

Aus der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
am Abdominalzentrum der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser

**Leitlinienadhärenz im Umgang  
mit einer gerinnungshemmenden Therapie  
bei einer nicht-varikösen oberen  
gastrointestinalen Blutung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Carolin Olbricht geb. Vogt  
aus Velbert

promoviert am 22. Februar 2023



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. F. C. Popp

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. med. Christoph Schramm

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Konzeption und die Methoden der vorliegenden Arbeit wurden gemeinsam von Herrn Dr. med. Christoph Schramm und mir entwickelt.

Die zugrundeliegende Literaturrecherche erfolgte durch mich.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Universität zu Köln erhoben.

Die Daten wurden gemeinsam von Herrn Dr. med. Christoph Schramm und mir mithilfe der Softwareprogramme Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistics version 24 (Fa. IBM, Chicago, USA) and Excel (FA. Microsoft, Richmond, USA) ausgewertet.

Die Diskussion der Ergebnisse erfolgte durch mich.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 31.10.2022

Unterschrift: .....

<sup>1</sup>Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützten!

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Tobias Goeser für die Möglichkeit, in seiner Klinik und unter seiner Betreuung meine Dissertationsarbeit anfertigen zu können.

Besonders danken möchte ich außerdem Herrn Dr. med. Christoph Schramm für die Unterstützung während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt nicht zuletzt meinem Mann und meinen Eltern sowie meinen Geschwistern, die mich auf meinem Weg durch das Studium und bei dieser Arbeit begleitet haben.

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
2.1 Inzidenz und Klassifikation .....	9
2.2 Ursachen .....	10
2.3 Risiko- und protektive Faktoren .....	12
2.4 Therapeutisches Management.....	14
2.4.1 Übersicht über aktuelle Leitlinien.....	14
2.4.2 Leitlinienadhärenz in vorherigen Studien.....	17
2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	18
<b>3. PUBLIKATION</b> .....	<b>19</b>
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>27</b>
4.1 Hauptergebnisse der Studie.....	27
4.1.1 Eigenschaften der Kohorte .....	27
4.1.2 Thrombozytenaggregationshemmung.....	30
4.1.3 Antikoagulation .....	31
4.1.4 Kombinationstherapie.....	32
4.1.5 Nachbeobachtung .....	32
4.2 Einflussfaktoren .....	33
4.3 Ursachen für mangelnde Leitlinienadhärenz .....	35
4.4 Ansätze zur Verbreitung der Leitlinien .....	37
4.5 Indikationsstellung für die medikamentöse Gerinnungshemmung.....	37
4.6 Limitationen der Studie .....	38
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick .....	39

5. LITERATURVERZEICHNIS ..... 41

## Abkürzungsverzeichnis

ASGE	Amerikanische Gesellschaft für Endoskopie (engl. American Society for Gastrointestinal Endoscopy)
ASS	Acetylsalicylsäure
BSG	Britische Gesellschaft für Gastroenterologie (engl. British Society of Gastroenterology)
CHEST	Amerikanische Gesellschaft für Thoraxmedizin (engl. American College of Chest Physicians)
COX	Cyclooxygenase
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung (engl. Dual antiplatelet Therapy)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (engl. European Society of Cardiology)
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
ESGE	Europäische Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie (engl. European Society of Gastrointestinal Endoscopy)
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilenrange
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OGIB	Obere gastrointestinale Blutung
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
VKA	Vitamin K-Antagonisten

## 1. Zusammenfassung

Obere gastrointestinale Blutungen sind definiert als jegliche Blutungen in Ösophagus, Magen und Duodenum bis zum Treitz'schen Ligament und stellen einen der häufigsten gastrointestinalen Notfälle dar. Die nicht-variköse obere gastrointestinale Blutung geht mit einer hohen jährlichen Inzidenz von 40-150 Fällen pro 100.000 Personen einher und weist trotz Verbesserungen in der Prävention sowie der medikamentösen und endoskopischen Therapie weiterhin eine Mortalität von bis zu 11 % auf. Als häufigste Ursachen zeigen sich insbesondere Ulcera, Erosionen und vaskuläre Läsionen. Die Einnahme von einer gerinnungshemmenden Medikation mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern sind als relevante Risikofaktoren gut bekannt. Um dem Zwiespalt zwischen dem Blutungsrisiko durch die aufgrund von Begleiterkrankungen indizierte gerinnungshemmende Therapie und dem gegenüber stehenden erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Pausieren dieser Medikation gerecht zu werden, hat die Europäische Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie im Jahr 2015 eine aktuelle Leitlinie mit Empfehlungen unter anderem zur Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien bei Patienten mit einer nicht-varikösen oberen gastrointestinalen Blutung herausgegeben. Die retrospektive Studie untersucht die Leitlinienadhärenz über einen Zeitraum von 2 Jahren nach der Veröffentlichung der Leitlinie in einem tertiären Krankenhaus. Von allen durchgeführten Endoskopien wurden in 270 Fällen (70,4 % männliches Geschlecht, medianes Alter 72 Jahre) die Einschlusskriterien einer endoskopisch evaluierten nicht-varikösen oberen gastrointestinalen Blutung und zeitgleicher Behandlung mit einer Thrombozytenaggregationshemmung und/oder einer Antikoagulation erfüllt. Die Studie zeigt, dass ein relevanter Anteil an Patienten nicht leitliniengerecht behandelt wurde. Als mögliche Einflussfaktoren konnten das Alter, das Thromboembolie- und das Blutungsrisiko identifiziert werden. Die Mortalität jeglicher Ursache war nicht signifikant, jedoch doppelt so hoch bei Patienten mit einer mangelnden Leitlinienadhärenz. Für Geschlecht, behandelnde Fachabteilung, Komorbiditäten, Notwendigkeit von Bluttransfusionen, Aufenthalt auf der Intensivstation, Notwendigkeit einer erneuten Endoskopie und Auftreten einer Nachblutung konnten keine signifikanten Assoziationen nachgewiesen werden. Es ist notwendig, Strategien zu entwickeln, um die Umsetzung von aktuellen Leitlinien und eine Behandlung basierend auf den neusten Forschungsergebnissen im klinischen Alltag zu gewährleisten.

## 2. Einleitung

### 2.1 Inzidenz und Klassifikation

Die obere gastrointestinale Blutung (OGIB) stellt mit einer jährlichen Inzidenz von 40-150 Fällen pro 100.000 Personen einen der häufigsten Notfälle in der Gastroenterologie dar. [1-4] Gleichzeitig ist sie mit einer signifikanten Mortalitätsrate von bis zu 11 % assoziiert. [5-7] Definiert wird die OGIB als Blutung jeglicher Ursache in Ösophagus, Magen oder Duodenum proximal des Treitz'schen Ligamentes. Hiervon abzugrenzen ist die mittlere gastrointestinale Blutung mit einer Blutungsquelle zwischen dem Treitz'schen Ligament und der Ileozökalklappe und die untere gastrointestinale Blutung distal der Ileozökalklappe. Diese beiden Blutungsformen treten mit einer kumulativen jährlichen Inzidenz von 33-87 Fällen pro 100.000 Personen seltener auf als die OGIB. [8-11] Die Häufigkeiten der Blutungsformen verteilen sich wie folgt: ca. 55 % im oberen, ca. 40 % im unteren und 5 % im mittleren Gastrointestinaltrakt. [11-15] Obskure gastrointestinale Blutungen werden definiert als Blutungen, deren Ursache mit den klassischen endoskopischen Untersuchungen Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und Koloskopie nicht gefunden werden können. Dies betrifft etwa 5 % der gastrointestinalen Blutungen und ihr Ursprung liegt in der Regel im mittleren Gastrointestinaltrakt. [15-18]

Bei gastrointestinalen Blutungen wird ein akuter von einem chronischen Verlauf unterschieden. Akute gastrointestinale Blutungen gehen definitionsgemäß mit Kreislaufinstabilität des Patienten einher, als Kriterien zählen hierzu unter anderem ein hämorrhagischer Schock mit Abfall des systolischen Blutdruckes < 90 mmHg oder des mittleren arteriellen Drucks < 65 mmHg, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen sowie die Notwendigkeit einer endoskopischen Blutstillung und unkontrollierbare Blutungen. [19-20] Als chronisch werden anhaltende Blutungen mit Hämoglobin-Abfall bei hämodynamischer Stabilität definiert. [21]

Gastrointestinale Blutungen können ferner anhand der Blutungsursache in eine variköse und eine nicht-variköse Blutung klassifiziert werden. Nicht-variköse Blutungen sind deutlich häufiger als variköse Blutungen, für die ein Anteil von bis zu 14 % der Fälle angegeben wird. [1-2]

OGIB können außerdem anhand der Situation, unter der die Blutung auftritt, in eine ambulant auftretende Blutung und eine Blutung während einer Krankenhausbehandlung unterteilt werden. Im Vergleich zu ambulant auftretenden Blutungen weisen Blutungen im Krankenhaus eine höhere Morbidität und Mortalität auf, was vor allem auf die Komorbiditäten der bereits hospitalisierten Patienten zurückgeführt wird. [22]

Die Mortalität einer nicht-varikösen OGIB beträgt 1,1-11 % je nach zugrunde liegender Ursache der Blutung. [5-7,10,23] Sowohl für die Inzidenz als auch für die Mortalität wurde zuletzt für den Zeitraum der letzten 3 Jahrzehnte eine Abnahme um 20 % beziehungsweise um 28 % berichtet. [5,6,10,23] Als mögliche Ursachen für den beobachteten Rückgang werden Verbesserungen in der Prävention sowie in der medikamentösen und endoskopischen Therapie diskutiert. [5-7,10,23,24]

Zudem konnten auch Veränderungen in der Patientenpopulation beobachtet werden. Es wird ein zunehmend höheres Lebensalter der Patienten mit nicht-varikösen OGIB beschrieben. [2,25] Die Patienten weisen außerdem mehr Komorbiditäten auf und nehmen häufiger Medikamente mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen ein wie beispielsweise direkte orale Antikoagulantien (DOAK) und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). [2,25]

Das Auftreten einer akuten varikösen Blutung stellt für die Patienten ebenfalls ein potentiell lebensbedrohliches Ereignis dar und ist mit einer Mortalität von bis zu 7 % vergesellschaftet, die über die letzten Jahrzehnte konstant hoch blieb. [23,26,27] Die Mortalität von unteren gastrointestinalen Blutungen beträgt in den letzten Jahrzehnten unverändert 1,2-8,8 %. [8,9,11]

## **2.2 Ursachen**

Die Ursachen der nicht-varikösen Blutungen sind vielfältig. Mit bis zu 59 % aller Fälle bilden Ulcera die häufigste Ursache für OGIB. [1,2] Weitere häufige Ursachen sind erosive Schleimhautläsionen, zum Beispiel im Rahmen einer Refluxösophagitis, und Gefäßläsionen wie beispielsweise Angiodysplasien und Dieulafoy-Läsionen. Seltener treten Mallory-Weiß-Läsionen und Neoplasien des Gastrointestinaltraktes auf. [1,2] Während sich bei etwa 20 % der Patienten mehr als eine Blutungsursache in der Endoskopie finden lässt, kann bei bis zu 25 % der Fälle mit dem klinischen Bild einer OGIB endoskopisch keine Blutungsquelle identifiziert werden. [1,2]

Die Häufigkeitsverteilung der Blutungsursachen ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Insbesondere die Lokalisation der Blutung und das Patientenalter spielen diesbezüglich eine wesentliche Rolle. Die Häufigkeit von Ulcera nimmt vom Duodenum über den Magen zum Ösophagus deutlich ab, im Gegensatz dazu verhält sich die Verteilung von Schleimhauterosionen mit höchstem Anteil als Refluxösophagitis im Ösophagus umgekehrt. [1,2] Während mit zunehmendem Alter der Anteil von Ulcera und malignen Prozessen ansteigt, sinkt die prozentuale Häufigkeit von Varizenblutungen mit steigendem Alter der Patienten. [1]

In den letzten Jahren konnte zudem eine Verlagerung der Häufigkeiten beobachtet werden. Während sich die Inzidenzen von Ulcera ventriculi et duodeni sowie gastralen Schleimhautläsionen rückläufig entwickelten, wird über eine ansteigende Inzidenz von Neoplasien, Dieulafoy-Läsionen, Angiodysplasien und Ösophagitiden berichtet. [23,25] Patienten mit Ulcera als Blutungsursache haben insgesamt eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten mit Blutungen aus anderen Ursachen. [28]

Die Bewertung der Blutungsaktivität erfolgt zumeist auf Basis der Forrest-Klassifikation. Diese wurde entwickelt, um Ulkusblutungen anhand des endoskopischen Befundes einheitlich zu beschreiben und das Risiko einer Rezidivblutung einschätzen zu können: [29-31]

- |                                                    |               |
|----------------------------------------------------|---------------|
| • Forrest Ia: arterielle spritzende Blutung        | Rezidiv: 58 % |
| • Forrest Ib: venöse Sickerblutung                 | Rezidiv: 26 % |
| • Forrest IIa: Läsion mit sichtbarem Gefäßstumpf   | Rezidiv: 21 % |
| • Forrest IIb: Läsion mit sichtbarem Blutkoagel    | Rezidiv: 31 % |
| • Forrest IIc: Läsion mit sichtbarem Hämatinbelag  | Rezidiv: 15 % |
| • Forrest III: Läsion ohne Anzeichen einer Blutung | Rezidiv: 6 %  |

Anhand der Forrest-Klassifikation können Läsionen auch dichotom in Hoch-Risiko-Blutungsstigmata (Forrest Ia bis Forrest IIb) und Niedrig-Risiko-Blutungsstigmata (Forrest IIc und Forrest III) eingeteilt werden. Aus dieser Einteilung werden von der Europäischen Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie (engl. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) Empfehlungen für das endoskopische und postinterventionelle Management abgeleitet. Im Fall von Hoch-Risiko-Blutungsstigmata soll eine endoskopische Blutstillung und eine postendoskopische Überwachung über mindestens 72 Stunden erfolgen, während bei Niedrig-Risiko-Blutungsstigmata in der Regel keine endoskopische Therapie notwendig ist. [29-32]

Variköse OGIB entstehen auf dem Boden einer portalen Hypertension. Diese ist definiert als eine Erhöhung des hepatovenösen Druckgradienten in der Vena portae > 5 mmHg. [33,34] In westlichen Ländern ist die portale Hypertension in bis zu 90 % der Fälle auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung beziehungsweise Leberzirrhose zurückzuführen. [33-35] Andere seltener Ursachen für eine portale Hypertension sind unter anderem prähepatisch eine Pfortaderthrombose und posthepatisch eine Thrombosierung der Lebervenien im Sinne eines Budd-Chiari-Syndroms oder eine chronische Rechtsherzinsuffizienz beziehungsweise Pericarditis constrictiva.

Das Risiko sowohl für die Entstehung von Varizen als auch für das Auftreten einer varikösen Blutung korreliert mit der Höhe des Lebervenenverschlussdrucks. [33,34] Ungefähr die Hälfte der Patienten mit einer portalen Hypertension entwickeln im Verlauf Ösophagusvarizen. [26,36] Das jährliche Blutungsrisiko der Ösophagusvarizen beträgt 5-15 % und steigt bei Patienten mit großen Varizen > 5 mm und dem Fortschreiten der Leberzirrhose weiter an. [36-38] Gastrale Varizen finden sich bei etwa 2-15 % der Patienten mit einer portalen Hypertension. [26,36,39] Varizen können sich auch außerhalb des Ösophagus und Magens im Gastrointestinaltrakt, aber auch im biliären und urogenitalen System entwickeln und werden dann als ektope Varizen bezeichnet. [40]

### **2.3 Risiko- und protektive Faktoren**

Das Risiko für das Auftreten einer nicht-varikösen OGIB wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Auf medikamentöser Ebene ist in diesem Zusammenhang die Hemmung unterschiedlicher Anteile der Gerinnungskaskade von großer Bedeutung. [12,41-44]

Häufige Vertreter in der Medikamentengruppe der Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) sind Acetylsalicylsäure (ASS) sowie die ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel. Während ASS über eine irreversible Hemmung der Thromboxan-Synthese in den Thrombozyten wirkt, entfalten die ADP-Rezeptor-Antagonisten ihre thrombozytenaggregationshemmende Wirkung über die Blockade des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors. [45-47]

Bei Einnahme einer TAH wird das Risiko für eine OGIB um den Faktor 1,8 erhöht. [12,42,48,49] Unter der Monotherapie mit ASS ist mit einer Inzidenz der OGIB von 1,2 % zu rechnen. [49] Die Inzidenz erhöht sich unter einer dualen TAH (engl. Dual antiplatelet Therapy, DAPT) auf 2,7 %. [50] Insgesamt werden signifikant schwerwiegendere OGIB bei Patienten mit einer TAH beobachtet im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Therapie. [19,51]

Antikoagulantien stellen eine sehr heterogene Medikamentengruppe dar. Hierzu gehören unter anderem Heparine und verschiedene Heparin-Derivate, die oralen Vitamin K-Antagonisten (VKA) Phenprocoumon und Warfarin sowie die relativ neu zugelassenen DOAK. Heparine und Heparin-Derivate verstärken die gerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin III um ein Vielfaches. [52] VKA hemmen unter anderem die Vitamin-K-abhängige gamma-Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber. [53] Die DOAK Rivaroxaban, Apixaban

und Edoxaban hemmen direkt den Faktor Xa in der Gerinnungskaskade, während Dabigatran den Faktor II inhibiert. [53]

Unter einer Therapie mit Antikoagulantien ist bei ca. 1,6 % der Patienten mit dem Auftreten einer OGIB zu rechnen. [41,54] Im Vergleich zu Patienten ohne eine medikamentöse Antikoagulation beträgt das relative Risiko für eine OGIB unter einer Antikoagulation 4,4. [12] Die Inzidenz für eine OGIB bei Patienten mit einer VKA-Therapie beträgt 1,1-3,9 % und für DOAK kumulativ 1,5 %. [41,55,56] Für die Gruppe der DOAK zeigen sich bei genauer Betrachtung jedoch zum Teil erhebliche Unterschiede im Risiko für eine gastrointestinale Blutung zwischen den einzelnen Wirkstoffen. Während Inzidenzen bei einer Therapie mit Rivaroxaban von 1,4-1,7 %, bei Dabigatran von 1,2-2,0 % und bei Edoxaban von 1,5-1,9 % beschrieben wurden, liegt die Inzidenz während einer Apixaban-Therapie bei 0,6-0,7 %. [41,55,56] Als mögliche Ursache hierfür wird unter anderem die niedrige Halbwertszeit von 5 Stunden und die daraus resultierenden niedrigeren Medikamentenspitzenpiegel bei der Gabe alle 12 Stunden im Vergleich zu den anderen DOAK mit längeren Halbwertszeiten und bei einer regelhaften Gabe alle 24 Stunden entsprechend höheren Medikamentenspitzenpegeln diskutiert. [41,55,56] Vergleichende Studien konnten bisher keine wesentlichen Unterschiede im Risiko für eine gastrointestinale Blutung zwischen VKA und DOAK nachweisen. [41,55] Es wurden jedoch erhöhte Raten an schwerwiegenden Blutungen unter Dabigatran und Rivaroxaban beschrieben, während diese für Edoxaban und Apixaban nicht beobachtet wurden. [41,55]

In einer kleinen prospektiven Studie zur Evaluation von Schleimhautläsionen drei Monate nach Beginn einer antikoagulativen Therapie bei Patienten mit zuvor unauffälligen Schleimhautverhältnissen wurden keine Unterschiede zwischen Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban beobachtet. In keiner der Patientengruppen traten klinisch oder endoskopisch relevante OGIB oder klinisch relevante Nachblutungen nach einer endoskopischen Biopsie auf. [57]

Im Vergleich zur Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder einem Antikoagulant bedingt die Kombination beider Substanzgruppen eine erhebliche Risikosteigerung in Bezug auf Blutungen generell und OGIB im Speziellen. [42,48,54]

Neben den oben genannten Medikamenten zur Blutverdünnung können weitere Wirkstoffe das Risiko für eine OGIB erhöhen. So wird für NSAR ein relatives Risiko von 2,0-3,9, für Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer ein relatives Risiko von 2,4 und für Kortikosteroide ein relatives Risiko von 1,3-1,9 beschrieben. [2,12,42,48,54] Auch die Kombination von mehreren Medikamenten ist in diesem Zusammenhang von klinischer

Relevanz, insbesondere die Kombination von NSAR mit Kortikosteroiden sowie ASS mit Kortikosteroiden, NSAR oder COX-2-Hemmern. [48,54]

Ein weiterer relevanter Risikofaktor für OGIB ist eine Infektion mit *Helicobacter pylori*. Ein positiver Nachweis erfolgt in etwa 50 % der Biopsien von Ulcera im oberen Gastrointestinaltrakt. [2,42-44,58] In den nordeuropäischen und nordamerikanischen Populationen liegt eine Durchseuchung bei etwa jedem dritten Erwachsenen vor, in anderen Regionen der Welt ist die Rate noch deutlich höher. [59]

Weitere, nicht medikamentöse Risikofaktoren für eine OGIB sind hohes Alter und männliches Geschlecht sowie das Vorliegen von Begleiterkrankungen wie beispielsweise eine chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Diabetes mellitus und Zustand nach gastrointestinalen Ulkusleiden. [1,2,4,42,58,60]

Die Einnahme von die Magensäureproduktion supprimierenden Medikamenten wie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und des oralen Kalium-kompetitiven Säureblockers Vonoprazan kann hingegen das Blutungsrisiko unter einer medikamentösen TAH und/oder Antikoagulation reduzieren. [54,56,57,61-66]

Eine generelle Empfehlung zur Komedikation von PPI zu jeder blutverdünnenden Medikation besteht nicht, sondern ist Fällen mit weiteren Risikofaktoren wie beispielsweise eine DAPT, eine zeitgleiche Einnahme von NSAR oder selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) sowie schweren Begleiterkrankungen vorbehalten. [67,68] Sobald jedoch eine gastroduodenale Ulkusblutung im Rahmen der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien aufgetreten ist, wird nachfolgend eine Begleittherapie mit PPI in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) empfohlen. [67,68] Eine retrospektive Studie konnte in diesem Zusammenhang jedoch eine unzureichende Verordnung von PPI zeigen. [69]

## **2.4 Therapeutisches Management**

### **2.4.1 Übersicht über aktuelle Leitlinien**

Das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung bei Patienten mit einer medikamentösen TAH und/oder Antikoagulation stellt die behandelnden Ärzte regelmäßig vor ein therapeutisches Dilemma. Einerseits besteht aufgrund der Blutung die Notwendigkeit und mitunter auch das Bedürfnis, die blutverdünnende Medikation zumindest temporär zu pausieren, um das Risiko für eine erneute Blutung zu minimieren. Andererseits ergibt sich aus dem temporären oder definitiven Absetzen der Medikamente eine potentielle

Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse infolge der Begleiterkrankungen der Patienten, die die Therapie mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern indizieren.

Nach der aktuell gültigen Leitlinie der DGVS sollen Risiko und Nutzen einer Fortführung der TAH oder Antikoagulation sowie der Zeitpunkt der Wiederaufnahme interdisziplinär abgewogen werden. [21] Hierbei stehen der Schweregrad der Blutung und das Risiko einer Rezidivblutung nach Blutstillung im Rahmen einer Notfallendoskopie dem individuellen thromboembolischen Risiko des Patienten gegenüber. [21] So wird empfohlen, dass eine TAH als Primärprophylaxe pausiert werden soll und eine TAH als Sekundärprophylaxe abhängig von der Blutungsstärke zeitweise pausiert und schnellstmöglich wiederaufgenommen werden soll. [21] Die Antikoagulation mit einem VKA oder DOAK soll pausiert und unter Berücksichtigung der Blutungsstärke und des thromboembolischen Risikos zum frühestmöglichen Zeitpunkt, in der Regel um den 7. postinterventionellen Tag weitergeführt werden. [21]

Die ESGE gibt im Gegensatz zur Leitlinie der DGVS in ihrer im Jahr 2015 aktualisierten und publizierten Leitlinie „Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage“ konkretere Handlungsempfehlungen zum Umgang mit einer medikamentösen Antikoagulation und TAH in Abhängigkeit von unterschiedlichen Fallkonstellationen. [30]

Unter Berücksichtigung der Indikation und des Rezidiv-Blutungsrisikos werden die folgenden Empfehlungen gegeben: [30]

- **TAH in der Primärprophylaxe:** Unterbrechung bis zu einer erneuten Nutzen-Risiko-Abwägung.
- **TAH in der Sekundärprophylaxe mit endoskopischen Niedrig-Risiko-Blutungsstigmata:** Fortführung ohne Unterbrechung.
- **DAPT in der Sekundärprophylaxe mit endoskopischen Niedrig-Risiko-Blutungsstigmata:** Fortführung ohne Unterbrechung.
- **TAH in der Sekundärprophylaxe mit endoskopischen Hoch-Risiko-Blutungsstigmata:** Pausieren für 2 Tage und Wiederaufnahme nach einer Evaluation.
- **DAPT in der Sekundärprophylaxe mit endoskopischen Hoch-Risiko-Blutungsstigmata:** Fortführung von ASS ohne Unterbrechung. Entscheidung über die Unterbrechung des zweiten Thrombozytenaggregationshemmers nach

interdisziplinärer Abwägung des individuellen Thromboembolie-Risikos mit der Kardiologie.

- **Orale Antikoagulation als sekundäre thromboembolische Prophylaxe:** Temporäre Unterbrechung der Therapie und individuelle Entscheidung über den Zeitpunkt des Wiederbeginns anhand des kardiovaskulären Risikos. Bei VKA in der Regel 7-15 Tage postinterventionell, bei Patienten mit einem hohen thromboembolischen Risiko gegebenenfalls vor dem 7. postinterventionellen Tag.

Aus Gründen der internationalen Vergleichbarkeit entschieden wir uns für die Leitlinienempfehlungen der ESGE als Bewertungsmaßstab für eine Leitlinienadhärenz.

In der Situation elektiver endoskopischer Eingriffe wurden Empfehlungen in einer Leitlinie, die in Zusammenarbeit der ESGE mit der Britischen Gesellschaft für Gastroenterologie (engl. British Society of Gastroenterology, BSG) erstellt wurde, formuliert. [70] Hierfür wird zwischen endoskopischen Eingriffen mit einem niedrigen Blutungsrisiko (unter anderem diagnostische Endoskopie mit und ohne Biopsie, diagnostische Endosonographie und endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) mit biliärer oder pankreatischer Stenteinlage) und mit einem hohen Blutungsrisiko (zum Beispiel Polypektomie größerer Polypen, ERCP mit Sphinkterotomie, endoskopische Mukosaresektion (EMR) und endoskopische Submukosadisektion (ESD), Varizen-Therapie und perkutane endoskopische Gastrostomie) unterschieden. Als signifikante Blutungen zählen hierbei ein Abfall des Hämoglobins um  $> 2$  g/dl, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und die ungeplante Krankenhausaufnahme im Rahmen der Intervention und in den nachfolgenden zwei Wochen. [70]

Bei Untersuchungen mit einem niedrigen Blutungsrisiko muss eine Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer nicht pausiert werden. Auch bei Untersuchungen mit einem hohem Blutungsrisiko kann ASS mit wenigen Ausnahmen wie zum Beispiel vor ESD oder zum Teil auch EMR fortgeführt werden, während ADP-Rezeptorantagonisten fünf Tage vor der elektiven Endoskopie pausiert werden sollen. Ausnahme hierfür kann eine zuvor erfolgte koronare Stenteinlage sein. VKA können laut den Empfehlungen bei Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko weitergeführt werden, solange sich die International Normalized Ratio (INR) im therapeutischen Bereich befindet. Bei hohem Blutungsrisiko wird eine Unterbrechung ab dem 5. präinterventionellen Tag empfohlen. Abhängig von der Indikation zur Antikoagulation und vom kardiovaskulären Risiko kann eine überbrückende Therapie mit einer

parenteralen Antikoagulation erwogen werden. Die Therapie mit einem DOAK soll bei niedrigem Blutungsrisiko 24 Stunden vor der geplanten Untersuchung und bei hohem Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom verwendeten DOAK und der aktuellen Nierenfunktion mindestens 48 Stunden vor der geplanten Untersuchung pausiert werden. Nach der Intervention wird empfohlen, die pausierte Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien abhängig vom individuellen thromboembolischen Risiko innerhalb von 48 Stunden wieder aufzunehmen. [70]

#### **2.4.2 Leitlinienadhärenz in vorherigen Studien**

Nach einer auf das Institute of Medicine zurückgehenden Definition sind medizinische Leitlinien „systematisch entwickelte Feststellungen, um die Entscheidungen von Klinikern und Patienten über die angemessene Gesundheitsversorgung für spezifische klinische Umstände zu unterstützen“ [71-73]. Idealerweise sind sie wissenschaftlich fundierte, praxisorientierte Handlungsempfehlungen mit dem Hauptzweck der Darstellung des fachlichen Entwicklungsstandes, um den an der medizinischen Versorgung beteiligten Personen Orientierung im Sinne von Entscheidungs- und Handlungsoptionen zu geben. [72,73] Vorrangiges Ziel von Leitlinien ist die Verbesserung der medizinischen Versorgung durch Vermittlung von Wissen. [73] Für den Erfolg von Leitlinien wurde eine Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren beschrieben: der tatsächliche Bedarf (Verbesserungspotenzial der Versorgungsqualität), die hohe methodische und fachlich-inhaltliche Qualität, die Aktualität und die Verfügbarkeit für den Anwender einer Leitlinie sowie die Implementierung einer Leitlinie in die Versorgung und ihre Einbindung in das Qualitätsmanagement. [73]

Es konnte für verschiedene Bereiche gezeigt werden, dass eine hohe Adhärenz zu Leitlinienempfehlungen mit einer besseren Ergebnisqualität in Verbindung steht. [74,75] Andererseits existieren auch Defizite in der praktischen Umsetzung von Leitlinienempfehlungen. [75-78]

So konnte beispielsweise in der Studie von Bruno et al. beobachtet werden, dass nur bei etwa der Hälfte der Patienten vor einem elektiven endoskopischen Eingriff der Umgang mit einer gerinnungshemmenden Medikation insbesondere die Therapie mit VKA nach den entsprechenden Leitlinienempfehlungen erfolgt ist. [76]

In einer von Feuerstein et al. durchgeführten Umfrage zum Umgang mit ASS bei einer Fallvignette mit kardialer Erkrankung und zum Umgang mit NSAR bei einer Fallvignette mit Arthritis jeweils vor einer elektiven Vorsorgekoloskopie mit niedrigem Blutungsrisiko zeigte sich eine suboptimale Kenntnis der zu Grunde gelegten Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Endoskopie (engl. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE) von 2009. [77] In der multivariaten Analyse bildeten

eine selbst berichtete Vertrautheit mit der aktuellen Leitlinie, der Ausbildungsstand und die fachliche Spezialisierung signifikante Prädiktoren für korrekte Antworten auf die Fallvignetten. [77]

In einer webbasierten Umfrage von Lee et al. zum Umgang mit einer medikamentösen Antikoagulation und TAH im Zusammenhang mit einer Endoskopie konnten Unterschiede zwischen Untersuchern aus ost- und südostasiatischen Ländern und amerikanischen Ländern in Hinblick auf eine Leitlinienadhärenz herausgearbeitet werden. [78] Lediglich 35,5-67 % der teilnehmenden Ärzte gaben an, sich in Bezug auf den Umgang mit gerinnungshemmenden Medikamenten routinemäßig an die Leitlinienempfehlungen zu halten. [78]

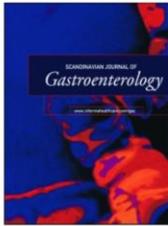
## **2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Die Ziele unserer Studie waren zum einen die Adhärenz zu den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie „Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage“ der ESGE veröffentlicht im Jahr 2015 [30] bei Patienten mit einer nicht-varikösen OGIB hinsichtlich des Umgangs mit einer medikamentösen Antikoagulation und TAH quantitativ zu erfassen und zum anderen mögliche Einflussfaktoren für eine Non-Adhärenz zu identifizieren.

Ein weiteres Ziel beinhaltete die quantitative Erfassung des Anteils an Patienten mit einer inadäquaten Indikation für eine medikamentöse Antikoagulation innerhalb des Patientenkollektivs. In unserer Arbeitshypothese gingen wir davon aus, dass der Umgang mit einer medikamentösen Antikoagulation und TAH bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs nicht den oben genannten Leitlinienempfehlungen entsprach. Grundlage für diese Annahme sind die publizierten und oben dargestellten Ergebnisse zur Leitlinienadhärenz im Kontext von endoskopischen Eingriffen und dem präinterventionellen Umgang mit einer medikamentösen Antikoagulation und TAH. [76-78]

Durch die Ergebnisse dieser systematischen Erfassung und deren Aufarbeitung erhofften wir uns, die Versorgungsqualität für Patienten mit einer nicht-varikösen OGIB und gleichzeitig bestehender Indikation zur medikamentösen Antikoagulation und TAH zu verbessern und Handlungsempfehlungen für die in der Versorgung dieser Patienten beteiligten Ärzte ableiten zu können.

### 3. Publikation



Scandinavian Journal of Gastroenterology



ISSN: 0036-5521 (Print) 1502-7708 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/igas20>

## Assessing guideline adherence in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding receiving antiplatelet and anticoagulant therapy

Carolin Vogt, Gabriel Allo, Martin Buerger, Philipp Kasper, Seung-Hun Chon, Johannes Gillesen, Tobias Goeser & Christoph Schramm

To cite this article: Carolin Vogt, Gabriel Allo, Martin Buerger, Philipp Kasper, Seung-Hun Chon, Johannes Gillesen, Tobias Goeser & Christoph Schramm (2019): Assessing guideline adherence in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding receiving antiplatelet and anticoagulant therapy, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, DOI: [10.1080/00365521.2019.1688384](https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1688384)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1688384>

 View supplementary material [↗](#)

 Published online: 13 Nov 2019.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=igas20>

## Assessing guideline adherence in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding receiving antiplatelet and anticoagulant therapy

Carolin Vogt<sup>a</sup>, Gabriel Allo<sup>a</sup>, Martin Buerger<sup>a</sup>, Philipp Kasper<sup>a</sup>, Seung-Hun Chon<sup>b</sup>, Johannes Gillessen<sup>a</sup>, Tobias Goeser<sup>a</sup> and Christoph Schramm<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany; <sup>b</sup>Department of General, Visceral and Cancer Surgery, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany

### ABSTRACT

**Background & aims:** Non-variceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) occurs frequently and is associated with a significant morbidity and mortality, especially in patients receiving antiplatelet or anticoagulant therapy (APT and ACT, respectively). We aimed to evaluate adherence to guideline recommendations published by European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE).

**Methods:** Retrospective analysis of patients with NVUGIB and prior exposition to APT or ACT at a single university hospital between 01 January 2016 and 31 December 2017.

**Results:** 270 patients were identified (70.4% male, median age 72 years). 6/17 (35.3%) patients receiving APT for primary cardiovascular prophylaxis, 39/71 (54.9%) and 35 (49.3%) patients receiving APT for secondary cardiovascular prophylaxis (using strict and liberal definition, respectively) and 13/25 (52%) patients receiving dual antiplatelet therapy (DAPT) were not managed according to current recommendations. Management of ACT for secondary thromboembolic prophylaxis did not follow guideline recommendations in 59/93 (63.4%) and 34/93 (36.6%) patients (using strict and liberal definition, respectively). 23.7% of patients with NVUGIB were exposed to combined APT and ACT for whom no guideline recommendations exist. Mortality for any reason was twice as high in patients who were not managed according to guideline recommendations (18.8% vs. 8% using strict definition, 20.5% vs. 10.2% using liberal definition), which did not remain significant after adjusting for comorbidities, whereas cardiovascular events were observed at similar rates.

**Conclusion:** A significant number of patients with NVUGIB receiving APT or ACT is not managed according to current ESGE guideline recommendations. Strategies to implement these guidelines into daily practice need to be developed.

### ARTICLE HISTORY

Received 31 March 2019  
Revised 22 October 2019  
Accepted 24 October 2019

### KEYWORDS

Non-variceal upper gastrointestinal bleeding; antiplatelet agent; anticoagulation; guideline adherence; endoscopy

### Introduction

Upper gastrointestinal bleeding is defined as any gastrointestinal bleeding within the esophagus, stomach and duodenum proximal to the ligament of Treitz, which can be classified into variceal and non-variceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB). Most common causes of NVUGIB include gastroduodenal peptic ulcers, mucosal erosions, and vascular lesions, e.g., Dieulafoy lesions and angiodysplasias. Other less frequent causes are Mallory-Weiss lesions and neoplastic lesions of the upper gastrointestinal tract. However, no obvious cause can be identified in up to 25% of cases [1,2]. A shift in the causes of NVUGIB over time was reported with fewer erosions and peptic ulcers and increasing incidences of neoplasms, Dieulafoy lesions, angiodysplasias and esophagitis [3]. Although the incidence of NVUGIB has declined over time in most countries, it still represents one of the most common causes for hospitalization associated with digestive diseases with an estimated incidence of 40–150 cases per 100,000 persons annually [1,2,4,5]. Also, NVUGIB remains associated with a substantial mortality ranging from 1.1% to

11% despite improvement in prevention as well as medical and endoscopic treatment [6–8]. Amongst others, antiplatelet agents (APAs) including low dose aspirin (LDA) and anticoagulants are well recognized risk factors for NVUGIB [9–11]. Direct oral anticoagulants (DOACs), which have been approved for the treatment of non valvular atrial fibrillation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, are prescribed in increasing frequencies [12]. In contrast to vitamin K antagonist (VKA) which inhibits the vitamin K-dependent gamma carboxylation of factors II, VII, IX and X in the liver, DOACs target single enzymes of the coagulation process. Dabigatran inhibits thrombin (factor II), whereas rivaroxaban, apixaban and edoxaban inhibit factor Xa. The expected better safety profile of DOACs was not confirmed in a recent review and meta-analysis, which found similar risks of major gastrointestinal bleeding between DOACs and VKA [11]. Moreover, dabigatran and rivaroxaban were associated with increased odds ratios of major gastrointestinal bleeding compared with VKA [11]. On the other hand, apixaban has been associated with a lower risk of gastrointestinal bleeding [13].

**CONTACT** Christoph Schramm  christoph.schramm@uk-koeln.de  Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Kerpener Strasse 62, Cologne 50937, Germany.

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

The European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) has published a clinical guideline for the diagnosis and management of NVUGIB in 2015, in which recommendations are given regarding the post-bleeding management of antiplatelet therapy (APT) and anticoagulant therapy (ACT) [14]. Improving the quality of patient care is one of the main goals of clinical guidelines in general, and ESGE has put a special focus on measuring performance quality, i.e., in recent publications regarding upper and lower gastrointestinal endoscopy [15,16]. However, the application of these recommendations in daily routine has not been evaluated yet.

Therefore, the aims of our study were (I) to evaluate adherence to the ESGE guideline in patients with NVUGIB who receive APT and/or ACT, (II) to identify possible risk factors associated with inadequate guideline adherence, and (III) to estimate the number of patients receiving anticoagulants without appropriate indication.

## Methods

All patients who underwent esophago-gastro-duodenoscopy (EGD) at a single university hospital in Germany between 01 January 2016 and 31 December 2017 were screened for cases of NVUGIB, which were defined as patients with clinical, endoscopic and/or laboratory-tested bleeding signs and symptoms of gastrointestinal bleeding. Inclusion criteria were confirmed NVUGIB and the use of APT or ACT prior to EGD. Exclusion criteria were variceal bleeding, negative findings in EGD, outpatient setting and incomplete medical records.

The following definitions were used to assess adherence to the ESGE guideline [14]:

- Primary cardiovascular prophylaxis: APA should have been withheld at least temporarily irrespective of low or high risk endoscopic stigmata.
- Secondary cardiovascular prophylaxis: APA should have been withheld temporarily and then resumed between day 2 and day 4 (strict definition) or without timing during the current hospital stay (liberal definition) in case of high risk endoscopic stigmata, or continued without interruption in case of low risk endoscopic stigmata.
- Dual antiplatelet therapy (DAPT): both APAs should have been continued without interruption in case of low risk endoscopic stigmata, and at least LDA should have been continued without interruption in case of high risk endoscopic stigmata.
- Secondary thromboembolic prophylaxis: anticoagulant should have been temporarily withheld and then resumed between day 7 and day 15 (strict definition) or within 15 days (liberal definition) after endoscopic examination irrespective of the individual thromboembolic risk.

Resumption of APA in cases of primary prophylaxis and withholding or resumption of second APA in cases of DAPT and high risk endoscopic stigmata were not considered for assessing guideline adherence because retrospective assessment of re-evaluation of individual risks and benefits was

not feasible. Combined APT and ACT was descriptively analyzed only because of lacking guideline recommendations.

Anticoagulants were not differentiated between heparin, low molecular weight heparin (LMWH), VKA and DOACs. APAs were not differentiated between LDA and thienopyridines, e.g., clopidogrel, prasugrel, and ticlopidine as ESGE recommends to manage thienopyridines similar to LDA, despite a lack of high level evidence regarding their management, due to their similar antiplatelet activity [14].

High risk endoscopic stigmata were defined as Forrest Ia, Ib, IIa and IIb lesions, low risk endoscopic stigmata as Forrest IIc and Forrest III lesions [14]. Low and medium thromboembolic risk was defined as deep vein thrombosis or pulmonary embolism beyond 3 months, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-score <6 points, and biological heart valve replacement. High thromboembolic risk was defined as deep vein thrombosis or pulmonary embolism within 3 months, atrial fibrillation and stroke within 3 months, mitral valve replacement, use of older aortic valve device, two or more heart valve replacements, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-score of ≥6 points, heart valve replacement and thromboembolism, or severe thrombophilia (homozygous factor V mutation, antiphospholipid syndrome, protein c, protein s and antithrombin deficiency). Major bleeding was defined as the need for packed red blood cells, drop in haemoglobin level of ≥2 g/dL or absolute haemoglobin level <8 g/dL. Comorbidities were assessed using the Charlson comorbidity index (CCI). Specialty of treating physicians was grouped into internal medicine and other specialties. Follow-up period was defined as time period between index endoscopy and hospital discharge or death. Blood products included platelet concentrates, fresh frozen plasma, and single or combination of coagulation factors.

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistics version 24 (IBM, Chicago, USA) and Excel (Microsoft, Richmond, USA). Categorical variables were analysed as absolute numbers and their relative frequencies. Continuous variables were analysed as mean and standard deviation (SD) if normally distributed, and as median and interquartile range (IQR) if non-normally distributed. Categorical variables were compared using  $\chi^2$ -test or Fisher exact test, continuous variables were compared using the Mann-Whitney *U*-test. Pre-defined co-variables were patient age and gender, specialty of treating physicians, major bleeding, use of blood products, CCI, admission to intensive care unit (ICU), need for second endoscopy, re-bleeding during the same hospital stay, endoscopic stigmata, and thromboembolic risk. A *p*-value <.05 was considered as statistically significant.

This retrospective study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines and approval of local ethic committee was obtained (No. 19-1130). According to German law (North Rhine Medical Association's professional code and Health Data Protection Act of North Rhine-Westphalia) need for informed consent was waived due to the retrospective character of the study.

## Results

A total of 9947 EGDs were performed during the study period, of which 270 (2.7%) met inclusion criteria. Seventeen

(6.3%) patients received APT for primary cardiovascular prophylaxis, 71 (26.3%) and 25 (9.3%) patients received APT and DAPT, respectively, for secondary cardiovascular prophylaxis, 93 (34.4%) patients received ACT for secondary thromboembolic prophylaxis, and 64 (23.7%) patients received combination therapy. Study flow chart and patient characteristics are illustrated in Figure 1 and Table 1 (treatment regimens used are presented in Table 1 of Supplementary Material). Patients with NVUGIB and exposition to APT and/or ACT prior to EGD, who were excluded from analysis because of incomplete medical records ( $n = 17$ ), were comparable in terms of age (median age 67 years, IQR 61–77.5,  $p = .542$ ), gender (52.9% male,  $p = .131$ ), comorbidities (median CCI 5, IQR 2.5–8,  $p = .542$ ), and endoscopic stigmata (52.9% high risk,  $p = .238$ ).

In 107 (39.6%) patients, EGD was performed within the first 2 days after hospital admission, whereas the median time between admission and endoscopic examination was 5 days (IQR 1–13). Signs and symptoms of upper gastrointestinal bleeding at first presentation were present in only 76 (28.1%) patients. Main causes of bleeding were mucosal erosions and ulcers followed by reflux esophagitis (Table 2). Multiple causes were identified in 70 patients (25.9%). The source of bleeding was located within the stomach in 53%

( $n = 187$ ), the duodenum in 32% ( $n = 113$ ) and the esophagus in 15% ( $n = 53$ ).

#### APT for primary and secondary cardiovascular prophylaxis

Six of 17 patients (35.3%) who received APT for primary cardiovascular prophylaxis were not managed according to the current guideline. All cases resulted from not withholding

Table 2. Bleeding causes in all patients irrespective of type of antiplatelet and anticoagulant therapy.

Bleeding cause	N (%)
Erosion	114 (32.3)
Ulcer	149 (42.2)
Dieulafoy lesion	9 (2.5)
Angiodysplasia	16 (4.5)
Neoplasm	5 (1.4)
Diverticula	1 (0.3)
Portal hypertension	4 (1.1)
Mallory-Weiss lesion	7 (2.0)
Polyp	3 (0.8)
Reflux esophagitis	27 (7.6)
Diffus bleeding	10 (2.8)
No obvious reason	8 (2.3)

Multiple causes and locations were present in 70 patients (25.9%).

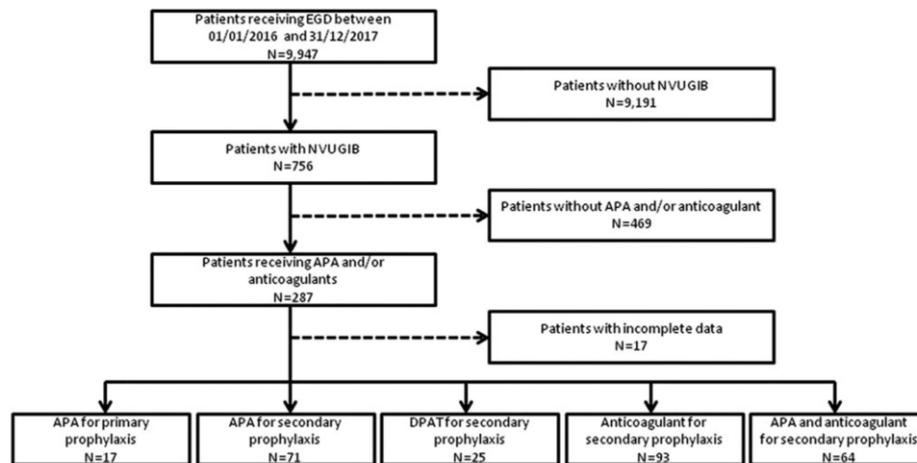


Figure 1. Study flow chart. EGD: esophago-gastro-duodenoscopy; NVUGIB: non-variceal upper gastrointestinal bleeding; APA: antiplatelet agent; DAPT: dual antiplatelet therapy.

Table 1. Patient characteristics.

	Total	PP	APA	DAPT	ACT	ACT + APA/DAPT
N (%)	270 (100)	17 (6.3)	71 (26.3)	25 (9.3)	93 (34.4)	64 (23.7)
Male, n (%)	190 (70.4)	12 (70.6)	42 (59.2)	21 (84)	63 (67.7)	52 (81.3)
Age, years (IQR)	72 (63–78.3)	73 (57.5–77)	70 (63–78)	68 (61.5–80.5)	72 (63–77.5)	73.50 (66–80)
CCI (IQR)	5 (3–6)	3 (1.50–4.50)	5 (3–7)	5 (2.5–6)	5 (3–7)	4 (2.25–5.75)
Follow-up, days (IQR)	10 (5–22)	6 (3–14)	13 (5–24)	7 (3–15.50)	10 (4–21.50)	11 (6–25.50)
High risk endoscopic stigmata	104 (38.5)	7 (41.2)	25 (35.2)	7 (28)	38 (41.0)	27 (42.2)

CCI: Charlson comorbidity index; PP: primary prophylaxis; APA: antiplatelet agent; DAPT: dual antiplatelet therapy; ACT: anticoagulant therapy; IQR: interquartile range. Age, CCI and follow-up are presented as median with IQR.

APA after the diagnosis of NVUGIB. Further statistical analysis was not performed because total numbers were too low (Table 2 of Supplementary Material). In secondary cardiovascular prophylaxis, 39 (54.9%) patients using a strict definition and 35 (49.3%) patients using a liberal definition were not managed according to the current guideline. In cases of low risk endoscopic stigmata, APA was withheld and not resumed in 5 cases and withheld, but resumed during follow-up in 15 cases. In cases of high risk endoscopic stigmata, APA was not withheld in six cases and not resumed in nine cases. The presence of high risk endoscopic stigmata (76% vs. 43.5%,  $p = .009$ ) was the only variable significantly associated with inadequate guideline adherence in univariate analysis, when strict definition was applied, but not in case of liberal definition (Tables 3 and 4 of Supplementary Material). Management of DAPT did not follow guideline recommendations in 13 (52%) patients. In cases of low risk endoscopic stigmata, LDA was temporarily withheld in seven cases and permanently withdrawn in one case, and second APA was temporarily withheld in six cases and permanently withdrawn in three cases. In cases of high risk endoscopic stigmata, LDA was temporarily withheld in two cases and permanently withdrawn in one case. Univariate analysis did not identify any significant association for all tested variables. Considering all patients who were exposed to APT or DAPT for primary and secondary cardiovascular prophylaxis, around 50% of patients were not managed according to the guideline irrespective of applying a strict (51.3%) or a liberal (47.8%) definition of guideline adherence (Tables 3 and 4). Higher median age was the only variable which was significantly associated with inadequate adherence using the strict definition (72.50 years, IQR 64–80, vs. 68 years, IQR 58–76,  $p = .048$ ).

**Table 3.** Univariate analysis of guideline adherence in patients with APA and DAPT for primary and secondary cardiovascular prophylaxis (strict definition).

		Guideline adherence		<i>p</i>
		No	Yes	
N		58 (51.3)	55 (48.7)	
Gender	Male	37 (49.3)	38 (50.7)	.551
	Female	21 (55.3)	17 (44.7)	
Age [years]		72.50 (64–80)	68 (58–76)	.048
Specialty	Internal medicine	42 (53.8)	36 (46.2)	.424
	Other	16 (45.7)	19 (54.3)	
		5 (3–7.25)	4 (2–6)	.204
CCI	No	14 (45.2)	17 (54.8)	.420
	Yes	44 (53.7)	38 (46.3)	
Major bleeding	No	45 (49.5)	46 (50.5)	.417
	Yes	13 (59.1)	9 (40.9)	
Use of blood products	No	23 (46.9)	26 (53.1)	.414
	Yes	35 (54.7)	29 (45.3)	
ICU	No	38 (52.8)	34 (47.2)	.683
	Yes	20 (48.8)	21 (51.2)	
Re-endoscopy	No	50 (51)	48 (49)	.867
	Yes	8 (53.3)	7 (46.7)	
Re-bleeding	No	23 (59)	16 (41)	.238
	Yes	35 (47.3)	39 (52.7)	
Endoscopic stigmata	High risk	23 (59)	16 (41)	.238
	Low risk	35 (47.3)	39 (52.7)	

CCI: Charlson comorbidity index; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range. Age and CCI are presented as median with IQR, other variables are presented as *n* (%).

### Anticoagulants for secondary thromboembolic prophylaxis

We observed a marked difference in guideline adherence of patients receiving ACT for secondary thromboembolic prophylaxis depending on the definition used for the analysis. According to a strict definition, the management of anticoagulants was assessed as not following the guideline recommendations in 59 (63.4%) patients. On the other hand, this was found in only 34 (36.6%) patients, when a liberal definition was used. Anticoagulants were not withdrawn in 14 patients (high thromboembolic risk in  $n = 7$ , low risk endoscopic stigmata in  $n = 11$ ), not resumed after withdrawal during follow-up in 18 patients (high thromboembolic risk in  $n = 5$ , low risk endoscopic stigmata in  $n = 8$ ) and resumed beyond 15 days in 2 patients. Low or medium thromboembolic risk (81.8% vs. 36.8%,  $p < .001$ ) was the only variable which was significantly associated with inadequate management of ACT using the strict definition of guideline adherence, whereas lower age (69.5 years, IQR 55–74.5, vs. 73 years, IQR 66–78,  $p = .027$ ) was the only significantly associated variable using the liberal definition (Tables 5 and 6). No adequate indication was documented in 12 (7.6%) patients receiving either anticoagulant therapy alone or in combination with APT. In patients, in whom atrial fibrillation was the indication for ACT, a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-score of 1 was calculated in 3 (1.9%) patients, whereas no patient had a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-score of 0.

### APT and ACT

64 (23.7%) patients who experienced NVUGIB received a combination therapy prior to EGD. The majority was treated with a combination of ACT and APT ( $n = 52$ , 81.3%), mainly heparin/LMWH and LDA ( $n = 25$ , 48.1%) or Phenprocoumon and LDA ( $n = 10$ , 19.2%) or Clopidogrel ( $n = 6$ , 11.5%),

**Table 4.** Univariate analysis of guideline adherence in patients with APA and DAPT for primary and secondary cardiovascular prophylaxis (liberal definition).

		Guideline adherence		<i>p</i>
		No	Yes	
N		54 (47.8)	59 (52.2)	
Gender	Male	33 (44)	42 (56)	.257
	Female	21 (55.3)	17 (44.7)	
Age [years]		73 (64–80)	68 (59–76)	.051
Specialty	Internal medicine	38 (48.7)	40 (51.3)	.768
	Other	16 (45.7)	19 (54.3)	
		5 (3–7.25)	4 (2–6)	.291
CCI	No	14 (45.2)	17 (54.8)	.731
	Yes	40 (48.8)	42 (51.2)	
Major bleeding	No	43 (47.3)	48 (52.7)	.817
	Yes	11 (50)	11 (50)	
Use of blood products	No	23 (46.9)	26 (53.1)	.874
	Yes	31 (48.4)	33 (51.6)	
ICU	No	37 (51.4)	35 (48.6)	.310
	Yes	17 (41.5)	24 (58.5)	
Re-endoscopy	No	48 (49)	50 (51)	.517
	Yes	6 (40)	9 (60)	
Re-bleeding	No	19 (48.7)	20 (51.3)	.886
	Yes	35 (47.3)	39 (52.7)	
Endoscopic stigmata	High risk	19 (48.7)	20 (51.3)	.886
	Low risk	35 (47.3)	39 (52.7)	

CCI: Charlson comorbidity index; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range. Age and CCI are presented as median with IQR, other variables are presented as *n* (%).

respectively. Of those patients who received ACT and DAPT ( $n = 12$ , 18.7%), combination of heparin/LMWH or Phenprocoumon, respectively, LDA and Clopidogrel ( $n = 3$ , 25%, and  $n = 6$ , 50%, respectively) were most frequently used.

### Follow-up

During a median follow-up of 10 (IQR 5–22) days, any cardiovascular event occurred in 5 (2.4%) patients and 30 (14.6%) patients died for any reason (Table 7). Mortality was twice as

**Table 5.** Univariate analysis of guideline adherence in patients with anticoagulation for secondary thromboembolic prophylaxis (liberal definition).

		Guideline adherence		<i>p</i>
		No	Yes	
N		34 (36.6)	59 (63.4)	
Gender	Male	21 (33.3)	42 (66.7)	.349
	Female	13 (43.3)	17 (56.7)	
Age [years]		69.50 (55–74.50)	73 (66–78)	.027
Specialty	Internal medicine	24 (32)	51 (68)	.062
	Other	10 (55.6)	8 (44.4)	
		5 (2–7)	5 (3–6)	
CCI		5 (26.3)	14 (73.7)	.769
Major bleeding	No	5 (26.3)	14 (73.7)	.299
	Yes	29 (39.2)	45 (60.8)	
Use of blood products	No	26 (35.1)	48 (64.9)	.574
	Yes	8 (42.1)	11 (57.9)	
ICU	No	11 (25.6)	32 (74.4)	.054
	Yes	22 (44.9)	27 (55.1)	
Re-endoscopy	No	21 (43.8)	27 (56.3)	.137
	Yes	13 (28.9)	32 (71.1)	
Re-bleeding	No	28 (38.4)	45 (61.6)	.492
	Yes	6 (30)	14 (70)	
Endoscopic stigmata	High risk	14 (36.8)	24 (63.2)	.962
	Low risk	20 (36.4)	35 (63.6)	
Thromboembolic risk	Low/medium	20 (36.4)	35 (63.6)	.962
	High	14 (36.8)	24 (63.2)	

CCI: Charlson comorbidity index; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range. Age and CCI are presented as median with IQR, other variables are presented as *n* (%).

high in patients, in whom APT or ACT was not managed according to the guideline recommendations, independent of the definition used for assessing guideline adherence. There was no significant difference in mortality with respect to indication for APT or ACT (17.6% with APT for primary cardiovascular prophylaxis, 11.3% with APT and 4% with DAPT for secondary cardiovascular prophylaxis, 19.4% with ACT, 10.9% with combination therapy,  $p = .315$ ). However, mortality was significantly higher in patients, in whom APT for secondary cardiovascular prophylaxis was not managed adequately using strict (17.9% vs. 3.1%,  $p = .049$ ) and liberal (20% vs. 2.8%,  $p = .022$ ) definition. This was not observed in other indications analysed. Patients, who died for any reason, were sicker than patients who survived (median CCI 6, IQR 5–8.5, vs. 4, IQR 3–6,  $p < .001$ ). Inadequate management of APT for secondary prophylaxis was not confirmed to be independently associated with mortality after adjusting for CCI (odds ratio [OR] 1.238, 95%-confidence interval [CI] 0.959–1.597,  $p = .101$ , for strict definition and OR 1.240, 95%-CI 0.958–1.605,  $p = .102$ , for liberal definition) in logistic regression analysis. No significant difference in frequency of cardiovascular events was found with respect to indication for APT and ACT ( $p = .199$ ), CCI ( $p = .778$ ) and adherence to guideline recommendations.

### Discussion

In this retrospective analysis of patients with NVUGIB and prior exposition to APT or ACT from a single academic medical centre, inadequate management of APT and ACT according to the recent ESGE guideline recommendations was frequently observed. Inadequate management may be unfavourable for patients because withdrawal exposes them to the risk of cardiovascular and/or thromboembolic events, whereas continuation of APT or ACT increases the risk of re-

**Table 6.** Univariate analysis of guideline adherence in patients with anticoagulation for secondary thromboembolic prophylaxis (strict definition).

		Guideline adherence		<i>p</i>
		No	Yes	
N		59 (63.4)	34 (36.6)	
Gender	Male	38 (60.3)	25 (39.7)	.365
	Female	21 (70)	9 (30)	
Age [years]		70 (61–76)	74.50 (65.25–79.25)	.110
Specialty	Internal medicine	47 (62.7)	28 (37.3)	.752
	Other	12 (66.7)	6 (33.3)	
		5 (3–7)	5 (3–7)	
CCI		14 (73.7)	5 (26.3)	.299
Major bleeding	No	14 (73.7)	5 (26.3)	.299
	Yes	45 (60.8)	29 (39.2)	
Use of blood products	No	47 (63.5)	27 (36.5)	.977
	Yes	12 (63.2)	7 (36.8)	
ICU	No	27 (62.8)	16 (37.2)	.962
	Yes	31 (63.3)	18 (36.7)	
Re-endoscopy	No	35 (72.9)	13 (27.1)	.050
	Yes	24 (53.3)	21 (46.7)	
Re-bleeding	No	49 (67.1)	24 (32.9)	.159
	Yes	10 (50)	10 (50)	
Endoscopic stigmata	High risk	25 (65.8)	13 (34.2)	.696
	Low risk	34 (61.8)	21 (38.2)	
Thromboembolic risk	Low/medium	45 (81.8)	10 (18.2)	<.001
	High	14 (36.8)	24 (63.2)	

CCI: Charlson comorbidity index; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range. Age and CCI are presented as median with IQR, other variables are presented as *n* (%).

**Table 7.** Follow-up of patients receiving APA or DAPT for primary or secondary cardiovascular prophylaxis or anticoagulation for secondary thromboembolic prophylaxis.

	Overall	Guideline (strict definition)		Guideline (liberal definition)	
		No	Yes	No	Yes
Cardiovascular events	5 (2.4)	2 (1.7)	3 (3.4)	2 (2.3)	3 (2.5)
Death of any reason	30 (14.6)	22 (18.8)	8 (9)	18 (20.5)	12 (10.2)

bleeding [17–23]. However, results from our study have to be seen discriminately. If only cases were considered for assessing inadequate guideline adherence, in which APA was permanently withdrawn despite a strong indication for secondary cardiovascular prophylaxis, then this rate would drop to 19.7% ( $n=14/71$ ) for APT and 20% ( $n=5/25$ ) for DAPT. For patients receiving ACT for secondary thromboembolic prophylaxis, similar observations could be made. For example, inadequate guideline adherence was present in only 19.4% ( $n=18/93$ ) of patients, in whom ACT was not resumed during follow-up, and 12.7% ( $n=7/55$ ) of patients with low or medium thromboembolic risk, in whom ACT was not temporarily withdrawn. Additionally, the rate of ACT which was not resumed despite treatment indication might be overestimated because the median follow-up in our study was shorter than 15 days, which was used as the upper limit to assess guideline adherence. The ESGE guideline recommends to stop ACT in case of NVUGIB immediately and to restart it between 7 and 15 days following the bleeding event because it appears to be safe and effective in preventing thromboembolic complications for most patients [14,24,25]. In patients at high thrombotic risk, i.e. patients with atrial fibrillation and valvular heart disease, earlier resumption within the first 7 days may be considered, using unfractionated or LMWH as bridging therapy if necessary [14,26,27]. These recommendations are based on retrospective, observational data which demonstrated that early resumption of warfarin within 7 days after the bleeding event was associated with a twofold increase of re-bleeding risk, whereas restarting warfarin between day 7 and 30 did not increase the bleeding risk, but significantly reduced the risk of thromboembolism and improved survival compared with resumption of warfarin after day 30 [25,28,29]. Therefore, our liberal definition for assessing guideline adherence may better reflect clinical practice. No recommendations are given regarding DOACs due to missing data. However, the guideline advises caution because of their rapid onset of action and the lack of reversal agents [14].

The only variables we were able to identify to be associated with inadequate guideline adherence were patient age in case of APT and ACT (using liberal definition) and thromboembolic risk in case of ACT (using strict definition). In the absence of consistent risk factors, it may be speculated that a lack of knowledge of current guideline recommendations may be responsible for our findings, although this was not investigated. Integration of medical knowledge into daily clinical practice, so called “know-do gap”, remains challenging as is known. Barriers to knowledge translation are diverse, i.e., be lack of access to systematic reviews, speed of information, and

mismatch between clinical guidelines and practice [30,31]. Research showed that practicing physicians did not refer systematically to evidence-based medicine studies and tools like clinical guidelines in their daily practice [31]. Potential solutions to bridge the gap can be divided into two main groups. First, it is necessary to connect scientific evidence with clinical practice including educational materials, scientific meetings and conversations with colleagues and local opinion leaders. Second, a technological, computer-based approach may be applied, i.e., the implementation of automatic recommendations in the endoscopy report programme when a case of NVUGIB is coded as shown for other diseases [32,33].

Another interesting finding of our study was that one quarter of all patients with NVUGIB was exposed to a combination therapy. This clearly highlights the need to provide the indication for this therapy very carefully. Contrary to previous studies, in which inadequate anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score of 0 was demonstrated in a relevant manner, this was not prevalent in our study [34,35]. However, every thirteenth patient who received ACT did not have appropriate indication documented in their medical records.

Results from follow-up in our study should be interpreted with caution because of the short median follow-up period and considering only events occurring during the same hospital stay as the initial bleeding event. In a meta-analysis, the time interval from perioperative discontinuation of LDA for secondary cardiovascular prevention to cardiovascular event was 8 days for acute coronary syndrome, 14 days for cerebrovascular syndromes and 25 days for acute peripheral arterial syndromes [36]. Therefore, mortality and cardiovascular events may be underestimated in our study.

The main limitations of this study arise from its retrospective design and that it represents only a single centre experience. Weighing up the benefits and risks of APT and ACT needs to be done on an individual approach. Retracing the process of decision making retrospectively is difficult so the rate of patients which were inadequately managed according to guideline recommendations may be overestimated. Information on PPI and NSAID use, *Helicobacter pylori* prevalence, and endoscopic hemostasis were not available and not considered, respectively, for analysis. However, re-bleeding was not associated with inadequate guideline adherence in our study.

In conclusion, a significant number of patients with NVUGIB, who are under APT or ACT, are not managed according to current ESGE guideline recommendations. The impact of inadequate guideline adherence on mortality should be investigated in adequately powered studies. Therefore, strategies to implement these guidelines into daily practice need to be developed. Furthermore, measuring guideline adherence at a regular basis seems advisable.

#### Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## References

- [1] Van Leerden ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):209–224.
- [2] Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 2011;60(10):1327–1335.
- [3] Wuertth BA, Rockey DC. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1286–1293.
- [4] Lanás A, Dumonceau JM, Hunt RH, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):18020.
- [5] Laine L. Clinical practice. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med.* 2016;374(24):2367–2376.
- [6] Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):84–89.
- [7] Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 2011;141(1):62–70.
- [8] Jairath V, Martel M, Logan RF, et al. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(8):537–543.
- [9] Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology.* 2014;147(4):784–792.
- [10] Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(1):33–47.
- [11] Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of gastrointestinal bleeding in patients taking Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1674–1683.
- [12] Admassie E, Chalmers L, Bereznicki LR. Changes in oral anticoagulant prescribing for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1133–1138.
- [13] Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(6):673–685.
- [14] Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015;47:a1–a46.
- [15] Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2016;48:843–864.
- [16] Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2017;49:1–20.
- [17] Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology.* 2004;62(7):1187–1189.
- [18] Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2667–2674.
- [19] García-Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ.* 2011; 343: d4094. DOI 10.1136/bmj.d4094.
- [20] Soriano L, Bueno H, Lanás A, et al. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Thromb Haemost.* 2013;110(12):1298–1304.
- [21] Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152(1):1–9.
- [22] Derogar M, Sandblom G, Lundell L, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):38–42.
- [23] Kim SY, Hyun JJ, Suh SJ, et al. Risk of vascular thrombotic events following discontinuation of antithrombotics after peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:e40–e44.
- [24] Staerk L, Lip GY, Olesen JB, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2015;351:h5876.
- [25] Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(4):662–668.
- [26] Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace.* 2017;19:1757–1758.
- [27] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e326S–e350S.
- [28] Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2012; 172(19):1484–1491.
- [29] Lee JK, Kang HW, Kim SG, et al. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract.* 2012;66(1):64–68.
- [30] Keiffer MR. Utilization of clinical practice guidelines: barriers and facilitators. *Nurs Clin North Am.* 2015; 50(2):327–345.
- [31] Vaucher C, Bovet E, Bengough T, et al. Meeting physicians' needs: a bottom-up approach for improving the implementation of medical knowledge into practice. *Health Res Policy Sys.* 2016; 14(1):49.
- [32] Lobach DF, Hammond WE. Computerized decision support based on a clinical practice guideline improves compliance with care standards. *Am J Med.* 1997;102(1):89–98.
- [33] Goud R, van Engen-Verheul M, de Keizer NF, et al. The effect of computerized decision support on barriers to guideline implementation: a qualitative study in outpatient cardiac rehabilitation. *Int J Med Inform.* 2010;79(6):430–437.
- [34] Navarro-Juan M, Carbonell-Torregrosa MA, Palazon-Bru A, et al. Nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet/anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *FAMPRJ.* 2016; 33(3):290–295.
- [35] Lip GY, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace.* 2014;16(3):308–319.
- [36] Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005;257(5): 399–414.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Hauptergebnisse der Studie**

Als ein wesentliches Ergebnis der Studie konnten wir zeigen, dass bei einem erheblichen Anteil der untersuchten Patientenfälle mit akuter OGIB der Umgang mit einer TAH oder Antikoagulation nicht den in der Leitlinie der ESGE publizierten Empfehlungen entsprach. In Abhängigkeit von der verwendeten Definition von Leitlinienadhärenz und der untersuchten Patientengruppe betrug der Anteil zwischen 36,6 % und 63,6 %.

Eine inadäquate Versorgung kann deutliche gesundheitliche Nachteile für diese Patienten bedeuten. Bei der Indikationsstellung zu einer Antikoagulation oder einer TAH steht das erhöhte kardiovaskuläre und thromboembolische Risiko bei Ausbleiben der notwendigen gerinnungshemmenden Medikation dem erhöhten Risiko für Blutungen insbesondere für gastrointestinale Blutungen bei Fortführen der Medikamente gegenüber. [79-85]

#### **4.1.1 Eigenschaften der Kohorte**

Für unsere Studie betrachteten wir alle in dem Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2017 in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Uniklinik Köln durchgeführten ÖGD und identifizierten die Patientenfälle mit einer akuten nicht-varikösen OGIB und gleichzeitiger Einnahme einer TAH und/oder Antikoagulation. Die Diagnose der akuten nicht-varikösen OGIB stellten wir anhand des Vorliegens klinischer, endoskopischer und/oder laborchemischer Blutungszeichen und Symptomen einer gastrointestinalen Blutung. Insgesamt konnten wir anhand unserer Ein- und Ausschlusskriterien 270 Patientenfälle aus einer Gesamtmenge von 9947 ÖGD für unsere Studie identifizieren. Die Patienten waren zu 70 % männlich mit einem medianen Alter von 72 Jahren (Interquartilenrange IQR 63-78,3 Jahre). Zur Einschätzung der Multimorbidität wurde der Charlson-Comorbidity-Index bestimmt, welcher im Median bei 5 (IQR 3-6) lag. Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes und somit die Nachbeobachtungszeit betrug 10 Tage (IQR 5-22 Tage). Im Vergleich zu vorherigen Studien zeigt unser Kollektiv viele Gemeinsamkeiten, aber auch einige wesentliche Unterschiede.

In der prospektiven Studie von Hearnshaw et al. aus dem Jahr 2007 wurde eine Kohorte von insgesamt 6750 Patienten mit einer akuten OGIB aus 208 teilnehmenden Krankenhäusern in Großbritannien untersucht. [1] Anders als in unserer Studie war eine variköse Blutung kein Ausschlusskriterium und es gab keine Einschränkungen bezüglich der Medikamenteneinnahme. Die Patienten waren mit einem medianen Alter von 68 Jahren etwas jünger als in unserer Kohorte und der Anteil von männlichen Patienten war mit 59 % niedriger. [1] Die Hälfte aller Patienten hatte relevante Vorerkrankungen wie

beispielsweise Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Zustand nach Schlaganfall, Demenz oder onkologische Erkrankungen und es wurde die Einnahme von Aspirin in 28 % der Fälle und von Warfarin in 7 % der Fälle beschrieben. [1] Ein deutlicher Unterschied zeigt sich in der mediane Länge des Krankenhausaufenthaltes, welcher in der Studie von Hearnshaw et al. 5 Tage und dementsprechend die Hälfte der Dauer in unserer Studie betrug.

Wuerth et al. verglichen in einer retrospektiven Studie Patienten mit und ohne eine akute OGIB in den USA über einen Zeitraum von 2002 bis 2012. [23] Insgesamt wurden 2.432.088 Fälle mit einer akuten OGIB detektiert. In dieser Studie wurden ebenfalls alle Arten von OGIB inklusive variköser Blutungen eingeschlossen und keine Einschränkungen bezüglich der Medikamenteneinnahme gemacht. Auch diese Kohorte hatte mit 55 % einen niedrigeren Anteil an männlichen Patienten. Etwa drei Viertel der Patienten war zwischen 45-75 Jahre alt. Die mittlere Länge des Krankenhausaufenthaltes betrug 4,7 Tage. [23]

In der Metaanalyse von Van Leerdam wurden unter anderem die Blutungsquellen von akuten OGIB und deren Häufigkeiten analysiert. [2] Hierfür wurden 7 in Europa und den USA durchgeführte prospektive und retrospektive Studien aus den Jahren 1991-2001 betrachtet. [86-92] In den entsprechenden Studien wurden Patienten mit akuten OGIB ebenfalls unabhängig von der Einnahme von Medikamenten eingeschlossen. Die Kohortengrößen schwankten zwischen 258 Patienten aus der retrospektiven Studie von Longstreth et al. aus den USA im Jahr 1991 [88] und 4185 Patienten aus der retrospektiven Studie von Rockall et al. aus Großbritannien im Jahr 1993 [91]. Die prospektiven Studien hatten Kohortengrößen von 951 (Vreeburg et al., Niederlande, 1993-1994 [87]) bis 2133 Patienten (Czernichow et al., Frankreich, 1996 [89]). Das medianes Alter der Patienten zeigte in den unterschiedlichen Studien eine Varianz zwischen 60 Jahren in der Studie von Longstreth (USA, 1991 [88]) und 71 Jahren in den Studien von Rockall et al. (Großbritannien, 1993 [91]) und Vreeburg et al. (Niederlande, 1993-1994 [87]). Der Anteil männlicher Patienten schwankte zwischen 57 % in der Studie von Rockall et al. (Großbritannien, 1993 [91]) bis zu 77 % in der Studie von Thomopoulos et al. (Griechenland, 2000-2001 [92]).

Im Vergleich zu den oben genannten Studien ist unsere Kohorte mit einer Größe von 270 Patienten klein. Das liegt zum einen an dem monozentrischen Studiendesign und zum anderen an den engeren Einschlusskriterien, die den wesentlichen Unterschied zwischen den Studien ausmachen. Außerdem zeigen sich deutliche Unterschiede in der Länge des Krankenhausaufenthaltes, welcher in unserer Studie im Median etwa doppelt so lang gewesen ist wie in den Studien von Hearnshaw et al. und Wuerth et al. Eine Erklärung hierfür könnte die aufgrund des spezifischen Einschlusskriteriums einer

Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten möglicherweise höhere Komorbidität mit Begleiterkrankungen sein, welche diese Medikation in unserem Kollektiv indizieren. Die Patientenmerkmale Alter und männliches Geschlecht sind in unserer Studie beide im oberen Bereich im Vergleich zu den anderen oben genannten Studien, auch das könnte als Bias der gerinnungshemmenden Medikation als Einschlusskriterien interpretiert werden.

In unserer Studie war die Blutungsquelle der nicht-varikösen OGIB etwa zur Hälfte im Magen und zu einem Drittel im Dünndarm lokalisiert und bei etwa jeder 8. Blutung befand sich die Blutungsquelle im Ösophagus. In etwa einem Drittel aller Fälle zeigten sich in der endoskopischen Untersuchung Hoch-Risiko-Blutungsstigmata. Ursächlich für die Blutungen waren hauptsächlich Ulcera (42,2 %) und Schleimhauterosionen (32,2 %), diese Häufigkeiten entsprechen auch den Ergebnissen aus vorherigen Studien. Für Ulcera wurde ein Anteil von 28-59 % der Fälle beschrieben, während Schleimhauterosionen zu 9-38 % in den Studien von Hearnshaw et al., Wuerth et al. und Van Leerdam berichtet wurden. [1,2,23] In unserer Kohorte wurde bei jedem 13. Patient eine Refluxösophagitis festgestellt, im Vergleich dazu betrug in den zuvor zitierten Studien der Anteil bis zu 26 %. [1,2,23] Unser vergleichsweise niedrige Anteil könnte als Bias aufgrund des Einschlusskriteriums der Einnahme einer gerinnungshemmenden Medikation interpretiert werden. Weitere Ursachen wie beispielsweise Neoplasien, Dieulafoy- oder Mallory-Weiss-Läsionen waren in unserer Studie mit einem jeweiligen Anteil von unter 3 % selten, während sie in den oben genannten Kohorten auch selten, aber mit bis zu 7% (Mallory-Weiss-Läsionen) und bis zu 4 % (Neoplasien) dennoch häufiger auftraten. [1,2,23]

In 2,3 % der Fälle konnte keine eindeutige Blutungsursache in der ÖGD identifiziert werden. Diese Rate ist im Vergleich zu den vorherigen oben genannten Studien sehr niedrig, vorbeschrieben sind Raten zwischen 7-25 %. [1,2,23] Eine mögliche Ursache ergibt sich aus unserem Studiendesign, da unsere Kohorte lediglich aus Patienten mit der Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten besteht. Es wird somit nur ein Teil der Patienten mit OGIB repräsentiert und die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten machen das Auftreten von schwerwiegenderen Blutungen und damit einen endoskopisch detektierbaren Befund wahrscheinlicher. [19,41,51] Bei etwa einem Viertel der Patienten zeigten sich mehrere Läsionen als potentielle Blutungsquellen in der endoskopischen Untersuchung.

Die Häufigkeitsverteilung in unserer Studie für die Ursachen und Lokalisationen der nicht-varikösen OGIB ist damit weitestgehend vergleichbar mit den Ergebnissen aus

vorherigen Studien, ein auffällig großer Unterschied betrifft jedoch den sehr niedrigen Anteil an endoskopisch nicht identifizierbaren Blutungsquellen.

#### **4.1.2 Thrombozytenaggregationshemmung**

In der Gesamtbetrachtung von allen Patienten mit einer TAH entsprach die Behandlung zu 51,3 % nach strenger Definition und zu 47,8 % nach liberaler Definition nicht den Leitlinienempfehlungen. Zur genauen Beurteilung dieser Ergebnisse ist es notwendig, die Art der leitlinieninadäquaten Therapie differenziert zu betrachten. Wenn lediglich die Fälle als non-adhärenz bewertet werden, in denen die antithrombotische Therapie trotz einer eindeutigen Indikation zur kardiovaskulären Sekundär-Prophylaxe permanent abgesetzt worden ist, dann sinkt die Rate auf 19,7 % (n=14/71) für eine einfache TAH und auf 20 % (n=5/25) für eine DAPT. In Bezug auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sind vor allem diese Fälle von hoher Relevanz. [80-85]

In den Subgruppen der Patienten mit Einnahme einer TAH zeigten sich deutliche Unterschiede in der Leitlinienadhärenz. Der Anteil an Patienten mit einer einfachen TAH als Primärprophylaxe war mit 6,3 % niedrig. Innerhalb dieser Gruppe wurde nur jeder dritte Patient nicht entsprechend der Leitlinienempfehlungen behandelt. Es erfolgte in diesen Fällen entgegen der Empfehlung kein Absetzen der Primärprophylaxe nach dem Auftreten der Blutung. Es trat jedoch in dieser Patientengruppe trotz Weiterführen der TAH keine Nachblutung auf. Im Vergleich zu den anderen Subgruppen war die Leitlinienadhärenz in dieser Gruppe insgesamt am höchsten und außerdem hatte die Non-Adhärenz bei diesen Patienten wenigstens im Nachbeobachtungszeitraum keine negative Auswirkung auf die Patienten im Sinne einer Nachblutung.

Die Bewertung der Leitlinienadhärenz in den Patientengruppen mit einer TAH oder DAPT zur Sekundärprophylaxe sowie mit einer therapeutischen Antikoagulation erfolgte anhand einer strikten und einer liberalen Definition. Während die strikte Definition den genauen Empfehlungen in der Leitlinie folgte, sollte die liberale Definition einen gewissen Ermessensspielraum in der Bewertung berücksichtigen, um hierdurch ein alltagsnäheres Vorgehen abzubilden. Für eine einfache TAH in der Sekundärprophylaxe wird in den Leitlinien empfohlen, die Therapie bei niedrigem Blutungsrisiko nicht und bei hohem Blutungsrisiko zeitweise zu unterbrechen (nach der strengen Definition mit Wiederaufnahme innerhalb von 2-4 Tagen und nach der liberalen Definition ohne Zeitvorgabe, allerdings innerhalb des aktuellen Krankenhausaufenthaltes). [30] Die Empfehlungen für die DAPT unterscheiden sich nur dahingehend, dass bei hohem Blutungsrisiko die Einnahme von ASS nicht unterbrochen werden sollte, während der

zweite Thrombozytenaggregationshemmer im stationären Aufenthalt pausiert werden kann. [30]

In unserer Studie erhielten etwa ein Viertel aller Patienten eine einfache TAH als Sekundärprophylaxe. Davon wurde sowohl nach der strengen als auch nach der liberalen Definition etwa die Hälfte der Patienten nicht leitlinienadhärent behandelt. Eine DAPT als Sekundärprophylaxe erhielten 25 Patienten (9,3 %), auch davon wurde etwas mehr als jeder zweite Patient nicht den Leitlinienempfehlungen entsprechend therapiert.

#### **4.1.3 Antikoagulation**

Bei der Therapie mit Antikoagulantien, welche jeder dritte Patient erhielt, konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Die Leitlinie der ESGE empfiehlt im Fall einer akuten Blutung die sofortige Unterbrechung der Antikoagulation unabhängig von dem Vorliegen von Blutungsstigmata sowie dem thromboembolischen Risiko und eine Wiederaufnahme der Therapie innerhalb von 7-15 Tagen nach der endoskopischen Intervention. [30] Dies spiegelt die strenge Definition der Leitlinienadhärenz in unserer Studie wider. Nach der liberalen Definition bewerteten wir eine sofortige Unterbrechung und nachfolgend eine Wiederaufnahme der Antikoagulation innerhalb von 15 Tagen nach der endoskopischen Intervention als leitlinienadhärent.

Bei der Analyse der Ergebnisse fällt zunächst der große Unterschied in der Leitlinienadhärenz zwischen der strengen Definition (63,4 %) und der liberalen Definition (36,6 %) auf. Das begründet sich durch eine frühzeitige Wiederaufnahme der Medikation vor dem 7. Tag postinterventionell. Betrachtet man nur die Fälle, in denen die Antikoagulation während des gesamten stationären Aufenthaltes nicht wieder begonnen wurde, so fällt die Quote der Non-Adhärenz auf 19,4 % (n=18/93) ab. Die Beweggründe der behandelnden Ärzte für die spätere Fortführung nach mehr als 15 Tagen konnte retrospektiv nicht erfasst werden. Es lässt sich somit nur spekulieren, ob die behandelnden Ärzte bei den Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko antizipiert haben. Es wurde außerdem in lediglich 12,7 % der Fälle (n=7/55) die Antikoagulation bei einem niedrigen oder mittleren thromboembolischen Risiko nicht unterbrochen.

Retrospektive Studien zeigten, dass der frühzeitige Beginn einer Antikoagulation innerhalb von 7 Tagen nach einer OGIB mit einem doppelt so hohen Risiko für eine Nachblutung assoziiert waren, während die Wiederaufnahme der Antikoagulation zwischen dem 7. und 30. Tag zu keinem Anstieg des Re-Blutungsrisikos führte. [93-96] Andererseits konnte für diesen Zeitraum ein signifikant niedrigeres Risiko für thromboembolische Ereignisse und eine höhere Überlebensrate nachgewiesen werden im Vergleich zu einem Beginn der Therapie nach 30 und mehr Tagen. [93-96]

Insbesondere bei Patienten mit einem hohen thromboembolischen Risiko aufgrund von beispielsweise Vorhofflimmern oder Herzklappenerkrankungen sollte dennoch auch die Möglichkeit eines frühzeitigen Wiederbeginns der Antikoagulation in Betracht gezogen werden. Die ESGE wie auch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (engl. European Society of Cardiology, ESC) und die Amerikanische Gesellschaft für Thoraxmedizin (engl. American College of Chest Physicians, CHEST) empfehlen in ihren Leitlinien für diese Patienten aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse die Erwägung eines Therapiestarts mit einer Antikoagulation innerhalb von weniger als 7 Tagen nach einer Intervention wie beispielsweise eine ÖGD bei einer nicht-varikösen OGIB. [30,97,98] Dies ist falls notwendig auch im Rahmen einer überbrückenden Therapie mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin möglich. [30,97,98] Diese Situation wird durch unsere liberale Definition besser abgebildet als durch die strikte Definition.

#### **4.1.4 Kombinationstherapie**

Bei etwa jedem vierten Patienten trat die OGIB unter einer Kombinationstherapie aus TAH und Antikoagulation auf. Zu dieser Kombination werden in der Leitlinie aufgrund von mangelnder Evidenz keine Empfehlungen ausgesprochen. [30] Die Auswertung der Daten erfolgte daher ausschließlich deskriptiv. Mit etwa einem Viertel der Fälle betrifft dies allerdings einen wesentlichen Anteil der Patienten in unserer Kohorte.

Eine antithrombotische und antikoagulative Kombinationstherapie erhöht das Risiko für eine gastrointestinale Blutung bedeutsam. Masclee et al. zeigten eine relative Risikosteigerung für eine OGIB um 1,87 bei Einnahme von ASS in Kombination mit einer Antikoagulation im Vergleich zur Monotherapie mit ASS. [54] Außerdem wurde ein relatives Risiko von 6,94 für eine OGIB bei einer Kombinationstherapie von ASS und Antikoagulation im Gegensatz zu Patienten ohne Gerinnungstherapie beschrieben. [54] Im Vergleich dazu betrug das relative Risiko für eine OGIB bei Monotherapie mit ASS 1,74 und bei Monotherapie mit einer Antikoagulation 3,01. [54] Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer sorgfältigen Überprüfung der Indikation für eine solche Therapie.

#### **4.1.5 Nachbeobachtung**

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von im Median 10 Tagen traten bei 2,4 % der Patienten kardiovaskuläre Ereignisse auf und es verstarb fast jeder sechste Patient unabhängig von der jeweiligen Todesursache. Für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse konnten keine signifikanten Assoziationen mit der Leitlinienadhärenz oder der unterschiedlichen gerinnungshemmenden Medikation nachgewiesen werden.

Die Mortalität war bei Non-Adhärenz, unabhängig von der Definition, doppelt so hoch wie bei Leitlinienadhärenz. Es konnte außerdem eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit einer TAH als Sekundärprophylaxe bei Non-Adhärenz nachgewiesen werden. Die Interpretation dieser Ergebnisse im Sinne eines Überlebensvorteils durch eine leitlinienadhärente Behandlung muss äußerst zurückhaltend gestellt werden. Es besteht beispielsweise auch die Möglichkeit, dass bei eben jenen verstorbenen Patienten aufgrund ihrer Morbidität bewusst von den Leitlinienempfehlungen abgewichen wurde beziehungsweise werden musste. Dies lässt sich aufgrund des retrospektiven Designs nicht nachverfolgen. Für die anderen Patientengruppen konnte keine signifikante Assoziation mit mangelnder Leitlinienadhärenz nachgewiesen werden. Die verstorbenen Patienten der Gesamtgruppe wiesen einen signifikant höheren Charlson-Comorbidity-Index auf. Die höhere Mortalität ließe sich auch direkt durch die schwerwiegenderen Komorbiditäten der Patienten erklären, denn nach Korrektur um diesen Faktor war der Unterschied nicht mehr signifikant. Hinsichtlich der unterschiedlichen gerinnungshemmenden Medikamente zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalitätsrate.

Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit, die lediglich die Dauer des jeweiligen stationären Aufenthalt umfasste und im Median 10 Tage betrug, ist von einer Untererfassung von kardiovaskulären Ereignissen und der Mortalität auszugehen. In einer Meta-Analyse untersuchten Burger et al. das mittlere Zeitintervall bis zum Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses bei einer perioperativen Unterbrechung einer Therapie mit ASS im Rahmen einer Sekundärprophylaxe. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten eines akuten Koronarsyndroms betrug 8 Tage, bis zum Eintritt eines zerebrovaskulären Ereignisses 14 Tage und bis zu einem akuten peripher-arteriellen Syndrom 25 Tage. [99] Die beiden letzteren traten im Median somit deutlich später auf, als es in unserem Nachbeobachtungszeitraum umfasst wird. Dies legt eine Untererfassung in unserer Studie nahe.

## **4.2 Einflussfaktoren**

Neben der Erfassung der Größenordnung untersuchten wir weitergehend mögliche Einflussfaktoren auf eine Non-Adhärenz. Folgende Parameter wurden dahingehend analysiert: Geschlecht, Alter, behandelnde Fachabteilung (Innere Medizin versus andere Fachabteilungen), Komorbiditäten auf Basis des Charlson-Comorbidity-Index, Auftreten von schwerwiegenden Blutungen, Notwendigkeit von Transfusionen, Aufenthalt auf einer Intensivstation, Notwendigkeit einer erneuten Endoskopie oder Auftreten einer Nachblutung, endoskopische Stigmata und Thromboembolie-Risiko. Drei dieser

Faktoren ließen sich als mögliche Einflussfaktoren auf die Leitlinienadhärenz identifizieren.

Das Patientenalter zeigte sich in folgenden Fällen als signifikanter Risikofaktor für eine Non-Adhärenz in der univariaten Analyse: Im Fall der Therapie mit einer Antikoagulation in der Sekundärprophylaxe in der liberalen Definition war ein niedriges Patientenalter mit Non-Adhärenz signifikant assoziiert. Im Rahmen einer TAH und DAPT in Primär- und Sekundärprophylaxe unter Verwendung der strengen Definition konnten wir dagegen ein hohes Patientenalter als möglichen Einflussfaktor mit signifikanter Assoziation mit Non-Adhärenz identifizieren. Die Inkonsistenz des Patientenalters als signifikanter Risikofaktor bei den beiden zuvor genannten Patientengruppen und die Tatsache, dass kein signifikanter Einfluss des Patientenalters bei der Anwendung der jeweils anderen Definition der Leitlinienadhärenz nachgewiesen werden konnte, sprechen jedoch gegen eine klinische Relevanz dieser Ergebnisse.

In der Patientengruppe mit einer medikamentösen Antikoagulation konnte bei Anwendung der strikten Definition ein niedriges und mittleres Thromboembolie-Risiko als signifikanter Einflussfaktor für Non-Adhärenz nachgewiesen werden. Als mögliche Ursache lässt sich spekulieren, dass bei einem niedrigen oder mittleren Thromboembolie-Risiko der Umgang mit der Antikoagulation als kardiovaskuläre Prophylaxe weniger im Fokus der behandelnden Ärzte stand als bei einem hohen Thromboembolie-Risiko und dies zu einer niedrigeren Adhärenz geführt hat. Allerdings lässt sich in der liberalen Definition dahingehend keine signifikante Assoziation nachweisen.

In der Gruppe der TAH als Sekundärprophylaxe ergab die univariate Analyse außerdem eine signifikante Assoziation von Hoch-Risiko-Blutungsstigmata mit Non-Adhärenz ausschließlich in der strengen Definition. Dies ließ sich weder auf die liberale Definition noch auf die gesamte Gruppe der Patienten mit Einnahme einer TAH reproduzieren. Eine mögliche Erklärung kann ein nicht den Leitlinienempfehlungen entsprechender späterer oder ausbleibender Therapiestart bei individuell hohem Nachblutungsrisiko in dieser Patientengruppe mit Hoch-Risiko-Blutungsstigmata sein.

Für die anderen untersuchten Parameter konnten keine signifikanten Assoziationen nachgewiesen werden.

### **4.3 Ursachen für mangelnde Leitlinienadhärenz**

Die praktische Umsetzung von theoretischen Leitlinienempfehlungen ist ein komplexer Prozess und die Ursachen für mangelnde Leitlinienadhärenz sind vielschichtig. Wie bereits dargestellt, wurden sowohl in vorherigen Studien als auch in unserer Studie Defizite in der praktischen Umsetzung von Leitlinienempfehlungen detektiert. [75-78] Forschungsergebnisse zeigen, dass behandelnde Ärzte nicht systematisch auf aktuelle Studien und Leitlinien zugreifen und die Empfehlungen nicht automatisch in ihrer täglichen Arbeit umsetzen. [100-106] Dieser mangelnden Integration von Empfehlungen in die alltägliche klinische Praxis liegen unterschiedliche Ursachen zugrunde. Die Umsetzung der Integration bringt viele Herausforderungen mit sich und die Barrieren sind vielfältig.

Ein wichtiger Punkt ist die Geschwindigkeit, mit der neue Forschungsergebnisse und Leitlinien publiziert werden. [100,101,104,105] Dem entgegen steht die mangelnde Zeit und teilweise auch daraus resultierend eine mangelnde Bereitschaft zur Zeitinvestition der praktizierenden Ärzte, sich über diese regelmäßig und in ihrer Aktualität zu informieren. [100,101,104,105] Ein Grund dafür ist insbesondere, dass die meisten Leitlinien sehr komplex und detailliert sind, sodass ein großer Zeitaufwand für die Informationsbeschaffung notwendig ist. [101,103,104]

Nach erfolgreicher Kenntnisnahme der Empfehlungen steht der Leitlinienadhärenz außerdem eine Umsetzbarkeitslücke zwischen den theoretischen Empfehlungen und der klinischen Praxis im Weg. [100,101,104,105] Eine kontinuierliche Anpassung der alltäglichen Routinen ist notwendig. Oft bedeutet dies auch ein regelmäßiges Training, um die Veränderung von fest verankerten Abläufen zu fördern. [102,105] Weiterhin sind teilweise auch strukturelle Veränderungen von Nöten, um die Empfehlungen überhaupt umsetzen zu können und diese notwendigen Veränderungen sind aus Kostengründen oder unzureichenden logistischen Möglichkeiten nicht immer realisierbar. [101,104-106] In einer Meta-Analyse über die Adhärenz von kardiologischen Leitlinien zeigten Hoorn et al. unter anderem, dass die Leitlinienadhärenz in Kliniken mit der Stufe des Versorgungslevels anstieg. [107] Während die Adhärenz in Kliniken der Grundversorgung 52 % betrug, war diese in der sekundären und insbesondere in der tertiären Versorgung signifikant höher (55,1 % bzw. 68,8 %). [107] Übertragbar ist dies außerdem auf die Qualifikation der behandelnden Ärzte. Die Adhärenz von kardiologischen Leitlinien war bei Ärzten mit der Zusatzqualifikation Kardiologie mit 70 % signifikant höher als bei Ärzten ohne diese Spezialisierung, zum Beispiel Fachärzte für Innere Medizin (58 %) oder Allgemeinmedizin (55 %). [107]

Eine weitere Barriere kann bei den Leitlinien inhaltlich auftreten. Unklarer Einfluss von Interessensgruppen sowie mangelnde Evidenz und Stärke der Empfehlungen halten die behandelnden Ärzte unter Umständen von der Umsetzung ab. [100,103,104] Bei Vorhandensein solcher Unsicherheiten vertrauen Ärzte häufig eher ihren eigenen Erfahrungswerten und treffen Entscheidungen eher zugunsten des Altbekanntes und ihrer Erfahrung nach Bewährten. [104,108] Weiterhin senken weniger eindeutig ausgedrückte Empfehlungen die Adhärenz. [100,103,104,108] Dies zeigt die Notwendigkeit, dass Leitlinien in ihren Empfehlungen gut strukturiert und eindeutig sein sollten. Auf mögliche Interessenskonflikte sollte ausdrücklich hingewiesen und zugrunde liegende Studienergebnisse deutlich gekennzeichnet werden. Unabhängige und kompakte Leitlinien mit hoher Evidenz sind hilfreich, um dieser Problematik gerecht zu werden. [104]

Weitere Aspekte als Ursache einer mangelnden Leitlinienadhärenz bei guter Leitlinienkenntnis des behandelnden Arztes liegt auf der Ebene der Patienten. In Leitlinien werden die Krankheitsbilder in typischer Ausprägung beschrieben. Sie bilden nicht jegliche Krankheitsverläufe und Multimorbidität der Patienten ab und dementsprechend kann nicht jede Leitlinie auf alle Patienten direkt anwendbar sein. Es ergibt sich dadurch die zwingende Notwendigkeit, jede in der Leitlinie empfohlene Maßnahme auf die individuelle Situation des Patienten anzupassen, wodurch sich automatisch Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen ergeben können.

Außerdem besteht möglicherweise auf der Seite der Patienten eine Ablehnung gegen eine neue Therapie oder eine Therapieumstellung. Mangelnder Compliance der Patienten liegen viele Ursachen zugrunde, beispielsweise Skepsis gegenüber der Schulmedizin, fehlender Leidensdruck oder subjektive Krankheitstheorien der Patienten. [104,106] Auch unzureichende Arzt-Patienten-Interaktion durch Kommunikationsbarrieren jeglicher Art können diesbezüglich eine Rolle spielen. [104]

Die Tatsache, dass sich in unserer Studie keine konstanten Einflussfaktoren über alle Gruppen hinweg identifizieren lassen, legt nahe, dass dem Mangel an Leitlinienadhärenz möglicherweise eine Unwissenheit über die Empfehlungen der Leitlinie bei den behandelnden Ärzten zugrunde liegt. Die dargestellten Barrieren zur Umsetzung von Leitlinienempfehlungen zeigen eindrucksvoll, wie viele Schritte notwendig sind, um theoretische Leitlinien in den klinischen Alltag zu integrieren.

In unserer Studie war es aufgrund des retrospektiven Designs nicht möglich, die weitergehenden Ursachen für Non-Adhärenz in unserer Kohorte zu untersuchen.

#### **4.4 Ansätze zur Verbreitung der Leitlinien**

Lösungsansätze zur Vermittlung und Umsetzung der Leitlinien können in zwei große Bereiche unterteilt werden. Auf der einen Seite ist es notwendig, die theoretischen Leitlinien mit der klinischen Praxis zu verbinden. Hierzu bieten sich verschiedene Möglichkeiten an. Neben kompakten Lehr- und Lernmaterialien sind Fortbildungen sowie der Austausch mit Kollegen in lokalen Qualitätszirkeln hilfreich. [105,109] Außerdem machen Studien auch den Nutzen von Schulungen deutlich. [105,109] Es zeigte sich eine signifikant höhere Leitlinienadhärenz bei Ärzten mit einem Training zur Umsetzung von aktuellen Leitlinien im Gegensatz zu der Kontrollgruppe ohne Training. [109]

Auf der anderen Seite können in der heutigen Zeit technische, computerbasierte Hilfsmittel eingesetzt werden, um die Leitlinienadhärenz zu unterstützen. Beispielsweise wäre es möglich, automatische Empfehlungen in das Dokumentationsprogramm für endoskopische Untersuchungen zu integrieren. Im Fall einer nicht-varikösen OGIB könnte das Programm nach entsprechender Codierung von Blutungsstärke und Ursache die Handlungsempfehlungen anhand der aktuellen Leitlinien herausgeben. [110,111]

#### **4.5 Indikationsstellung für die medikamentöse Gerinnungshemmung**

Ein weiteres Ziel der Studie war es, die Indikationen für die medikamentöse Gerinnungshemmung herauszuarbeiten, um eine quantitative und qualitative Aussage hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer inadäquaten Indikationsstellung treffen zu können.

Vorherige Studien haben beispielsweise gezeigt, dass ein relevanter Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern eine inadäquate antikoagulative Therapie im Sinne einer Übertherapie erhielt. [112,113] So erhielten in der Studie von Navarro-Juan et al. 16,7 % und in der Studie von Lip et al. sogar 56,4 % der Patienten mit Vorhofflimmern trotz eines CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 0, das heißt ohne Indikation, eine medikamentöse Antikoagulation. [112,113]

Diese Beobachtungen konnten in unserer Studie nicht reproduziert werden. Dennoch wurde bei jedem 13. Patient, welcher eine Antikoagulation entweder in Monotherapie oder als Kombination mit einer TAH erhielt, keine passende Indikation in der Patientenakte hinterlegt. Grundsätzlich sollte eine genaue Dokumentation und eine regelmäßige Evaluation über die Notwendigkeit von Medikamenten gefordert werden, um eine inadäquate Medikation und das damit einhergehende Risiko für Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu vermeiden.

#### **4.6 Limitationen der Studie**

Bei der Bewertung der Ergebnisse müssen die Limitationen der Studie berücksichtigt werden. Die wesentlichen Einschränkungen erwachsen aus dem retrospektiven und monozentrischen Design der Studie und dem kurzen Nachbeobachtungszeitraum.

Aufgrund des retrospektiven Designs müssen die Ergebnisse unserer Studie differenziert betrachtet werden. Wie zuvor bereits dargelegt geben Leitlinien einen gewissen Rahmen vor, innerhalb dessen die ärztliche Entscheidung für oder gegen eine Maßnahme an patientenindividuellen und situationsabhängigen Faktoren angepasst werden muss. Im Fall einer OGIB unter Einnahme einer TAH und/oder Antikoagulation bedeutet dies die individuelle Abwägung der Risiken für einerseits ein kardiovaskuläres Ereignis und andererseits eine erneute gastrointestinale Blutung, sodass im Einzelfall bewusst und legitimerweise von einer Leitlinienempfehlung abgewichen werden kann beziehungsweise sollte. Eine solche, gegebenenfalls auch interdisziplinär besprochene Entscheidungsfindung kann in aller Regel retrospektiv nicht aus den Patientendaten erhoben und für die Auswertung berücksichtigt werden. Darüber hinaus entgeht zumeist auch der Einfluss der Patientenentscheidung im Sinne einer gemeinschaftlichen Entscheidungsfindung (engl. informed consent) der retrospektiven Auswertung. Daher besteht die Möglichkeit, dass die Häufigkeit der Non-Adhärenz für die Leitlinienempfehlungen innerhalb unserer Studie überschätzt wird.

Eine weitere wesentliche Limitation besteht darin, dass unserer Studie monozentrische Daten zugrunde liegen. Trotz der weitestgehenden Vergleichbarkeit der Patientenkohorte zu vorherigen Studien kann die Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtheit eingeschränkt sein.

Der Nachbeobachtungszeitraum birgt ebenfalls eine relevante Limitation der Ergebnisse unserer Studie. Wie bereits zuvor dargestellt kann die kurze und nur auf den stationären Aufenthalt mit dem initialen Blutungsereignis beschränkte Nachbeobachtungszeit zu einer Unterfassung einer leitlinienkonformen Behandlung sowie von kardiovaskulären Ereignissen und der Mortalität geführt haben.

Eine Einschränkung der aktuellen Leitlinie betrifft den Umgang mit DOAK, für die aufgrund einer nur unzureichenden Datenlage keine eigenständigen Empfehlungen formuliert wurden, sondern lediglich Empfehlungen aus den Erkenntnissen um den Umgang mit VKA in Situationen einer gastrointestinalen Blutung abgeleitet wurden. [30] Die Leitlinie mahnt generell zu einem vorsichtigen Umgang mit dieser neuen

Medikamentengruppe insbesondere wegen der schnell eintretenden Wirkung. [30,114] Aufgrund einer weitestgehenden Vergleichbarkeit zwischen VKA und DOAK in Hinblick auf das Blutungsrisiko auf Grundlage der Ergebnisse aktueller Studien und dem Fehlen spezifischer Empfehlungen für den Umgang mit DOAK in der aktuellen Leitlinie entschieden wir uns für eine zusammenfassende Auswertung von der Patienten mit Einnahme einer Antikoagulation ohne weitere Unterscheidung der einzelnen Medikamentengruppen. [41] In unserer Studie betraf dies mit einem Drittel der Patienten mit einer Antikoagulation in Sekundärprophylaxe einen wesentlichen Anteil aller Patienten.

DOAK sind bei nicht-valvulären Vorhofflimmern, tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien indiziert. [114] Sie haben im Vergleich zu den VKA den Vorteil der Gabe einer festen Dosis, der deutlich niedrigeren Halbwertszeiten und der fehlenden Notwendigkeit von laborchemischen Kontrollen der Gerinnung. [55] Weiterhin sind wesentlich weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Lebensmitteln beschrieben. [55] Aufgrund dieser Vorteile werden DOAK mit zunehmender Häufigkeit verschrieben. [114] Es bleibt herauszuarbeiten, ob eine Unterscheidung im Umgang mit DOAK und VKA notwendig ist.

Weitere potentielle Einflussfaktoren wie zum Beispiel eine Komedikation mit NSAR und/oder Kortikosteroiden, die prä- und postendoskopische Verordnung von PPI, eine mögliche Infektion mit *Helicobacter pylori* oder die angewandte Methode der endoskopischen Hämostase konnten im Rahmen der Studie nicht systematisch erfasst werden und wurden daher für die Auswertung nicht berücksichtigt.

#### **4.7 Schlussfolgerung und Ausblick**

Zusammenfassend zeigt unsere Studie eine hohe Rate an Patienten mit einer nicht-varikösen OGIB unter einer TAH und/oder einer Antikoagulation, die nicht nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen der ESGE behandelt wurden. Es sind prospektive Forschungen mit größeren Kohorten notwendig, um unsere Hypothese zu bestätigen und um den Einfluss der Leitlinienadhärenz auf die Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Nachblutungen sowie weitere Risikofaktoren eingehender untersuchen zu können.

Aufgrund der hohen Relevanz bedarf es einer Erweiterung der Leitlinie um Empfehlungen zur Kombinationstherapie mit einer TAH und einer Antikoagulation sowie zum Umgang mit der neuen Medikamentengruppe der DOAK. Eine sorgfältige Prüfung der Indikation für eine gerinnungshemmende Therapie und insbesondere für eine

Kombinationstherapie aus TAH und Antikoagulation ist jederzeit erforderlich, um eine Übertherapie und ein damit einhergehendes erhöhtes Blutungsrisiko zu vermeiden.

Ein Ziel von Leitlinien ist die Steigerung der Versorgungsqualität und der Patientensicherheit. Um dieses Ziel zu erreichen, ist die Kenntnis und die Umsetzung der Leitlinien im klinischen Alltag erforderlich. Es ist notwendig, weitere Strategien zu entwickeln, um Leitlinien in die klinische Praxis besser, schneller und wirksamer integrieren zu können und Behandlungsstandards anhand der aktuellen Empfehlungen zu etablieren. Eine regelmäßige Evaluation zur Umsetzung von Empfehlungen sowie eine regelmäßige Aktualisierung der Leitlinien anhand der aktuellen Forschungsergebnisse ist ratsam.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 2011; 60(10): 1327–1335.
2. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22(2): 209–224.
3. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, Campbell HE, Rostom A, Villanueva C, Sung JJY. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 18020.
4. Laine L. Clinical practice. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2016; 374(24): 2367–2376.
5. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(1): 84–89.
6. Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2011; 141(1): 62–70.
7. Jairath V, Martel M, Logan RF, Barkun AN. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. *Can J Gastroenterol*. 2012; 26(8): 537–543.
8. Hreinsson JP, Gumundsson S, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Lower gastrointestinal bleeding: incidence, etiology, and outcomes in a population-based setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25(1): 37-43.
9. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(7): 1633-1641.
10. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019; 42-43: 101610.
11. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92(3): 419-424.
12. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aísa Á, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(5): 906-912.e2.

13. Kuo JR, Pasha SF, Leighton JA. The Clinician's Guide to Suspected Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(4): 591-598.
14. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(9): 1265-1287.
15. Lau WY, Fan ST, Wong SH, Wong KP, Poon GP, Chu KW, Yip WC, Wong KK. Preoperative and intraoperative localisation of gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gut*. 1987; 28(7): 869-877.
16. Ohmiya N. Management of obscure gastrointestinal bleeding: Comparison of guidelines between Japan and other countries. *Dig Endosc*. 2020; 32(2): 204-218.
17. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2000; 118: 201-221.
18. Ohmiya N, Nakagawa Y, Nagasaka M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Hirooka Y, Goto H, Hirata I. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Dig Endosc*. 2015; 27(3): 285-294.
19. Bouget J, Viglino D, Yvetot Q, Oger E. Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: Characteristics and management. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(36): 5463-5473.
20. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res*. 2010;126(3): e167-174.
21. Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, Dechêne A, Dollinger M, Gawaz M, Kiesslich R, Schilling D, Tacke F, Zipprich A, Trebicka J. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol*. 2017; 55(9): 883-936.
22. Haddad FG, El Imad T, Nassani N, Kwok R, Al Moussawi H, Polavarapu A, Ahmed M, El Douaihy Y, Deeb L. In-hospital acute upper gastrointestinal bleeding: What is the scope of the problem? *World J Gastrointest Endosc*. 2019; 11(12): 561-572.
23. Wuerth BA, Rockey DC. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(5): 1286–1293.
24. Cañamares-Orbís P, Chan FKL. Endoscopic management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019; 42-43: 101608.
25. Daniş N, Tekin F, Akarca US, Ünal NG, Işık Erdoğan E, Akat K, Demirkoparan Ü, Karasu Z, Turan İ, Oruç N, Aydın A, Ersöz G, Vardar R, Özütemiz Ö, Günşar F. Changing patterns of upper gastrointestinal bleeding over 23 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2019; 30(10): 877-882.

26. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, Politi F, Luca A, Virdone R, Licata A, Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(10): 1180-1193.
27. De Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63(3): 743-752.
28. Sey MSL, Mohammed SB, Brahmania M, Singh S, Kahan BC, Jairath V. Comparative outcomes in patients with ulcer- vs non-ulcerrelated acute upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom: a nationwide cohort of 4474 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49(5): 537–545.
29. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med.* 2008; 359(9): 928–937.
30. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47(10): a1-46.
31. De Groot NL, van Oijen MG, Kessels K, Hemmink M, Weusten BL, Timmer R, Hazen WL, van Lelyveld N, Vermeijden RR, Curvers WL, Baak BC, Verburg R, Bosman JH, de Wijkerslooth LR, de Rooij J, Venneman NG, Pennings M, van Hee K, Scheffer BC, van Eijk RL, Meiland R, Siersema PD, Bredenoord AJ. Reassessment of the predictive value of the Forrest classification for peptic ulcer rebleeding and mortality: can classification be simplified? *Endoscopy.* 2014; 46(1): 46-52.
32. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010; 152(2): 101-113.
33. Al-Busafi SA, McNabb-Baltar J, Farag A, Hilzenrat N. Clinical manifestations of portal hypertension. *Int J Hepatol.* 2012; 2012: 203794.
34. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2015; 45(1): 16-26.
35. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008; 371(9615): 838-851.
36. Tayyem O, Bilal M, Samuel R, Merwat SK. Evaluation and management of variceal bleeding. *Dis Mon.* 2018; 64(7): 312-320.

37. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017; 5(2): 113-126.
38. Kim YD. Management of acute variceal bleeding. *Clin Endosc*. 2014; 47(4): 308–314.
39. Mumtaz K, Majid S, Shah H, Hameed K, Ahmed A, Hamid S, Jafri W. Prevalence of gastric varices and results of sclerotherapy with N-butyl 2 cyanoacrylate for controlling acute gastric variceal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(8): 1247-1251.
40. Almadi MA, Almessabi A, Wong P, Ghali PM, Barkun A. Ectopic varices. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74(2): 380-388.
41. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of gastrointestinal bleeding in patients taking Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(11): 1674–1683.
42. Luo PJ, Lin XH, Lin CC, Luo JC, Hu HY, Ting PH, Hou MC. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019; 118: 939-944.
43. Suceveanu AI, Suceveanu AP, Parepa I, Mazilu L, Pantea-Stoian A, Diaconu C, Botea F, Herlea V, Micu SI, Tuta LA, Costea DO, Voinea F. Reducing upper digestive bleeding risk in patients treated with direct oral anticoagulants and concomitant infection with *Helicobacter pylori*. *Experimental and therapeutic Medicine*. 2020; 20(6): 205.
44. Ng JC, Yeomans ND. *Helicobacter pylori* infection and the risk of upper gastrointestinal bleeding in low dose aspirin users: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust*. 2018; 209(7): 306-311.
45. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019; 113: 1-8.
46. Adamski P, Koziński M, Ostrowska M, Fabiszak T, Navarese EP, Paciorek P, Grześ G, Kubica J. Overview of pleiotropic effects of platelet P2Y12 receptor inhibitors. *Thromb Haemost*. 2014; 112(2): 224-242.
47. Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs*. 2013; 73(15): 1681-1709.
48. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011; 123(10): 1108-1115.
49. Serrano P, Lanás A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(11): 1945-1953.

50. Alli O, Smith C, Hoffman M, Amanullah S, Katz P, Amanullah AM. Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(5): 410-414.
51. Gao F, Chen X, Zhang J. Treatment of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding in Chinese Patients on Antithrombotic Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 2019: 9190367.
52. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev*. 2016; 68(1): 76-141.
53. Weitz JI. New oral anticoagulants: a view from the laboratory. *Am J Hematol*. 2012; 87 Suppl 1: S133-136.
54. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, de Ridder M, Romio S, Schuemie MJ, Herings R, Gini R, Mazzaglia G, Picelli G, Scotti L, Pedersen L, Kuipers EJ, van der Lei J, Sturkenboom MC. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*. 2014; 147(4): 784–792.
55. Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(6): 673–685.
56. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018; 320(21): 2221-2230.
57. Mihalkanin L, Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa. *Medicina*. 2020; 56(7): 363.
58. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(11): 1954-1963.
59. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014; 19 Suppl 1: 1-5.
60. Zhang Y, Fang XM, Chen GX. Clinical use of low-dose aspirin for elders and sensitive subjects. *World J Clin Cases*. 2019; 7(20): 3168-3174.
61. Tang B, Xiao S. Logistic regression analysis of risk factors for upper gastrointestinal bleeding induced by PCI in combination with double antiplatelet therapy for STEMI patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020; 83(2): 245-248.
62. Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, Yang YS. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(17): 5382-5392.
63. Yoshii S, Yamada T, Yamaguchi S, Hayashi Y, Nakahara M, Shibukawa N, Yamamoto M, Ishihara R, Kinoshita K, Egawa S, Tsujii Y, Iijima H, Takehara T. Efficacy

of vonoprazan for the prevention of bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection with continuous use of antiplatelet agents. *Endosc Int Open*. 2020; 8(4): E481-E487.

64. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(1): 33–47.

65. Worden JC, Hanna KS. Optimizing proton pump inhibitor therapy for treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Am J Health Syst Pharm*. 2017; 74(3): 109-116.

66. Kherad O, Restellini S, Martel M, Barkun A. Proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019; 42-43: 101609.

67. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann CJ, Koletzko S, Labenz J, Mayerle J, Miehlke S, Mössner J, Peitz U, Prinz C, Selgrad M, Suerbaum S, Venerito M, Vieth M. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit [S2k-guideline *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease]. *Z Gastroenterol*. 2016; 54(4): 327-363.

68. Fischbach W, Bornschein J, Hoffmann J, Koletzko S, Link A, Macke L, Malfertheiner P, Schütte K, Selgrad DM, Suerbaum S, Schulz C. Aktualisierte S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Konsultationsfassung vom 14.03.2022. AWMF-Registernummer 021-001. 2022 .

69. Dinçer D, Ulukal Karancı E, Akın M, Adanır H. NSAID, antiaggregant, and/or anticoagulant-related upper gastrointestinal bleeding: Is there any change in prophylaxis rate after a 10-year period? *Turk J Gastroenterol* 2019; 30(6): 505-510.

70. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith LA, Radaelli F, Knight E, Gralnek IM, Hassan C, Dumonceau JM. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016; 48(4): 1–18.

71. Lorenz W. Leitlinien für Diagnostik und Therapie. AWMF Online. AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement. 1999. [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/rb1.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/rb1.pdf) (Zuletzt abgerufen am 13.05.2022).

72. Field MJ, Lohr KN. Clinical practice guidelines - directions for a new program. National Academy Press. 1990; Washington.

73. Kopp IB. Von Leitlinien zur Qualitätssicherung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2011; 54(2): 160-165.

74. Hepner KA, Rowe M, Rost K, Hickey SC, Sherbourne CD, Ford DE, Meredith LS, Rubenstein LV. The effect of adherence to practice guidelines on depression outcomes. *Ann Intern Med.* 2007; 147(5): 320-329.
75. LaBresh KA, Reeves MJ, Frankel MR, Albright D, Schwamm LH. Hospital treatment of patients with ischemic stroke or transient ischemic attack using the "Get With The Guidelines" program. *Arch Intern Med.* 2008; 168(4): 411-417.
76. Bruno M, Marengo A, Elia C, Caronna S, Debernardi-Venon W, Manfrè SF, Musso A, Puglisi F, Sguazzini C, Rizzetto M, De Angelis C. Antiplatelet and anticoagulant drugs management before gastrointestinal endoscopy: do clinicians adhere to current guidelines? *Dig Liver Dis.* 2015; 47(1): 45-49.
77. Feuerstein JD, Tapper EB, Belkin E, Lewandowski JJ, Singla A, Sethi S, Sheth SG, Sawheny M. Multicenter Study Assessing Physician Recommendations Regarding the Continuation of Aspirin and/or NSAIDs Prior to Gastrointestinal Endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(11): 3234-3241.
78. Lee SY, Tang SJ, Rockey DC, Weinstein D, Lara L, Sreenarasimhaiah J, Choi KW. Korean Association for the Study of Intestinal Disease. Managing anticoagulation and antiplatelet medications in GI endoscopy: a survey comparing the East and the West. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(7): 1076-1081.
79. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology.* 2004; 62(7): 1187–1189.
80. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006; 27(22): 2667–2674.
81. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ.* 2011; 343: d4094.
82. Cea Soriano L, Bueno H, Lanas A, García Rodríguez LA. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Thromb Haemost.* 2013; 110(12): 1298–1304.
83. Derogar M, Sandblom G, Lundell L, Orsini N, Bottai M, Lu Y, Sadr-Azodi O. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(1): 38-42.
84. Kim SY, Hyun JJ, Suh SJ, Jung SW, Jung YK, Koo JS, Yim HJ, Park JJ, Chun HJ, Lee S. Risk of vascular thrombotic events following discontinuation of antithrombotics after peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50(4): e40-44.

85. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010; 152(1): 1–9.
86. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ.* 1997; 315(7107): 510-514.
87. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(2): 236–243.
88. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(2): 206–210.
89. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, Amouretti M, Gouérou H, Capron MH, Herman H, Colin R. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12(2): 175-181.
90. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontithis C, Papanikolaou N, Chlouverakis GJ, Kouroumalis E. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12(11): 1215-1220.
91. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ.* 1995; 311(6999): 222-226.
92. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, Nikolopoulou VN. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(2): 177-182.
93. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbøl EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2015; 351: h5876.
94. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, Elbatta M, Alirhayim Z, Khalid F. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014; 113(4): 662–668.
95. Witt DM, Clark NP, Martinez K, Schroeder A, Garcia D, Crowther MA, Ageno W, Dentali F, Ye X, Hylek E, Delate T. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2012; 172(19): 1484–1491.

96. Lee JK, Kang HW, Kim SG, Kim JS, Jung HC. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(1): 64–68.
97. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace.* 2017; 19(11): 1757-1758.
98. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e326S–e335.
99. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005; 257(5): 399–414.
100. Vaucher C, Bovet E, Bengough T, Pidoux V, Grossen M, Panese F, Burnand B. Meeting physicians' needs: a bottom-up approach for improving the implementation of medical knowledge into practice. *Health Res Policy Sys.* 2016; 14(1): 49.
101. Keiffer MR. Utilization of clinical practice guidelines: barriers and facilitators. *Nurs Clin North Am.* 2015; 50(2): 327–345.
102. Kalassian KG, Dremsizov T, Angus DC. Translating research evidence into clinical practice: new challenges for critical care. *Crit Care.* 2002; 6(1): 11-14.
103. Beukenhorst AL, Arts DL, Lucassen W, Jager KJ, van der Veer SN. Guideline-related barriers to optimal prescription of oral anticoagulants in primary care. *Neth J Med.* 2016; 74(4): 162-170.
104. Peters-Klimm F, Natanzon I, Müller-Tasch T, Ludt S, Nikendei C, Lossnitzer N, Szecsenyi J, Herzog W, Jünger J. Barriers to guideline implementation and educational needs of general practitioners regarding heart failure: a qualitative study. *GMS Z Med Ausbild.* 2012; 29(3): Doc46.
105. Lugtenberg M, van Beurden KM, Brouwers EP, Terluin B, van Weeghel J, van der Klink JJ, Joosen MC. Occupational physicians' perceived barriers and suggested

solutions to improve adherence to a guideline on mental health problems: analysis of a peer group training. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16: 271.

106. Lugtenberg M, Burgers JS, Besters CF, Han D, Westert GP. Perceived barriers to guideline adherence: a survey among general practitioners. *BMC Fam Pract.* 2011; 12: 98.

107. Hoorn CJGM, Crijns HJGM, Dierick-van Daele ATM, Dekker LRC. Review on Factors Influencing Physician Guideline Adherence in Cardiology. *Cardiol Rev.* 2019; 27(2): 80-86.

108. Glauser TA, Barnes J, Nevins H, Cerenzia W. The Educational Needs of Clinicians Regarding Anticoagulation Therapy for Prevention of Thromboembolism and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Med Qual.* 2016; 31(1): 38-46.

109. Joosen MCW, van Beurden KM, Rebergen DS, Loo MAJM, Terluin B, van Weeghel J, van der Klink JJL, Brouwers EPM. Effectiveness of a tailored implementation strategy to improve adherence to a guideline on mental health problems in occupational health care. *BMC Health Serv Res.* 2019; 19(1): 281.

110. Lobach DF, Hammond WE. Computerized decision support based on a clinical practice guideline improves compliance with care standards. *Am J Med.* 1997; 102(1): 89–98.

111. Goud R, van Engen-Verheul M, de Keizer NF, Bal R, Hasman A, Hellemans IM, Peek N. The effect of computerized decision support on barriers to guideline implementation: a qualitative study in outpatient cardiac rehabilitation. *Int J Med Inform.* 2010; 79(6): 430–437.

112. Navarro-Juan M, Carbonell-Torregrosa MÁ, Palazón-Bru A, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. Nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet/anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *FAMPRJ.* 2016; 33(3): 290–295.

113. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace.* 2014; 16(3): 308-319.

114. Admassie E, Chalmers L, Bereznicki LR. Changes in oral anticoagulant prescribing for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017; 120(7): 1133–1138.