studienpatienten ausschließlich durch Fibrinkleber unter eventueller Zuhilfenahme von Adrenalinlösung erfolgen durfte. Es resultiert daher ein statistisch signifikanter Unterschied von $p=0,0001$ für die verwendeten Mittel zur endoskopischen Blutstillung zwischen beiden Gruppen.

Die Blutstillungsrate bei arteriell - spritzennder Blutung lag in der Gruppe der Nicht - Studienpatienten bei 72%. Für beide Patientengruppen zusammen ergab sich eine Blutstillungsrate bei F Ia-Blutungen von 81%. In der Gruppe der Studienpatienten

wurde die Blutstillung bei F Ia-Blutung in 77% unter zusätzlicher Verwendung von Adrenalinlösung erzielt.

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied von $p=0,0427$ ergab sich für das Kriterium der initial nicht gelungenen endoskopischen Blutstillung bei F Ia-Blutungen, wobei zu berücksichtigen ist, daß die erfolgreiche endoskopische Blutstillung Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war.

4.2.3. Operationsverfahren, Verlauf und Zielkriterien

Operationsverfahren	Nicht-Studienpatienten		Studienpatienten		p-Wert
	N = 100	(%)	N = 55	(%)	
Billroth I	2	9	11	37	0,0001
Billroth II	6	29	9	30	
Billroth I + trunkale Vagotomie	0	0	1	3	
Billroth II + Ulkustumstechung + Ulkusexzision	0	0	1	3	
Ulkustumstechung	6	29	4	13	
Ulkustumstechung + Pyloroplastik	2	9	0	0	
Ulkustumstechung + Ulkus- exzision	1	5	0	0	
Ulkustumstechung + SPV + Pyloroplastik	1	5	2	7	
Ulkustumstechung + Pyloroplastik + Gefäßligatur	0	0	1	3	
Ulkustumstechung + Pyloroplastik + Ulkusexzision	0	0	1	3	
Ulkustumstechung + partielle Gastroduodenostomie	1	5	0	0	
Ulkusexzision + Pyloroplastik	1	5	0	0	
Ulkusexzision + Vernähung	1	5	0	0	

Tabelle 11: Vergleichbarkeit hinsichtlich der Operationsverfahren

(SPV = Selektiv-proximale Vagotomie)

(Statistischer Test: resezierende gegen nichtresezierende Verfahren in den Gruppen)

In *Tabelle 11* sind die durchgeführten Operationsverfahren aufgeführt, die übrigen Patienten wurden nicht operiert. Die am häufigsten verwendeten Verfahren in der Gruppe der Nicht - Studienpatienten waren die Magenresektion nach Billroth II sowie die Ulkustumstechung mit jeweils 29%. Bei den Studienpatienten führten die resezierenden Verfahren nach Billroth I und II mit 37% / 30%.

In der statistischen Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Anwendung der resezierenden Verfahren von $p<0,0001$ zwischen beiden Gruppen.

Vergleichskriterien	Nicht-Studienpatienten		Studienpatienten		p-Wert
	N = 100	(%)	N = 55	(%)	
Zweite endoskopische Therapie im Verlauf:					
-Gesamt	29	29	19	35	0,4748
-prophylaktisch	13	13	9	16	
-wegen Rezidivblutung	16	16	10	18	
Rezidivblutung:					
-Gesamt	18	18	17	31	0,0737
-bei arteriell-spritzender Blutung	6	21	3	23	
-bei Gefäßstumpf	12	17	14	33	
Notfalloperation bei Rezidivblutung:					
-Gesamt	7	39	8	47	0,1583
-bei arteriell-spritzender Blutung	3	50	1	8	
-bei Gefäßstumpf	4	33	7	17	
Stationärer Aufenthalt in Tagen					0,8400
Median (Bereich)	17 (4-77)		16 (3-72)		
Tod:					
-Gesamt	11	11	4	7	0,5759
-bei arteriell-spritzender Blutung	5	17	2	15	
-bei Gefäßstumpf	6	8	2	5	

Tabelle 12: Vergleichbarkeit hinsichtlich des Verlaufes und der Zielkriterien

Tabelle 12 untersucht den Verlauf sowie die Zielkriterien.

Die Rezidivblutungsrate lag in der Gruppe der Nicht - Studienpatienten bei 18%, bei den Studienpatienten betrug sie 31%.

Notfalloperationen wegen Rezidivblutungen wurden in 39% / 47% der Fälle vorgenommen.

In der Dauer des stationären Aufenthaltes unterschieden sich beide Gruppen nur unwesentlich, im Durchschnitt lag er bei 17 Tagen.

Das härteste Zielkriterium, der Tod, ergab insgesamt eine Rate von 10%. Hierbei lag die Streubreite zwischen 5% bei Studienpatienten mit Gefäßstumpf und 17% bei Nicht - Studienpatienten mit arteriell-spritzender Blutung. Die Letalität lag bei Patienten mit F Ia-Blutung in beiden Gruppen um ca. 10 % höher als bei Vorliegen eines Gefäßstumpfes.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden nicht gefunden.

4.2.4. Komplikationen (Nicht - Studienpatienten)

Insgesamt kam es bei 20 *Nicht - Studienpatienten* zu Komplikationen während des stationären Aufenthaltes. Im Folgenden sind diese einzeln für jeden der 20 Patienten aufgeführt, eine eventuelle Todesfolge wird genannt:

Komplikationen nach operativer Therapie:

- ▶ postoperativ akutes Abdomen
- ▶ Relaparotomie wegen Nachblutung mit Todesfolge
- ▶ postoperativ Hb-Abfall mit Schock
- ▶ Pneumonie, Ateminsuffizienz und Kreislaufversagen mit Todesfolge
- ▶ sekundäre Wundheilung
- ▶ Vorhofflimmern, Sepsis und Beatmung
- ▶ postoperativ Aspirationspneumonie
- ▶ postoperativ Atelektase des rechten Unterlappens

Komplikationen bei konservativer Therapie:

- ▶ Tod infolge inkurablen Grundleidens (Rektumkarzinom)
- ▶ hepatorenales Syndrom und Herzinsuffizienz mit Todesfolge
- ▶ Linksherzdekompensation
- ▶ hepatorenales Syndrom, Nierenversagen und Hämolyse mit Todesfolge
- ▶ Galleabflußstörungen und kardiorespiratorische Insuffizienz mit Todesfolge
- ▶ Pneumonie mit Todesfolge
- ▶ Tod infolge inkurablen Grundleidens (malignes Melanom)
- ▶ Volumenmangelschock
- ▶ Schüttelfrost nach zweiter und dritter Fibrinkleberunterspritzung
- ▶ reversibles Coma hepaticum bei Leberzirrhose
- ▶ Begleitpankreatitis
- ▶ Linksherz- und Niereninsuffizienz mit Todesfolge

Bei zwei verstorbenen Patienten wurde keine Todesursache gemeldet.

4.3. Vergleich der Studienpatienten (primär konservative Therapie vs. frühelektive Operation)

Der folgende Abschnitt widmet sich dem Vergleich der randomisierten Studienpatienten. Gruppe A umfaßt die zur frühelektiven Operation randomisierten Patienten, Gruppe B die zur primär konservativen Therapie.

4.3.1. Allgemeine Vergleichbarkeit und anamnestische Patientendaten

Vergleichskriterien	Gruppe A (operativ)		Gruppe B (konservativ)		p-Wert
	N = 23	(%)	N = 32	(%)	
Alter (Jahre) Median (Bereich)	57,0 (29-85)		64,5 (31-90)		0,1085
Geschlecht:					1,0000
-männlich	16	70	21	66	
-weiblich	7	30	11	34	
Begleiterkrankungen (Mehrfachnennung möglich):					
- Herz-Kreislauf	7	30	12	37	0,7745
- Gefäßsystem	5	22	6	19	1,0000
- Niere	3	13	2	6	0,6393
- Lunge	3	13	8	25	0,3262
- Galle	2	9	4	12	0,7365
- Leber	1	4	2	6	1,0000
- Magen-Darm	0	0	2	6	0,5044
- Diabetes	3	13	11	34	0,1165
- Andere	6	26	8	25	1,0000
Klinische Manifestation der Blutung (Mehrfachnennung möglich):					
-Hämatemesis					0,0478
frisches Blut	2	9	12	37	
Kaffeesatz	9	39	7	22	
keine Hämatemesis	11	48	12	37	
unbekannt	1	4	1	3	
-Meläna					0,7557
frisches Blut	2	9	2	6	
Meläna	16	70	20	62	
keine Meläna	4	17	8	25	
unbekannt	1	4	2	6	
Hämoglobin bei Aufnahme (g/dl):					
- Median (g/dl) (Bereich)	9,8 (3,2 - 15,6)		9,7 (4,5 - 15,1)		0,4424
- < 5,0	3	13	1	3	
- 5,0 - 9,9	11	48	18	56	0,3683
- > = 10,0	9	39	13	41	

Tabelle 13: Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, klinischer Manifestation der Blutung und Hämoglobin bei Aufnahme

Tabelle 13 zeigt die allgemeine Vergleichbarkeit beider Therapiegruppen. Bezüglich Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich bei der klinischen Manifestation der Blutung nachweisen. Eine Hämatemesis mit frischem Blut stellte in Gruppe B mit 37% die häufigere Blutungsmanifestation dar (Gruppe A 9%, $p=0,0478$). Der Hämoglobinwert bei Aufnahme war in beiden Gruppen vergleichbar (9,8 / 9,7 g/dl, keine statistische Signifikanz).

4.3.1.1. Anamnestische Patientendaten (Anamnese Teil 2 - Interview)

In den folgenden *Tabellen 14* und *15* sind die wesentlichen Daten der Ulkusanamnese sowie einige Risikofaktoren der Ulkuskrankheit zusammengetragen. Erhoben wurden diese im Anamneseinterview Teil 2, welches nur bei 53 Patienten durchgeführt werden konnte. Der Grund hierfür lag im schlechten Allgemeinzustand von 2 Patienten, welcher eine persönliche Befragung zu keiner Zeit des Krankenhausaufenthaltes möglich machte.

Vergleichskriterien	Gruppe A (operativ) N = 22 (%)		Gruppe B (konservativ) N = 31 (%)		p-Wert
Ulkusbeschwerden periodisch wiederkehrend:					0,0903
-ja	12	55	10	32	
-nein	8	36	19	61	
-unbekannt	2	9	2	7	
Frühere ambulante Behandlung mit Ulkusanamnese:					0,5664
-ja	16	73	20	64	
-nein	6	27	11	36	
Frühere stationäre Behandlung mit Ulkusanamnese:					0,3950
-ja	10	45	10	32	
-nein	12	55	21	68	
Frühere Ulkusblutung (Mehrfachnennung möglich):					
-Meläna	5	23	3	10	0,2532
-Hämatemesis	2	9	2	7	1,0000
-nein	17	77	28	90	0,2532
Frühere Ulkusoperation (keine resezierenden Verfahren):					0,1676
-ja	2	9	1	3	
-nein	20	91	30	97	
Ulkuserkrankungen in der Familie (Verwandte 1. und 2. Grades)					0,5700
- ja	11	50	15	48	
- nein	8	36	16	52	
- unbekannt	3	14	0	0	

Tabelle 14: Vergleichbarkeit hinsichtlich der Ulkusanamnese

In der voranstehenden *Tabelle 14* wurde die Ulkusanamnese der Patienten beider Therapiegruppen verglichen.

Über periodisch wiederkehrende Ulkusbeschwerden (Oberbauchschmerzen) in der Zeit vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt klagten 55% der Patienten aus Gruppe A und 32% der Gruppe B.

73% der Patienten aus Gruppe A bedurften bereits in früherer Zeit eine ambulante Behandlung wegen eines Ulkusleidens, in Gruppe B waren es 64%. Bedingung für

die Aufnahme dieses Kriteriums war, daß zu diesem Zeitpunkt ein objektiver Ulkusnachweis geführt wurde. Bezüglich einer früheren stationären Behandlung ergab sich folgendes Bild: 45% Gruppe A, 32% Gruppe B.

23% der Patienten aus Gruppe A und 10% aus Gruppe B hatten bereits früher eine Komplikation des Ulkusleidens in Form einer Blutung mit den klinischen Symptomen Meläna und/oder Hämatemesis.

2 Patienten aus Gruppe A (9%) und 1 Patient aus Gruppe B (3%) wurden in vorangegangener Zeit wegen eines Ulkus operiert. Hierbei kamen keine resezierenden Verfahren zur Anwendung, da diese als Ausschlußgrund aus der Studie gegolten hätten.

Die Hälfte der Patienten beider Therapiegruppen gaben an, Verwandte 1. und 2. Grades mit Ulkuskrankheit in der Familie zu haben.

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich für keines der Kriterien.

Vergleichskriterien	Gruppe A (operativ) N = 22 (%)		Gruppe B (konservativ) N = 31 (%)		p-Wert
Appetitsverhalten in den letzten Wochen:					0,5578
-gut	15	68	19	61	
-schlecht	6	27	12	39	
-unbekannt	1	5	0	0	
Gewichtsveränderung in den letzten Wochen :					0,2890
-keine	15	68	17	55	
-zugenommen	0	0	3	10	
-abgenommen	7	32	10	32	
-unbekannt	0	0	1	3	
Blutgruppe:					0,4447
- A	10	45	12	39	
- B	2	9	3	10	
- AB	0	0	3	10	
- 0	9	41	9	29	
- unbekannt	1	5	4	12	
Rauchen:					0,6068
-Nichtraucher	7	32	8	26	
-ehemalige Raucher	5	23	11	35	
-Raucher	10	45	12	39	
Regelmäßiger Alkoholgenuß vor dem jetzigen Aufenthalt:					0,7770
-ja	13	59	20	65	
-nein	9	41	11	35	
Einnahme von NSAR in den letzten 4 Wochen vor dem jetzigen Aufenthalt:					0,1655
-ja	10	45	12	39	
-nein	12	55	19	61	

Tabelle 15: Vergleichbarkeit hinsichtlich Risikofaktoren der Ulkuskrankheit
(NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika)

Tabelle 15 vergleicht die Risikofaktoren der Ulkuskrankheit sowie Appetitsverhalten und Veränderungen des Körpergewichtes in den letzten Wochen vor dem aktuellen Blutungsereignis.

Bezüglich dem Appetits- und Gewichtsverhalten in den letzten Wochen vor dem aktuellen Blutungsereignis stellte sich dar, daß im Mittel 60% der Patienten keine Änderungen angaben. Ca. 30% gaben an, abgenommen zu haben.

Das Vorliegen der Blutgruppe A war sowohl bei den Patienten der Gruppe A und B am häufigsten vertreten (45% / 39%), gefolgt von der Blutgruppe 0 (41% / 29%).

45% der Patienten der operativen Therapiegruppe waren bis zum Blutungsereignis Raucher, 39% waren es in der konservativen Gruppe. Raucher und ehemalige Raucher sind somit deutlich überrepräsentiert (ca. 70%).

Regelmäßigen Alkoholgenuß gaben in beiden Gruppen ca. 60% der Betroffenen an.

Besonderes Augenmerk in Bezug auf Risikofaktoren der Ulkuskrankheit lag auf der Einnahme von Nichtsteroidalen Antirheumatika. 45% der Patienten in Gruppe A und 39% in Gruppe B haben in den letzten 4 Wochen vor dem Blutungsereignis NSAR eingenommen, meist als Dauertherapie (z.B. chronische Schmerzzustände, KHK - Koronare Herzkrankheit).

Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich für keinen der untersuchten Parameter.

4.3.2. Endoskopische Diagnose und Therapie

Vergleichskriterien	Gruppe A (operativ)		Gruppe B (konservativ)		p-Wert
	N = 23	(%)	N = 32	(%)	
Ulkuslokalisation:					0,1601
-Ulcus ventriculi	5	22	13	41	
-Ulcus duodeni	18	78	19	59	
Blutungsaktivität:					0,1190
-arteriell-spritzende Blutung	8	35	5	16	
-Gefäßstumpf	15	65	27	84	
Begleitläsionen:					
-nein	19	83	17	53	
-ja (Mehrfachnennung möglich)					
Gesamt	4	17	15	47	0,0428*
weiteres Ulkus	1	4	10	31	
Erosion	2	9	5	16	
Ösophagitis	0	0	1	3	
Mallory-Weiss Läsion	2	9	1	3	
Gastritis	0	0	1	3	
Endoskopische Therapie:					0,0548**
-Fibrinkleber allein	7	30	19	59	
-Fibrinkleber + Adrenalin	16	70	13	41	
-Fibrinkleber (ml)					
Median (Bereich)	2,0	(1-5)	2,0	(1-5)	0,2315
-Adrenalin (ml)					
Median (Bereich)	3,5	(0-10)	2,2	(0-15)	0,0758

Tabelle 16: Vergleichbarkeit hinsichtlich der endoskopischen Diagnose und Therapie

*: statistischer Test: Begleitläsionen: ja vs. nein

** : statistischer Test: Fibrinkleber und Adrenalin: ja vs. nein

Tabelle 16 vergleicht beide Therapiegruppen hinsichtlich der endoskopisch erhobenen Diagnose und der sich daran angeschlossenen Therapie.

Das Ulcus duodeni war in beiden Gruppen die häufigere Blutungsquelle, in Gruppe A mit 78% und in Gruppe B mit 59%. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei der Blutungsaktivität zeigte sich das Vorliegen einer F Ia-Blutung in Gruppe A mit 35% häufiger als in Gruppe B mit 16%, auch dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Begleitläsionen lagen in Gruppe B mit 47% signifikant häufiger vor als in Gruppe A mit 17% (p=0,0428).

Die endoskopische Therapie erfolgte laut Studienprotokoll in beiden Gruppen mit Fibrinkleber unter eventueller Hilfe von Adrenalinlösung. In Gruppe A wurde die initiale Blutstillung in 70% mit Fibrinkleber und Adrenalinlösung vorgenommen

(Gruppe B in 41%, Unterschied nicht statistisch signifikant). Der Grund hierfür könnte im häufigeren Vorliegen einer F Ia-Blutung in Gruppe A liegen.

Im Mittel wurden für die Blutstillung 2ml Fibrinkleber verwendet. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Menge des verwendeten Fibrinklebers und der Adrenalinlösung ergab sich nicht.

4.3.3. Zielkriterien

Die Auswertung hinsichtlich der Zielkriterien der Studie ist im kommenden Abschnitt dargelegt. Zunächst wurden beide Therapiegruppen direkt miteinander verglichen. Eine weitere Analyse vergleicht beide Gruppen in Bezug auf die initial vorliegende Blutungsaktivität.

4.3.3.1. Zielkriterien der beiden Therapiegruppen

Hauptzielkriterien	Gruppe A (operativ)			Gruppe B (konservativ)			p-Wert
	N = 23	(%)	95%-CI	N = 32	(%)	95%-CI	
Rezidivblutung:							
- manifest	1	4	(0-22%)	16	50	(32-68%)	0,0003
- relevant	1	4	(0-22%)	10	31	(16-50%)	0,0172
Notfaloperation	1	4	(0-22%)	7	22	(9-40%)	0,1202
Tod	2	9	(1-28%)	2	6	(1-21%)	1,0000

Tabelle 17: Hauptzielkriterien

(95%-CI: 95%-Konfidenzintervall)

Aus *Tabelle 17* ist die Auswertung der Hauptzielkriterien ersichtlich.

Hinsichtlich der Rezidivblutung zeigte sich zwischen Gruppe A und B ein statistisch signifikanter Unterschied. Für das Kriterium "manifeste Rezidivblutung" errechnete sich ein Wert von $p=0,0003$ (95%-Konfidenzintervall Gruppe A: 0-22%; Gruppe B: 32-68%), beim Kriterium "relevante Rezidivblutung" lag der Wert bei $p=0,0172$ (95%-Konfidenzintervall Gruppe A: 0-22%; Gruppe B: 16-50%).

Eine Notfaloperation wurde in Gruppe B in 22% notwendig (95%-Konfidenzintervall: 9-40%), in Gruppe A 4% (95%-Konfidenzintervall: 0-22%).

Die Todesrate war in beiden Gruppen vergleichbar mit 9% für Gruppe A (95%-Konfidenzintervall: 1-28%) und 6% für Gruppe B (95%-Konfidenzintervall: 1-21%). Für die Kriterien "Notfaloperation" und "Tod" ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Nebenzielkriterien	Gruppe A (operativ) N = 23	Gruppe B (konservativ) N = 32	p-Wert
Transfusionsbedarf EK (Anzahl) Median (Bereich)	4 (0-31)	4 (0-18)	0,6673
Stationärer Aufenthalt Gesamt Median (Bereich) (Tage)	18 (9-72)	15 (3-51)	0,0768
Stationärer Aufenthalt Intensiv- station/Median (Bereich) (Tage)	2 (0-48)	2 (0-31)	0,7558
Stationärer Aufenthalt Normal- station/Median (Bereich) (Tage)	16 (9-47)	14 (0-25)	0,0778

Tabelle 18: Nebenzielkriterien

Die Nebenzielkriterien sind in obiger *Tabelle 18* ausgewertet, ein signifikanter Unterschied ergab sich für keines der aufgeführten Kriterien.

Der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten lag für die Patienten in beiden Therapiegruppen im Median bei 4.

Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug in Gruppe A im Median 18 Tage und lag somit um 3 Tage über Gruppe B. In der durchschnittlichen Liegezeit auf Intensivstation unterschieden sich die Gruppen nicht.

4.3.3.2. Zielkriterien bezüglich der Blutungsaktivität in den Therapiegruppen

Hauptzielkriterien bei arterieller Blutung	Gruppe A (operativ) N = 8	Gruppe B (konservativ) N = 5	p-Wert
Rezidivblutung:			
- manifest	0	3	0,0350
- relevant	0	1	0,3846
Tod	1	1	1,0000
Notfalloperation	0	1	0,3846

Tabelle 19: Hauptzielkriterien bei arteriell-spritzender Blutung

Aus *Tabelle 19* ist ersichtlich, daß es bei 3 Patienten der primär konservativen Therapiegruppe mit initial arteriell-spritzender Blutung zu einer manifesten Rezidivblutung kam, in der operativen Therapiegruppe kam es zu keiner Rezidivblutung. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0350$).

Nebenzielkriterien bei arterieller Blutung	Gruppe A (operativ) N = 8	Gruppe B (konservativ) N = 5	p-Wert
Transfusionsbedarf EK (Anzahl) Median (Bereich)	4,5 (4-27)	4 (2-6)	0,1050
Stationärer Aufenthalt Gesamt Median (Bereich) (Tage)	21 (13-63)	13 (3-17)	0,0470
Stationärer Aufenthalt Intensiv- station/Median (Bereich) (Tage)	3 (1-44)	2 (1-3)	0,4550
Stationärer Aufenthalt Normal- station/Median (Bereich) (Tage)	18 (11-40)	10 (0-15)	0,0780

Tabelle 20: Nebenzielkriterien bei arteriell-spritzender Blutung

In der operativen Therapiegruppe lag, wie aus *Tabelle 20* ersichtlich, die mittlere Verweildauer im Krankenhaus 8 Tage höher als in der konservativen Gruppe B mit einer statistischen Signifikanz von $p=0,0470$.

Die Gründe sind unter anderem in aufgetretenen Komplikationen bei zwei Patienten zu suchen. Bei einem Patienten stellte sich postoperativ eine Abszeßbildung im Wundbereich mit nachfolgender Sepsis und Leberversagen ein. Er verstarb im Multiorganversagen. Insgesamt erhielt er 27 Erythrozytenkonzentrate, der Aufenthalt auf Intensivstation betrug 20 Tage (Normalstation 14 Tage).

Ein weiterer Patient entwickelte postoperativ unklares Fieber, es gelang kein Keimnachweis. Er erhielt 20 Erythrozytenkonzentrate, die Gesamtliegezeit betrug 63 Tage (44 Tage Intensivstation, 19 Tage Normalstation).

Hauptzielkriterien bei Gefäßstumpf	Gruppe A (operativ) N = 15 (%)		Gruppe B (konservativ) N = 27 (%)		p-Wert
Rezidivblutung:					
- manifest	1	7	13	48	0,0071
- relevant	1	7	9	33	0,0679
Tod	1	7	1	4	1,0000
Notfalloperation	1	7	6	22	0,3898

Tabelle 21: Hauptzielkriterien bei Gefäßstumpf

Tabelle 21 zeigt die Hauptzielkriterien bei Patienten mit Gefäßstumpf. Im statistischen Vergleich des Auftretens einer manifesten Rezidivblutung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ($p=0,0071$). In der konservativen Gruppe B kam es in 48% zu einer manifesten Rezidivblutung (Gruppe A 7%).

Hinsichtlich der Todesrate wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden. Eine Notfalloperation wegen Rezidivblutung mußte in Gruppe B in 6 Fällen (22%) vorgenommen werden (Gruppe A 7%), dieses Resultat war ohne statistische Signifikanz.

Nebenzielkriterien bei Gefäßstumpf	Gruppe A (operativ) N = 15	Gruppe B (konservativ) N = 27	p-Wert
Transfusionsbedarf EK (Anzahl) Median (Bereich)	3 (0-31)	4 (0-18)	0,8460
Stationärer Aufenthalt Gesamt Median (Bereich) (Tage)	18 (9-72)	15 (7-51)	0,2810
Stationärer Aufenthalt Intensiv- station/Median (Bereich) (Tage)	2 (0-48)	2 (0-31)	0,7490
Stationärer Aufenthalt Normal- station/Median (Bereich) (Tage)	16 (9-47)	14 (0-25)	0,1880

Tabelle 22: Nebenzielkriterien bei Gefäßstumpf

Die Nebenzielkriterien bei Patienten mit Gefäßstumpf zeigt *Tabelle 22*. Für keinen der untersuchten Parameter ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Zu erwähnen ist, daß die Dauer des stationären Aufenthaltes in der operativen Gruppe im Median 3 Tage höher lag.

4.3.4. Operationsverfahren

Operationsverfahren	Gruppe A (operativ)		Gruppe B (konservativ)		p-Wert
	N = 23	(%)	N = 7/32	(%)	
Billroth I	10	44	1	14	0,3446
Billroth I + trunkale Vagotomie	1	4	0	0	
Billroth II	7	30	2	29	
Billroth II + Ulkumstechung + Ulkusexzision	0	0	1	14	
Ulkumstechung	2	9	2	29	
Ulkumstechung + Gefäß- ligatur + Pyloroplastik	1	4	0	0	
Ulkumstechung + SPV + Pyloroplastik	2	9	0	0	
Ulkumstechung + Ulkusex- zision + Pyloroplastik	0	0	1	14	

Tabelle 23 : Vergleichbarkeit hinsichtlich der Operationsverfahren

(SPV=Selektiv-proximale Vagotomie)

(Statistischer Test: Resezierende gegen nichtresezierende Verfahren in den Gruppen)

Tabelle 23 zeigt die durchgeführten Operationsverfahren.

Bei den Patienten der Gruppe A dominierten die resezierenden Verfahren (Billroth I 44%, Billroth II 30%).

In Gruppe B wurde die Resektion nach Billroth II sowie die Ulkumstechung je 2 mal vorgenommen (je 29%). Die in Gruppe B durchgeführten Operationen entsprechen den Operationsverfahren der 7 Notfalleingriffe, da alle operativen Interventionen im Notfall vorgenommen wurden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Operationsverfahren ergab sich nicht.

4.3.5. Nähere Analyse der Rezidivblutungen

Laufende Nummer	Initiale Blutungsaktivität (Forrest) und Randomisierung	Tage der ersten Rezidivblutung nach initialer Therapie	Forrest bei erster Rezidivblutung	Therapie der erster Rezidivblutung	Anzahl prophylakt. endoskop. Therapie vor erster Rez.-blut.
1	F I a / Kons.	1	F II b	Polidocanol	0
2	F II a / Kons.	1	F I a	Fibrin+OP	0
3	F II a / Kons.	1	F I b	Fibrin	0
4	F II a / Kons.	2	F I b	Adren. + Fibrin	1
5	F I a / Kons.	2	F II a	Fibrin+OP	0
6	F II a / Kons.	2	F I b	Adrenalin+OP	1
7	F II a / Kons.	1	F I a	Adren. + Fibrin	0
8	F II a / Kons.	3	F II a	Adren. + Fibrin	1
9	F II a / Kons.	1	F I a	OP	0
10	F I a / Kons.	4	F I b	Adren. + Fibrin	0
11	F II a / Kons.	2	F I a	Adren. + Fibrin	0
12	F II a / Kons.	1	F II a	Adren. + Fibrin	0
13	F II a / Kons.	3	F II a	Adren. + Fibrin	1
14	F II a / Kons.	16	F II b	Adren. + Fibrin	0
15	F II a / Kons.	1	F II a	Adren. + Fibrin	0
16	F II a / Kons.	7	F I a	OP	1
17	F II a / Op	4	Meläna	OP	0

Tabelle 24: Analyse der Rezidivblutungen 1
(OP = Operation)

Eine nähere Analyse der *Rezidivblutungen (erstes Ereignis)* ist in *Tabelle 24* dargestellt. Insgesamt kam es bei 55 Studienpatienten in 17 Fällen zu einer Rezidivblutung (31%).

7 von 17 Rezidivblutungen traten bereits am 1.Tag nach initialer Therapie auf (41%). 11 Rezidivblutungen ereigneten sich innerhalb eines Zeitraumes von 2 Tagen (65%), 15 in einer Zeit von 4 Tagen (88%). Die ersten 3 bis 4 Tage können somit als die Zeit gelten, in der eine Rezidivblutung am häufigsten auftritt.

13 von 27 Patienten, welche Anfangs ein Blutungsstadium F II a aufwiesen, erlitten unter primär konservativer Therapie eine Rezidivblutung (48%). 5 davon wiesen bei der Rezidivblutung eine arteriell-spritzende Blutung auf (F I a), 3 eine Sickerblutung (F I b). Der nicht blutende, sichtbare Gefäßstumpf war somit auch in dieser Studie besonders rezidivblutungsgefährdet.

5 Patienten der Gruppe B wurden nach Diagnostik der ersten Rezidivblutung einer Notfalloperation unterzogen (16%). 2 davon (F I a bei Rezidivblutung) wurden ohne endoskopische Therapie direkt operiert.

5 von 16 Patienten (Gruppe B) erhielten vor der aufgetretenen Rezidivblutung bereits eine prophylaktische endoskopische Therapie (31%).

Besonderer Erläuterung bedarf der eine Fall einer Rezidivblutung in der operativen Therapiegruppe. Die Patientin wurde nach Diagnostik (Ulcus duodeni Bulbusausgang / F II a) frühelektiv operiert. Eine Magenresektion nach Billroth II wurde vorgenommen. Als Begleiterkrankung bestand eine terminale Niereninsuffizienz (dialysepflichtig). Am 4.postoperativen Tag setzte die Patientin Teerstuhl ab. Eine Relaparotomie zur Lokalisation der Blutungsquelle erfolgte daraufhin. Diese fand sich im verbliebenen Duodenalstumpf (Sickerblutung).

Laufende Nummer	Zweite Rezidivblutung (Diagnosefindung)	Therapie der zweiten Rezidivblutung	Tod
4	Endoskopie	Adrenalin	
5			ja
7	klinisch	OP	
9			ja
13	klinisch	OP	
17			ja

Tabelle 25: Analyse der Rezidivblutungen 2

In *Tabelle 25* ist das Auftreten einer *zweiten Rezidivblutung* sowie deren Therapie dargestellt. Außerdem wird eine eventuelle Todesfolge der Patienten mit Rezidivblutung aufgeführt, verstanden als Fortsetzung zur *Tabelle 24*. Die laufenden Nummern entsprechen denen in *Tabelle 24*.

Somit kam es bei den Patienten 4, 7 und 13 zu einer zweiten Rezidivblutung. Dies entspricht einer Rate von 18% bezogen auf 17 Patienten mit Rezidivblutung. Die Therapie der zweiten Rezidivblutung erfolgte in einem Fall endoskopisch mittels Unterspritzung durch Adrenalin, die beiden anderen Patienten wurden nach der klinischen Diagnose direkt operiert.

Drei Patienten (laufende Nummer 5, 9 und 17) verstarben nach einer stattgehabten *ersten Rezidivblutung*. Kein Patient verstarb nach der zweiten Rezidivblutung.

4.3.5.1. Entwicklung der Rezidivblutungen in den Jahren der Studie

Jahr	Studienpatienten	Gruppe A (operativ)	Gruppe B (endoskopisch)	Rezidivblutungen
1992	12	3	9	5
1993	20	9	11	8
1994	16	9	7	2
1995	7	2	5	2
Gesamt	55	23	32	17

Tabelle 26: Verhältnis der Rezidivblutungen zur Zahl der Studienpatienten in den Jahren der Studie

In der vorliegenden *Tabelle 26* ist die Entwicklung der Häufigkeit des Auftretens von Rezidivblutungen, bezogen auf die jährliche Rekrutierung von Studienpatienten in den beiden Untergruppen, in den Jahren der Studie dargestellt.

Bis auf eine Rezidivblutung im Jahre 1995 in der operativ randomisierten Gruppe A ereigneten sich alle anderen Rezidivblutungen in der konservativ randomisierten Gruppe B.

Die Rezidivblutungsrate in der für diese Analyse entscheidenden Gruppe B betrug 1992 56% (5/9), 1993 73% (8/11), 1994 29% (2/7) und 1995 40% (2/5).

Aus dieser Entwicklung ist ersichtlich, dass die Häufigkeit der Rezidivblutungen in den Jahren der Studie stetig abnahm. Ein statistisch signifikanter Unterschied für diese Entwicklung ergab sich jedoch nicht ($p=0,2887$).

4.3.5.2. Rezidivblutung bei prophylaktischer endoskopischer Therapie

Der Einfluß einer prophylaktischen endoskopischen Therapie (geplante Kontrollendoskopie nach initialem Blutungsereignis) auf die Rezidivblutungshäufigkeit ist in der folgenden *Tabelle 27* dargestellt.

Untersuchte Kriterien	prophylaktische endoskopische Therapie		keine prophylaktische endoskopische Therapie	
	N = 9	(%)	N = 23	(%)
Rezidivblutungen	5	56	11	49
Therapie der Rezidivblutungen:				
- endoskopisch	2	40	7	64
- endoskopisch, nachfolgend				
Notfalloperation	2	40	3	27
- nur Notfalloperation	1	20	1	9
Tod	0	0	2	9

Tabelle 27: Einfluß der prophylaktischen endoskopischen Therapie auf die Rezidivblutung in Gruppe B

Von insgesamt 32 Studienpatienten der Gruppe B erhielten 9 (28%) eine prophylaktische endoskopische Therapie mit Fibrinkleber. Hiervon erlitten 5 Patienten eine Rezidivblutung, dies entspricht 56%. Die Rezidivblutungsquote bei den 23 Patienten ohne prophylaktische Endoskopie betrug 49%.

4.3.6. Komplikationen (Studienpatienten)

Die während der stationären Behandlung aufgetretenen Komplikationen bei den Studienpatienten sind im Folgenden dargestellt. Es kam insgesamt bei 12 Patienten zu Komplikationen. Diese sind einzeln für jeden Betroffenen aufgeführt, eine eventuelle Todesfolge wird genannt.

Komplikationen Gruppe A (frühelektive Operation):

- ▶ Abszeß, Sepsis und MOV (Multiorganversagen) mit Todesfolge
- ▶ postoperativ Gallefistel
- ▶ Nahtinsuffizienz, Ileus und ARDS
- ▶ postoperativ unklares Fieber
- ▶ postoperativ Pankreasfistel und Wundabszeß
- ▶ septische Temperaturen mit Verdacht auf Meningitis (ohne Erregernachweis) und nachfolgendem Hydrocephalus aresorptivus bei terminaler Niereninsuffizienz, Tod im Status epilepticus
- ▶ Harnwegsinfekt

Komplikationen Gruppe B (primär konservative Therapie):

- ▶ Hämorrhagischer Schock
- ▶ Exitus in tabula bei hämorrhagischem Schock nach Notfalloperation
- ▶ Nierenversagen, Aspiration mit Lungenversagen (ARDS) und Todesfolge nach Notfalloperation
- ▶ Nierenversagen
- ▶ Synkope mit Apnoe

4.4. Verlauf bei den Drop - out Patienten

Untersuchte Kriterien	Drop-out operativ randomisiert N = 5	Drop-out konservativ randomisiert N = 1
Initiale Blutungsaktivität:		
- arteriell-spritzende Blutung	2	1
- Gefäßstumpf	3	0
Therapie bei Notfallendoskopie:		
- Fibrin	2	0
- Fibrin + Adrenalin	3	1
Frühelektive Operation	0	0
Rezidivblutungen:		
- Gesamt	2	0
- bei initial arteriell-spritzender Blutung	1	
- bei initial Gefäßstumpf	1	
2. endoskopische Therapie		
- Gesamt	3	1
- prophylaktisch	1	1
- wegen Rezidivblutung	2	0
Therapie der Rezidivblutung:		
- Unterspritzung Fibrin, nachfolgend Notfalloperation	1	0
- Unterspritzung Polidocanol	1	0
Tod	0	0

Tabelle 28: Verläufe der Drop - out Patienten

In der sich voranstehenden *Tabelle 28* ist der Verlauf der Drop-out Patienten dargestellt. An dieser Stelle sei angemerkt, daß die Drop-out Patienten in der Gesamtauswertung der Nicht-Studienpatienten enthalten sind (Abschnitt 4.2.). Dennoch soll diese Gruppe nochmals gesondert untersucht werden, da die Patienten ursprünglich randomisiert und einem Therapiezeitweig zugeordnet wurden.

Von Bedeutung ist die Gruppe der Drop-out Patienten dahingehend, daß 5 der 6 Patienten für die frühelektive Operation randomisiert wurden. Alle Drop-out wurden zunächst konservativ weiterbehandelt, die frühelektive Operation wurde nicht vorgenommen. Interessant für die Verlaufsbeurteilung war das Auftreten einer Rezidivblutung. Bei 2 der initial 5 operativ randomisierten Patienten kam es zu einer Rezidivblutung (40%). Davon wurde eine Rezidivblutung durch endoskopische Unterspritzung mit Polidocanol beherrscht. Im zweiten Fall mußte nach dem Versuch einer endoskopischen Blutstillung mit Fibrinkleber die Notfalloperation zur Beherrschung der Rezidivblutung erfolgen.

Bei einer "intention-to-treat" Analyse unter Einbeziehung der Drop-out Patienten (Gruppe A: N=28; Gruppe B: N=33) ergaben sich hinsichtlich der beiden Hauptzielkriterien Letalität (7% vs. 6%, nicht signifikant) und manifeste Rezidivblutung (11% vs. 48%, $p < 0.001$) vergleichbare Ergebnisse wie bei der dargestellten Analyse bezüglich des "actual treatment".

5. Diskussion

Die hier vorliegende Studie vergleicht ein operatives mit einem konservativ-endoskopischen Therapiekonzept bei Hochrisikopatienten mit peptischer Ulkusblutung. Nach wie vor ist die Therapie einer peptischen Ulkusblutung bei Hochrisikopatienten umstritten. Internisten als auch zum Teil Chirurgen betrachten die Behandlung von Patienten mit arteriell-spritzender Blutung aus einem *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni* sowie eines nachgewiesenen nicht blutenden großen Gefäßstumpfes dieser *Ulcerata* als Aufgabe ihres Fachgebietes. Diese Studie sollte zur Klärung dieser strittigen Therapiefrage beitragen.

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine prospektiv-randomisierte Multicenterstudie. An ihr waren sowohl Abteilungen der Inneren Medizin als auch der Chirurgie an den teilnehmenden Kliniken beteiligt. Dadurch sollte erreicht werden, in einem überschaubaren Zeitraum eine ausreichend hohe Patientenzahl zu rekrutieren. Außerdem sollte eine von den Disziplinen abhängige Selektion vermieden werden. An der Studie waren primär 12 Kliniken beteiligt.

Dem zentralen Studiensekretariat wurden vom 16.09.1991 bis zum 31.12.1995 insgesamt 175 Patienten mit einer arteriell-spritzenden Blutung oder einem sichtbaren Gefäßstumpf gemeldet. Von den 175 Gesamtmeldungen kamen 141 (81%) aus der Inneren Medizin und nur 34 (19%) aus chirurgischen Abteilungen (*Tabelle 2*). Ein fast gleichartiges Verteilungsmuster auf die beiden Disziplinen zeigt sich bei der Betrachtung der Studienpatienten: 18% (10 Patienten) wurden aus chirurgischen Abteilungen rekrutiert, wohingegen 82% (45 Patienten) aus der Inneren Medizin gemeldet wurden. Das Ungleichgewicht zwischen den beiden Fachdisziplinen ist darauf zurückzuführen, daß Patienten mit Notfalldiagnose "obere gastrointestinale Blutung" primär den internistischen Abteilungen zugewiesen wurden. In diesem Punkt bestätigen sich die Erfahrungen einer früheren Düsseldorfer Studie (45), wo 82% der Patienten zunächst in internistische Abteilungen und nur 18% der Chirurgie zugewiesen wurden.

Bei der Betrachtung der Gesamtmeldungen und Studienpatienten fällt die ungleiche Verteilung der Patienten auf die einzelnen teilnehmenden Kliniken auf. Die meisten Patienten wurden von der Universitätsklinik Düsseldorf in die Studie eingebracht (*Tabelle 2*). Jedoch war nicht immer die Größe der Klinik für die Anzahl der Meldungseingänge ausschlaggebend. Beispielsweise erbrachte das Krankenhaus Maria Hilf Krefeld, gesehen zur Klinikgröße, überdurchschnittlich viele Meldungen und Studienpatienten. Die Gründe hierfür sind sehr vielschichtig. In einigen Kliniken traten insbesondere bei der Patientenmeldung organisatorische Probleme auf. Auch war der Informationsfluß zwischen den Mitarbeitern und Abteilungen nicht immer lückenlos. Es waren zum Teil stark schwankende Meldungseingänge über verschiedene Zeiträume zu registrieren. Oftmals meldeten entweder nur internistische oder nur chirurgische Abteilungen einer Klinik Patienten.

Einen weiteren Problempunkt stellte die lange Studiendauer dar, in der letztendlich nur 55 Studienpatienten eingebracht werden konnten. Das angestrebte Ziel eines Stichprobenumfangs von 120 Patienten (*Abschnitt 3.8.1.*) wurde nicht erreicht. Insbesondere Probleme in der Begleittherapie bei peptischer Ulkusblutung wurden im Verlauf immer offensichtlicher, da diese Erkrankung ursächlich mit einer chronischen Infektion durch *Helicobacter pylori* in Verbindung steht und dieser kausale

Zusammenhang in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewann. Die Wahl der optimalen medikamentösen Therapie bei Ulkuskrankheit ist jedoch für die untersuchte Hochrisikogruppe weniger von Bedeutung, da der Ausgang des Blutungsereignisses im wesentlichen durch den Kurzzeitverlauf bestimmt wird. Eine teilnehmende Klinik schied noch während der laufenden Studienzeit aus eigenem Wunsch aus der Studie aus, da die Klinik ein eigenes, nicht dem Studienprotokoll entsprechendes, Therapieschema für diese Patientengruppe vorgesehen hatte.

Von den insgesamt 175 gemeldeten Patienten konnten auf Grund der strikten Ein- und Ausschlußkriterien letztlich nur 55 Studienpatienten rekrutiert werden (*Tabellen 3 und 4*). Bei der Betrachtung der Einschlußkriterien fällt auf, daß besonders häufig das Kriterium "arteriell spritzende Blutung oder Gefäßstumpf $\geq 2\text{mm}$ " nicht erfüllt wurde ($N=40$), das heißt, der Gefäßstumpf wurde kleiner als 2mm geschätzt. Weitere häufig nicht erfüllte Einschlußkriterien waren "keine obere Gastrointestinalblutung als Aufnahmeanlaß" ($n=35$) sowie "keine endoskopische Blutstillung mit Fibrinkleber" ($n=30$). Das Kriterium "keine Notfallendoskopie innerhalb von 6 Stunden nach Aufnahme" wurde in 28 Fällen nicht erfüllt. Die Kriterien "keine obere Gastrointestinalblutung als Aufnahmeanlaß" und "keine arteriell spritzende Blutung oder Gefäßstumpf $\geq 2\text{mm}$ " wurden im Verlauf der Studie nach Absprache mit den Vertretern der teilnehmenden Kliniken abgeschwächt. Nach der neuen Definition wurden alle Streßulkusblutungen ausgeschlossen, andere Ulkusblutungen konnten auch während eines stationären Aufenthaltes bei Erfüllung der anderen Einschlußkriterien in die Studie aufgenommen werden. Die Größe des Gefäßstumpfes sollte nun anhand der Definition "großer Gefäßstumpf oder größer 2mm" erfaßt werden. Man kam übereinstimmend zu dem Entschluß, daß durch diese Änderungen die Homogenität der untersuchten Patientengruppe und somit die Aussagekraft der Studie nicht beeinflusst wird.

Ursache für das Nichterfüllen des Kriteriums "keine endoskopische Blutstillung mit Fibrinkleber" war die Verwendung anderer Therapeutika, insbesondere Polidocanol, zur Blutstillung (*Tabelle 10*). Oftmals hatte sich die Verwendung von Fibrinkleber nicht in allen Kliniken vollständig durchgesetzt und es wurde herkömmlich therapiert. Bei einigen Patienten mit nicht-blutendem Gefäßstumpf bei der Notendoskopie wurde darüberhinaus nicht endoskopisch therapiert. Bei der Ursachensuche für das Nichterfüllen des Kriteriums "keine Notfallendoskopie innerhalb von 6 Stunden nach Aufnahme" fanden sich ausschließlich organisatorische Probleme im Klinikablauf. Bei Betrachtung der Ausschlußkriterien (*Tabelle 4*) fällt auf, daß die Kriterien "Ulkusblutung während eines stationären Aufenthaltes" und "Ulkusblutung als Verlegungsgrund" zusammen am häufigsten auftraten. Wie voranstehend beschrieben, wurden diese Gründe im Studienverlauf abgeschwächt und durch eine neue Definition ersetzt. Die anderen Ausschlußkriterien kamen nur vereinzelt zum Tragen.

Bei der Auswertung der Patientendaten in Abschnitt 4.2. (Vergleich Nicht-Studienpatienten vs. Studienpatienten) konnten 100 Nicht-Studienpatienten und 55 Studienpatienten berücksichtigt werden. Dies ergibt eine Differenz von 20 Patienten zu 175 Gesamtmeldungen. Ursache dafür ist die unvollständige oder nicht erbrachte Mindestdokumentation für 20 Nicht-Studienpatienten, welche auch trotz intensiver

Bemühungen der Mitarbeiter des zentralen Studiensekretariats nicht komplettiert werden konnte.

In der statistischen Auswertung der Gruppen Studienpatienten vs. Nicht-Studienpatienten ergaben sich verschiedene statistisch signifikante Unterschiede. Begleiterkrankungen in Form von Herz-Kreislaufkrankheiten waren bei den Nicht-Studienpatienten signifikant häufiger ($p=0,0115$) mit 57% vertreten (Studienpatienten 34%) (*Tabelle 6*). Die Einnahme Nichtsteroidaler Antirheumatika war in der Gruppe der Studienpatienten mit 40% signifikant häufiger ($p=0,0441$) nachzuweisen (*Tabelle 7*). Bezüglich der Operationsmethoden (*Tabelle 11*) errechnete sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,05$) für die resezierenden Verfahren, welche bei den Studienpatienten häufiger zur Anwendung kamen.

Anzusprechen sei an dieser Stelle nochmals die initiale endoskopische Blutstillung bei arteriell-spritzender Blutung. Diese gelang, beide Patientengruppen zusammengekommen, in 81% (34 von 42 F Ia-Blutungen). Ein statistisch signifikanter Unterschied von $p=0,0427$ errechnete sich im Vergleich beider Patientengruppen, wobei in der Gruppe der Nicht-Studienpatienten die initiale Blutstillung in 28% nicht gelang (*Tabelle 10*). Für die Gruppe der Studienpatienten war die erfolgreiche endoskopische Blutstillung ohnehin Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie, sodaß dieser Unterschied keine Bedeutung für die Vergleichbarkeit bezüglich der Homogenität beider Gruppen liefert. Ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied errechnete sich bei der Verwendung der verschiedenen Therapeutika zur endoskopischen Blutstillung zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,0001$) (*Tabelle 10*). Der Grund dafür liegt in der laut Studienprotokoll vorgeschriebenen endoskopischen Blutstillung ausschließlich mit Fibrinkleber unter eventueller Zuhilfenahme von Adrenalinlösung für die Studienpatienten, wohingegen in der Gruppe der Nicht-Studienpatienten auch andere Blutstillungsmethoden und -therapeutika zur Anwendung kamen (Elektrokoagulation, Laser, Poldicanol). Betrachtet man die initial gelungene Blutstillung bei der *Verwendung von Fibrinkleber* allein oder in Kombination in der Gruppe der *Nicht-Studienpatienten*, ergeben sich folgende Zahlen: Von 29 Patienten mit F Ia-Blutung wurden 19 mit Fibrinkleber behandelt. Davon war bei 18 Patienten die Blutstillung mit Fibrinkleber erfolgreich (95%). Im Punkt "primäre Blutstillung mit Fibrinkleber" erreicht unsere Studie fast die ausgezeichneten Ergebnisse von *Herold et al. (27)*, *Grund et al. (25)* und *Friedrichs et al. (20)*, die bei 100% ihrer Patienten eine initiale Blutstillung mit Fibrinkleber erzielten. Für die Gruppe unserer Studienpatienten war die erfolgreiche endoskopische Blutstillung mit Fibrinkleber ohnehin Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie, somit kann dieses Kriterium nicht gesondert hervorgehoben werden.

Im Abschnitt 4.3. wurden die beiden Therapiegruppen der randomisierten Studienpatienten miteinander verglichen. Die Vergleichbarkeit bezüglich der Ausgangssituation der Patienten ist gut. Ein statistisch signifikanter Unterschied errechnete sich beim Vorliegen einer BegleitleSION neben der Blutungsquelle (in Gruppe B häufiger, $p=0,0428$) sowie in der klinischen Manifestation der Blutung (Hämatemesis in Gruppe B häufiger, $p=0,0478$) (*Tabellen 13 und 16*). Jedoch dürften diese untersuchten Parameter keine Einfluß auf die Gesamtaussage der Hauptzielkriterien Rezidivblutungsrate, Notfalloperation und Tod haben.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen ließen sich bei der Untersuchung der Hauptzielkriterien der Studie ermitteln. Sowohl beim di

rektem Vergleich der Therapiegruppen als auch in der Subanalyse bezüglich der initialen Blutungsaktivität in den Gruppen ergab sich für das Kriterium "Rezidivblutung" ein statistisch signifikanter Unterschied (*Tabellen 17, 19 und 21*). In der Gruppe B mit primär konservativer Therapie kam es bei 16 von 32 Patienten zu einer manifesten Rezidivblutung, das entspricht einer Rezidivblutungsrate von 50 %. Der eine Fall einer Rezidivblutung in Gruppe A ist im Abschnitt 4.3.5. erläutert, er wurde nach Diskussion mit den an der Studie beteiligten Ärzten als Rezidivblutung gewertet.

Die endoskopische Blutstillung mittels Fibrinkleber nahm in dieser Studie eine Schlüsselstellung für die initiale Notfallversorgung und das weitere therapeutische Vorgehen ein. Der Stellenwert einer endoskopischen Blutstillung bei Ulkusblutung im Notfall ist heute unbestritten. Hierfür stehen eine Fülle verschiedener Verfahren zur Auswahl. Diese werden von ihrem Ansatz her in topische, mechanische, thermische und Injektionsverfahren unterteilt (*14, 31*). Durchgesetzt haben sich in den letzten Jahren die Injektionsverfahren, da diese sich bezüglich Handhabung, Kosten und Effektivität als besonders günstig erwiesen haben. Entscheidend für die weitere Betrachtung sind die Zielkriterien Rezidivblutungsrate und Letalität.

Autor, Jahr	Studien- design	Blutungs- aktivität	Therapie	Patienten n	Initiale Blutstillung n (%)	Rezidiv- Blutung n (%)	Notfall- operation n (%)	Tod n (%)
Ederle 1989 (13)	retrospektiv	FI - II	Fibrinkleber*	16	16 (100%)	1 (6%)	-	-
Friedrichs 1990 (20)	retrospektiv	FI - II	Fibrinkleber	573, davon 34 FIa und 357 FIIa	573 (100%)	2 (0,3%)	-	-
Valenzuela 1990 (71)	randomisiert	FIIa-b	Fibrinkleber	6	-	1	-	0
			Kontrolle	3	-	2	-	0
Labenz 1993 (38)	prospektiv	FIa FIIa	Fibrinkleber	19	18 (95%)	4 (22%)	4 (22%)	1 (5%)
			Fibrinkleber	36	-	6 (17%)	3 (8%)	3 (8%)
Grund 1993 (25)	randomisiert	FI - FII	Fibrinkleber	27	27 (100%)	3 (11%)	3 (11%)	-
			Polidocanol	27	15 (56%)	9 (33%)	5 (18%)	-
Herold 1994 (27)	retrospektiv	FI - FII	Fibrinkleber*	85, davon 5 FIa und 39 FIIa	85 (100%)	73 (86%) **	8 (9%)	6 (7%)
Berg 1994 (3)	randomisiert	FI - FII	Fibrinkleber	38	-	5 (13%)	3 (8%)	-
			Polidocanol	41	-	10 (24%)	2 (5%)	-
Strohm 1994 (65)	randomisiert	FIa	Fibrinkleber*	10	8 (80%)	-	1 (10%)	1 (10%)
			Polidocanol/ Adrenalin	2	0	-	1 (50%)	1 (50%)
		FIIa	Fibrinkleber*	17	12 (71%)	-	3 (18%)	0
			Polidocanol/ Adrenalin	26	20 (77%)	-	3 (12%)	1 (4%)

Tabelle 29 (Teil1): Studien zur Fibrinklebung

Autor, Jahr	Studien- design	Blutungs- aktivität	Therapie	Patienten n	Initiale Blutstillung n (%)	Rezidiv- Blutung n (%)	Notfall- operation n (%)	Tod n (%)
Schoenberg 1995 (61)	prospektiv	FI - II	Fibrin und Adrenalin	134	111 (83%)		23 (17%) ohne initiale Blutstill. von 134	2 (9%) v. 23 mit Not-Op
						16 (14%) v. 111	14 (12%) mit Rez.-Blut v. 111	0 v. 14 Not-Op nach Rez.-blut.
								2 (12%) v. 16 (Op-Verweig.)
				Gesamtlet.: 6 %				
Heldwein 1996 (26)	randomisiert	Fla und FIIa	Fibrin und Adrenalin Laser und Adrenalin	28	28 (100%)	7 (25%)	4 (14%)	0
				25	25 (100%)	4 (16%)	1 (4%)	2 (8%)
Rutgeerts 1997 (55) ***	randomisiert	FI - IIa	Fibrin und Adrenalin Polidocanol und Adrenalin	266	-	(19%)	(12%)	(5%)
				254	-	(23%)	(13%)	(5%)
Song 1997 (63)	randomisiert	Fla und FIIa	Fibrinkleber Hypertone NaCl- Lösung mit Adrenalin	64	63 (98%)	7 (11%)	4 (6%)	1 (2%)
				63	61 (96%)	14 (22%)	7 (11%)	4 (6%)
Messmann 1998 (42)	randomisiert ****	F Ia - F IIb	Fibrin und Adrenalin	105 (16 Fla, 33 FIIa)	105 (100%)	25 (24%)	5 (5%)	5 (5%)

Tabelle 29 (Teil 2): Studien zur Fibrinklebung

Legende zu Tabelle 29: * : z.T. mit Adrenalin

** : Erreichen der permanenten Hämostase

*** : hier nur Patienten mit einmaliger Fibrinunterspritzung berücksichtigt

****: Gesamtkollektiv zusammengefaßt

Die bisher erschienenen Studien zur Fibrinklebung sind in der voranstehenden *Tabelle 29* zusammengefaßt worden. Zum Zeitpunkt des Beginns unserer Studie lagen zwei retrospektive Berichte über die Fibrinklebung bei Ulkusblutung vor. Bei sehr geringer Fallzahl kam *Ederle (13)* zu ermutigenden Ergebnissen. Über die Fibrinklebung bei 573 Patienten berichtete *Friedrichs 1990 (20)*. Darunter waren auch 391 Fälle mit F Ia- oder F Ila-Blutung. Zwei Rezidivblutungen konnten mittels Fibrinklebung gestillt werden. Über die Letalität wurde nicht berichtet. Schon in dieser Arbeit wurde auf die Notwendigkeit engmaschiger Kontrollendoskopien mit eventuell wiederholter Fibrinklebung hingewiesen, um Rezidivblutungen zu vermeiden.

Eine begonnene randomisierte Studie (71) konnte wegen zu geringer Patientenzahl im Untersuchungszeitraum nicht zu Ende geführt werden, eine Auswertung lag nicht vor.

Im Verlauf unserer Studie erschienen die Ergebnisse weiterer Untersuchungen zu dieser Thematik.

In einer retrospektiven Studie von *Herold et al. (27)* wurde der klinische Verlauf von Patienten mit FI- und FII-Blutungen analysiert. Eine permanente Hämostase nach konservativer Therapie mit Fibrinklebung ließ sich in 86% der Fälle erzielen. Eine Notfalloperation wegen Rezidivblutung war in 9% erforderlich. Die Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung von *Labenz (38)*, welche FIa- und FIIa-Blutungen gesondert analysierte, kam zu ähnlich guten Ergebnissen. Beide Autoren kamen zu dem Schluß, daß die Fibrinklebung bezüglich der initialen Hämostase und permanenten Blutstillung eine effektive und komplikationsfreie Methode darstellt.

In vier zitierten randomisierten Studien wurde die Fibrinklebung gegen die Unterspritzung mit Polidocanol verglichen. Die Studie von *Grund et al. (25)* fand signifikante Vorteile des Fibrinklebers gegenüber Polidocanol insbesondere für initiale Hämostase und das Auftreten von Rezidivblutungen. Allerdings sind in der Gesamtheit der ausgewerteten Patientendaten auch die Blutungsstadien FIb und FIIb enthalten.

Berg et al. (3) fand im untersuchten Patientengut, daß die Unterspritzung mit Fibrinkleber mindestens so effektiv ist wie die Therapie mit Polidocanol. Besonders hingewiesen wird auf die fehlende Gewebstoxizität des Fibrinklebers und dessen induzierenden Effekt auf die Ulkusheilung. Eine statistische Auswertung lag nicht vor.

Keinen signifikanten Unterschied zwischen Fibrinklebung und Polidocanol fand die Studie von *Strohm et al. (65)*, wobei allerdings ein gewisser Trend für die Fibrinwirkung bei der primären Hämostase bei FIa-Blutungen zu erkennen war. Jedoch war die Patientenzahl in der Gruppe mit Polidocanol viel zu gering. Außerdem erschienen den Autoren keine Unterschiede in der Gewebsverträglichkeit des Fibrinklebers im Vergleich zu 0,5%igem Polidocanol und der breite Einsatz von Fibrinkleber wurde eher kritisch gesehen. Nach Ansicht der Verfasser muß der Wert einer Blutstillungsmethode an der definitiven Hämostase gemessen werden.

Auch in der Studie von *Rutgeerts et al. (55)* fand sich ein geringer Vorteil für den Fibrinkleber bezüglich der Rezidivblutung gegenüber Polidocanol. Über die dritte Patientengruppe in dieser Studie, welche wiederholt mit Fibrinkleber unterspritzt wurde, wird im folgenden noch berichtet.

In einer prospektiven Studie von *Schoenberg et al. (61)* ließ sich mit Fibrinkleber und Adrenalin eine primäre Hämostase in 83% erzielen, Rezidivblutungen traten in 14% nach initial gelungener Blutstillung auf. Dem Fibrinkleber werden auch hier günstige

Effekte auf die Ulkusheilung zugesprochen, wodurch eine abwartende Haltung in Bezug auf nachfolgende operative Therapieformen eingenommen werden kann.

Heldwein et al. (26) verglichen die Fibrinklebung mit der Laserkoagulation bei Patienten mit FIa- und FIIa-Blutungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden fand sich nicht. Die Rezidivblutungsrate war in der Fibringruppe mit 25% sogar höher als bei Laseranwendung (16%). Die primäre Hämostase wurde in beiden Gruppen in 100% erreicht. Beide Methoden werden für Hochrisikopatienten als sehr effektiv gehalten, eine definitive Blutstillung zu erzielen.

Ebenfalls ausschließlich Patienten mit arteriell-spritzender Blutung und Gefäßstumpf untersuchte *Song et al. (63)* in einer randomisierten Studie. Hierbei wurde die Injektion von Fibrinkleber mit der Applikation von Hypertoner NaCl-Lösung mit Adrenalin verglichen. Es fand sich ein, wenn auch nicht signifikanter, Vorteil für den Fibrinkleber in Bezug auf die Hauptzielkriterien Rezidivblutung, Notfalloperation und Tod. Bezüglich der Ulkusheilung fand die Arbeitsgruppe eindeutig signifikante Vorteile in der Fibringruppe bei den Kontrollendoskopien am 3. Tag nach dem Blutungsereignis.

In einer Studie aus dem Jahr 1998 von *Messmann (42)* wurde eine Rezidivblutungsrate von 24% für das Gesamtkollektiv bei der Verwendung von Fibrinkleber dokumentiert. Die gesonderte Auswertung der beiden Therapiegruppen in dieser Studie wird im folgenden noch beschrieben.

Bei der Auswertung unserer Studie fiel die hohe Rezidivblutungsrate von 50% in der konservativ behandelten Therapiegruppe auf. 88% der Rezidivblutungen ereigneten sich innerhalb eines Zeitraumes von 4 Tagen nach dem initialen Blutungsereignis (*Abschnitt 4.3.5.*). Dieses Resultat deckt sich mit dem Ergebnis einer anderen Untersuchung (*28*), wo die meisten Blutungsrezidive in den ersten 96 Stunden auftraten. Für die Forrest Ia-Blutungen errechnete sich in der konservativen Gruppe B eine Rezidivblutungsquote von 60%, allerdings bei sehr geringer Patientenzahl. Beim nichtblutendem Gefäßstumpf lag die Rezidivblutungsquote bei 48%. Die Diskrepanz zwischen der Rezidivblutungsrate in unserer Studie im Vergleich zu den zitierten Literaturanalysen ist auffällig. Im Median beträgt die Rezidivblutungsrate in der zitierten Literatur (*Tabelle 29*) bei der Verwendung von Fibrinkleber 12% (Bereich: 0,3% - 25%).

In einer Metaanalyse anderer Blutstillungsmethoden (Laser, Thermosonde, Unterspritzung) (*10*) ließ sich eine Reduktion der Rezidivblutungen um 62%, der Notfalloperationsrate um 64% und der Mortalität um 45% durch diese therapeutischen Maßnahmen im Vergleich zu konservativem Vorgehen erreichen. Die Rezidivblutungsrate beträgt hier im Median 23%, die Notfalloperationsfrequenz 26% und die Letalität 6%.

Ähnliche Ergebnisse sind einer Übersichtsarbeit von *Villanueva (72)* zu entnehmen. Eine Rezidivblutungsrate von 17% ließ sich hier für die endoskopische Therapie mittels Laser, Thermosonde und Unterspritzung errechnen.

Eine Arbeit von *Kubba (36)*, welche sich speziell mit den Injektionsmethoden und der Verwendung verschiedener Therapeutika (Adrenalin, Alkohol, Polidocanol, Thrombin sowie deren Kombination) beschäftigt, kam zu einer Rezidivblutungsquote von 16%, wobei in den zitierten Studien fast nur die Blutungsstadien FIa, FIb und FIIa berücksichtigt wurden.

Auch verglichen mit der zitierten Literatur anderer Blutstillungsmethoden ist die Rezidivblutungsrate in unserer Studie deutlich höher.

Bei der Ursachensuche für die hohe Rezidivblutungsrate fand sich eine Reihe von möglichen Erklärungen. Ein Grund könnte die Multizentrität unserer Studie sein. Die Methode der submukösen Fibrinklebung mußte von allen Endoskopikern in den teilnehmenden Zentren angewendet werden. Es beschäftigt sich also nicht nur ein Spezialist oder eine auf diese Technik spezialisierte Klinik mit der Fibrinklebung. Insofern muß man die persönlichen Berichte von *Friedrichs (20)* eher kritisch betrachten, die sich auf die Anwendung des Fibrinklebers in einer einzelnen Klinik beziehen. Außerdem betrachtet unsere Studie die breite Anwendung der Fibrinklebung ausschließlich für Hochrisikopatienten. Zum Zeitpunkt des Beginns unserer Studie wurde die Fibrinklebung in einigen teilnehmenden Kliniken noch nicht lange routinemäßig angewendet. Die im Abschnitt 4.3.5.1. dargelegte Entwicklung der Rezidivblutungshäufigkeit in den Jahren der Studie in Bezug auf die jährlich eingebrachten Studienpatienten zeigt einen wenn auch nicht signifikanten Rückgang der Rezidivblutungsquote. Lag diese im Jahre 1992 bei 56%, war im letzten Jahr (1995) selbige mit 40% niedriger. Es scheint somit offensichtlich, daß die Methode der Fibrinklebung von den Endoskopikern immer besser beherrscht, weil häufiger angewendet, wurde. Unsere Ergebnisse spiegeln damit wohl eher die reale Situation wieder.

Als vielleicht entscheidender Faktor für die hohe Rezidivblutungsrate muß das Einschlußkriterium "Gefäßstumpf $\geq 2\text{mm}$ " gelten, was jedoch im Laufe der Studie auf eine Gefäßstumpfgröße um 2mm oder größer korrigiert wurde. Dennoch ist in kaum einer anderen Studie die Gefäßstumpfgröße in dieser Art berücksichtigt. Lediglich in der Untersuchung von *Heldwein 1996 (26)* wurde eine Gefäßstumpfgröße über 2mm gefordert. In einer anderen Studie (27) wurde erwähnt, daß bei 51 von 53 Patienten der Gefäßstumpf höchstens einen Durchmesser von 2mm hatte. Das Kriterium der initialen Gefäßstumpfgröße spiegelt sich wohl auch in der Therapie bei Rezidivblutungen wieder: von 16 Patienten mit einer Rezidivblutung in der primär konservativ behandelten Gruppe B mußten sich 7 einer Notfalloperation unterziehen (44%). Bei der Betrachtung der Gesamtgruppe mit 32 Patienten machte sich eine Notfalloperation in 22% erforderlich. Die Notfalloperationsfrequenz lag in den vorliegenden Studien im Median bei 12% (Bereich: 6%-22%). In der Untersuchung von *Labenz (38)* lag diese für FIIa-Blutungen bei 22%, bei *Strohm (65)* für FIIa-Blutungen mit 18% im Bereich unserer Ergebnisse.

In jüngster Zeit wurde zunehmend auf die Bedeutung einer wiederholten Unterspritzung mit Fibrinkleber bei engmaschigen Kontrollendoskopien zur Verhinderung von Rezidivblutungen und Notfalloperationen hingewiesen (55). Von *Friedrichs (19)* wurde dahingehend das Konzept der "frühelektiven endoskopischen Therapie" postuliert, wo eine erneute Unterspritzung mit Fibrinkleber nach 24 Stunden auch ohne Blutungsstigmata erfolgen soll, um Blutungsrezidive zu vermeiden.

1994 befaßte sich *Villanueva et al. (73)* mit dem Wert einer geplanten Kontrollendoskopie innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Blutungsereignis bei Patienten mit FIIa-, FIIb- und FIIa-Blutungen. Eine wiederholte Unterspritzung in der hierfür randomisierten Gruppe wurde vorgenommen, wenn sich endoskopisch ein sichtbarer Gefäßstumpf zeigte. Zur Unterspritzung wurde bei initialer und wiederholter Endoskopie Adrenalinlösung verwendet. In der Gruppe mit geplanter Kontrolle und bei Bedarf erneuter Unterspritzung lag die Rezidivblutungsquote niedriger (21% vs.

29%), ebenso die Notwendigkeit einer notfallmäßigen chirurgischen Intervention (8% vs. 15%).

Eine sehr große Patientenzahl konnte eine multizentrische randomisierte Studie von *Rutgeerts et al. (55)* auswerten. Hier wurde die wiederholte Fibrinkleberunterspritzung mit der einmaligen Fibrinanwendung sowie einer weiteren Patientengruppe mit Polidocanol gegenübergestellt. Hinsichtlich der Rezidivblutungsrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei geplanter wiederholter Fibrinunterspritzung gegenüber Polidocanol (15% vs. 23%).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine randomisierte Studie von *Babicki et al. (1)*, allerdings bei geringerer Patientenzahl. Eingeschlossen waren die Blutungsstadien FIIa und FIIa. Beide Patientengruppen erhielten geplant eine zweite endoskopische Therapie, eine Gruppe mit Thrombin und Adrenalin, die andere Gruppe mit Fibrinkleber. Die Rezidivblutungsrate bei wiederholter Unterspritzung mit Fibrinkleber lag mit 7% deutlich unter der Vergleichsgruppe, in welcher 27% ein Blutungsrezidiv erlitten. Die niedrigere Rezidivblutungsrate schlägt sich in beiden Studien (*1, 55*) auch in der Häufigkeit der Notfalloperationen nieder, wobei in den Patientengruppen mit wiederholter Unterspritzung deutlich weniger notfallchirurgisch interveniert werden mußte.

Die jüngste zu dieser Problematik erschienene Studie (*42, Messmann et al.*) fand hingegen keinen Vorteil für die Patientengruppe mit geplant wiederholter Fibrinklebertherapie. Es wurde sogar eine geringfügig höhere Rezidivblutungsrate in der wiederholt therapierten Gruppe gefunden (27% vs. 21%).

Die Ergebnisse sind in der folgenden *Tabelle 30* festgehalten.

Im eigenen Patientengut erhielten lediglich 9 Patienten (28%) der primär konservativ behandelten Gruppe B eine prophylaktische endoskopische Therapie mit Fibrinkleber (*Tabelle 27*). Von diesen erlitten dennoch 5 eine Rezidivblutung (56%), diese Rate liegt somit höher als bei den Patienten, welche keine prophylaktische Unterspritzung erhielten (49%). Erwartungsgemäß hätte die Rezidivblutungsrate mit prophylaktischer Unterspritzung deutlich niedriger liegen müssen. Ein Grund stellt wohl die niedrige Patientenzahl dar (9), andererseits dürfte auch hier die initiale Gefäßstumpfgröße eine Rolle spielen. Jedoch wurde bei unseren Studienpatienten von der Möglichkeit einer prophylaktischen Unterspritzung mit Fibrinkleber, die auch im Studienprotokoll ausdrücklich festgehalten war, nicht konsequent Gebrauch gemacht, sodaß auch hier ein Grund für die generell hohe Rezidivblutungsquote liegen könnte. Es bleibt somit weiteren randomisierten Untersuchungen vorbehalten, ob das Konzept einer wiederholten Unterspritzung mit Fibrinkleber die Rezidivblutungsrate insbesondere bei den Hochrisikopatienten senken und risikoreiche Notfalloperationen vermeiden kann.

Hinsichtlich der Letalitätsrate von 6% unserer primär konservativ behandelten Patienten gibt es zu den zitierten Studien keine Unterschiede. Dort liegt die Letalität im Median bei 5% (Bereich: 0-10%).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Fibrinklebung ein effektives, gewebeschonendes und physiologisches Verfahren zur endoskopischen Blutstillung darstellt. Auch bezüglich der Kosten zeigt sich, trotz des höheren Anschaffungspreises von Fibrinkleber, ein Vorteil dieser Therapieform im Vergleich zu Polidocanol. In einer Untersuchung von *Salm (58)* ließ sich ein günstigeres Kosten-Nutzen- und Kosten-Effektivitätsverhältnis bei Verwendung von Fibrinkleber anstelle von Polidocanol errechnen.

Autor, Jahr	Studien- design	initiale Blutungs- aktivität	Patienten (n) mit oder ohne zweite Therapie	Therapie bei erster Endoskopie	Therapie bei zweiter Endoskopie	Rezidiv- blutungen n (%)	Notfall- operation n (%)	Tod n (%)
Villanueva 1994 (73)	randomisiert	FI - IIa	52 ohne 52 mit	Adrenalin Adrenalin	- Adrenalin	(29%) (21%)	(15%) (8%)	(4%) (2%)
Rutgeerts 1997 (55)	randomisiert	FI - IIa	254 ohne 266 ohne 270 mit	Polidocanol und Adrenalin Fibrinkleber und Adrenalin Fibrinkleber und Adrenalin	- - Fibrinkleber	(23%) (19%) (15%)	(13%) (12%) (8%)	(5%) (5%) (4%)
Babicki 1997 (1)	randomisiert	FIa und FIIa	15 mit 15 mit	Thrombin und Adrenalin Thrombin und Adrenalin	Thrombin und Adrenalin Fibrinkleber	(27%) (7%)	(7%) 0	0 0
Messmann 1998 (42)	randomisiert	F Ia - F IIb	53 ohne 52 mit	Fibrinkleber und Adrenalin Fibrinkleber und Adrenalin	- Fibrinkleber	(21%) (27%)	(4%) (6%)	(4%) (6%)

Tabelle 30: Studien zur prophylaktischen endoskopischen Therapie

Die *frühelektive Operation* stand in der vorliegenden Studie im Mittelpunkt der Betrachtung für den zweiten Therapiezeitpunkt. Im Gegensatz zur Notfalloperation ist die frühelektive Operation eine geplante Operation innerhalb eines kurzen Zeitraumes nach dem akuten Blutungsereignis. Historisch gesehen wurde zunächst ein aktives chirurgisches Vorgehen mit einer abwartenden Haltung verglichen und publiziert. Der älteste Bericht über den Erfolg eines aktiven chirurgischen Vorgehens bei peptischer Ulkusblutung stammt von *Finsterer (17)*, der mit dem Konzept der Frühoperation in seinem Krankengut 1922 die Operationsletalität auf 8% drücken konnte. In einer 1984 von *Hunt (29)* erschienenen Studie wurde anhand großer Patientenzahlen der Verlauf in zwei Zeiträumen mit unterschiedlicher Operationsindikation verglichen. Von 1960 - 1971 wurde als Therapiekonzept eine abwartende Haltung eingenommen, dieser Zeitraum wurde retrospektiv analysiert. Im folgenden wurde in den Jahren 1972 - 1983 eine prospektive Studie durchgeführt. In diesem Zeitraum wurde das Konzept der frühzeitigen operativen Intervention durchgesetzt. Indikationen für den operativen Eingriff waren Schock, ein Alter über 50 Jahre, die Rezidivblutung oder eine persistierende Blutung. Im ersten Zeitraum lag die Letalität bei 12%. Sie konnte unter aktiver chirurgischer Therapie im zweiten untersuchten Zeitraum auf 5,8% gesenkt werden. Allerdings stellte in dieser Arbeit die endoskopisch festgestellte Blutungsaktivität kein Kriterium für ein operatives Vorgehen dar.

Die Einführung der Notfallendoskopie stellte einen entscheidenden Schritt in der Diagnostik der peptischen Ulkusblutung dar, um die Blutungsquelle und Blutungsaktivität genau lokalisieren zu können. Jedoch fand eine Umsetzung in geeignete Therapiekonzepte zunächst nicht statt. Die Operationsindikation wurde im wesentlichen durch klinische Parameter, wie Schock und Transfusionsbedarf, bestimmt, welche die Schwere des Blutverlustes einschätzten. In einer Untersuchung von *Feifel et al. (16)* aus dem Jahre 1977 wurden dahingehend Sterberaten von bis zu 25% dokumentiert.

Eine erste entscheidende Verbesserung hinsichtlich der Letalität bei der Ulkusblutung gelang *Morris et al. (43)* durch ein aggressives chirurgisches Therapiekonzept. In dieser Arbeit wurde ein operatives Therapiekonzept, nun auch basierend auf der notfallendoskopisch festgestellten Blutungsaktivität, jedoch ohne Berücksichtigung einer endoskopischen Therapie, in einer randomisierten Studie untersucht. Verglichen wurde eine Patientengruppe mit frühzeitiger Indikationsstellung zur Operation gegen eine Gruppe mit verzögerter Indikationsstellung. In der Gruppe mit früher Indikationsstellung wurde die Operationsindikation nach dem notfallendoskopischen Befund einer aktiven Blutung, den Zeichen einer stattgehabten Blutung und klinischen Zeichen (Transfusionsbedarf) sowie bei Rezidivblutung und Blutungsanamnese gestellt. Die Gruppe mit verzögerter Indikationsstellung wurde unter definierten Bedingungen ebenfalls einer operativen Therapie zugeführt. Diese erfolgte hier bei zweitem Blutungsrezidiv, bei einem festgelegtem höheren Transfusionsbedarf und bei persistierender Blutung mit bestimmtem Transfusionsbedarf. Die Sofortoperation war für die sogenannte "Katastrophenblutung" vorgesehen. Unter diesem Therapiekonzept errechnete sich eine signifikant niedrigere Letalität in der Gruppe mit früher Indikationsstellung. Jedoch betraf dieser Vorteil besonders die Gruppe der über 60-jährigen Patienten mit früher Indikationsstellung. Für die jüngeren Patienten (<60 Jahre) wurde eine wesentlich höhere Operationsrate beobachtet, während kein Patient dieser Altersgruppe verstarb. Aus diesem Grund wurden die unter 60-jährigen vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt gesehen war die Operationsrate

von 59% in dieser Studie so hoch, daß die Indikation zur Operation, vor allem bei jüngeren Patienten, restriktiver definiert werden mußte.

In einer weiteren Studie von *Hunt (30)* konnte gezeigt werden, daß auch mit einer Operationsfrequenz von unter 30% eine Letalitätsrate von 5% zu erreichen ist. Gezielt wurde in dieser Arbeit die prognostische Bedeutung der endoskopisch festgestellten Blutungsaktivität auf die Rezidivblutung untersucht. Hierbei kam er zu dem Schluß, daß der Schock bei Aufnahme der entscheidende Faktor für das Risiko einer Rezidivblutung ist. Für die notfallendoskopisch diagnostizierte Blutungsaktivität ließ sich kein statistisch signifikanter prognostischer Unterschied feststellen.

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit der Definition von Risikogruppen für eine Rezidivblutung. Als entscheidender prognostischer Faktor wurden dabei die endoskopisch diagnostizierte Blutungsaktivität herausgearbeitet (*18*). Die Stadien *Forrest Ia und IIa* stellten sich trotz effektiver endoskopischer Therapie immer wieder als besonders rezidivblutungsgefährdet heraus. Im Durchschnitt liegt die Rezidivgefahr für diese Blutungstypen bei 30% für die arterielle Blutung und 20% für den sichtbaren Gefäßstumpf. Diese Tatsache führte zur Etablierung der *frühelektiven Operation*.

Erstmals wurde von *Thon und Röher (54, 67)* ein klardefiniertes Konzept der frühelektiven Operation, basierend auf dem Befund der Notfallendoskopie, umgesetzt. Dieses Konzept sah die endoskopische Blutstillung bei aktiver Blutung durch Laser vor. Frühelektiv operiert wurde nach erfolgreicher Blutstillung sowie bei sichtbarem Gefäßstumpf. Alle nichtstillbaren arteriellen Blutungen wurden sofort operiert. Mit diesem Therapiekonzept wurde eine Letalität von 5% erreicht (*Tabelle 31*).

Dieses Therapiekonzept wurde in der Folge von mehreren Autoren modifiziert angewendet und publiziert (*2, 44, 49, 59, 60, 62, 75*) sowie eine Erweiterung der Definition bezüglich der Risikogruppen vorgenommen.

In einer Studie von *Sandbichler et al. (59)* wurde retrospektiv der Verlauf von Patienten mit nichtblutendem Gefäßstumpf analysiert. Eine Gruppe mit frühelektiver Operation wurde einer Gruppe mit konservativ - medikamentöser Therapie und einer weiteren Gruppe mit endoskopischer Therapie gegenübergestellt. In der frühelektiv operierten Gruppe ließ sich eine Letalität von 6% erreichen.

Petermann et al. (48) konnte durch ein frühelektives Operationskonzept für Patienten mit arterieller Blutung die Letalität von 14% auf 6% senken.

Einen Rückgang der Letalität von 22% auf 0% in den Jahren 1982-1988 konnte *Siewert et al. (62)* verzeichnen. Für diese Arbeitsgruppe spielten für die Zuordnung von Patienten in die Risikogruppe auch bestimmte Lokalisationen der Blutungsläsion eine Rolle. Eingeschlossen waren Patienten mit Fla-Blutung nach erfolgreicher endoskopischer Therapie und der sichtbare Gefäßstumpf. Die Gesamtletalität betrug 9%.

Eine völlig andere Definition der Risikogruppe wurde 1989 in einer Studie von *Pimpl et al. (49)* vorgestellt. Ältere Patienten mit Ulcera an der duodenalen Hinterwand unabhängig von der Blutungsaktivität galten in dieser Untersuchung als "Risikopatienten". 10% der Patienten wurden frühelektiv operiert, 10% mußten notfallmäßig operiert werden, die Letalität lag bei 7%.

In den bisher zitierten Studien wurde die Indikation zur Frühoperation auf eine definierte Risikogruppe eingehalten. Das eine Erweiterung der Operationsindikation auf nicht rezidivgefährdete Blutungstypen eine Erhöhung der Letalität mit sich bringt, zeigte eine randomisierte Studie von *Saperas et al. (60)*. Patienten mit arterieller Blutung und Gefäßstumpf waren nicht eingeschlossen. Es wurden hier Patienten be

rücksichtigt, welche endoskopisch Blutungsstigmata aufwiesen. Diese wurden einerseits frühzeitig operiert, andererseits wurde konservativ weiterbehandelt mit Operation erst im Falle einer Rezidivblutung. Die Letalität in der frühelektiv operierten Gruppe lag mit 15% fünf mal höher als in der Gruppe mit abwartender Haltung. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Ausweitung der Operationsindikation auf andere Blutungstypen eine Erhöhung der Sterblichkeit zur Folge hat.

Die exakte Festlegung der Operationsindikation auf die "Risikogruppe" hatte sich somit als unabdingbar gezeigt, wenn eine Senkung der Sterblichkeit erreicht werden soll. Dafür sprechen auch die Ergebnisse einer prospektiven Kohortstudie von *Thon und Stöltzing* (68) aus dem Jahre 1992. Hier wurde das Konzept der frühelektiven Operation bei arterieller Blutung und Gefäßstumpf einer historischen Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Bei gleicher Operationsfrequenz fand sich eine signifikante Abnahme der Patienten, welche in der Rezidivblutung operiert werden mußten. Die Gesamtletalität sank von 14% auf 5%, die Operationsletalität sank von 18% auf 5%. Deutlich wurde herausgearbeitet, daß die Letalitätssenkung vor allem Patienten über 65 Jahre betraf.

Immer wieder erfuhr die Definition der Risikogruppe kleine Ergänzungen und Modifikationen. *Winkeltau et al.* (75) definierte als Risikopatienten zusätzlich die Lokalisation des Ulkus an der duodenalen Hinterwand sowie auch FIIb-Blutungen. Diese Patienten wurden, wie auch FIIa- und FIIa-Blutungen, der frühelektiven Operation zugeführt. Unter diesem Therapiekonzept ließ sich eine Gesamtletalität von 4% und eine Operationsletalität von 9% erzielen.

Die in *Tabelle 31* zusammengefaßten Studien zeigen für die frühelektive Operation eine Letalität von im Median 7% für die eng definierte Risikogruppe. Werden Operationen nur im Notfall bei Rezidivblutung vorgenommen, so bringt dies eine weitaus höhere Letalität mit sich. Verschiedene Studien zeigen (4, 15, 46, 50, 66,), daß die Notfalloperationsfrequenz bei Rezidivblutungen sehr hoch bei durchschnittlich 56% liegt. Dies hat unabdingbar auch eine höhere Sterblichkeit zur Folge. Die Letalität nach Notfalloperationen wegen Rezidivblutungen liegt in den zitierten Studien bei 27% (*Tabelle 32*).

Autor, Jahr	Studien- design	Patienten N	Frühelektive Operation %	Rezidiv- blutung %	Notfall- operation %	Letalität %
Röher 1984 (54)	prospektiv	88	25	-	3	5
Petermann 1987 (48)	prospektiv	-	-	16	28	6
Saperas 1987 (60)	randomisiert	34	34	0	0	15
Pimpl 1989 (49)	prospektiv	168	10	-	10	7
Sandbichler 1989 (59)	retrospektiv	71	23	27	18	7
Siewert 1989 (62)	prospektiv	147	64	-	-	9
Thon 1992 (68)	prospektiv	152	41	-	11	5
Fuchs 1992 (22)	prospektiv	346	-	30	-	4
Müller 1994 (44)	prospektiv	157	20	5	-	8
Winkeltau 1995 (75)	prospektiv	253	50	3	1	4
Damanakis 1996 (11)	retrospektiv	31	74	0	26	13
Median (Bereich)	-	-	34 (10-74)	5 (0-30)	11 (0-28)	7 (4-15)

Tabelle 31: Studien zur frühelektiven Operation

Autor, Jahr	Rezidiv- blutungen	Notfalloperationen wegen Rezidivblutung	Letalität nach Notfalloperation bei Rezidivblutung
	%	%	%
Branicki 1990 (5)	16	59	11
Thon 1992 (66)	-	-	27
Park 1994 (46)	19	56	36
Qvist 1994 (50)	23	19	31
Ishikawa 1994 (32)	42	68	8
Schoenberg 1995 (61)	14	88	0
Ell 1995 (15)	12	56	33
Brullet 1996 (6)	23	37	13
Boeckl 1997 (4)	14	8	40
Median (Bereich)	18 (12-42)	56 (8-88)	27 (0-40)

Tabelle 32: Bedeutung der Rezidivblutung für Notfalloperation und Letalität

Jedoch gibt es auch andere Ansichten zum Wert der frühelektiven Operation. Nach Meinung von *Küchle et al. (37)* ist die frühelektive Operation mit einem hohen Risiko für Komplikationen belastet und chirurgische Eingriffe bei Rezidivblutung hätten keine höhere Komplikationsrate. Die Arbeitsgruppe untersuchte retrospektiv zwei Zeiträume. Im zweiten Zeitraum wurde auf die frühelektive Operation weitgehend verzichtet und stattdessen wiederholt endoskopisch therapiert. Dadurch gelang es, die Gesamtoperationsfrequenz auf unter 30% zu drücken, die Komplikationsrate sank von 27% auf 10% und die Mortalität von 10% auf 5%. Die Autoren merken jedoch an, daß die Indikation zur frühelektiven Operation im ersten Zeitraum mit einem Anteil von 41% zu weit gestellt wurde, wohingegen dieser Anteil im zweiten Zeitraum bei 8% lag. Dahingehend nahm aber der Anteil elektiver Operationen zu, hier allerdings mit einer gleichbleibenden Letalität von 0% für diese Therapieform. In unserer Studie lag die Letalität der frühelektiv operierten Patienten bei 9% und damit im Bereich anderer Arbeiten. Bei den postoperativ aufgetretenen Komplikationen handelte es sich um typisch chirurgische Komplikationen. Die Wahl des ope

rativen Vorgehens war dem jeweiligen Chirurgen freigestellt. In 78% wurden resezierende Verfahren angewandt, um auch die Ulkuskrankheit definitiv zu behandeln. In jüngster Zeit gewann die Wahl des geeigneten operativen Verfahrens zur Blutstillung oder bei frühelektiver Operation zunehmend an Bedeutung. Besonders unter dem Verständnis der Ulkuskrankheit als Infektion durch *Helicobacter pylori* mußte die Invasivität des operativen Vorgehens neu überdacht werden. Die Einstellung bezüglich der Radikalität eines operativen Eingreifens zeigt geographische Unterschiede. Während im englischsprachigen Raum den resezierenden Verfahren und somit definitiver Versorgung der Ulkuskrankheit der Vorzug gegeben wird, zeigt sich im deutschen Sprachraum ein Trend zu weniger Radikalität (53, 75). Bei diesem Vorgehen steht die operative Blutstillung im Vordergrund (Ulkusexzision bzw. Übernähung, extraluminäre Gefäßligatur). Nachfolgend hat unmittelbar postoperativ eine den aktuellen Empfehlungen entsprechende Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* zu beginnen.

In einer Untersuchung von *Kubba et al.* (35), welche aggressive mit konservativer chirurgischer Therapie in Bezug auf Rezidivblutungsrate und Letalität verglich, konnte eine Überlegenheit des radikaleren Therapiezweiges (Gefäßligatur mit Vagotomie und Pyloroplastik, resezierende Verfahren) aufgezeigt werden. Konservatives chirurgisches Vorgehen beschränkte sich auf die Blutstillung (Gefäßligatur und Ulkusexzision). Die Rezidivblutungsrate war in der konservativen Gruppe mit 23% signifikant höher als in der aggressiv therapierten Gruppe mit 3%. 23% der Patienten in der konservativen Gruppe starben, hingegen lag die Letalität in der zweiten Gruppe bei 14%. Die Aussage der Untersuchung ist jedoch eingeschränkt, da die Patienten nicht randomisiert sondern retrospektiv die Operationsverfahren in endoskopischen Therapiestudien analysiert wurden.

Der wohl aktuelle Trend in der Versorgung von Ulkusblutungen in Deutschland läßt sich einer Arbeit von *Röher et al.* (53) entnehmen. Hier wird, wie auch bei *Winkeltau* (75) größter Wert auf die operative Blutstillung gelegt. Eine operative Therapie der Ulkuskrankheit scheint nicht gerechtfertigt. Als Risikogruppe werden bei *Röher* arteriell-spritzende Blutungen, Blutungen vom Typ FIIa mit Lokalisation an der duodenalen Hinterwand bzw. ein "großer" Gefäßstumpf oder Lokalisation an der kleinen Kurvatur, angesehen.

Die meisten Autoren sind sich hinsichtlich der Risikogruppenabschätzung weitgehend einig. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß insbesondere alte Menschen mit bestehenden Vor- und Grunderkrankungen von den Risiken und Komplikationen einer Ulkusblutungen betroffen sind. Das Alter der Patienten wird übereinstimmend immer wieder als Risikopotential angesehen. Deutlich wird dies in einer Studie von *Bulut et al* (7) herausgearbeitet, wo die Sterblichkeit im Notfalleingriff bei alten Patienten bei 31% lag. Eine ähnliche Tendenz ist bei *Damanakis et al.* (11) zu erkennen, wo die Sterblichkeit bei über 65-jährigen Patienten mit dem Konzept der frühelektiven Operation bei 13% liegt. Andere Studien (22, 48, 54, 68, 75) erreichen unter frühelektiver Operation eine Letalität um 5%. Der Einfluß des Alters ist ein nicht zu unterschätzender Faktor, der die Letalität wesentlich bestimmt. Es gilt somit, Notfalleingriffe in dieser Patientengruppe weitgehend zu vermeiden. Ein weiteres Risikokriterium stellt die Ulkusgröße dar. *Yii* (76) fand in seiner Untersuchung, daß die Prognose bei einem *Ulcus ventriculi* mit einem Durchmesser über 3cm bezüglich Mortalität und Notfallchirurgie deutlich schlechter ist und wies auf die Notwendigkeit einer frühzeitigen operativen Versorgung für diese Patientengruppe hin.

Mit dem Aussehen und der Farbe eines in der Endoskopie sichtbaren Gefäßstumpfes als Risikofaktor für eine Rezidivblutung beschäftigt sich eine Arbeit von *Chen (9)*. Ein weißlich glänzender Gefäßstumpf soll eine höhere Rezidivblutungsgefahr aufweisen.

Dahingehend wird eine exaktere Voraussage bezüglich eines Blutungsrezidives gewünscht. Ein Ausblick auf künftige diagnostische Verfahren mit besserer Risikoabschätzung sowie neue operative Methoden soll am Beispiel von zwei aktuellen Arbeiten aufgezeigt werden.

Ein innovatives Verfahren zur operativen Blutstillung bei Ulkusblutung stellt eine Arbeit von *Martin et al. (41)* vor. An einem kleinen Patientenkollektiv mit arterieller Blutung bei Duodenalulkus konnte die laparoskopische Blutstillung erfolgreich vorgenommen werden. Die minimal invasive Chirurgie könnte die Entscheidung zur frühelektiven Operation unter dem Aspekt der Rezidivblutungsgefahr für viele Patienten erleichtern.

Mit dem Wert der Dopplersonographie für die Voraussage einer Rezidivblutung beschäftigte sich eine randomisierte Studie von *Kohler et al. (33)*. Patienten mit einem sichtbaren Gefäßstumpf und Koagel im Ulkusgrund erhielten in der Gruppe, in welcher das Blutungsstadium makroskopisch nach *Forrest* beurteilt wurde, eine prophylaktische Unterspritzung mit Adrenalin. Die zweite Patientengruppe erhielt nur eine Unterspritzung, wenn ein positives Dopplersignal vorlag. Es resultierte eine signifikant niedrigere Rezidivblutungsrate in der Gruppe mit Dopplersonographie (2% vs. 10%), notfallchirurgisches Eingreifen war nur in der *Forrest*-Gruppe mit 5% erforderlich. Es bleibt abzuwarten, ob die dopplersonographische Beurteilung eines Gefäßstumpfes in Zukunft eine größere Bedeutung in der Diagnostik erlangen kann. Da die Einordnung von Patienten in die Risikogruppe noch immer ein Problem darstellt und dies immer wieder diskutiert wird, sind neue prognostische Studien zu diesem Thema unbedingt notwendig.

Abschließend kann gesagt werden, daß sich das Konzept der frühelektiven Operation bei Hochrisikopatienten bewährt hat und in dieser Form als Alternative zu primär endoskopischen Verfahren diskutiert werden kann. Eine risikoabhängige Behandlungsstrategie mit frühzeitiger Indikationsstellung zur Operation bewirkt eine Prognoseverbesserung (40). Aus dem Vergleich der beiden Therapiegruppen lassen sich keine eindeutigen Aussagen zur Überlegenheit eines der beiden Therapiekonzepte ziehen. Trotz der bedenklich hohen Rezidivblutungsrate in der primär konservativ behandelten Gruppe und der daraus resultierenden hohen Zahl von Notfalloperationen unterscheiden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des härtesten Zielkriteriums, der Letalität, nicht signifikant. Heute kann in der Regel somit keine generelle Empfehlung mehr für die frühelektive Operation gegeben werden. Stattdessen ist das Verfahren der Wahl die endoskopischen Therapieformen, verbunden mit der zumeist notwendigen Eradikationsbehandlung von *Helicobacter pylori*. Die operativen Verfahren sind für seltene und endoskopisch nicht beherrschbare Notfälle reserviert. Eine Senkung der Letalität bei gastroduodenaler Ulkusblutung auf unter 5% erscheint unter dem Aspekt, daß vorwiegend alte und multimorbide Patienten betroffen sind, auch in Zukunft kaum realistisch.

6. Zusammenfassung

Der optimale Therapieansatz für Patienten mit gastroduodenaler Ulkusblutung und hoher Rezidivblutungsgefahr wurde und wird kontrovers diskutiert. Rein endoskopische Therapiekonzepte, kombiniert endoskopisch-chirurgisches Vorgehen und gezieltes frühelektives chirurgisches Eingreifen werden, basierend auf endoskopischer Diagnostik und Therapie, propagiert. Jedoch fehlten bisher randomisierte Vergleichsstudien, welche die primär konservative Therapie mit der frühelektiven Operation bei Hochrisikopatienten nach erfolgreicher notfallendoskopischer Behandlung verglichen. Daher wurde eine solche Studie durchgeführt.

Methodik: Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte und interdisziplinär-multizentrische klinische Studie. Patienten mit arteriell-spritzender Blutung oder einem sichtbaren Gefäßstumpf ≥ 2 mm bei der Notfallendoskopie wurden nach Überprüfung streng definierter Ein- und Ausschlußkriterien durch Randomisierung einem der folgenden Therapiearme zugeteilt:

1. Primär konservative Therapie mit endoskopischer Kontrolle am Folgetag und gegebenenfalls erneuter Fibrinklebung sowie Fibrinklebung im Falle einer Rezidivblutung. Bei endoskopisch nicht zu beherrschendem Blutungsrezidiv oder bei zweiter Rezidivblutung wurde nach Ermessen des behandelnden Arztes vorgegangen (z.B. Notfalloperation).
2. Frühelektive Operation.

Hauptzielkriterien waren die Rezidivblutungsrate, Notfalloperationsfrequenz und Letalität, statistisch ausgewertet wurden diese mit dem exakten Test nach Fisher. Als Nebenzielkriterien war die Dauer des stationären Aufenthaltes und der Transfusionsbedarf festgelegt, deren Auswertung mit dem Mann-Whitney-Test erfolgte.

Ergebnisse: Von 175 gemeldeten Patienten erfüllten 61 die Einschlusskriterien und wurden randomisiert, 6 Patienten mußten nachträglich ausgeschlossen werden (Drop-out). 23 Patienten (Gruppe A) wurden frühelektiv operiert, 32 Patienten (Gruppe B) wurden primär konservativ behandelt. In Gruppe A kam es zu einer Rezidivblutung (4%), in Gruppe B betrug die Rezidivblutungsrate 50%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0003$). Die Letalität betrug in Gruppe A 9% und in Gruppe B 6%. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Die Notfalloperationsfrequenz lag in Gruppe B bei 22%, in Gruppe A (4%). Bezüglich der Nebenzielkriterien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Diskussion: Hinsichtlich der Letalität, dem härtesten Zielkriterium, bestand trotz der hohen Rezidivblutungsrate in Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiekonzepten. Die höhere Rezidivblutungsrate im Vergleich zur Literatur ist auf das eingangs definierte schwere Krankengut und auf die Lernkurve bezüglich der initialen endoskopischen Therapie zurückzuführen. Das Konzept der frühelektiven Operation mit risikoabhängiger Behandlungsstrategie für Hochrisikopatienten hat sich dennoch in Hinblick auf die Rezidivblutungsrate bewährt, muß jedoch angesichts neuer Entwicklungen überdacht werden. Stattdessen ist das Verfahren der Wahl die endoskopische Therapieform, verbunden mit der zumeist notwendigen Eradikationsbehandlung von *Helicobacter pylori*. Die operativen Verfahren sind für seltene und endoskopisch nicht beherrschbare Notfälle reserviert. Für eine optimierte Therapiewahl wäre eine genauere Abschätzung des Risikos für ein Blutungsrezidiv wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

- (1) **Babicki A, Dobosz M, Marczewski R, Waida Z:** Evaluation of using fibrin tissue adhesive (Beriplast®) and preparations of thrombin and adrenalin in injektion hemostasis methods for gastric and duodenal ulcer hemorrhage. Randomized, prospective clinical trial. *Wiad Lek* 50 (1997) 383-7
- (2) **Baer U, Diermann J, Erbe C:** Die chirurgische Behandlung des blutenden Magen- und Duodenalulkus - Retrospektive Analyse über einen Fünfjahreszeitraum. *Zentralbl Chir* 118 (1993) 30-5
- (3) **Berg PL, Barina W, Born P:** Endoscopic injection of fibrin glue versus polidocanol in peptic ulcer hemorrhage: A pilot study. *Endoscopy* 26 (1994) 528-30
- (4) **Boeckl O, Mayer F, Holzinger J, Sungler P, Waclawiczek HW, Heiner-mann PM:** Verbesserungspotentiale bei der kombiniert endoskopisch-chirurgischen Behandlung des blutenden gastroduodenalen Ulcus. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 114 (1997) 1194-5
- (5) **Branicki FJ, Boey J, Fok PJ, Pritchett CJ et al. :** Bleeding duodenal ulcer: A prospective evaluation of risk factors for bleeding and death. *Ann Surg* 211 (1990) 411-8
- (6) **Brullet E, Campo R, Calvet X, Coroleu D, Rivero E, Simo Deu J:** Factors related to the failure of endoscopic injection therapy for bleeding gastric ulcer. *Gut* 39 (1996) 155-8
- (7) **Bulut O, Rasmussen C, Fischer A:** Acute surgical treatment of complicated peptic ulcers with special reference to the elderly. *World J Surg* 20 (1996) 574-7
- (8) **Chang F, Drake JE, Farha GJ:** Massive gastrointestinal hemorrhage in the elderly. *Am J Surg* 134 (1977) 721-3
- (9) **Chen JJ, Changchien CS, Lin CC, Chang WC:** The visible vessel on the bleeding gastric ulcer: an endoscopic-pathological study. *Endoscopy* 29 (1997) 821-6
- (10) **Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA:** Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta - analysis. *Gastroenterology* 102 (1992) 139-48
- (11) **Damanakis K, Schenk R, Drager C:** Die Blutungskomplikation beim lang-jährig bestehenden Magen- und Duodenalulkus - Plädoyer für resezierende Verfahren im Notfall und bei älteren Menschen. *Zentralbl Chir* 121 (1996) 571-6

- (12) **Diem K, Lentner C (Redaktion):** Wissenschaftliche Tabellen. Documenta Geigy. Thieme, Stuttgart (1975)
- (13) **Ederle A:** Human fibrin sealant in upper G.I. tract bleeding. *Endoscopy* 21 (1989) 112-6
- (14) **Ell C:** Akute Ulkusblutung und moderne endoskopische Blutstillungsverfahren. *Fortschr Med* 108 (1990) 561-64
- (15) **Ell C, Hagenmüller F, Schmitt W, Riemann JF, Hahn EG, Hohenberger W:** Multizentrische prospektive Untersuchung zum aktuellen Stand der Ulcusblutung in Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 120, (1995) 3-9
- (16) **Feifel G, Heberer G:** Die Problematik der akuten oberen gastrointestinalen Blutung. *Chirurg* 48 (1977) 204
- (17) **Finsterer H:** Der Wert der Frühoperation bei akuten Blutungen aus Magen- und Duodenalgeschwüren. *Klin Wschr* 25 (1922) 1253-55
- (18) **Forrest J, Finlayson N, Sherman D:** Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* II (1974) 394-97
- (19) **Friedrichs O:** Fibrinklebung, das Konzept der frühelektiven endoskopischen Therapie. *WMW* 145 (1995) 313-18
- (20) **Friedrichs O:** Fibrinklebung bei oberer Gastrointestinalblutung. *Dtsch Med Wschr* 115 (1990) 1933-6
- (21) **Friedrichs O, Beccu L, Kierim HJ, Papen J, Sabinasz A:** Submucöse Fibrinklebung bei peptischen Blutungen. In: Häring (Hrsg): *Gastrointestinale Blutung - Kontroverse Standpunkte in Diagnostik und Therapie*. Blackwell Ueberreuter Wissenschaft Berlin (1990) S. 101-8
- (22) **Fuchs KH:** Endoscopy - based decision making in the management of bleeding peptic ulcers. In: *Abstracts of 3rd World Congress of endoscopic surgery, Bordeaux* (1992)
- (23) **Gardner MJ, Altman DG:** Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Brit Med J* 292 (1986) 746, *DNW* 101 (1976) 755-7
- (24) **Gore SM:** Assessing clinical trials - trial size. *Brit Med J* 282 (1981) 1687-9
- (25) **Grund KE, Salm R, Fischer H, Becker HD:** Endoskopische Therapie schwerer Ulcusblutungen: eindeutige Vorteile von Fibrinkleber gegenüber Polidocanol in einer kontrolliert-randomisierten Studie. *Endoskopie heute* 1 (1993) 46

- (26) **Heldwein W, Avenhaus W, Schönekäs H, Kaess H, Müller-Lissner S, Hasford B, Hasford J:** Injection of fibrin tissue adhesive versus laser photo-coagulation in the treatment of high-risk bleeding peptic ulcers: A controlled randomized study. *Endoscopy* 28 (1996) 756-60
- (27) **Herold G, Preclik G, Stange F:** Gastrointestinal ulcer hemorrhage: endoscopic injection therapy using a fibrin sealant. *Hepato Gastroenterol* 41 (1994) 116-19
- (28) **Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, Lin CY:** Bleeding peptic ulcer - risk factors for rebleeding and sequential changes in endoscopic findings. *Gut* 35 (1994) 746
- (29) **Hunt P:** Surgical management of bleeding chronic peptic ulcer - a 10-year prospective study. *Ann Surg* 199 (1984) 44-50
- (30) **Hunt P:** Bleeding gastroduodenal ulcers: Selection of patients for surgery. *World J Surg* 11 (1987) 289-94
- (31) **Imhof M, Stöltzing H, Kraemer M, Thon K:** Endoskopische Blutstillungsmaßnahmen im oberen Gastrointestinaltrakt. *Akt Chirurgie* 24 (1989) 185-93
- (32) **Ishikawa M, Kikutsuji T, Miyauchi T, Sakakihara Y:** Limitations of endoscopic haemostasis by ethanol injection and surgical management for bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 9 (1994) 64
- (33) **Kohler B, Maier M, Benz C, Riemann JF:** Acute ulcer bleeding. A prospective randomized trial to compare Doppler and Forrest classifications in endoscopic diagnosis and therapy. *Dig Dis Sci* 42 (1997) 1370-4
- (34) **Kolkman JJ, Meuwissen SGM:** A review on treatment of bleeding peptic ulcer: a collaborative task of gastroenterologist and surgeon. *Scand J Gastroenterol Suppl* 218 (1996) 16-25
- (35) **Kubba AK, Choudari C, Rajgopal C, Palmer KR:** The outcome of urgent surgery for major peptic ulcer haemorrhage following failed endoscopic therapy. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 8 (1996) 1175-8
- (36) **Kubba AK, Palmer KR:** Role of endoscopic injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcer. *Br J Surg* 83 (1996) 461-8
- (37) **Küchle R, Junginger T:** Wandel des Risikos der gastroduodenalen Ulcusblutung - Prophylaktische oder elektive Operation. *Zentralbl Chir* 121 (1996) 207-15
- (38) **Labenz J, Wieczorek M, Peitz U, Börsch G:** Endoskopische Fibrinklebung bei Ulcusblutung. *Endoskopie heute* 1 (1993) 46

- (39) **Laine L, Cohen H, Brodhead J, Cantor D, Garcia F, Mosquera M:** Prospective evaluation of immediate versus delayed refeeding and prognostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 102 (1992) 314-6
- (40) **Legrand MJ, Jacquet N:** Surgical approach in severe bleeding peptic ulcer. *Acta Gastroenterol Belg* 59 (1996) 240-4
- (41) **Martin I, O'Rourke N, Bailey I, Branicki F, Nathanson L, Fielding G:** Laparoscopic underrunning of bleeding duodenal ulceration: a minimalist approach to therapy. *Aust N Z J Surg* 68 (1998) 213-5
- (42) **Messmann H, Schaller P, Andus T, Lock G, Vogt W, Gross V, Zirngibl H, Wiedmann KH, Lingenfelter T, Bauch K, Leser HG, Schölmerich J, Holstege A:** Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric and duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: A prospective randomized controlled trial. *Endoscopy* 30 (1998) 583-9
- (43) **Morris DL, Hawker PC, Brearley S, Simms M, Dykes PW, Keighley MRB:** Optimal timing of operation for bleeding peptic ulcer: prospective randomized trial. *Brit Med J* 288 (1984) 1277-80
- (44) **Müller X, Rothenbuehler JM, Amery A, Harder F:** Factors predisposing to further hemorrhage and mortality after peptic ulcer bleeding. *J Am Coll Surg* 179 (1994) 457-61
- (45) **Ohmann C, Thon K, Hengels KJ, Imhof M:** Incidence and pattern of peptic ulcer bleeding in a defined geographical area. DÜSUK study group. *Scand J Gastroenterol* 27 (1992) 571-81
- (46) **Park KGM, Steele RJC, Mollison J, Crofts TJ:** Prediction of recurrent bleeding after endoscopic haemostasis in non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 81 (1994) 1465-8
- (47) **Pocock SJ:** *Clinical trials.* Wiley, Chichester (1987)
- (48) **Petermann C, Jung M, Lorenz D:** Das blutende Gastroduodenal-Ulcus - Herausforderung für Endoskopie und Chirurgie. *Langenbecks Arch Chir Suppl* 943 (1987)
- (49) **Pimpl W, Boeckl O, Heinerman M, Dapunt O:** Emergency endoscopy: a basis for therapeutic decisions in the treatment of severe gastroduodenal bleeding. *World J Surg* 13 (1989) 592-7

- (50) **Qvist P, Arnesen KE, Jacobsen CD, Rosseland AR:** Endoscopic treatment and restrictive surgical policy in the management of peptic ulcer bleeding. Five years experience in a central hospital. *Scand J Gastroenterol* 29 (1994) 569-76
- (51) **Ralph-Edwards A, Hival HS:** Bleeding gastric and duodenal ulcers: endoscopic therapy versus surgery. *Can J Surg* 35 (1992) 177-81
- (52) **Rauws EAJ, Kool G, Bolwerk C:** New approaches to endoscopic therapy for a haemostasis upper GI bleed. *Scand J Gastroenterol Suppl* 218 (1996) 116-23
- (53) **Röher HD, Imhof M, Goretzki PE, Ohmann C:** Ulcus '96 - Methodenwahl im Notfall. *Chirurg* 67 (1996) 20-5
- (54) **Röher HD, Thon K:** Impact of early operation on the mortality from bleeding peptic ulcer. *Dig Surg* 1 (1984) 32-6
- (55) **Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, Halttunen J, Dobrilla G, Richter G:** Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet* 350 (1997) 692-6
- (56) **Rutgeerts P, Vantrappen G, Broeckaert L, Janssens J, Coremans G, Hiele M:** Comparison of endoscopic polidocanol injection and YAG laser therapy for bleeding peptic ulcers. *Lancet* I (1989) 1164-6
- (57) **Sachs L:** *Angewandte Statistik*. Springer, Berlin (1987)
- (58) **Salm R, Grund KE, Szucs TD:** Endoskopische Blutstillung bei gastro-duodenaler Ulkusblutung - Ein Beitrag zur Kostenproblematik. *Zentralbl Chir* 121 (1996) 847-50
- (59) **Sandbichler P, Pernthaler H, Öfner D, Königsrainer A, Schwab G, Aigner F:** Das peptische Ulcus mit nicht-blutenden sichtbaren Gefäßbürzel-Frühelektive Operation oder endoskopische Therapie? *Wiener Klinische Wochenschrift* 101 (1989) 736-8
- (60) **Saperas E, Pique JM, Perez-Ayuso R, Fuster F, Bordas JM, Teres J, Pera C:** Conservative management of bleeding duodenal ulcer without a visible vessel: prospective randomized trial. *Br J Surg* 74 (1987) 784-6
- (61) **Schoenberg MH, Birk D, Beckh K, Stange EF, Frohneiser E, Adler G, Beger HG:** Endoskopische und chirurgische Therapie blutender Ulcera duodeni et ventriculi. *Chirurg* 66 (1995) 326-33
- (62) **Siewert JR, Brumm R, Hölscher AH, Dittler HJ:** Obere gastrointestinale Ulcusblutung - Letalitätssenkung durch frühelektive chirurgische Therapie von Risikopatienten. *Dtsch Med Wschr* 114 (1989) 447-52

- (63) **Song SY, Chung JB, Moon YM, Kang JK, Park IS:** Comparison of the hemostatic effect of endoscopic injection with fibrin glue and hypertonic saline-epinephrine for peptic ulcer bleeding: A prospective randomized trial. *Endoscopy* 29 (1997) 827-33
- (64) **Spicer FW, Carbone J, Clayton GL:** Acute massive hemorrhage from gastroduodenal ulceration. *Am J Surg* 102 (1961) 153-7
- (65) **Strohm DW, Römmele UE, Barton E, Paul-Martin C:** Injektionstherapie des blutenden Ulcus pepticum mit Fibrin oder Polidocanol. *Dtsch Med Wschr* 119 (1994) 249-56
- (66) **Thon K, Ohmann C, Hengels KJ, Imhof M, Röher HD:** Peptic ulcer bleeding: medical and surgical point of view. Results of a prospective interdisciplinary multicenter observational study. *Clin Investig* 70 (1992) 1061-9
- (67) **Thon K, Röher HD:** Das blutende Ulcus pepticum - Therapie? Wann? Welche? *Langenbecks Arch Chir* 366 (1985) 99-105
- (68) **Thon K, Stöltzing H:** Die akute Ulcusblutung: wann operieren - wann zuwarten? *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 81 (1992) 932-5
- (69) **Thon K, Stöltzing H, Ohmann C, Lorenz W, Röher HD:** Decision making and clinical problem solving in upper gastrointestinal bleeding. *Theor Surg* 2 (1988) 185-98
- (70) **Troidl H, Vestweber KH, Kusche J, Bouillon S:** Die Blutung beim peptischen Gastroduodenalulcus: Daten als Entscheidungshilfe für ein für ein chirurgisches Therapiekonzept. *Chirurg* 57 (1986) 372-80
- (71) **Valenzuela GA, Lind CD, Pambianco DJ, Stone DD:** Fibrin glue: is it practical in the treatment of upper gastrointestinal bleed? *Gastrointestinal Endoscopy* 36 (1990) 77-8
- (72) **Villanueva C, Balanzo J:** A practical guide to the management of bleeding ulcers. *Drugs* 53 (1997) 389-403
- (73) **Villanueva C, Balanzo J, Torras X, Soriano G, Sainz S, Vilardell F:** Value of second-look endoscopy after injection therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 40 (1994) 34-9
- (74) **Winkeltau G, Arlt G, Treutner KH, Schubert T, Schumpelick V:** Endoscopic therapy and early elective operation as a therapeutic regimen in ulcer bleeding. *Hepatogastroenterol* 37 (1990) 121-3

- (75) **Winkeltau G, Arlt G, Truong SN, Schumpelick V:** Endoskopische Notfalltherapie und frühelektive Operation risikogefährdeter Blutungstypen bei der gastroduodenalen Ulcusblutung - eine prospektive Studie.
Zentralbl Chir 120 (1995) 110-5
- (76) **Yii MK, Hunt PS:** Bleeding giant gastric ulcer.
Aust N Z J Surg 66 (1996) 540-2
- (77) **Zelen M:** The randomisation and stratification of patients to clinical trials.
J Chron Dis 27 (1974) 365-75

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.D. Röher möchte ich danken, daß ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen konnte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Ohmann für die Überlassung des Themas und die stetige Betreuung der Arbeit, für seine Hilfe bei der Auswertung, die Durchsicht der Ergebnisse sowie die wissenschaftliche Supervision. Alle anstehenden Fragen und Probleme konnten in freundlicher und zuvorkommender Atmosphäre besprochen und geklärt werden.

Weiterhin danke ich Herrn PD Dr. M. Imhof für die Hilfestellung und Betreuung bei der Klärung klinischer Probleme und Fragestellungen.

Darüber hinaus möchte ich allen an der Studie beteiligten Kliniken und den behandelnden Ärzten für die Bemühungen bei der Rekrutierung und Einbringung von Patienten in die Studie Dank sagen.

Ich danke allen Mitarbeitern des Funktionsbereiches Theoretische Chirurgie, insbesondere Frau Blasberg-Päth für ihren ständigen Einsatz bei der Kontaktaufnahme und -pflege mit den an der Studie beteiligten Kliniken. Herrn Dr. Q. Yang und Herrn E. Keim danke ich für die statistische Auswertung der Daten und die Hilfe bei der computergestützten Dokumentation.

9. Lebenslauf

<u>Name:</u>	Holger Glutig
<u>Geboren:</u>	17.07.1966 in Zittau (Sachsen)
<u>Schulbildung:</u>	1973-1983 Allgemeinbildende Schule in Zittau, Abschluß 10. Klasse 1983-1985 Gymnasium in Zittau, Abschluß Abitur
<u>Berufliche Tätigkeit:</u>	1985-1989 Pflegehelfer am Kreiskrankenhaus Zittau, Abteilung für Unfall- und Handchirurgie Ende 1989 Wohnortwechsel nach Düsseldorf 1990 Pflegehelfer am Städtischen Krankenhaus Solingen
<u>Studium:</u>	1990 Beginn des Medizinstudiums an der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf zum Sommersemester 1995/96 Praktisches Jahr am Kantonsspital Aarau (Chirurgie) und an der Universität Düsseldorf (Innere Medizin und Kinderheilkunde) 11/1996 Abschluß des Studiums - Staatsexamen Medizin
<u>Berufliche Entwicklung:</u>	Von 12/1996 bis 05/1998 Arzt im Praktikum am Kreis- krankenhaus Zittau, Abteilung für Unfall- und Hand- chirurgie bis 08/1998 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Zittau, Abteilung für Unfall und Handchirurgie Seit 01/1999 Assistenzarzt an der Klinik für Allgemeine- und Viszeralchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena