

## **Blutungen aus peptischen Ulzera bei Patienten mit kardio- oder zerebrovaskulären Krankheiten. ASS weiter einnehmen oder pausieren?**

Unter der Einnahme von 75-300 mg/d Azetylsalizylsäure (ASS) zur Prophylaxe kardio- oder zerebrovaskulärer Ereignisse ist das Risiko gastrointestinaler Blutungen 2-3-fach erhöht (1). Allerdings ist das Blutungsrisiko unter 100 mg/d ASS nicht höher als unter anderen Thrombozytenaggregationshemmern (TAH), z.B. Clopidogrel (2). Das bisherige Vorgehen bei Patienten mit akuten Blutungen unter Einnahme von TAH ist, die Blutung möglichst endoskopisch zu stillen, Protonenpumpen-Hemmer (PPI) zu geben und den TAH zu pausieren, bis das Ulkus abgeheilt ist. Die klinische Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass gefäßkranke Patienten in der Phase der TAH-Pause an kardio- oder zerebrovaskulären Ereignissen sterben können. Ob also dieses Vorgehen am günstigsten ist, ist nicht geklärt. In einer randomisierten doppelblinden plazebokontrollierten Studie wurde nun der Frage nachgegangen, ob man Patienten mit akuter gastrointestinaler Blutung unter ASS und mit kardio- oder zerebrovaskulären Risiken nach endoskopischer Stillung der Blutung und unter „Schutz“ von PPI weiter mit niedrigen Dosen ASS behandeln kann, ohne dass lebensbedrohliche Rezidivblutungen auftreten (3).

Die Studie wurde monozentrisch zwischen 2003 und 2006 in Hongkong als Nicht-Unterlegenheitsstudie durchgeführt. 156 Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten und Therapie mit niedrig dosiertem ASS ( $\leq 325$  mg/d), die wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung endoskopiert werden mussten, wurden in die Studie aufgenommen (intention-to-treat); drei davon zogen ihre Zustimmung wieder zurück. Die Endoskopie musste als Befund ein peptisches Ulkus mit Zeichen einer aktiven Blutung (Gefäßstumpf, Blutkoagel) ergeben und die endoskopische Intervention zum Stillstand der Blutung führen. Der primäre Endpunkt der Studie war eine erneute, endoskopisch gesicherte Blutung innerhalb von 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren alle Todesursachen innerhalb von acht Wochen nach der Intervention. 78 Patienten erhielten direkt nach der endoskopischen Intervention acht Wochen lang 80 mg ASS/d und 78 Patienten Plazebo. Zusätzlich erhielten alle Patienten in den ersten 72 Stunden Pantoprazol i.v. (8 mg/h) und danach 40 mg/d oral.

Rezidivblutungen traten innerhalb der 30 Tage bei acht Patienten (10,3%) in der ASS- und bei vier (5,4%) in der Plazebo-Gruppe auf (Differenz 4,9%; 95%-Konfidenzintervall = CI: -3,4-13,4%). Im Editorial zu dieser Studie wird hervorgehoben, dass es wahrscheinlich noch zwei Rezidivblutungen in der Plazebo-Gruppe gab. Die beiden Patienten konnten nicht in die Auswertung einbezogen werden, weil einer hiervon auf dem Weg ins Krankenhaus im hämorrhagischen Schock starb, also nicht mehr endoskopiert werden konnte, und der andere mit Melaena für eine erneute Gastroskopie zu krank war. Der Gruppen-Unterschied wäre statistisch dann nicht mehr signifikant gewesen (4). In der ASS-

Gruppe starb nur ein Patient, jedoch zehn in der Placebo-Gruppe (1,3% vs. 12,9%; Differenz: 11,6%; CI: 3,7-19,5%). Die zeitliche Verteilung der tödlichen Ereignisse war wie folgt: Drei in der ersten Woche, vier zwischen 1. Woche und Tag 30 und drei zwischen Tag 30 und 8. Woche. Betrachtet man nur die vaskulären Todesfälle, gab es ebenfalls einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der ASS-Gruppe starb der eine Patient an Herzinsuffizienz, in der Placebo-Gruppe starben zwei am akuten Koronarsyndrom innerhalb der ersten Woche, einer an rezidivierenden Schlaganfällen an Tag 12 und zwei an Herzinsuffizienz an Tag 20 und 39 (1,3% vs. 10,3%; Differenz: 9 Prozentpunkte; CI: 1,7-16,3 Prozentpunkte). Es starben also in der ASS-Gruppe weniger Patienten als in der Placebo-Gruppe sowohl insgesamt, wie auch an vaskulären Ereignissen. Darüber hinaus traten sechs nicht tödliche ischämische Ereignisse auf. Davon vier in der Placebo- und zwei in der ASS-Gruppe.

Die Aussage dieser Studie ist in mehreren Punkten eingeschränkt, in erster Linie durch die geringe Patientenzahl. Die Patienten waren auch relativ alt (im Median 74 Jahre) und hatten verschiedene Komorbiditäten. Allerdings war die Verteilung in den beiden Gruppen in dieser Hinsicht ausgeglichen. Außerdem war die Studie auf eine kleine geographische Region beschränkt. Eine weitere Besonderheit der Studie ist die hohe Qualifikation des endoskopischen Teams mit überdurchschnittlicher Erfahrung in endoskopischer Blutungsstillung.

**Fazit:** Bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken, die unter einer Therapie mit ASS eine Ulkusblutung erleiden, die endoskopisch zu stillen ist, erhöht die weitere Einnahme von ASS in niedriger Dosis nach dieser Studie wahrscheinlich das Risiko einer erneuten Blutung, senkt aber die Letalität. Größere Studien zu Bestätigung oder Widerlegung dieser Befunde sind erforderlich. Generell muss sorgfältig überlegt werden, ob ein statistisch gefundener Vorteil hinsichtlich des Überlebens den Nachteil häufigerer erneuter Blutungen aufwiegen kann, und ob im Einzelfall das bisherige Vorgehen (Pausierung des Thrombozytenaggregationshemmers bis zur Abheilung des peptischen Ulkus) vielleicht doch aufgegeben werden sollte. Ein Festhalten an Richtlinien, die aus dem Blickwinkel einer speziellen medikamentösen Organschädigung erstellt wurden und die nicht die Gesamtmorbidität des Patienten abwägen, scheint jedenfalls nach dieser Studie fragwürdig.

## Literatur

1. **Weil, J., et al.:** BMJ 1995, **310**, 827. [Link zur Quelle](#)
2. **Lanas, A., et al.:** Gut 2006, **55**, 1731. [Link zur Quelle](#)
3. **Sung, J.J.Y., et al.:** Ann. Intern. Med. 2010, **152**, 1. [Link zur Quelle](#)
4. **Barkun, A.N., und Bardou, M.:** Ann. Intern. Med. 2010, **152**, 52. [Link zur Quelle](#)