

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einflussfaktoren auf den Verlauf einer Terlipressin-Therapie bei gastrointestinaler,
portal-hypertensiv bedingter Blutung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Kateryna Shmanko
aus Uzhgorod, Ukraine

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|----|
| 1 | Einleitung und Ziel der Dissertation | 1 |
| 2 | Literaturdiskussion | 3 |
| 2.1 | Definition und Pathogenese der portalen Hypertension | 3 |
| 2.2 | Ätiologie der portalen Hypertension | 3 |
| 2.2.1 | Die Leberzirrhose als Hauptursache einer portalen Hypertension | 4 |
| 2.3 | Komplikationen der portalen Hypertension (PH) | 6 |
| 2.3.1 | Aszites | 6 |
| 2.3.2 | Hepatische Enzephalopathie (HE) | 7 |
| 2.3.3 | Hepatorenales Syndrom..... | 9 |
| 2.3.4 | Gastrointestinale Blutung | 11 |
| 2.3.4.1 | Variköse Blutung | 12 |
| 2.3.4.1.1 | Terlipressin in der Behandlung der portal-hypertensiven GI-Blutung | 13 |
| 2.3.4.2 | Nicht-variköse Blutung | 15 |
| 3 | Patienten und Methoden | 17 |
| 3.1 | Allgemein..... | 17 |
| 3.1.1 | Therapiebeurteilung | 21 |
| 3.1.2 | Überleben | 21 |
| 3.1.3 | Statistische Auswertung..... | 21 |
| 4 | Ergebnisse der deskriptiven Analyse..... | 22 |
| 4.1 | Patientenkollektiv in der Gesamtkohorte..... | 22 |
| 4.1.1 | Klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme | 22 |
| 4.1.2 | Laborchemische Parameter bei Aufnahme..... | 24 |
| 4.1.3 | Blutungszeichen bei Aufnahme | 26 |
| 4.1.4 | Behandlungscharakteristika bei Aufnahme..... | 27 |
| 4.2 | Patientenkohorte mit variköser Blutung..... | 30 |
| 4.2.1 | Klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme | 30 |
| 4.2.2 | Laborparameter bei Aufnahme..... | 32 |
| 4.2.3 | Blutungscharakteristika bei Aufnahme | 33 |
| 4.2.4 | Behandlung bei Aufnahme | 34 |
| 5 | Ergebnisse der explorativen Analyse | 35 |
| 5.1 | Univariate Analyse der Gesamtkohorte..... | 35 |
| 5.1.1 | Erfolgreiche Blutungskontrolle..... | 35 |
| 5.1.2 | Auftreten von Infektionen | 41 |
| 5.1.3 | Rezidivblutung innerhalb von drei Monaten..... | 44 |
| 5.2 | Multivariate Analyse der Gesamtkohorte | 45 |
| 5.3 | Überleben der Gesamtkohorte..... | 47 |
| 5.3.1 | 30-Tage-Überleben | 47 |
| 5.3.2 | 90-Tage-Überleben | 50 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5.3.3 | Gesamtüberleben..... | 53 |
| 5.3.4 | Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens..... | 56 |
| 5.3.5 | Transplantationsfreies Überleben..... | 57 |
| 5.4 | Komplikationen in der Gesamtkohorte | 60 |
| 5.4.1 | Todesursachen | 61 |
| 5.5 | Univariate Analyse der Subkohorte mit variköser Blutung..... | 64 |
| 5.6 | Überleben der Subkohorte mit variköser Blutung..... | 67 |
| 5.6.1 | 30-Tage-, 90-Tage- und Gesamtüberleben der Subkohorte | 67 |
| 5.6.2 | Transplantationsfreies Überleben..... | 71 |
| 5.7 | Komplikationen und Todesursachen in der Subkohorte mit variköser Blutung | 72 |
| 6 | Diskussion..... | 74 |
| 6.1 | Erfolgreiche Blutungskontrolle | 74 |
| 6.2 | Infektionen..... | 78 |
| 6.3 | Rezidivblutung..... | 80 |
| 6.4 | Überleben..... | 80 |
| 6.5 | Todesursachen in der Gesamtkohorte..... | 82 |
| 6.6 | Fehlerdiskussion..... | 83 |
| 7 | Zusammenfassung..... | 85 |
| 8 | Abkürzungsverzeichnis | 87 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis..... | 88 |
| 10 | Tabellenverzeichnis..... | 90 |
| 11 | Literaturverzeichnis | 91 |
| 12 | Tabellarischer Lebenslauf | 97 |

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die portale Hypertension ist die Hauptkonsequenz der Leberzirrhose und führende Ursache der häufigsten Komplikationen: Variköse Blutung, Aszites sowie hepatische Enzephalopathie (1). Sie ist durch eine dauerhafte Druckerhöhung im Pfortaderkreislauf gekennzeichnet (2). Die Entwicklung sowohl von Ösophagusvarizen als auch von Aszites setzt das Vorliegen eines Pfortaderdrucks ≥ 10 mmHg voraus (3). Dadurch kommt es zur vermehrten Durchblutung und Eröffnung von Kollateralen zwischen V. portae und V. cava (4). Die Hauptkomplikation der portalen Hypertension und der dadurch eröffneten Kollateralen ist die Entwicklung der Varizen, die bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu finden sind (5). Die Prävalenz der gastroösophagealen Varizen hängt stark vom Stadium der Leberzirrhose ab (6). Im dekompensierten Stadium einer Leberzirrhose liegt die Prävalenz von Varizen bei bis zu 80% (7). Eine gastroösophageale Varizenblutung ist eine gefürchtete und potenziell letale Komplikation und stellt einen medizinischen Notfall dar. Trotz Fortschritt in der medikamentösen, endoskopischen sowie interventionellen Behandlung ist eine Varizenblutung nach wie vor mit einer 6-Wochen-Mortalität von 10 – 20% assoziiert (8-10).

In den letzten 30 Jahren sind deutliche Fortschritte im Verständnis und Management von chronischen Lebererkrankungen erreicht worden; dennoch leiden rund 29 Millionen Menschen in der Europäischen Union an chronischen Leberfunktionsstörungen (11). Laut WHO sind 1,8% aller Todesfälle in Europa der Leberzirrhose und ihren Komplikationen zuzuschreiben (12). Die Prävalenz chronischer Lebererkrankungen steigt weiter unter anderem auf Grund der zunehmenden Häufigkeit der Adipositas und der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), die aktuell zu den wichtigsten Ursachen der Leberzirrhose gehört (13).

In Deutschland steigt seit Jahren kontinuierlich die Rate der stationären Aufnahmen von Patienten mit Lebererkrankungen an (14). Im Jahr 2016 waren ca. 62.000 stationäre Behandlungen wegen einer Lebererkrankung erforderlich, hiervon ca. 23.000 Fälle aufgrund einer Leberzirrhose (14). Die Leberzirrhose ist für eine signifikante Morbidität und damit verbunden hohe Kosten im Gesundheitswesen verantwortlich (15). Die Schwere der Erkrankung findet auch Ausdruck in einer langen mittleren Verweildauer im Krankenhaus, die bei durchschnittlich neun bis zehn Tagen liegt (14).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden viele neue Behandlungsmöglichkeiten entwickelt, um das Management der gastrointestinalen Blutung zu verbessern (16). Dazu gehören vor allem endoskopische Interventionen wie die Sklerotherapie und die Gummibandligatur, vasoaktive Medikamente wie Terlipressin und Octreotid sowie eine kurzfristige Antibiotikaphylaxe (16). Mehrere retrospektive und prospektive klinische Studien sowie entsprechende Meta-Analysen konnten zeigen, dass vasoaktive Medikamente geeignet sind,

um eine variköse Blutung zu stillen. Sie scheinen bei der Blutungskontrolle genauso effektiv zu sein wie endoskopische Interventionen (17). Nichtsdestoweniger ist die gastrointestinale Blutung nach wie vor mit einer hohen Mortalität assoziiert, was die Notwendigkeit weiterer Studien unterstreicht.

Ziel der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie war es, den Effekt von Einflussfaktoren auf den Verlauf einer Terlipressin-Therapie bei portal-hypertensiv bedingter gastrointestinaler Blutung zu beschreiben. Darüber hinaus sollten verschiedene klinische sowie laborchemische Parameter als Prädiktoren für eine erfolgreiche Blutungskontrolle und ein besseres Überleben identifiziert werden.

Dafür wurden über einen Zeitraum von 53 Monaten (April 2013 – August 2017) alle Patienten der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz mit gastrointestinaler Blutung auf der Grundlage einer portalen Hypertension, die mit Terlipressin behandelt wurden, erfasst.

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition und Pathogenese der portalen Hypertension

Die portale Hypertension (PH) ist charakterisiert durch eine Steigerung des portal-venösen Drucks und Ausbildung von portosystemischen Kollateralen, die das Blut in den systemischen Kreislauf umleiten (18). Experimentelle Studien zeigten, dass die Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Pfortaderkreislauf den initialen Faktor in der Pathophysiologie der PH darstellt (17). Diese Widerstandserhöhung im portalen Blutfluss kann in der Pfortader selbst, in der Leber oder in einem gestörten hepatovenösen Abfluss ihre Ursache haben (19). Lange Zeit war dies die führende Hypothese der Entstehung der PH (20). Heutzutage ist es jedoch bekannt, dass die Entstehung des Pfortaderhochdrucks durch weitere Faktoren wesentlich beeinflusst wird.

Ein wichtiger Faktor in der Entwicklung der PH ist der erhöhte Blutfluss innerhalb des portal-venösen Systems (21). Ursächlich dafür ist eine arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, verursacht durch exzessive Freisetzung von endogenen Vasodilatoren (20). Dazu gehören vor allem Stickstoffmonoxid (NO), Prostacyclin (PGI₂) und Kohlenstoffmonoxid (CO) (5, 20). Das führt dazu, dass kollaterale Venen dilatieren und einen portal-systemischen Shunt bilden, der große Blutmengen aus der Pfortader in zentrale systemische Venen umleitet (21). Die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt zu einer relativen Hypovolämie und Freisetzung von Hormonen, die eine Vasokonstriktion und Natriumrückresorption stimulieren (22). Diese beiden Pathomechanismen begründen die Rationale des Einsatzes von Vasokonstriktoren bei Patienten mit PH (20, 23).

Es gibt mehrere invasive und nicht-invasive Methoden, um die PH zu diagnostizieren (24). Am zuverlässigsten lässt sich der Druck in der Pfortader durch Berechnung eines Gradienten zwischen freiem und hepatischem Wedge-Druck bestimmen (18). Bei gesunden Menschen liegt dieser hepatovenöse Druckgradient (HVPG) zwischen 1 und 5 mmHg (9, 18, 25). Bei einem HVPG von 10 mmHg und mehr spricht man von einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (CSPH) (25). Diese Druckerhöhung ist die Voraussetzung für die Entstehung der Ösophagusvarizen (3, 26). Druckwerte zwischen 6 und 9 mmHg werden als milde (6) oder prä-klinische PH bezeichnet (25). Darüber hinaus ist der HVPG über 12 mmHg einer der zuverlässigsten Prädiktoren für das Auftreten einer varikösen Blutung (27).

2.2 Ätiologie der portalen Hypertension

Die PH ist charakterisiert durch eine Druckerhöhung im Pfortaderkreislauf und kann eine Komplikation sowohl der Leberzirrhose als auch von nicht-zirrhosen Erkrankungen sein (28). Die häufigste Ursache der PH in den westlichen Ländern ist die Leberzirrhose (29). Eine nicht-zirrhose PH kommt weltweit vor, allerdings ist sie deutlich häufiger in den Entwicklungsländern (28). In diesen Ländern ist unter anderem eine Schistosomiasis eine der

häufigsten Ursachen einer PH (25). Zusammen machen jedoch alle nicht-zirrhatischen Ursachen nur 10% der Fälle einer PH aus (9).

Eine PH kann durch eine Vielzahl von Störungen des Blutflusses im portal-venösen System verursacht werden (25). Die Ursachen der portalen Hypertension können anhand anatomischer Lokalisation des Blutflusshindernisses folgendermaßen klassifiziert werden: prähepatisch (Erkrankungen der Milzvene, Mesenterialvene und Pfortader), intrahepatisch (Erkrankungen der Leber) sowie posthepatisch (Erkrankungen, die den venösen Blutfluss aus der Leber verhindern) (25). Tabelle 1 zeigt einen Überblick über Erkrankungen, die zu einer PH führen können.

Tabelle 1: Klassifikation der Ursachen der portalen Hypertension (PH) modifiziert nach (30)

| Klassifikation der portalen Hypertension (PH) | |
|--|---|
| Prähepatisch | |
| • | Pfortaderthrombose |
| • | Milzvenenthrombose |
| • | Massive Splenomegalie |
| Intrahepatisch | |
| Präsinusoidal | |
| • | Schistosomiasis |
| • | Kongenitale Leberfibrose |
| • | Primär biliäre Cholangitis |
| Sinusoidal | |
| • | Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie |
| • | Alkoholische Hepatitis |
| Postsinusoidal | |
| • | Hepatische sinusoidale Obstruktion |
| Posthepatisch | |
| • | Budd-Chiari-Syndrom |
| • | V.-cava-inferior-Obstruktion |
| • | Restriktive Kardiomyopathie |
| • | Konstriktive Perikarditis |
| • | Schwere Herzinsuffizienz |

Die Prognose der PH auf dem Boden einer nicht-zirrhatischen Erkrankung ist deutlich besser als auf dem Boden einer Leberzirrhose (28). Es lässt sich eine Korrelation zwischen anatomischer Ursache der PH und deren Komplikationen beobachten (9). Während bei einer präsinusoidalen PH Aszites und hepatische Enzephalopathie (HE) eher selten vorkommen, ist Aszites eine häufige Komplikation der sinusoidalen oder postsinusoidalen PH (9).

2.2.1 Die Leberzirrhose als Hauptursache einer portalen Hypertension

Die PH ist eine sehr häufige Komplikation der Leberzirrhose und ist die Voraussetzung für die Entwicklung ihrer schweren Komplikationen: Aszites, gastroösophageale Varizen mit gastrointestinaler Blutung, hepatorenales Syndrom (HRS) sowie hepatische Enzephalopathie

(HE) (17). Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedener chronischer Erkrankungen der Leber. Eine chronische Schädigung der Leber durch unterschiedliche Noxen, wie virale Infektionen oder Alkohol, führt zur Entstehung einer Fibrose, einer kritischen Vorstufe der Zirrhose (31). Fortgesetzter, schädigender Einfluss der Noxen auf die Leberzellen kann die Progression der Fibrose zur Leberzirrhose deutlich beschleunigen (32).

Schädlicher Alkoholkonsum, chronische Hepatitis B (HBV) und C (HCV) sind weltweit die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose (33). In westlichen Ländern sind die alkoholische Leberkrankheit, Hepatitis C und die nicht-alkoholische Fettleber(hepatitis) (NAFLD bzw. NASH) die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose, wobei sie nicht selten gleichzeitig vorkommen, z.B. im Sinne einer HCV Infektion mit gleichzeitig bestehender alkoholischer Leberschädigung (34). In Asien und der Subsahara-Afrika ist HBV die führende Ursache (35). Einen Überblick über die Ätiologie der Leberzirrhose gibt die Tabelle 2.

Tabelle 2: Ursachen einer Leberzirrhose modifiziert nach (28)

| Ursachen einer Leberzirrhose |
|---|
| Alkoholabusus |
| Chronische Virushepatitis |
| Hepatitis B (und D) |
| Hepatitis C |
| Autoimmunhepatitis (AIH) |
| Nicht-alkoholische Steatohepatitis |
| Biliäre Leberzirrhose |
| Primäre biliäre Cholangitis (PBC) |
| Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) |
| Autoimmuncholangiopathie |
| Kardiale Leberzirrhose |
| Hereditäre Stoffwechselerkrankungen |
| Hämochromatose |
| Morbus Wilson |
| α_1 -Antitrypsin-Mangel |
| Zystische Fibrose bzw. Mukoviszidose |
| Tropische Infektionen: Schistosomiasis |
| Toxisch: z.B Vinylchlorid, Methotrexat |
| Kryptogene Leberzirrhose |

Die Leberzirrhose ist durch ein langes kompensiertes Stadium gekennzeichnet (36). In diesem Stadium ist der Patient zumeist asymptomatisch (1). Ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt das mediane Überleben der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ca. zwölf Jahre (36). Der Übergang in eine dekompenzierte Leberzirrhose ist durch das Auftreten einer oder mehrerer der folgenden Komplikationen charakterisiert: Aszites, gastrointestinale Blutung, hepatische Enzephalopathie (HE) und Ikterus (37). In diesem Stadium beträgt die mediane Überlebenszeit nur noch ca. zwei Jahre (1). Daraus lässt sich schließen, dass die Dekompensation der wichtigste Prädiktor für die Leberzirrhose-assoziierte Mortalität ist (38). Die häufigste Erstmanifestation der Dekompensation ist der Aszites (33%), danach folgt die variköse Blutung (10%) (22). Die HE und der Ikterus treten selten als erste Manifestationen der Dekompensation auf (22).

Jede Erhöhung des HVPG um 1 mmHg ist mit einer Zunahme des Risikos der Dekompensation um 11% assoziiert (39). Obwohl der Wert des HVPG der wichtigste Prädiktor für die Dekompensation und ein HVPG > 10 mmHg ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei kompensierter Zirrhose ist, wird er wegen seiner Invasivität nicht routinemäßig bestimmt (38).

2.3 Komplikationen der portalen Hypertension (PH)

Die Komplikationen der PH sind die Hauptursache der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (40). Dazu gehören: Entwicklung der Varizen und gastrointestinale Blutungen, portal-hypertensive Gastropathie, Aszites, HE, HRS und hepatopulmonales Syndrom, portopulmonale Hypertension, kardiale Dysfunktion, spontan bakterielle Peritonitis (SBP) und andere Infektionen (41). Dabei sind Blutung aus Ösophagusvarizen, Aszites, HRS und die HE die schwerwiegendsten und potenziell letal verlaufenden Komplikationen (42). Die Komplikationen der PH sind zudem die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation bei Patienten mit einer Leberzirrhose (43). Diesen Komplikationen liegen die zwei o.g. pathophysiologischen Mechanismen zugrunde: Bildung der portosystemischen Shunts und hyperdynamische Zirkulation (44).

2.3.1 Aszites

Unter Aszites versteht man eine pathologische Flüssigkeitsansammlung in der Peritonealhöhle (45). Der Aszites ist das häufigste Dekompensationsereignis und tritt doppelt so häufig wie eine variköse Blutung auf (46). Das Auftreten vom Aszites ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität, kürzerem Überleben (24), erhöhtem Infektionsrisiko sowie Nierenversagen assoziiert (47). Für die Entstehung des Aszites ist eine PH mit einem HVPG über 10 – 12 mmHg notwendig (18). Systemische arterielle Vasodilatation, Natrium- und Wasserretention sowie sinusoidale PH sind die wichtigen pathophysiologischen Prozesse, die zur Aszitesbildung beitragen (29). Bei Patienten mit Aszites sollte eine diagnostische

Parazentese durchgeführt werden, insbesondere um eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) und ggf. differenzialdiagnostisch andere Ursachen vom Aszites auszuschließen (48). Eine SBP ist eine schwerwiegende Infektionserkrankung und bei 8 – 27% der hospitalisierten Patienten mit Aszites zu finden (49). Während bei ca. 50% der Patienten eine SBP einen asymptomatischen Verlauf hat, können bei der anderen Hälfte folgende Symptome auftreten: Bauchschmerzen und Druckempfindlichkeit, Erbrechen, Diarrhö sowie ein Ileus (50). Zur Entwicklung der SBP kommt es, wenn Bakterien aus dem Darm durch Translokation (ungleich einer Perforation) in den Aszites gelangen (25). Diese Diagnose wird gestellt, wenn die Zahl der segmentkernigen Granulozyten im Aszitespunktat den Grenzwert von 250 Zellen/ μ l überschreitet (51). Eine SBP ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden; so betrug in einer Studie die 30-Tage-Mortalität 26,1% und die 90-Tage-Mortalität 50,7% trotz erfolgter antibiotischer Therapie (52). Darüber hinaus kann eine SBP die Entwicklung variköser Blutung und eines HRS begünstigen (53).

Persistiert der Aszites trotz einer natriumarmen Diät, Trinkmengenrestriktion und Diuretikatherapie, wird von einem refraktären Aszites gesprochen (47). Bei Patienten mit refraktärem Aszites beträgt das mediane Überleben nur noch 6 Monate (50). Das Vorliegen des Aszites hat somit eine hohe prognostische Relevanz. So sinkt das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit variköser Blutung von 80% auf 20%, wenn zusätzlich Aszites als ein weiteres Dekompensationsmerkmal auftritt (22). Aber auch Aszites als einzige Komplikation ist mit einer schlechten Prognose verbunden; so liegt die 2-Jahres- bzw. 5-Jahres-Mortalität von Patienten mit einem Aszites bei 38% bzw. 78% (54).

2.3.2 Hepatische Enzephalopathie (HE)

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist ein komplexes neuropsychiatrisches Syndrom, das bei einem akuten oder chronischen Leberversagen sowie bei Patienten mit porto-systemischen Shunts auftreten kann (55). Sie entwickelt sich bei etwa 50% der Patienten mit der Leberzirrhose (56) und ist eine der häufigsten Indikationen für die Aufnahme auf eine Intensivstation (55). Die neuropsychiatrische Beeinträchtigung, verursacht durch eine HE, variiert von dezenter, milder Alteration der Kognition und Bewusstseinslage bis hin zu einem Koma sowie schwerer Neurodegeneration (57).

Nach ihrer Ätiologie kann die HE in drei Typen unterteilt werden (58):

- Typ A, verursacht durch ein akutes Leberversagen
- Typ B als Folge der porto-systemischen Kollateralen ohne intrinsische hepatozelluläre Erkrankung
- Typ C auf dem Boden einer Leberzirrhose und portalen Hypertension

Die klinische Manifestation der Typen B und C ist ähnlich, wohingegen insbesondere eine HE vom Typ A mit einem erhöhten intrakraniellen Druck und Risiko der zerebralen Einklemmung verbunden ist (59). Einer der wichtigsten Pathomechanismen in der Entwicklung einer HE ist die Hyperammonämie (55). Bei einer Leberzirrhose resultiert die Hyperammonämie aus dem erhöhten Anfall von Ammoniak aus dem gastrointestinalen Trakt und seiner reduzierten hepatischen Metabolisierung als Folge der Leberinsuffizienz sowie der bestehenden intrahepatischen porto-systemischen Shunts (29). Wenn eine HE ohne Aszites oder variköse Blutung auftritt, ist dies häufig auf große Kollateralen zurückzuführen und weniger einer eingeschränkten Leberfunktion geschuldet (22). Folgende Faktoren können die Entwicklung einer HE beschleunigen: gastrointestinale Blutung, Elektrolytentgleisung, Infektionen und Medikamente wie Diuretika und Sedativa (60). Darüber hinaus begünstigen die Veränderungen des zerebralen Blutflusses und die vaskuläre Dysregulation, die mit einer PH assoziiert sind, das Auftreten einer HE (25). Des Weiteren ist die HE eine häufige Komplikation bei Patienten, die einen transjugulären intrahepatischen porto-systemischen Stent-Shunt (TIPSS) erhalten haben (24), hier tritt bei bis zu 20% der Patienten postinterventionell eine HE auf, wobei Weiterentwicklungen des TIPSS-Verfahrens diese Häufigkeit deutlich zu reduzieren scheinen (61).

Nach ihren klinischen Manifestationen kann die HE in fünf Schweregrade nach den West Haven-Kriterien (Grad 0 – Grad 4) unterteilt werden (59). Tabelle 3 gibt einen Überblick über Schweregrade der HE mit der dazugehörigen klinischen Symptomatik.

Tabelle 3: Schweregrade der hepatischen Enzephalopathie HE nach den West Haven-Kriterien modifiziert nach (59)

| Schweregrad | | Neuropsychiatrische Symptome |
|---------------------|---------------|---|
| Grad 0 = MHE | | keine Symptome; Störungen sind nur mit psychometrischen Tests zu erfassen |
| Grad 1 | Covert | <ul style="list-style-type: none"> • Geringfügige Bewusstseinsstörung • Eu- oder Dysphorie • Veränderter Schlafrhythmus • Reduzierte Aufmerksamkeit |
| Grad 2 | Overt | <ul style="list-style-type: none"> • Lethargie oder Apathie • Leichte Persönlichkeitsstörung • Zeitliche Desorientiertheit |
| Grad 3 | | <ul style="list-style-type: none"> • Somnolenz • Verwirrtheit • Ausgeprägte Desorientiertheit |
| Grad 4 | | Koma |

Unter einer minimalen hepatischen Enzephalopathie (MHE) versteht man eine milde Form der HE, die keine sichtbaren klinischen Symptome aufweist und nur mit Hilfe spezieller psychometrischer Tests zu erfassen ist (58). Da die Feststellung und Unterscheidung zwischen einer MHE und HE Grad 1 sehr schwierig ist, wird die HE aus praktischen Gründen nach ihrer klinischen Ausprägung häufig in eine subklinische (covert = MHE + HE Grad 1) und eine overte HE unterteilt (55). Die klinisch apparente Form der HE fasst die Schweregrade 2 bis 4 zusammen (57). Sie kann im Gegensatz zu einer MHE mit den klinischen Tests direkt am Patientenbett festgestellt werden (57). Das Auftreten einer overten HE ist vor allem bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose charakteristisch (62). Sie geht mit einer 5-Jahres-Mortalität von ca. 85% einher (63). Bei der Erstdiagnose der Leberzirrhose haben etwa 10 – 14% der Patienten eine overte HE (64).

2.3.3 Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine funktionelle Nierenerkrankung, die bei Patienten mit Leberzirrhose, fulminantem Leberversagen und portaler Hypertension auftritt und durch eine gestörte Nierenfunktion, eine stark veränderte arterielle Blutzirkulation sowie eine Dysregulation der endogenen vasoaktiven Systeme charakterisiert ist (65). Sie kommt durch starke Vasokonstriktion der renalen Gefäße als Folge einer Hyperaktivierung verschiedener vasokonstriktorischer Systeme zustande (66). Als Folge dieser erhöhten Aktivität der Vasokonstriktion ist die renale Perfusion und GFR stark vermindert, allerdings bleibt dabei die tubuläre Funktion erhalten (67). Beim HRS handelt es sich um eine potentiell reversible Form des Nierenversagens, bei der die Nierenhistologie unauffällig ist (68). Das HRS tritt üblicherweise bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und portaler Hypertension sowie nach rezidivierenden Aszitesepisoden auf (67). Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ein HRS entwickeln, liegt im ersten Jahr der Erkrankung bei ca. 18% und innerhalb von fünf Jahren bei etwa 40% (50).

Das Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen bei der Entwicklung des HRS hat sich zwar in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich verbessert (69), dennoch ist die Pathogenese noch nicht vollständig verstanden (67). Folgende vier Faktoren spielen nach heutigem Wissensstand die entscheidende Rolle in der Pathogenese des HRS (50):

- Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, die zur Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens und Blutdrucksenkung führt
- Aktivierung des Sympathikus und RAAS, die zur Vasokonstriktion der renalen Gefäße und Veränderung der renalen Autoregulation führt
- Verschlechterung der Pumpleistung des Herzens als Folge einer zirrhotischen Kardiomyopathie

- Erhöhte Synthese vasoaktiver Mediatoren wie Cysteinylleukotrien, Thromboxan A₂, F₂-Isoprostan und Endothelin-1, die die renale Durchblutung und glomeruläre Hämodynamik beeinflussen.

Das HRS ist eine Ausschlussdiagnose, die Verdachtsdiagnose wird klinisch vor allem bei einer Erhöhung des Serum-Kreatinins bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ohne anderweitige bekannte Ursache einer Nierenschädigung gestellt (70). Die korrekte Unterscheidung zwischen einem HRS und einem akuten Nierenversagen anderer Ursache ist von enormer Bedeutung, da die Therapie mit Vasokonstriktoren nur beim HRS wirksam ist, wohingegen sie das akute Nierenversagen anderer Genese sogar verschlechtern kann (66). Die klinischen und laborchemischen Kriterien für die Diagnosestellung eines HRS wurden 1994 durch den International Ascites Club festgelegt und 2007 überarbeitet (48). Tabelle 4 fasst die neuen Diagnosekriterien zusammen.

Tabelle 4: Diagnosekriterien des HRS modifiziert nach (68)

| Diagnosekriterien des HRS |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Leberzirrhose mit Aszites • Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl (>133 µmol) • Keine Besserung des Serum-Kreatinins auf Werte <1,5 mg/dl nach zweitägigem Absetzen der Diuretika und Volumenexpansion mit Albumin (1g/kg bis max. 100g/Tag) • Ausschluss eines Schockgeschehens • Keine Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten • Ausschluss einer Nierenparenchymerkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie < 500 mg/Tag • Keine Mikrohämaturie < 50 Erythrozyten/HPF • Unauffällige Nierensonographie |

Das HRS wird in zwei Typen unterteilt (69). Der Typ 2 entsteht auf dem Boden einer fortgeschrittenen hämodynamischen Dysfunktion und ist durch eine progressive Abnahme der Nierenfunktion über mehrere Wochen sowie typischerweise chronischen/refraktären Aszites charakterisiert. Der Typ 1 ist dagegen durch eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion gekennzeichnet, die üblicherweise nach einem begünstigenden Ereignis, wie z.B. einer Sepsis oder einer gastrointestinalen Blutung auftritt (50).

Während die nationale Leitlinie „Komplikationen der Leberzirrhose“ das hepatorenale Syndrom weiterhin in zwei Typen unterteilt (71), empfiehlt die europäische Leitlinie auf Grund

der neuen Erkenntnisse die Klassifizierung des hepatorenen Syndroms in HRS-AKI (ehemaliger Typ 1) und Non-AKI-HRS (ehemaliger Typ 2) (72). Nach neuer Definition ist das HRS Typ 1 eine Form des akuten Nierenversagens und wird nach den Diagnosekriterien eines AKI beurteilt. Der Typ 2 entspricht dem HRS im Kontext einer chronischen Nierenerkrankung oder einer Nierendysfunktion, die weniger als 90 Tage andauert und die Diagnosekriterien eines AKI nicht trifft (73).

Nach Diagnosestellung soll die Therapie so schnell wie möglich eingeleitet werden, um einer Progression des Nierenversagens vorzubeugen (48). In Europa ist die Behandlung mit intravenöser Gabe von Terlipressin und Albumininfusion die Therapie der Wahl (69). Allerdings ist das Langzeitüberleben trotz der frühzeitig eingeleiteten Therapie ohne Lebertransplantation (LTx) schlecht (69). Eine LTx ist die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit des HRS und aus diesem Grund sollten die Patienten zeitnah für eine solche evaluiert werden (74). Die schlechteste Prognose haben Patienten mit einem hohen MELD (Model of End-Stage Liver Disease)-Score und HRS Typ 1 (48).

2.3.4 Gastrointestinale Blutung

Eine gastrointestinale Blutung (GI-Blutung) ist die führende Todesursache bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung; diese wird am häufigsten durch eine Varizenblutung verursacht (2, 75). Die akute gastrointestinale Blutung bei Patienten mit Leberzirrhose kann in eine variköse und nicht-variköse Blutung unterteilt werden und geht mit einer hohen Morbidität sowie Mortalität einher (76). Sie ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer SBP, Aspirationspneumonie, Lungenfunktionsstörung, HE, Nierenversagen und Verschlechterung der Leberfunktion verbunden (77, 78). Obwohl die Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung bei beiden Blutungstypen ähnlich zu sein scheint (76), ist die Reblutungsrate bei Patienten mit einer varikösen Blutung deutlich häufiger (79, 80).

Bei Verdacht auf eine GI-Blutung ist es sehr schwierig, präendoskopisch zwischen einer varikösen und nicht-varikösen Blutungsursache zu unterscheiden (71). Beide Blutungstypen haben klinisch dieselben Blutungsmanifestationen; diese sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Mögliche Blutungsmanifestationen bei einer GI-Blutung modifiziert nach (76)

| Mögliche Blutungsmanifestationen |
|----------------------------------|
| Hämatemesis |
| Erbrechen von Kaffeesatz |
| Meläna |

| |
|-----------------------------------|
| Hämatochezie |
| Perianaler Abgang von Blutkoageln |
| Hb-Abfall |

Eine frühzeitige Unterscheidung zwischen einer varikösen und nicht-varikösen Blutung könnte eine schnelle Einleitung einer Ätiologie-gerechten Therapie ermöglichen und somit die Reblutungsrate und Mortalität reduzieren (76).

Die wichtigsten blutungsrelevanten Endpunkte werden gemäß der aktuellen Baveno-VI-Konsensuskonferenz folgendermaßen definiert (8):

- Die 6-Wochen-Mortalität ist der primäre Endpunkt
- Therapieversagen wird als die erneute Blutung innerhalb von fünf Tagen definiert
- Zusätzliche Endpunkte: Bedarf einer Salvage-Therapie (Tamponaden, zusätzliche endoskopische Therapie, TIPSS, chirurgische Intervention), Bluttransfusion, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung.

2.3.4.1 Variköse Blutung

Die akute variköse Blutung ist ein medizinischer Notfall (9). Bei Erstdiagnose sind bei etwa 30 – 40% der Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose und 60% der Patienten mit Aszites Ösophagusvarizen zu finden (81). Die meisten Patienten bluten aus Varizen im Ösophagus und Magen, aber auch Blutungen aus ektope Varizen oder portal-hypertensiver Gastropathie sind möglich (81). Bei PH können sich ektope Varizen im gesamten gastrointestinalen Trakt entwickeln (82). Ein erhöhter HVPG spielt die entscheidende Rolle sowohl in der Entwicklung der Varizen als auch in deren Progression (83).

Die Patienten mit einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (CSPH), die bei Erstdiagnose keine Varizen aufweisen, haben ein deutlich höheres Risiko diese in der Zukunft zu entwickeln (9). Darüber hinaus sind das Dekompensationsrisiko und die Mortalität erhöht (9).

Eine akute variköse Blutung ist bei Patienten mit einer nicht-zirrhatischen PH mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden als bei Patienten mit einer Leberzirrhose (2). Eine akute Varizenblutung tritt am häufigsten bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose im Stadium Child B/C und damit assoziierter Koagulopathie auf, was die Blutungskontrolle erschwert (24).

Die Mortalität nach einer varikösen Blutung ist in den letzten Jahren dank einer multimodalen Therapie aus antibiotischer Prophylaxe, Bandligatur und vasoaktiven

Medikamenten gesunken (2, 9, 24, 80, 84). Trotzdem liegt die Mortalitätsrate immer noch zwischen 10% und 20% (8, 9).

Mehr als 70% der GI-Blutungen bei Patienten mit einer Leberzirrhose sind durch variköse Blutung bedingt (80). Aus diesem Grund soll jede vermutete akute GI-Blutung bei Patienten mit einer Leberzirrhose als eine potenziell variköse Blutung behandelt werden, bis eine definitive Diagnose gestellt wird (81).

Die Behandlung einer vermuteten GI-Blutung ist multimodal und besteht aus hämodynamischer Stabilisierung, präendoskopischer Gabe von vasoaktiven Medikamenten und Antibiotika sowie zeitnaher Endoskopie zur Suche und interventionellen Therapie der Blutungsquelle (85). Deren Ziel ist eine schnelle Blutungskontrolle sowie die Verhinderung einer Reblutung, einer Verschlechterung der Leberfunktion sowie anderer Blutungskomplikationen, insbesondere von Infektionen, akutem Nierenversagen und einer HE (78).

Bei Patienten mit einem hohen Risiko einer erfolglosen Blutungskontrolle (Child-Pugh B mit aktiver Blutung, Child-Pugh C <14 Punkte) sollte eine frühzeitige TIPS-Anlage nach pharmakologischer und endoskopischer Therapie erwogen werden (8).

Bei Verdacht auf eine variköse Blutungsursache ist die präendoskopische intravenöse Gabe eines vasoaktiven Medikaments, wie Terlipressin, Octreotid oder Somatostatin, indiziert (6, 8, 71, 72, 78). Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Blutungskontrolle durch Senkung des portalen Blutdrucks und Blutflusses (86). Eine prospektive randomisierte multizentrische Studie in Korea hat alle drei vasoaktiven Medikamente als adjuvante Therapie zu endoskopischen Interventionen verglichen (87). Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Blutungskontrolle, Reblutung und 5-Tage-Mortalität festgestellt werden. Aus diesem Grund werden alle drei Medikamente in adjuvanter Behandlung einer akuten GI-Blutung als gleichwertig von nationalen und internationalen Leitlinien angesehen (6, 71, 72).

2.3.4.1.1 Terlipressin in der Behandlung der portal-hypertensiven GI-Blutung

Während in den Vereinigten Staaten Octreotid als einzige vasoaktive Substanz verfügbar ist (6), wird in Deutschland am häufigsten Terlipressin als intravenöse Bolusgabe periinterventionell in der Behandlung einer akuten portal-hypertensiv bedingten GI-Blutung eingesetzt (71).

Terlipressin ist ein langwirkendes synthetisches Vasopressin-Analogon und ein potenter Vasokonstriktor im Splanchnikusgebiet mit zusätzlichen Wirkungen, wie einer Erhöhung des arteriellen Blutdruckes und Gefäßwiderstandes sowie Senkung des Herzzeitvolumens (78). Seine großen Vorteile gegenüber Vasopressin bestehen in seiner

langen Halbwertszeit (3 – 4 Stunden vs. wenige Minuten), was eine intravenöse Bolusinjektion und besserer Verträglichkeit ermöglicht (88).

Die Wirksamkeit von Terlipressin in diesem Setting konnte in mehreren Studien gezeigt werden. So wurde in einer Metaanalyse die Effektivität von Terlipressin im Vergleich zu Placebo untersucht (89). Es zeigte sich in der Terlipressin-Gruppe eine signifikant bessere Blutungskontrolle innerhalb von 48 Stunden nach der Terlipressin-Gabe, aber kein Unterschied in der Reblutungsrate. Darüber hinaus wurde die alleinige Terlipressin-Therapie gegenüber der Kombinationstherapie aus Terlipressin und endoskopischer Bandligatur verglichen. Die Kombinationstherapie war mit einer signifikant besseren 5-Tage-Blutungskontrolle assoziiert. Dies hat zu den entsprechenden Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien zur adjuvanten Anwendung von vasoaktiven Substanzen bei endoskopischen Interventionen geführt (6, 71, 72).

Eine Cochrane-Metaanalyse, in der unter anderem sieben Studien mit der Fragestellung Terlipressin vs. Placebo bei einer GI-Blutung verglichen wurden, konnte zeigen, dass Terlipressin zu einer deutlichen Mortalitätsreduktion im Vergleich zu Placebo führt (90). Des Weiteren könnte Terlipressin das Mittel der Wahl zur Behandlung einer akuten portalhypertensiv bedingten GI-Blutung darstellen, da es als einziges vasoaktives Medikament in der Metaanalyse zur Senkung der Mortalität führte.

Die internationalen Leitlinien empfehlen die intravenöse Gabe von Terlipressin in einer Dosierung von 2 mg alle 4 Stunden für die ersten 48 Stunden, danach 1 mg alle 4 Stunden für insgesamt fünf Tage (6, 72). Die nationale Leitlinie empfiehlt die Startdosis von 2 mg Terlipressin als Bolus und nachfolgend 1 mg alle 6 Stunden für insgesamt fünf Tage (71).

Einige Studien zeigen, dass auch eine kürzere Therapiedauer mit vasoaktiven Medikamenten nach einer erfolgreichen endoskopischen Blutungsstillung möglich ist (91). So wurde in einer prospektiven Studie die adjuvante Terlipressin-Applikation von 24 Stunden vs. 72 Stunden nach erfolgreicher Blutungsstillung mittels endoskopischer Bandligatur verglichen (92). Es gab keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der 30-Tage-Mortalität und 30-Tage-Reblutung. In einer anderen Studie wurden noch kürzere Terlipressin-Applikationsdauern nach erfolgreicher Blutungskontrolle mit Bandligatur verglichen (93). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer 12-stündigen vs. 72-stündigen Terlipressin-Applikationsdauer bezüglich der 5-Tage-Reblutungsrate beobachtet werden.

Bei Patienten unter einer Terlipressin-Therapie sollte die Natrium-Konzentration im Serum regelmäßig beobachtet werden, weil das Risiko der Entwicklung einer Hyponatriämie besteht (8). Diese wird durch eine erhöhte V2-Rezeptor-vermittelte elektrolytfreie Wasserresorption bedingt (94). In einer multizentrischen Studie wurden Terlipressin, Octreotid

und Somatostatin unter anderem bezüglich des Auftretens von unerwünschten Wirkungen verglichen (87). Zwar zeigte sich bei allen Medikamenten eine ähnliche Nebenwirkungsrate, eine Hyponatriämie konnte aber signifikant häufiger in der Terlipressin-Gruppe beobachtet werden. Auch andere Studien zeigten, dass die Hyponatriämie eine häufige unerwünschte Wirkung von Terlipressin darstellt (94-96).

2.3.4.2 Nicht-variköse Blutung

Die Datenlage in der Literatur zu einer akuten nicht-varikösen oberen und insbesondere unteren GI-Blutung bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist limitiert (77). Die häufigste Ursache einer nicht-varikösen gastrointestinalen Blutung ist die peptische Ulkuskrankheit, gefolgt von erosiver Gastritis oder Ösophagitis und Mallory-Weiss-Läsionen (97). Seltener sind Neoplasien, vaskuläre Ektasien, das Dieulafoy-Ulcus, Läsionen im Gallen- oder Pankreasgang sowie aortoenterische Fisteln als Ursachen für eine gastrointestinale Blutung zu finden (98).

Trotz der jüngsten Fortschritte in der endoskopischen und medikamentösen Therapie ist auch die nicht-variköse gastrointestinale Blutung nach wie vor mit einer relevanten Morbidität und Mortalität verbunden (99). Aus diesem Grund ist ein strukturierter Ablauf der Maßnahmen, wie hämodynamische Stabilisierung, präendoskopische Risikostratifizierung, medikamentöse und endoskopische Intervention sowie postinterventionelle Behandlung von ausschlaggebender Bedeutung (100).

Die Suche nach geeigneten Scoring-Systemen, um die Prognose der Patienten mit einer nicht-varikösen Blutung abzuschätzen, war ein wichtiges Forschungsthema im Bereich der gastrointestinalen Blutung in den letzten Jahren (101). Zur Risikostratifizierung werden am häufigsten folgende zwei Scoring-Systeme benutzt: der Glasgow-Blatchford-Score und der Rockall-Score (102). Während der Score nach Rockall die präendoskopischen und endoskopischen Befunde zur Einschätzung der Reblutungs- und Todeswahrscheinlichkeit erfordert, beruht die Risikostratifizierung nach Glasgow-Blatchford lediglich auf präendoskopischen Parametern und schätzt den Interventionsbedarf, das Reblutungsrisiko und die Mortalität ab (100).

Für beide Scoring-Systeme bestehen allerdings Limitationen für einen routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag: Der Glasgow-Blatchford-Score ist wegen seiner Komplexität schwer zu berechnen und der Rockall-Score basiert auf endoskopischen Befunden, die in der Notfallsituation erst erhoben werden müssen (102). So konnte eine multizentrische Beobachtungsstudie zeigen, dass die beiden Scoring-Systeme im klinischen Alltag nur selten (Rockall-Score bei 17,4% vs. Glasgow-Blatchford-Score bei 9,6% der Patienten) angewandt werden (99).

Die Hämoglobinkonzentration ist als alleiniger initialer Indikator für die Schwere der gastrointestinalen Blutung ungeeignet, weil diese dank der kompensatorischen Mechanismen nicht sofort, sondern erst nach einigen Stunden deutlich abfällt (98).

Mehrere Studien zeigten, dass der Glasgow-Blatchford-Score eine genauere Vorhersagewahrscheinlichkeit bezüglich des Interventionsbedarfs und der Mortalität bei einer gastrointestinalen Blutung als der Rockall-Score hat (103-105).

Tabelle 6: Glasgow-Blatchford Score modifiziert nach (95)

| Kriterium | Ausprägung | Punkte |
|----------------------------|------------------------------|--------|
| Hämoglobin – g/dl | >13,0 (m); >12,0 (w) | 0 |
| | 12,0-13,0 (m); 10,0-12,0 (w) | 1 |
| | 10,0-12,0 (m) | 3 |
| | <10,0 (m/w) | 6 |
| Harnstoff – mg/dl | <18,2 | 0 |
| | 18,2-22,4 | 2 |
| | 22,4-28,0 | 3 |
| | 28,0-70,0 | 4 |
| | >70,0 | 6 |
| Systolischer RR – mmHg | >110 | 0 |
| | 100-109 | 1 |
| | 90-99 | 2 |
| | <90 | 3 |
| Herzfrequenz – Schläge/min | <100 | 0 |
| | >101 | 1 |
| Sonstige Kriterien | Meläna | 1 |
| | Synkope | 2 |
| | Hepatopathie | 2 |
| | Herzinsuffizienz | 2 |

Die minimale Punktzahl beim Glasgow-Blatchford-Score liegt bei null und die maximale bei 23 Punkten (98). In einer Studie mit 1748 Patienten konnte gezeigt werden, dass dieser Score gut dafür geeignet ist, um Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung in solche mit hohem oder niedrigem Risiko einzustufen und den Bedarf einer endoskopischen Intervention einzuschätzen (102). So war die endoskopische Intervention bei weniger als 1% der Patienten mit einem Glasgow-Blatchford-Score von 0 Punkten nötig und diese konnten ambulant behandelt werden (102).

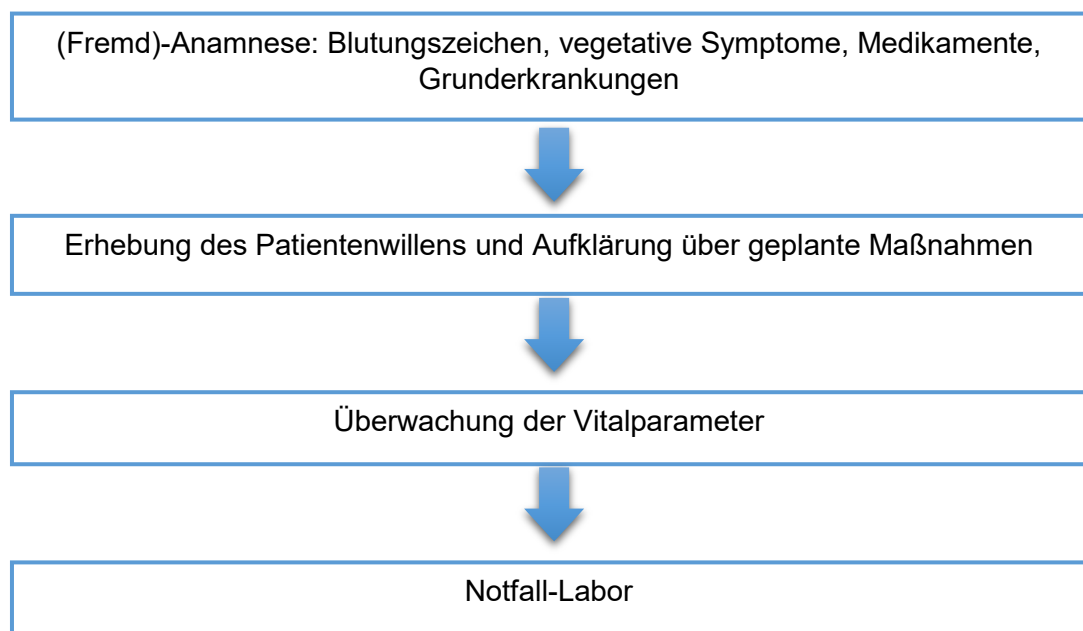
3 Patienten und Methoden

3.1 Allgemein

Die vorliegende Arbeit ist eine Beobachtungsstudie mit Auswertung klinischer und laborchemischer Befunde sowie prospektiver Verlaufsbeobachtung von Patienten mit portaler Hypertension (PH), bei denen eine gastrointestinale, portal-hypertensiv bedingter Blutung diagnostiziert und mit Terlipressin als vasoaktiver Substanz als einem Bestandteil der Blutungskontrolle behandelt wurde.

Über einen Zeitraum von 53 Monaten (April 2013 bis August 2017) wurden alle stationären Patienten der hepatologischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz mit gastrointestinaler, portal-hypertensiv bedingter Blutung, bei denen eine Therapie mit Terlipressin begonnen wurde, erfasst. Weitere Voraussetzungen für die Aufnahme in die Beobachtungsstudie waren: Vorliegen einer Leberzirrhose oder einer anderen Erkrankung, die zu einer PH führt, Einwilligungsfähigkeit und Volljährigkeit. Dabei wurden prospektiv Laborparameter und Patientencharakteristika erhoben.

Die Aufnahme der Patienten mit einer GI-Blutung auf die Station erfolgte meist über die Notaufnahme oder als Verlegung aus einem anderen Krankenhaus. Bei einigen Patienten entwickelte sich die Blutung erst während des stationären Aufenthalts. Nach Durchführung einer (Fremd-)Anamnese durch den behandelnden Arzt wurde beim begründeten Verdacht auf eine GI-Blutung die Indikation zur Therapie mit Terlipressin gestellt, die bereits vor Durchführung einer Endoskopie erfolgte. Die nationale Leitlinie empfiehlt die initiale intravenöse Bolusgabe in der Dosierung von 2 mg vor der endoskopischen Untersuchung, danach 1 mg alle sechs Stunden für fünf Tage. Die detaillierte Vorgehensweise beim Verdacht auf eine GI-Blutung ist der Abbildung 1 zu entnehmen.



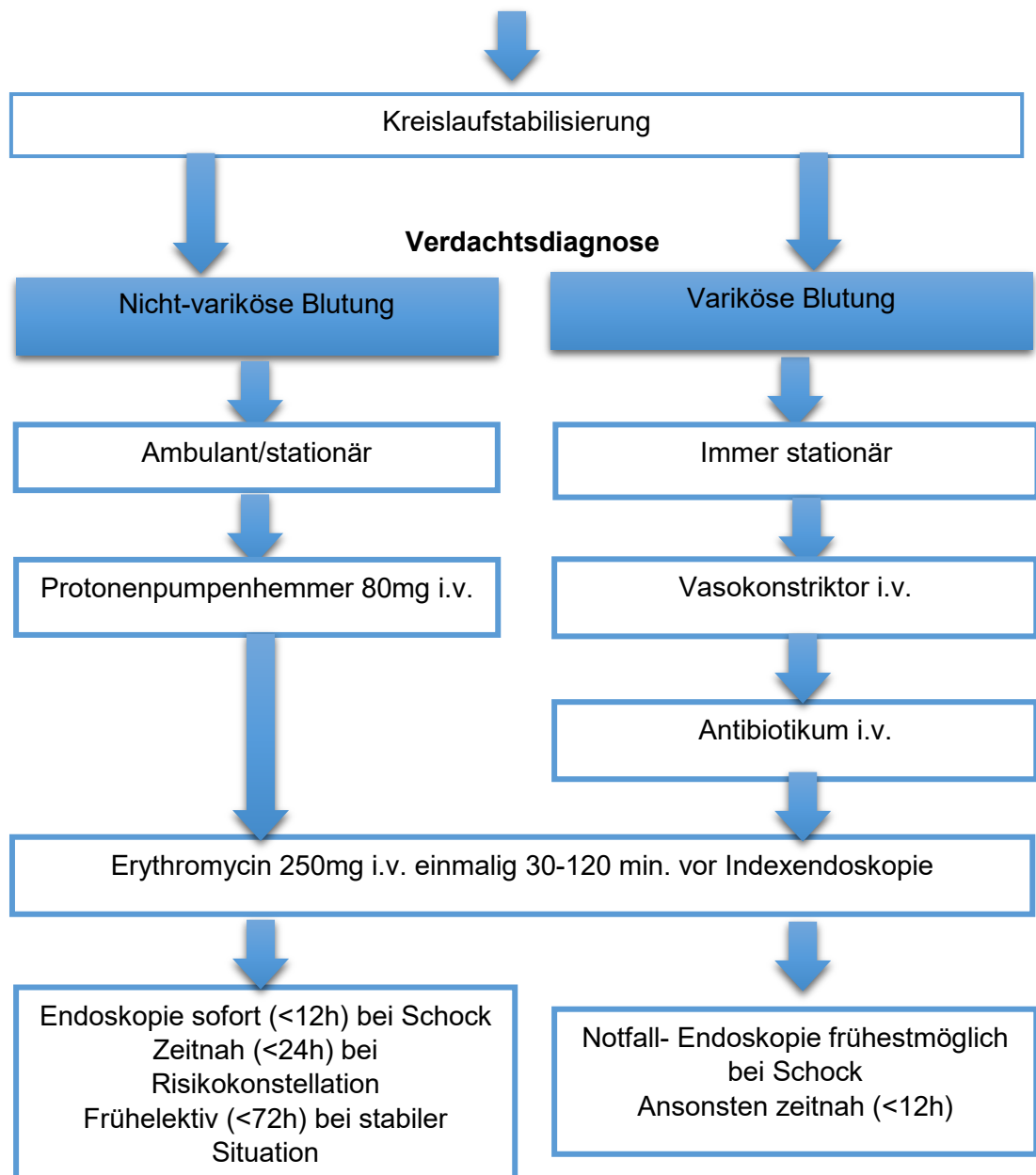


Abbildung 1: Präendoskopisches Management beim Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung modifiziert nach (71)

Nach Einholung der Einwilligung und Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden 55 Patienten mit einer gastrointestinalen, portal-hypertensiv bedingten Blutung in die Studie rekrutiert. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurden folgende studienbezogene Patientencharakteristika in die Auswertung aufgenommen:

- Alter
- Geschlecht
- Ätiologie der Leberzirrhose bzw. der portalen Hypertension
- Alkoholabusus

- Komorbiditäten
- Blutungstyp

Im weiteren stationären Aufenthalt wurden prospektiv die therapierelevanten und krankheitsspezifischen Komplikationen erhoben. Das gesamte Patientenkollektiv wurde nach der Entlassung hinsichtlich der Rezidivblutung innerhalb der nächsten drei Monate nach Indexblutung beobachtet. Darüber hinaus wurde das Auftreten von klinisch, mikrobiologisch oder radiologisch diagnostizierten Infektionen im selben Aufenthalt und das Auftreten einer Infektion innerhalb von drei Monaten nach der Indexblutung in die Auswertung aufgenommen. Zum Ende der Datenerhebung wurde der aktuelle Status aller Patienten bzw. das Todesdatum und die Todesursache ermittelt.

Des Weiteren wurden Laborparameter zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum erfasst. Dazu gehörten vor allem:

- Bilirubinwert (mg/dl)
- CRP-Wert (mg/dl)
- Kreatininwert (mg/dl)
- Albumin-Konzentration (g/l)
- Leukozytenzahl (Zellen/nl)
- Thrombozytenzahl (Zellen/nl)
- Hämoglobinwert (g/dl)
- Hämatokrit (%)
- aPTT (s)
- INR-Wert

Wesentliche Zeitpunkte der Erfassung von in der klinischen Patientenversorgung erhobenen Laborwerten waren: bei Aufnahme, zum Zeitpunkt der Endoskopie, am ersten und am letzten Tag der Terlipressin-Gabe sowie bei Entlassung. Aufgrund hoher klinischer Relevanz der Infektionen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, insbesondere im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung, wurden die etablierten Entzündungsparameter CRP und Leukozytenzahl zusätzlich täglich unter Terlipressin-Therapie verlaufskontrolliert. Unter Zuhilfenahme der im Serum gemessenen Bilirubin-, INR- und Kreatininwerte wurde für jeden Patienten der MELD-Score bei Aufnahme und Entlassung berechnet. Für die Bestimmung des Child-Pugh-Stadiums wurden neben Bilirubin-, INR- und Albuminwerten die Ergebnisse der körperlichen und sonographischen Untersuchungen hinsichtlich des Vorhandenseins einer HE und von Aszites berücksichtigt. Dabei erfolgte die Berechnung des Child-Pugh-Stadiums zu den Zeitpunkten der stationären Aufnahme und Entlassung mit Hilfe der unten aufgeführten Tabelle 7.

Tabelle 7: Child-Pugh-Klassifikation modifiziert nach (106)

| Kriterium | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|-------------------------|---------|---------------------------|-----------|
| Serum-Bilirubin (mg/dl) | <2,0 | 2,0-3,0 | >3,0 |
| Serum-Albumin (g/dl) | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| INR | <1,7 | 1,7-2,2 | >2,2 |
| Aszites (Sonographie) | keiner | sonographisch nachweisbar | punktabel |
| HE | keine | I-II | III-IV |

Bei der Aufnahme wurde jeder Patient klinisch auf das Vorliegen einer HE untersucht. Je nach Schweregrad der klinischen Symptomatik wurden die Befunde einem der vier Grade nach der West-Haven-Klassifikation zugeordnet. Des Weiteren erfolgte die Einteilung in eine coverte bzw. overte HE. Während des stationären Aufenthaltes wurde der Verlauf der klinischen Symptomatik der HE beobachtet. Bei Entlassung erfolgte bei jedem Patienten eine erneute Bestimmung des Schweregrades der HE.

Der Nachweis bzw. Ausschluss eines Aszites erfolgten sonographisch. Bei einem sonographischen Nachweis von Aszites wurde zwischen einem punktionswürdigen und nicht-punktionswürdigen Befund unterschieden. Die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung gingen in die Berechnung des Child-Pugh-Stadiums ein.

Jeder Patient erhielt beim begründeten Verdacht auf eine portal-hypertensiv bedingte GI-Blutung leitliniengemäß Terlipressin als Bolusgabe intravenös in der Dosierung von 2 mg noch vor erfolgter Endoskopie. Nach der Risikoabschätzung durch den behandelnden Arzt wurde die endoskopische Untersuchung entweder sofort als Notfall-Endoskopie oder zeitnah innerhalb der nächsten 12-24 Stunden durchgeführt. Im Rahmen der Endoskopie erfolgte das Auffinden der Blutungsquelle und die Unterscheidung zwischen einer varikösen und nicht-varikösen Blutung. Je nach Ursache der Blutung, Kreislaufstabilität und Beherrschbarkeit der Blutung wurden weitere medikamentöse und interventionelle Maßnahmen eingeleitet. Zu den von uns erhobenen Behandlungen gehören:

- Medikamenteneinnahme und Dosierung
- Dauer der Terlipressin-Therapie und kumulative Terlipressindosis
- TIPSS-Anlage
- Lebertransplantation
- Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie
- Anzahl der transfundierten EKs, TKs, FFPs
- Endoskopische Interventionen

Da sich die präendoskopische Unterscheidung zwischen einer varikösen und nicht-varikösen Blutung sehr schwierig gestalten kann, bildeten und analysierten wir eine Subkohorte mit 42 Patienten, die nach Endoskopie eine bestätigte variköse Blutung hatten.

3.1.1 Therapiebeurteilung

Am Ende des stationären Aufenthaltes wurde der Therapieerfolg evaluiert. Terlipressin wurde dabei als ein Bestandteil der Blutungskontrolle neben der endoskopischen Blutungsstillung und weiteren begleitenden Maßnahmen betrachtet. In der Kohortenstudie galt die Blutungskontrolle als erfolgreich, wenn es im selben stationären Aufenthalt zu keiner Rezidivblutung kam. Trat die erneute Blutung im selben Aufenthalt oder kurz nach der Entlassung (<24h) auf, so wurde die Blutungskontrolle als nicht erfolgreich eingestuft. Des Weiteren galt die Notwendigkeit einer Lebertransplantation, einer TIPSS-Anlage sowie die Anwendung einer Senkstagen-Sonde bei einer nicht anders zu beherrschenden Blutung als Therapieversagen.

3.1.2 Überleben

Nach der Entlassung wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Rezidivblutung und einer Infektion in den darauffolgenden drei Monaten beobachtet. Darüber hinaus wurden das Todesdatum und die Todesursache ermittelt.

Zu den im Rahmen dieser Arbeit erfassten Überlebenszeiten gehören:

- 30- und 90-Tage-Überleben
- Transplantationsfreies Überleben
- Gesamtüberleben

3.1.3 Statistische Auswertung

Das Durchführen der statistischen Tests erfolgte unter Zuhilfenahme der Software IBM SPSS Version 23 für Windows. Es handelt sich um eine deskriptive und explorative Analyse.

Zur Analyse der kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat Test durchgeführt, wobei bei erwarteter Häufigkeit einer Variablen kleiner fünf der Exakte Test nach Fischer verwendet wurde. Zum Vergleich der stetigen Merkmale kam der nicht-parametrische U-Test nach Mann und Whitney zum Einsatz. Die Variablen, die in der univariaten Analyse einen Einfluss auf die erfolgreiche Blutungskontrolle zeigten ($p < 0,05$), wurden einer multivariaten Analyse mittels binär logistischer Regression unterzogen.

Die statistische Auswertung der Überlebenszeitdaten erfolgte mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens. Zum Vergleich der Überlebenszeiten von zwei Patientengruppen wurde der Log-Rank Test oder Breslow Test benutzt. Die Variablen mit einem p-Wert kleiner 0,05 wurden mittels einer multivariaten Cox-Regression untersucht.

Bei der Subkohorte mit dem varikösen Blutungstyp wurde aufgrund der geringen Fallzahl auf eine multivariate Analyse verzichtet.

4 Ergebnisse der deskriptiven Analyse

4.1 Patientenkollektiv in der Gesamtkohorte

4.1.1 Klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme

Es wurden 55 Patienten mit einer akuten, portal-hypertensiv bedingten GI-Blutung, die initial mit einer Terlipressin-Therapie behandelt wurden, in die Auswertung aufgenommen. Dabei ließ sich das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme folgenderweise klinisch charakterisieren:

Tabelle 8: Klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme

| | N=55 (%) |
|---|------------|
| Geschlecht | |
| • Männlich | 35 (63,6%) |
| • Weiblich | 20 (36,4%) |
| Alter (Jahre) | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 56 (16) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 57 (13,5) |
| • Minimum – Maximum | 24-85 |
| Florider Alkoholkonsum | |
| • Ja | 17 (30,9%) |
| • Nein | 38 (69,1%) |
| Leberzirrhose | |
| • ja | 46 (83,6%) |
| • nein | 9 (16,4%) |
| Child-Pugh-Stadium | N=46 |
| • A | 5 (10,9%) |
| • B | 15 (32,6%) |
| • C | 26 (56,5%) |
| HCC | |
| • Ja | 4 (7,3%) |
| • Nein | 51 (92,7%) |
| Notwendigkeit einer Intensivtherapie | |
| • Ja | 24 (43,6%) |
| • Nein | 31 (56,4%) |
| β-Blocker-Therapie | |
| • ja | 32 (58,2%) |
| • nein | 23 (41,8%) |
| Verlegung aus einem anderen Krankenhaus | |
| • ja | 18 (32,7%) |
| • nein | 37 (67,3%) |
| Primäre Blutung | |
| • ja | 38 (69,1%) |
| • nein | 17 (30,9%) |

Die Mehrheit der in die Studie aufgenommenen Patienten war männlich (63.6%), während der Anteil der weiblichen Patientinnen (36.4%) ca. ein Drittel betrug. Das mediane Alter lag bei 56 Jahren, wobei der jüngste Patient 24 und der älteste 85 Jahre alt waren. Bei 17 (30,9%) von 55 Patienten wurde anamnestisch oder laborchemisch ein florider Alkoholkonsum zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme festgestellt. 38 (69,1%) Patienten wurden beim Verdacht auf eine GI-Blutung über die Notaufnahme aufgenommen, während 17 (30,9%) Patienten die Blutung erst im stationären Aufenthalt entwickelten. Bei 18 (32,7%) Patienten erfolgte wegen einer unbeherrschbaren Blutung bzw. einer Verschlechterung des Allgemeinzustands die Verlegung aus einem anderen Krankenhaus. Bei 24 (43,6%) Patienten war eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich.

Bei 46 Patienten (83,6%) war die Ursache der portalen Hypertension eine Leberzirrhose. Die häufigste Ätiologie der Leberzirrhose war ein schädlicher Alkoholabusus. Bei 13 (23,6%) Patienten waren zwei oder mehr Ursachen zu finden. Ein detaillierter Überblick über die Ätiologie der Leberzirrhose ist in Abbildung 2 dargestellt. Zu den anderen Ursachen der portalen Hypertension gehörten vor allem das Vorliegen einer Pfortader- und Milzvenenthrombose (n = 5; 55,6%), ein cholangiozelluläres Karzinom (n = 3, 33,3%) und ein Lebertransplantatversagen (n = 1; 11,1%).

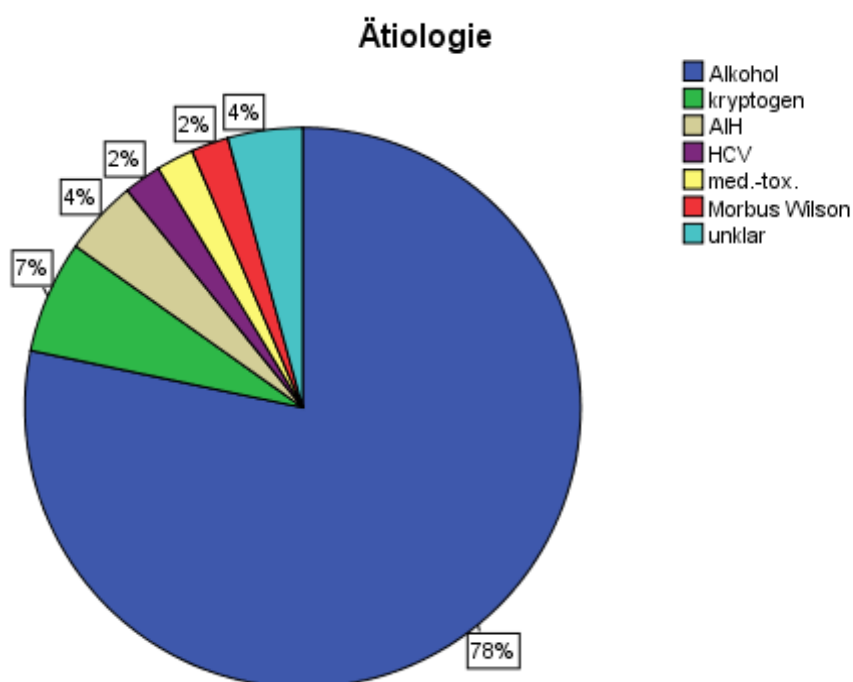


Abbildung 2: Ätiologie der Lebererkrankung im Kollektiv der Patienten mit Leberzirrhose (n=46)

Bei 32 Patienten (58,2%) lag bei der Aufnahme eine Dauermedikation mit einem β -Blocker vor. Der am häufigsten eingenommene Wirkstoff in der Kohorte war Carvedilol (n = 19), gefolgt von Propranolol (n = 10). Beide Substanzen gehören zu den nicht-selektiven β -Blockern und werden in aktuellen Leitlinien zur medikamentösen Blutungsprophylaxe bei PH empfohlen. Die unten aufgeführte Abbildung 3 bietet einen Überblick über die eingesetzten Wirkstoffe.

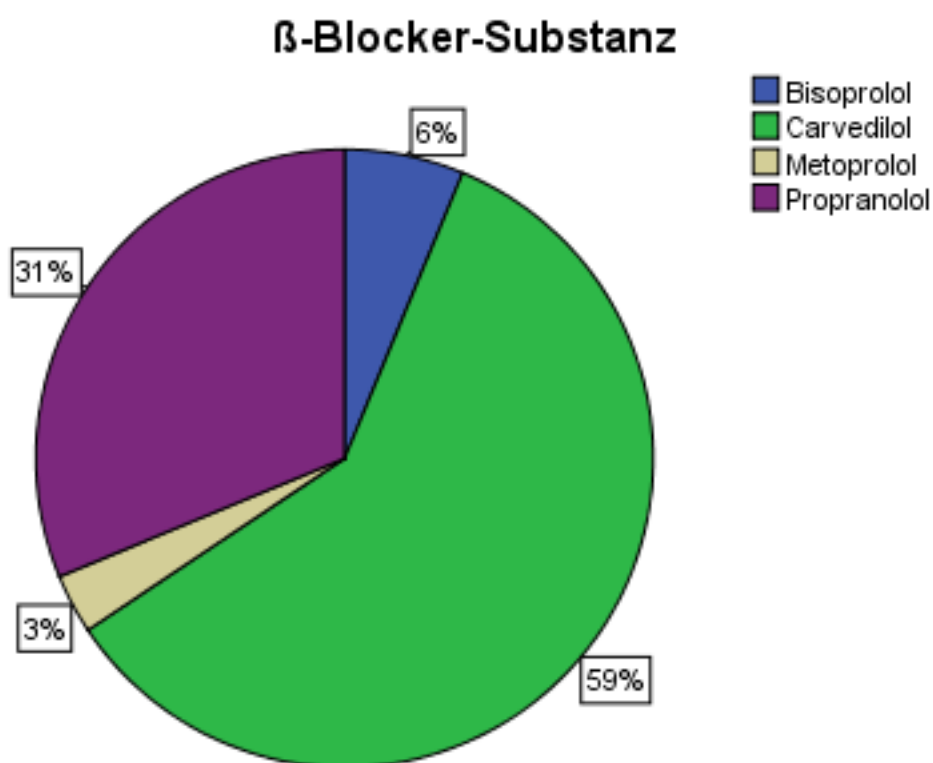


Abbildung 3: Eingesetzte Wirkstoffe im Rahme der bestehenden β -Blocker-Therapie

4.1.2 Laborchemische Parameter bei Aufnahme

Im Rahmen der Blutentnahme wurden Hämoglobin und Hämatokrit als Marker für das Ausmaß des Blutverlustes, die Gerinnungsparameter INR und aPTT, die Thrombozytenzahl sowie die Entzündungsparameter CRP und Leukozyten bestimmt. Mit Hilfe der Bilirubin-, INR- und Kreatininwerte wurde für jeden Patienten der aktuelle MELD-Score berechnet. Die studienbezogenen laborchemischen Parameter ließen sich folgenderweise charakterisieren:

Tabelle 9: Laborchemische Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme

| Scoring-System | | |
|-----------------------------------|--|---------------|
| MELD-Score | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 16 (11) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 18 (8) |
| • Minimum – Maximum | | 6 – 40 |
| Klinische Chemie | | |
| C-reaktives Protein (CRP) – mg/dl | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 12 (26,9) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 24,42 (30,84) |
| • Minimum – Maximum | | 0,52 – 160 |
| Kreatinin – mg/dl | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 1,00 (0,96) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 1,46 (0,9) |
| • Minimum – Maximum | | 0,37 – 4,15 |
| Bilirubin – mg/dl | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 2,68 (6,17) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 6,04 (8,23) |
| • Minimum – Maximum | | 0,33 – 39,24 |
| Blutbild | | |
| Hämoglobin – g /dl | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 8,8 (3,7) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 9,02 (2,67) |
| • Minimum – Maximum | | 3,4 – 14,9 |
| Hämatokrit - % | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 25,9 (11) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 27,31 (7,74) |
| • Minimum – Maximum | | 11,4 – 46,6 |
| Thrombozyten – Zahl/nl | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 136 (102) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 155 (131,75) |
| • Minimum – Maximum | | 11 – 911 |
| Leukozytenzahl – Zahl/nl | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 8,62 (5,31) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 9,63 (5,11) |
| • Minimum – Maximum | | 1,2 – 27,5 |
| Gerinnung | | |
| INR | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 1,4 (0,4) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 1,5 (0,46) |
| • Minimum – Maximum | | 0,9 – 3,1 |
| aPTT – sec | | |
| • Median (Interquartilsabstand) | | 33,4 (9,7) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | | 37,6 (11,37) |
| • Minimum – Maximum | | 21,9 – 79,6 |

Der mediane MELD-Score betrug 16 Punkte, wobei der niedrigste Wert bei 6 und der höchste bei 40 Punkten lag. Die Verteilung der MELD-Score-Punkte ist in Abbildung 4 dargestellt.

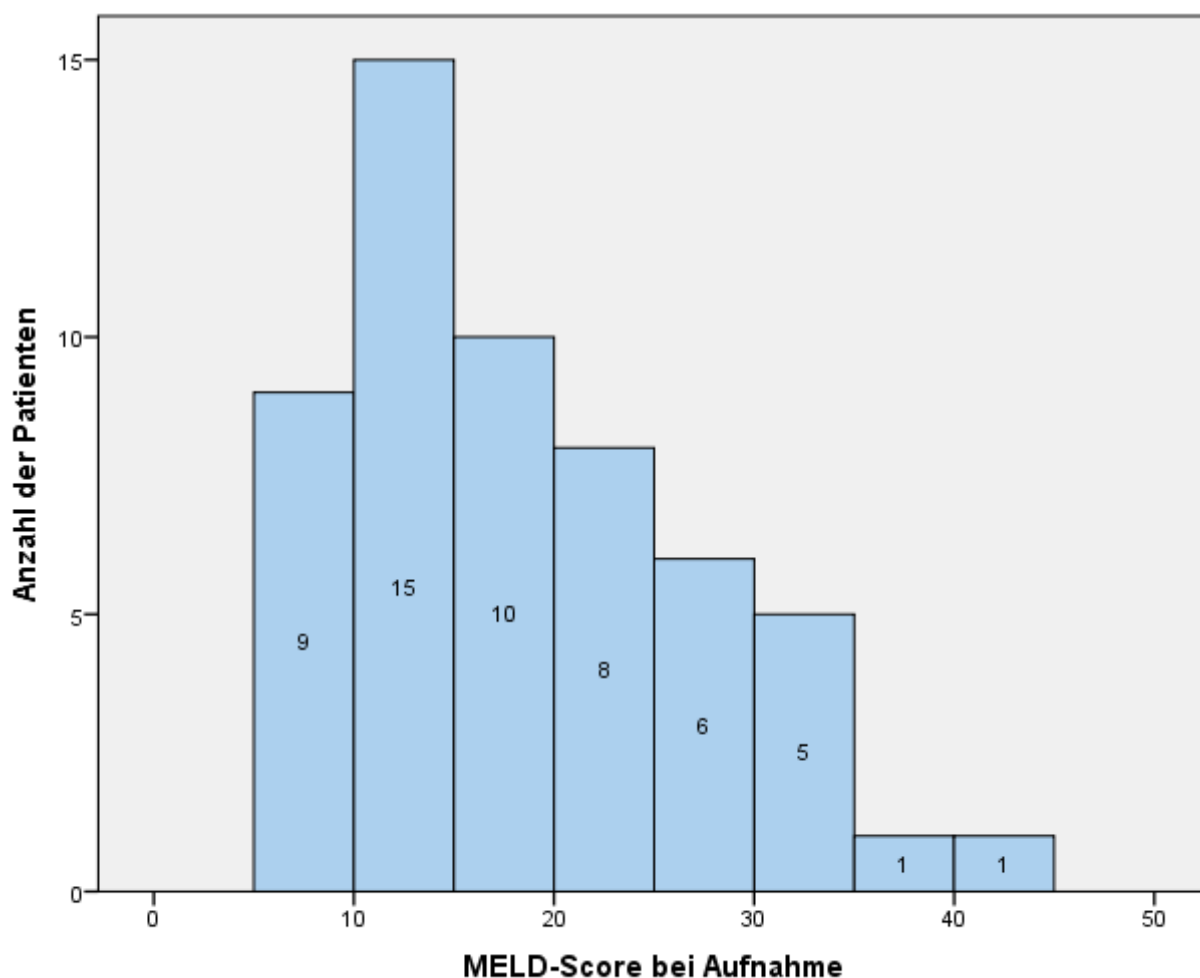


Abbildung 4: Verteilung der MELD-Score-Punkte im Patientenkollektiv bei Aufnahme

4.1.3 Blutungszeichen bei Aufnahme

Das häufigste Blutungszeichen im Patientenkollektiv war Hämatemesis ($n = 24$; 43,6%), gefolgt von Meläna ($n = 13$; 23,6%) und einem Hämoglobin-Abfall ($n = 10$; 18,2%). Deutlich seltener war Hämatochezie ($n = 2$; 3,6%) und Kaffeesatzerbrechen ($n = 1$; 1,8%) zu finden. Bei fünf (9,2%) Patienten konnte kein manifestes Blutungszeichen festgestellt werden. Infolge eines Blutverlustes war bei 46 (83,6%) Patienten eine Bluttransfusion erforderlich. Am häufigsten wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert ($n = 46$; 59,7%). Die Gabe der Thrombozytenkonzentrate ($n = 14$; 18,2%) und gefrorenen Frischplasmen ($n = 17$; 22,1%) war wesentlich seltener notwendig und erfolgte in allen Fällen gemeinsam mit EK-Transfusion. Die mediane Anzahl der bei einem Patienten transfundierten EKs lag bei zwei und die maximale bei 17 EKs.

Der dominierende Blutungstyp in der Gesamtkohorte war die variköse Blutung mit 42 (76,4%) Fällen. Die häufigsten Ursachen waren dabei Varizenblutungen (n = 32; 76,2%) aus Ösophagus- und Fundusvarizen, sowie Ligaturulcera (n = 10; 23,8%) durch eine vorausgegangene Varizenbehandlung. 13 (23,6%) Patienten hatten eine nicht-variköse Blutung, die am häufigsten durch eine Blutung aus Schleimhauterosionen (n = 6; 46,2%) und peptische Ulcera (n = 4; 30,1%) hervorgerufen wurde. Einen Überblick über alle Blutungsursachen in diesem Patientenkollektiv bietet die Abbildung 5.

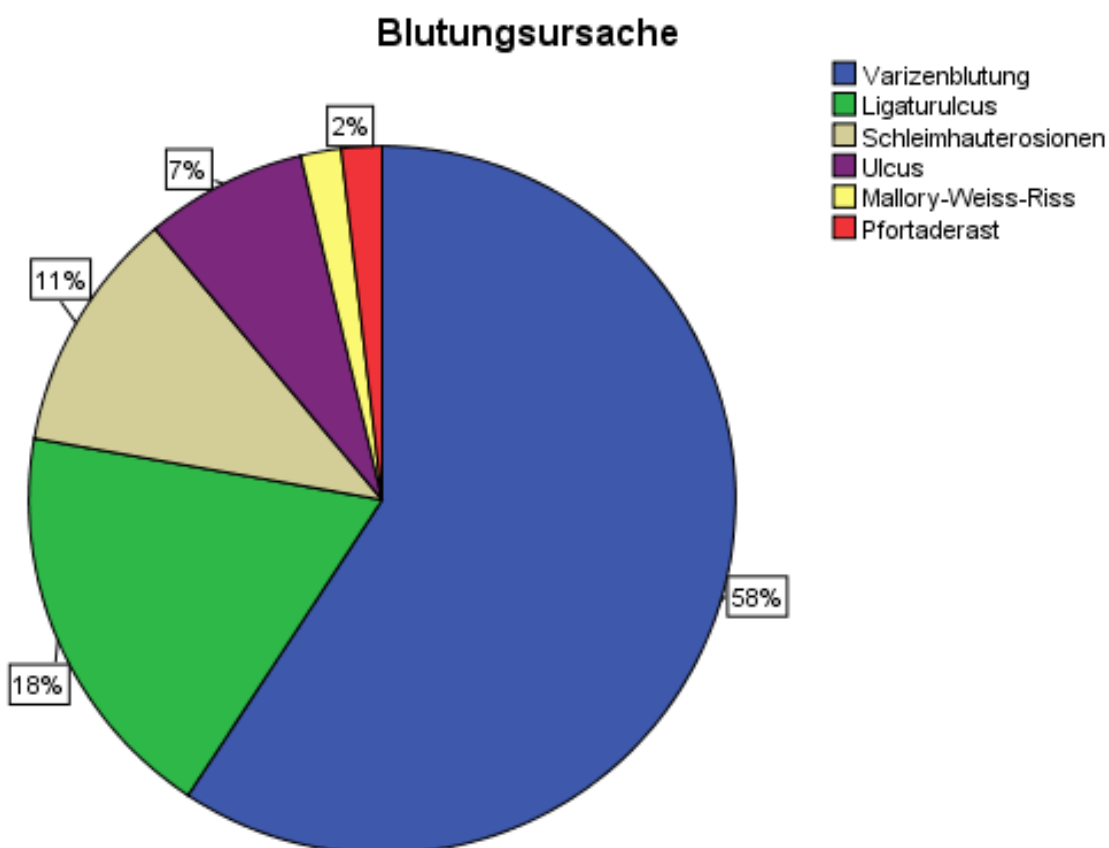


Abbildung 5: Verteilung der Blutungsursachen im Patientenkollektiv

4.1.4 Behandlungscharakteristika bei Aufnahme

Nach der initialen Bolusgabe von Terlipressin erfolgte gemäß der Risikoabschätzung durch den behandelnden Arzt die Endoskopie sofort, zeitnah oder frühelektiv. Die wichtigsten Behandlungen wurden folgenderweise kategorisiert:

Tabelle 10: Behandlungen im Gesamtkollektiv

| | N=55 |
|--------------------------------------|--------------|
| Diagnostische Endoskopie | |
| • ja | 52 (94,5%) |
| • nein | 3 (5,5%) |
| Endoskopische Intervention | |
| • ja | 37 (67,3%) |
| • nein | 18 (32,7%) |
| Wiederholte Endoskopie | |
| • ja | 29 (52,7%) |
| • nein | 26 (47,3%) |
| Aufnahme-Endoskopie-Zeit –hh:mm. | |
| • Median | 10:06 |
| • Mittelwert | 71:48 |
| • Minimum – Maximum | 0:36-84:37 |
| Terlipressin-Therapie | |
| • ja | 55 (100%) |
| • nein | 0 (0%) |
| Dauer der Terlipressin-Therapie – d. | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 4 (3) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 4,58 (2,09) |
| • Minimum – Maximum | 2-10 |
| Kumulative Terlipressin-Dosis – mg. | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 16 (12) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 17,56 (8,09) |
| • Minimum – Maximum | 6-40 |
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | |
| • Ja | 38 (69,1%) |
| • Nein | 17 (30,9%) |
| Antibiotische Therapie | |
| • ja | 51 (92,7%) |
| • nein | 4 (7,3%) |
| PPI-Gabe | |
| • ja | 55 (100%) |
| • nein | 0 (0%) |
| Rescue-TIPSS | |
| • ja | 4 (7,3%) |
| • nein | 51 (92,7%) |

Bei 52 (94,5%) Patienten wurde eine diagnostische Endoskopie durchgeführt, bei 37 (71,2%) Patienten war dabei eine endoskopische Intervention notwendig. Die mediane Zeit von der Aufnahme bis zur Durchführung der Endoskopie lag bei zehn Stunden und sechs Minuten. Die häufigste endoskopische Behandlung bei der Indexblutung war eine Gummiband-Ligatur (n = 19; 51,4%) bzw. eine Sklerosierungstherapie (n = 14; 37,8%). In Abbildung 6 ist die prozentuale Verteilung der endoskopischen Interventionen dargestellt.

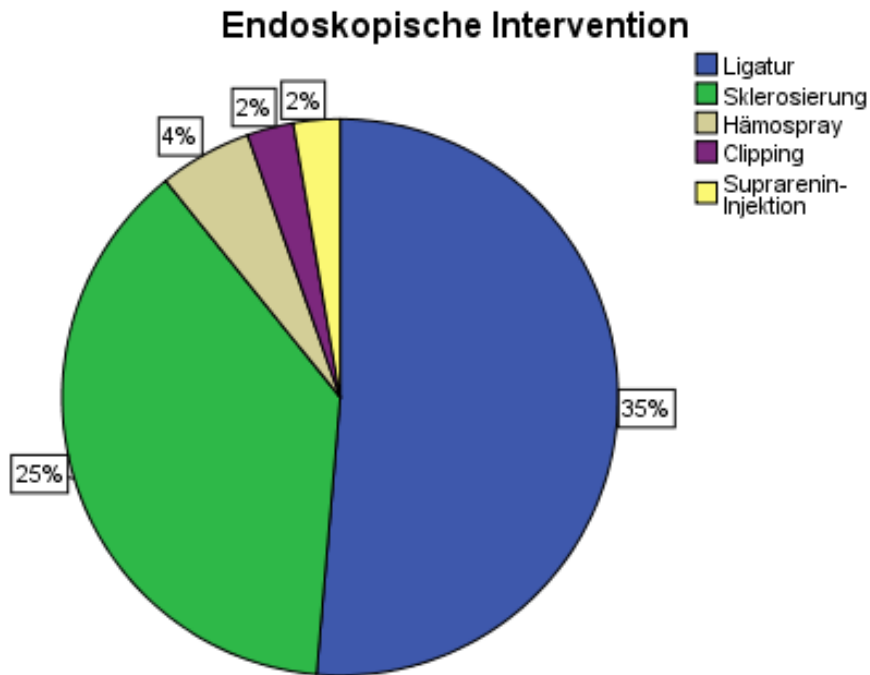


Abbildung 6: Endoskopische Intervention im Rahmen der Indexblutung

In Anlehnung an die nationale Leitlinie wurde bei V.a. eine gastrointestinale, portalhypertensiv bedingte GI-Blutung bei jedem Patienten noch vor der Endoskopie eine intravenöse Therapie mit Terlipressin begonnen. Die mediane Therapie-Dauer betrug vier Tage, die kürzeste lag bei zwei und die längste bei zehn Tagen. Die kumulative Terlipressin-Dosis variierte zwischen 6 mg und 40 mg. Die mediane Gesamtdosis lag bei 16 mg. Bei 38 (69,1%) Patienten konnte eine erfolgreiche Blutungskontrolle erreicht werden. In vier (7,3%) Fällen war die Durchführung einer notfallmäßigen TIPSS-Anlage erforderlich.

4.2 Patientenkohorte mit variköser Blutung

4.2.1 Klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme

Im Gesamtkollektiv war bei 42 (76,4%) von 55 Patienten eine variköse Blutung ursächlich für die gastrointestinale Blutung. Zum Zeitpunkt der Aufnahme ließen sich die klinischen Patientencharakteristika folgendermaßen darstellen:

Tabelle 11: Klinische Patientencharakteristika bei der Aufnahme

| | N=42 |
|---|------------|
| Geschlecht | |
| • Männlich | 24 (57,1%) |
| • Weiblich | 18 (42,9%) |
| Alter (Jahre) | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 56 (16) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 57 (13) |
| • Minimum – Maximum | 28 – 85 |
| Florider Alkoholkonsum | |
| • Ja | 13 (31%) |
| • Nein | 29 (69%) |
| Leberzirrhose | |
| • Ja | 34 (81%) |
| • Nein | 8 (19%) |
| Child-Pugh-Stadium | N=34 |
| • A | 4 (11,8%) |
| • B | 10 (29,4%) |
| • C | 20 (58,8%) |
| HCC | |
| • Ja | 2 (4,8%) |
| • Nein | 40 (95,2%) |
| Notwendigkeit einer Intensivtherapie | |
| • Ja | 19 (45,2%) |
| • Nein | 23 (54,8%) |
| β-Blocker-Therapie | |
| • Ja | 26 (61,9%) |
| • Nein | 16 (38,1%) |
| Verlegung aus einem anderen Krankenhaus | |
| • Ja | 15 (35,7%) |
| • Nein | 27 (64,3%) |
| Primäre Blutung | |
| • Ja | 32 (76,2%) |
| • Nein | 10 (23,8%) |

In der Subkohorte waren 24 (57,1%) von 42 Patienten männlich und 18 (42,9%) weiblich. Das mediane Alter lag bei 56 Jahren. Der jüngste Patient war 28 und der älteste 85 Jahre alt. Bei 13 (31%) Patienten konnte ein florider Alkoholkonsum anamnestisch oder laborchemisch festgestellt werden. Bei 34 (81%) Patienten war eine Leberzirrhose bekannt oder wurde im stationären Aufenthalt diagnostiziert.

Nach der Child-Pugh-Klassifikation wurden 20 (59%) Patienten dem Stadium C, 10 (29%) dem Stadium B und vier (12%) dem Stadium A zugeordnet. Acht (19%) Patienten hatten eine andere Ursache der portalen Hypertension. Des Weiteren hatten zwei (4,8%) Patienten ein HCC.

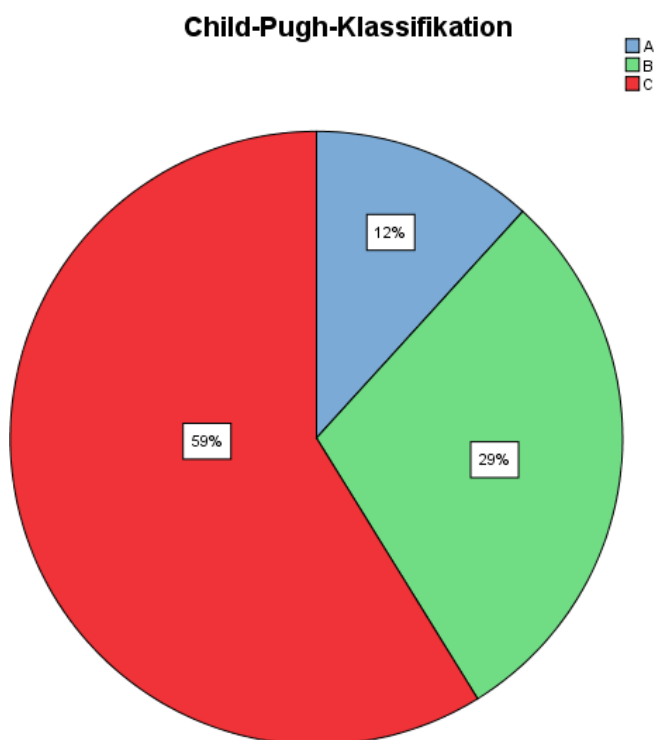


Abbildung 7: Einteilung nach der Child-Pugh-Klassifikation bei Aufnahme

Eine GI-Blutung war bei 32 (76,2%) Patienten die primäre Indikation zur stationären Aufnahme, die meistens über die Notaufnahme erfolgte. Zehn (23,8%) Patienten entwickelten eine Blutung erst im stationären Aufenthalt, der aus einem anderen Grund notwendig war. 15 (35,7%) von 42 Patienten wurden bei unbeherrschbarer Blutung oder schwerwiegenden Komplikationen aus einem anderen Krankenhaus in die Universitätsmedizin Mainz verlegt. Bei 19 (45,2%) Patienten war eine intensivmedizinische Therapie notwendig.

Bei stationärer Aufnahme gaben 26 (61,9%) Patienten mit einer varikösen Blutung eine Dauermedikation mit einem β -Blocker an. Die am häufigsten eingenommene β -Blocker-Substanz in der Subkohorte war Carvedilol (n = 16; 61,9%). Seltener erfolgte die Dauermedikation mit Propranolol (n = 8; 30,95%) oder Bisoprolol (n = 2; 7,14%).

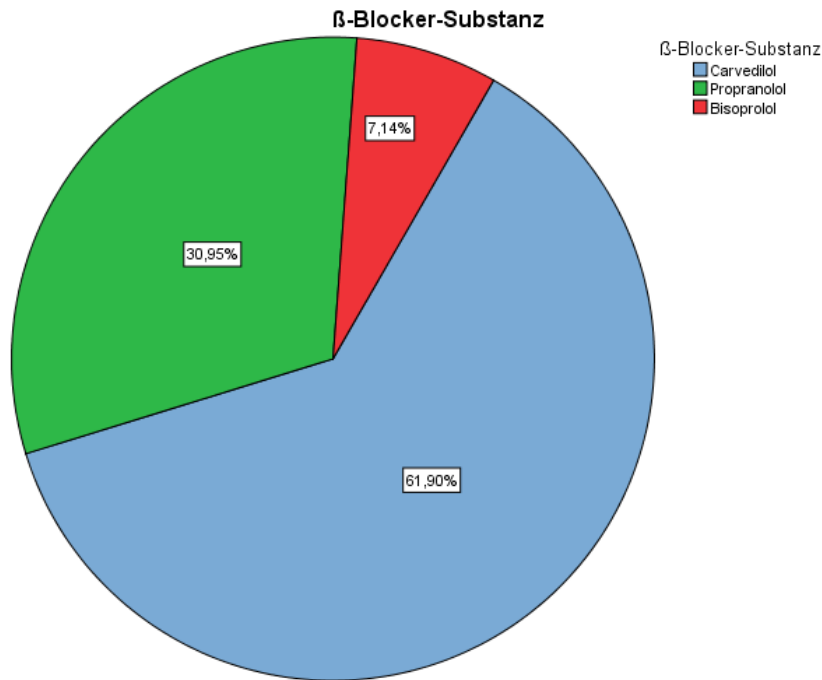


Abbildung 8: β-Blocker-Substanzen

4.2.2 Laborparameter bei Aufnahme

Im Rahmen der Blutentnahmen wurden Hämoglobin und Hämatokrit als Hinweis auf das Ausmaß des Blutverlustes, die Gerinnungsparameter INR und aPTT, die Thrombozytenzahl sowie die Entzündungsparameter CRP und Leukozyten bestimmt. Mit Hilfe der Bilirubin-, INR- und Kreatininwerte wurde für jeden Patienten der MELD-Score berechnet.

Der mediane MELD-Score lag in dieser Subkohorte bei 15 Punkten. Die Spannweite der Werte reichte zwischen sechs und 40 Punkten.

Tabelle 12: Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme

| | N=42 |
|-----------------------------------|---------------|
| Scoring-System | |
| MELD-Score – Punkte | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 15 (11) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 18 (8) |
| • Minimum – Maximum | 6 – 40 |
| Klinische Chemie | |
| C-reaktives Protein (CRP) – mg/dl | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 12,5 (26,15) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 25,05 (32,81) |
| • Minimum – Maximum | 0,62 – 160 |
| Kreatinin – mg/dl | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 1,00 (0,96) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 1,36 (0,86) |
| • Minimum – Maximum | 0,37 – 4,15 |
| Bilirubin – mg/dl | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 2,5 (6,88) |

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (Standardabweichung) • Minimum – Maximum | 5,96 (8,5) 0,33 – 39,24 |
| Blutbild | |
| Hämoglobin – g /dl | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Median (Interquartilsabstand) • Mittelwert (Standardabweichung) • Minimum – Maximum | 8,4 (2,9) 8,4 (2,35) 3,4 – 13,1 |
| Hämatokrit - % | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Median (Interquartilsabstand) • Mittelwert (Standardabweichung) • Minimum – Maximum | 25,4 (7,63) 25,55 (6,77) 11,4 – 39,2 |
| Thrombozyten – Zahl/nl | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Median (Interquartilsabstand) • Mittelwert (Standardabweichung) • Minimum – Maximum | 139 (105) 170 (142,69) 29 – 911 |
| Leukozytenzahl – Zahl/nl | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Median (Interquartilsabstand) • Mittelwert (Standardabweichung) • Minimum – Maximum | 9,16 (4,58) 10,02 (5,10) 1,20 – 27,50 |
| Gerinnung | |
| aPTT – sec | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Median (Interquartilsabstand) • Mittelwert (Standardabweichung) • Minimum – Maximum | 33,4 (9,8) 36,4 (9,57) 21,9 – 69,1 |
| INR | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Median (Interquartilsabstand) • Mittelwert (Standardabweichung) • Minimum – Maximum | 1,4 (0,4) 1,5 (0,42) 0,9 – 2,9 |

4.2.3 Blutungscharakteristika bei Aufnahme

Das häufigste Blutungszeichen in dieser Subkohorte war eine Hämatemesis (n = 17; 40,5%), gefolgt von Meläna (n = 10; 23,8%) und einem Hämoglobin-Abfall (n = 7; 16,7%). Deutlich seltener war eine Hämatochezie (n = 2; 4,8%) als ein Hinweis auf eine variköse Blutung. Je nach Ausmaß des Blutverlustes war bei 36 (85,7%) von 42 Patienten eine Bluttransfusion erforderlich. Am häufigsten wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert (n = 36; 61%). Die mediane Anzahl der transfundierten EK lag bei drei und die maximale bei 17 EK. Die Gabe der Thrombozytenkonzentrate (n = 9; 15,3%) und gefrorenen Frischplasmen (n = 14; 23,7%) war wesentlich seltener notwendig und erfolgte in allen Fällen gemeinsam mit der EK-Transfusion.

Die häufigsten Ursachen der varikösen Blutung in der Subkohorte waren Blutungen aus Ösophagus- und Fundusvarizen (n = 32; 76,2%), sowie Ligaturulcera (n = 10; 23,8%) durch die vorausgegangene Varizenbehandlung.

4.2.4 Behandlung bei Aufnahme

Nach der initialen Bolusgabe von Terlipressin erfolgte gemäß der Risikoabschätzung durch den behandelnden Arzt die Endoskopie sofort, zeitnah oder frühelektiv. Die wichtigsten Behandlungen wurden in der Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Behandlungen im Patientenkollektiv mit varikös bedingter Blutung

| | N=42 |
|--------------------------------------|--------------|
| Endoskopische Intervention | |
| • ja | 32 (76,2%) |
| • nein | 10 (23,8%) |
| Wiederholte Endoskopie | |
| • ja | 22 (52,4 %) |
| • nein | 20 (47,6 %) |
| Aufnahme-Endoskopie-Zeit –hh:mm. | |
| • Median | 7:39 |
| • Mittelwert | 59:45 |
| • Minimum – Maximum | 0:36-364:00 |
| Terlipressin-Therapie | |
| • ja | 42 (100%) |
| • nein | 0 (0%) |
| Dauer der Terlipressin-Therapie – d. | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 4,5 (3) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 4,68 (2,18) |
| • Minimum – Maximum | 2-10 |
| Kumulative Terlipressin-Dosis – mg. | |
| • Median (Interquartilsabstand) | 16 (12) |
| • Mittelwert (Standardabweichung) | 18,18 (8,72) |
| • Minimum – Maximum | 6-40 |
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | |
| • Ja | 29 (69 %) |
| • Nein | 13 (31 %) |
| Antibiotische Therapie | |
| • ja | 39 (92,9%) |
| • nein | 3 (7,1%) |
| PPI-Gabe | |
| • ja | 42 (100%) |
| • nein | 0 (0%) |
| Rescue-TIPSS | |
| • ja | 3 (7,1%) |
| • nein | 39 (92,9%) |

Nach Durchführung einer diagnostischen Endoskopie war bei 32 (76,2%) Patienten eine endoskopische Intervention möglich oder notwendig. Die mediane Zeit von der Aufnahme bis zur Durchführung der Endoskopie lag bei sieben Stunden und 38 Minuten. Die durchgeführten endoskopischen Behandlungen in dieser Subkohorte waren eine Gummiband-Ligatur (n = 19; 59,4%) sowie eine Sklerosierungstherapie (n = 13; 40,6%).

In Anlehnung an die nationalen Leitlinien wurde bei jedem Patienten noch vor der Endoskopie eine intravenöse Terlipressin-Therapie begonnen. Die mediane Therapie-Dauer betrug viereinhalb Tage, die kürzeste Dauer lag bei zwei und die längste bei 10 Tagen. Die kumulative Dosis während der gesamten Therapie variierte zwischen 6 mg und 40 mg. Die mediane Gesamtdosis lag bei 16 mg. Bei 29 (69%) Patienten konnte eine erfolgreiche Blutungskontrolle erreicht werden. In drei (7,1%) Fällen war die Durchführung einer notfallmäßigen TIPSS-Anlage erforderlich.

5 Ergebnisse der explorativen Analyse

5.1 Univariate Analyse der Gesamtkohorte

5.1.1 Erfolgreiche Blutungskontrolle

Bei 38 (69,1%) Patienten konnte eine erfolgreiche Blutungskontrolle erzielt werden, wogegen bei 17 (30,9%) Patienten der Erfolg ausblieb. Bei der durchgeführten univariaten Analyse wurden folgende Merkmale im Hinblick auf eine Blutungskontrolle getestet:

- Alter
- Geschlecht
- Vorliegen einer Leberzirrhose
- Florider Alkoholkonsum
- Blutungstyp
- Transfusion von EK, TK und FFP
- Therapie mit einem β -Blocker
- Notwendigkeit einer Intensivtherapie
- Verlegung aus einem anderen Krankenhaus
- Primäre Blutung
- Zeit bis zur Endoskopie
- Vorliegen einer overtren HE
- Child-Pugh-Stadium
- Laborchemische Parameter wie MELD-Score, Kreatinin, CRP-Wert und Leukozytenzahl

Es gab einen Zusammenhang zwischen einer fehlenden Blutungskontrolle und der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie (Chi-Quadrat-Test, $p=0,035$). So konnte die Blutung bei 25 (80,65%) von 31 Patienten auf der Normalstation dauerhaft gestillt werden, während derselbe Erfolg nur bei 13 (54,16%) von 24 Patienten auf der Intensivstation erreicht wurde. Eine ungünstige Assoziation ließ sich auch bei den aus anderen Krankenhäusern in die universitäre Fachabteilung verlegten Patienten beobachten (Chi-Quadrat-Test, $p=0,033$).

Bei Patienten mit primärer Aufnahme über die Notaufnahme konnte häufiger eine erfolgreiche Blutungskontrolle erreicht werden (29 (78,38%) von 37 vs. 9 (50%) von 18). Ob die Blutung der Anlass zur stationären Aufnahme war oder sich erst im Laufe des Aufenthaltes entwickelte, war für den Therapieerfolg nicht ausschlaggebend (Chi-Quadrat-Test, $p=0,083$). Mit einer deutlich besseren Blutungskontrolle war die frühere Durchführung der Endoskopie assoziiert (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,001$). Die mediane Zeit von der Aufnahme mit einer Blutung oder dem Auftreten einer Blutung auf der Station bis zur Endoskopie lag bei dem Patientenkollektiv mit einer erfolgreichen Blutungskontrolle bei 7 Stunden und 54 Minuten. Bei Patienten, bei denen keine erfolgreiche Blutungskontrolle erreicht werden konnte, wurde die Endoskopie deutlich später durchgeführt; hier lag die mediane Zeit bei 28 Stunden und 20 Minuten.

Ebenso scheint das gleichzeitige Vorliegen einer overtren HE im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung einen Einfluss auf den Erfolg der Blutungskontrolle zu haben (Exakter Test nach Fischer, $p=0,005$). So erlitten 8 (66,7%) von 12 Patienten mit einer overtren HE eine erneute Blutung im selben Aufenthalt, während dies nur bei 9 (20,9%) von 43 Patienten ohne overte HE der Fall war. Darüber hinaus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Leberfunktion bei Aufnahme und dem Erfolg der Blutungskontrolle. So zeigten die Patienten mit einer leichten und mittelschweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium A/B) ein besseres Ansprechen auf die Therapie als solche mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium C) (17 (85%) von 20 vs. 14 (53,8%) von 26 (Chi-Quadrat-Test, $p=0,021$). Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich auch für den MELD-Score, hier waren höhere Werte mit einer schlechteren Blutungskontrolle assoziiert. So lag der mediane MELD bei Aufnahme bei erfolgreicher Blutungskontrolle bei 14, bei nicht-erfolgreicher Blutungskontrolle bei 24 Punkten (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,001$) (Abbildung 10).

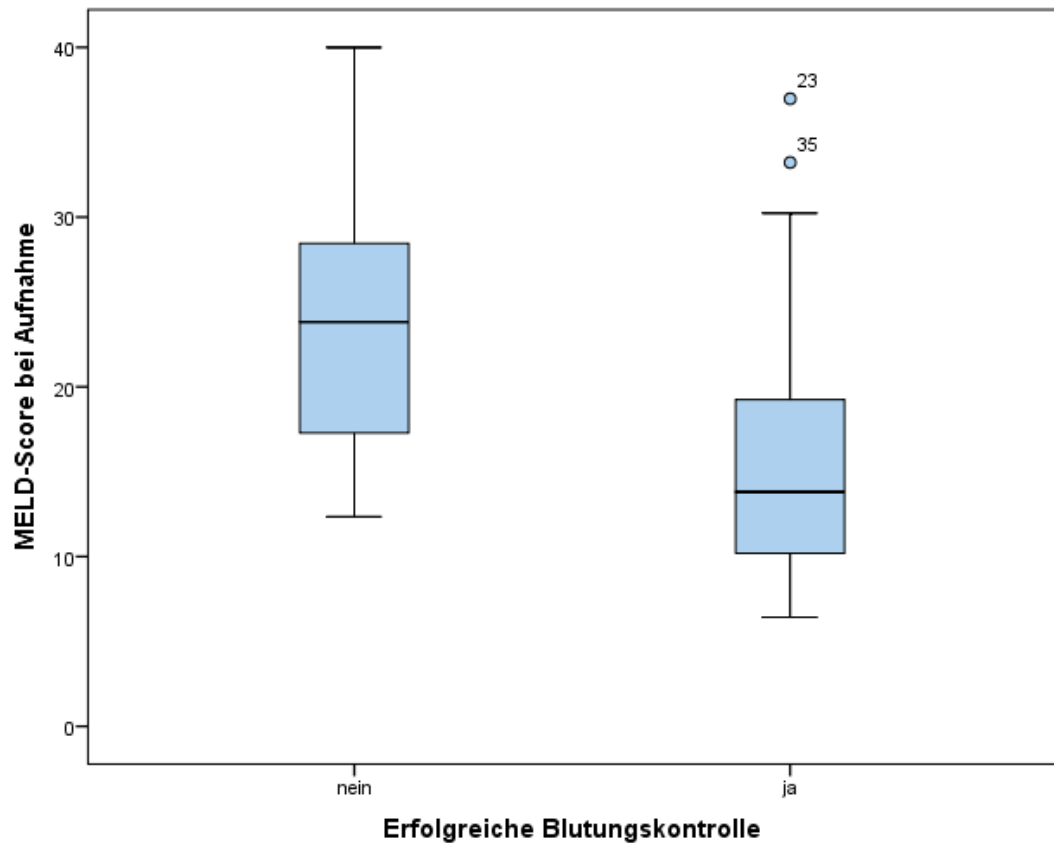


Abbildung 9: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom MELD-Score bei Aufnahme ($p=0,001$)

Es zeigte sich zudem ein Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Erfolg der Blutungskontrolle, hierbei wurde die Nierenfunktion anhand des Kreatinin-Wertes im Serum am Aufnahmetag beurteilt (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,005$). So präsentierten die Patienten mit schlechterem Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin höhere Kreatinin-Werte, als die mit besserem Therapieansprechen. Der mediane Kreatinin-Wert am Aufnahmetag lag bei dem Patientenkollektiv mit einer erfolgreichen Blutungskontrolle bei 0,9 mg/dl. Bei Patienten, bei denen keine erfolgreiche Blutungskontrolle erreicht werden konnte, lag dieser bei 1,56 mg/dl (Abbildung 11).

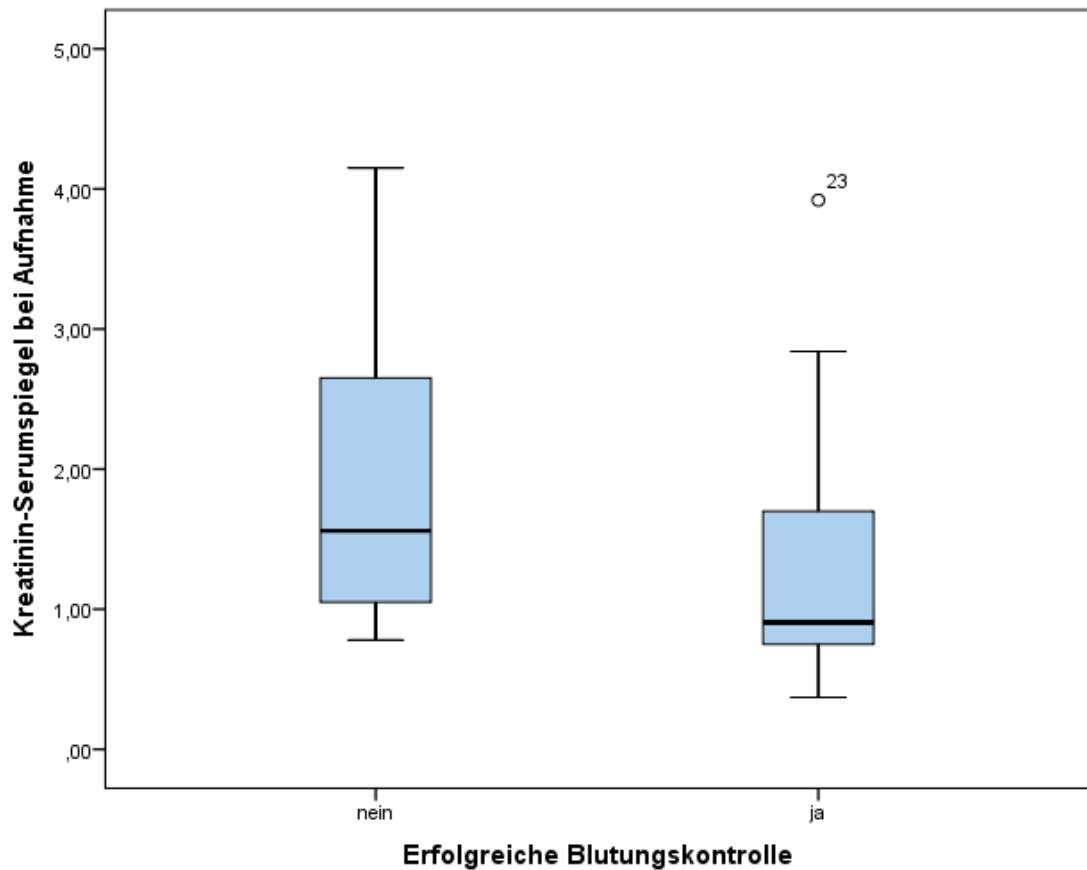


Abbildung 10: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Kreatinin-Wert bei Aufnahme ($p=0,005$)

Ebenso scheint eine vorliegende klinische Infektion einen Einfluss auf den Erfolg der Blutungskontrolle zu haben (Exakter Test nach Fischer, $p=0,019$). Die Blutungskontrolle war schlechter bei Patienten, die im selben stationären Aufenthalt an einer Infektion litten, als bei Patienten ohne Infektion (Abbildung 12). Je höher der CRP-Wert bei Aufnahme war, desto wahrscheinlicher war das Therapieversagen (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,003$). Der mediane CRP-Wert am Aufnahmetag lag bei dem Patientenkollektiv mit einer erfolgreichen Blutungskontrolle bei 7,9 mg/dl. Bei Patienten, bei denen keine erfolgreiche Blutungskontrolle erreicht werden konnte, lag dieser bei 30 mg/dl. Auch hohe CRP-Werte während der Therapie mit Terlipressin gingen mit schlechterer Blutungskontrolle einher (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,001$) (Abbildung 13). Hier lag der mediane CRP-Wert bei 15,5 mg/dl bei einer erfolgreichen bzw. bei 42 mg/dl bei einer nicht erfolgreichen Blutungskontrolle.

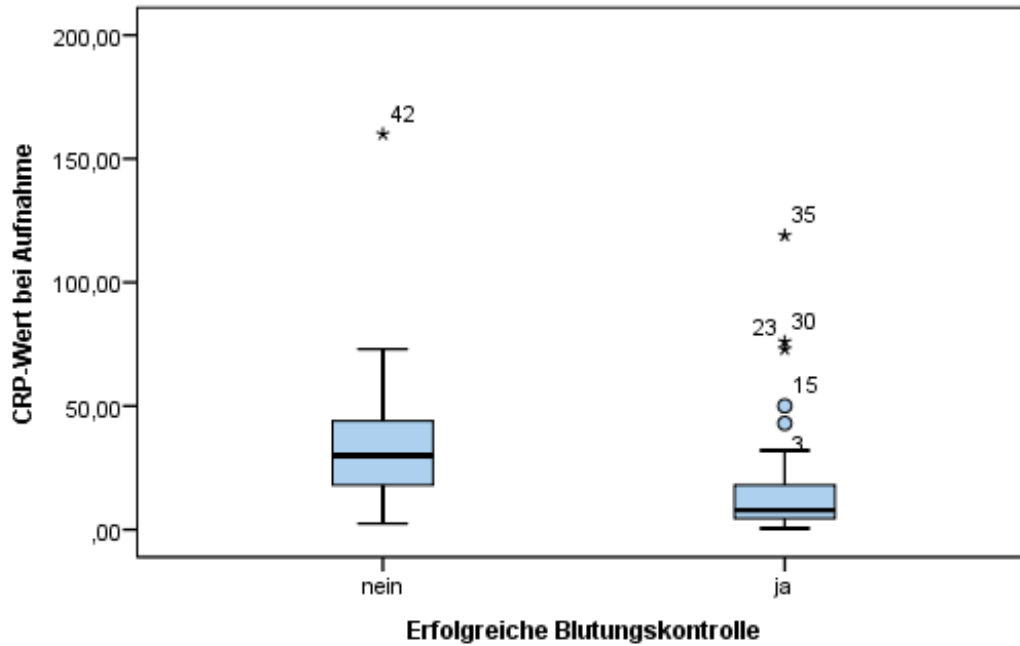


Abbildung 11: Therapieerfolg in Abhängigkeit von CRP-Wert bei Aufnahme ($p=0,003$)

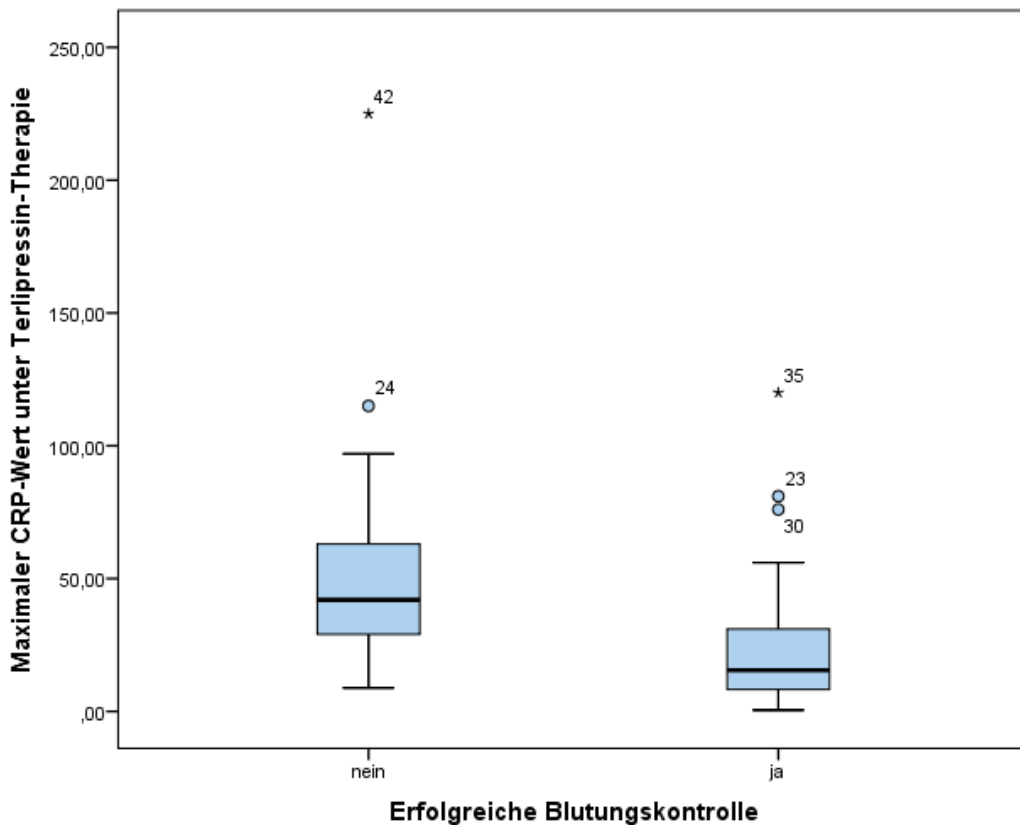


Abbildung 12: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom CRP-Wert unter Terlipressin-Therapie ($p=0,001$)

Dagegen zeigte sich kein Zusammenhang der Parameter wie Alter, Geschlecht, Vorhandensein einer Leberzirrhose, Transfusionen, Alkoholabusus, Therapie mit einem β -

Blocker sowie der Leukozytenzahl mit dem Erreichen einer Blutungskontrolle in der univariaten Analyse. Einen Überblick über die getesteten binären Variablen samt dazugehörigen p-Werten bietet die Tabelle 14.

Tabelle 14: Getestete Variablen mit p-Werten in Bezug auf die Blutungskontrolle (Chi-Quadrat-Test)

| | Erfolgreiche Blutungskontrolle | Keine Blutungskontrolle | p-Wert |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|
| Geschlecht | | | |
| • Männlich | 24 | 11 | 0,912 |
| • Weiblich | 16 | 6 | |
| Leberzirrhose | | | |
| • Ja | 31 | 15 | 0,705 |
| • Nein | 7 | 2 | |
| Child-Pugh-Stadium | | | |
| • A oder B | 24 | 5 | 0,021 |
| • C | 14 | 12 | |
| MELD-Score | | | |
| • ≥ 16 | 14 | 13 | 0,002 |
| • < 16 | 24 | 4 | |
| Overt HE | | | |
| • Ja | 4 | 8 | 0,002 |
| • Nein | 34 | 9 | |
| Alkoholkonsum | | | |
| • Florider | 12 | 5 | 0,872 |
| • Nicht florider/keiner | 26 | 12 | |
| HCC | | | |
| • Ja | 1 | 3 | 0,048 |
| • Nein | 37 | 14 | |
| Notwendigkeit einer Intensivtherapie | | | |
| • Ja | 13 | 11 | 0,035 |
| • Nein | 25 | 6 | |
| Therapie mit einem β -Blocker | | | |
| • Ja | 24 | 8 | 0,263 |
| • Nein | 14 | 9 | |
| Bilirubin bei Aufnahme | | | |
| • $\geq 7,5$ mg/dl | 6 | 8 | 0,014 |
| • $< 7,5$ mg/dl | 32 | 9 | |
| CRP bei Therapiestart | | | |
| • ≥ 30 mg/dl | 6 | 7 | 0,041 |
| • < 30 mg/dl | 32 | 10 | |
| Blutungstyp | | | |
| • Varikös | 29 | 13 | 0,990 |
| • Nicht-varikös | 9 | 4 | |
| Transfusion | | | |
| • Ja | 30 | 16 | 0,247 |
| • Nein | 8 | 1 | |
| Infektion in demselben Aufenthalt | | | |

| | | | |
|--|-----------------|-----------------|---------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | <p>3 35</p> | <p>6 11</p> | <p>0,019</p> |
| Verlegung aus anderem Krankenhaus | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | <p>9 29</p> | <p>9 8</p> | <p>0,033</p> |

Aufgrund ihrer klinischen Relevanz bei Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung, insbesondere beim Vorliegen einer Leberzirrhose, wurde in den folgenden Abschnitten gesondert auf die Ereignisse Infektion und Rezidivblutung eingegangen.

5.1.2 Auftreten von Infektionen

Innerhalb von drei Monaten nach dem Auftreten der gastrointestinalen Blutung entwickelten 15 (27,3%) von 55 Patienten eine klinisch manifeste Infektion, davon neun (16,4%) Patienten im selben stationären Aufenthalt. Eine manifeste Infektion während des stationären Aufenthaltes war in der univariaten Analyse mit einer schlechteren Blutungskontrolle assoziiert (Exakter Test nach Fischer, $p=0,019$). So sind sechs (66,7%) von neun Infektionen in der Patientengruppe mit einer nicht erfolgreichen Blutungskontrolle aufgetreten. Die häufigste Infektion war eine Pneumonie ($n = 4$; 44,5%), danach folgten eine SBP ($n = 3$; 33,3%) sowie eine Sepsis ($n = 2$; 22,2%).

Höhere CRP-Werte bei Aufnahme gingen in der Gesamtkohorte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Infektion in den nächsten drei Monaten einher (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,011$). So betrug der mediane CRP-Wert bei Aufnahme in der Patientengruppe mit einer Infektion 27 mg/dl und der Höchstwert 160 mg/dl. In der Patientengruppe ohne Infektion hingegen lagen diese bei nur 8,15 mg/dl bzw. 73 mg/dl.

Das Auftreten einer Infektion war in der Gesamtkohorte mit einer schlechteren Organfunktion assoziiert. Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium C) litten häufiger an einer Infektion als Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Leberzirrhose (Exakter Test nach Fischer, $p=0,003$). Auch ein höherer MELD-Score ging mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Infektion einher (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,012$) (Abbildung 14). So lagen die medianen MELD-Score-Punkte in der Patientengruppe mit einer Infektion bei 24 und der Höchstwert bei 40 Punkten. In der Patientengruppe ohne Infektion hingegen lagen diese bei 14 bzw. 33 Punkten.

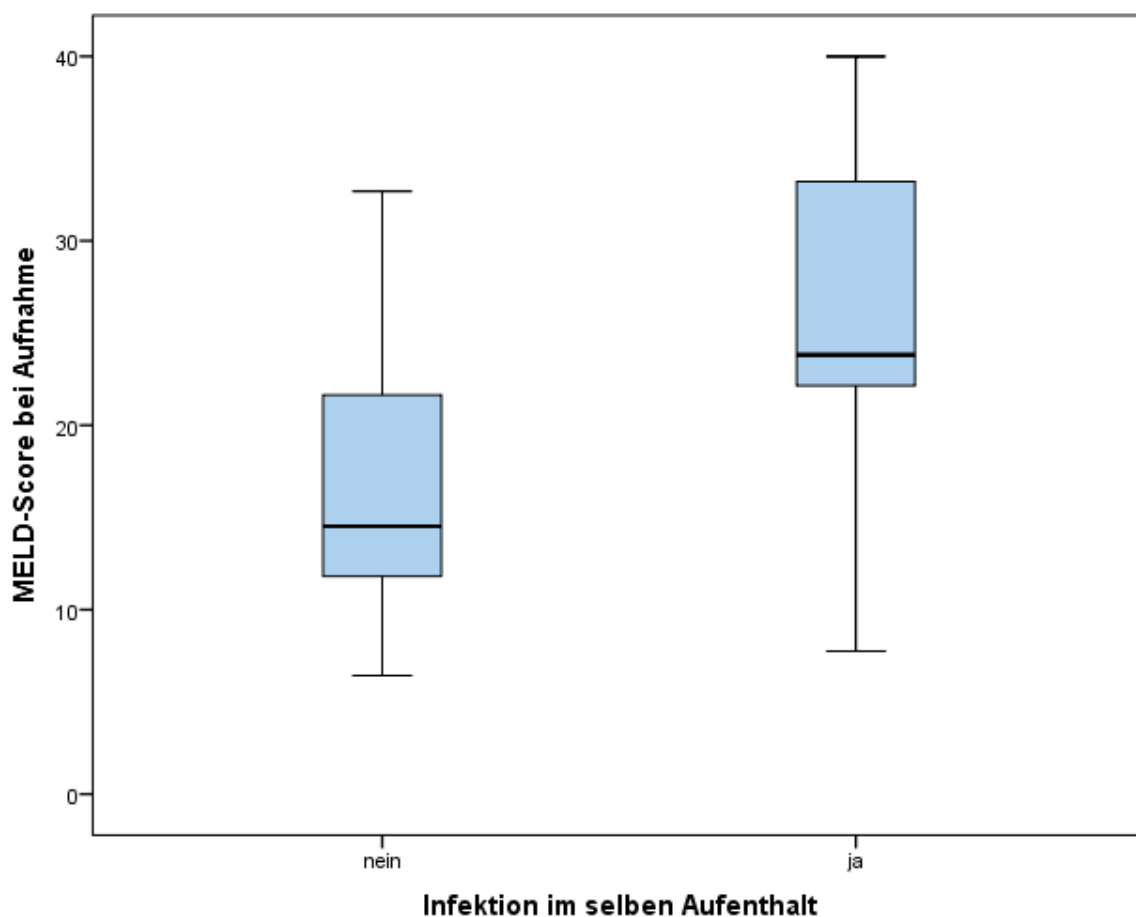


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen einer Infektion und dem MELD-Score ($p=0,012$)

Das Auftreten einer Infektion war zudem mit einer schlechteren Nierenfunktion assoziiert (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,003$) (Abbildung 15). Die Patienten, die an einer Infektion litten, hatten deutlich höhere Kreatinin-Werte im Serum bei Aufnahme als diejenigen, die keine Infektion aufwiesen. So lagen der mediane Kreatinin-Wert in der Patientengruppe mit einer Infektion bei 2,65 mg/dl und der Höchstwert bei 4,15 mg/dl. In der Patientengruppe ohne Infektion hingegen lagen diese bei nur 0,96 mg/dl und 2,92 mg/dl. Die Durchführung einer Hämodialyse war bei Patienten ohne Infektion seltener notwendig als bei Patienten mit Infektionskrankheit (Exakter Test nach Fischer, $p=0,0005$). Von den neun Patienten mit einer Infektionskrankheit benötigten sechs (66,7%) eine Nierenersatztherapie.

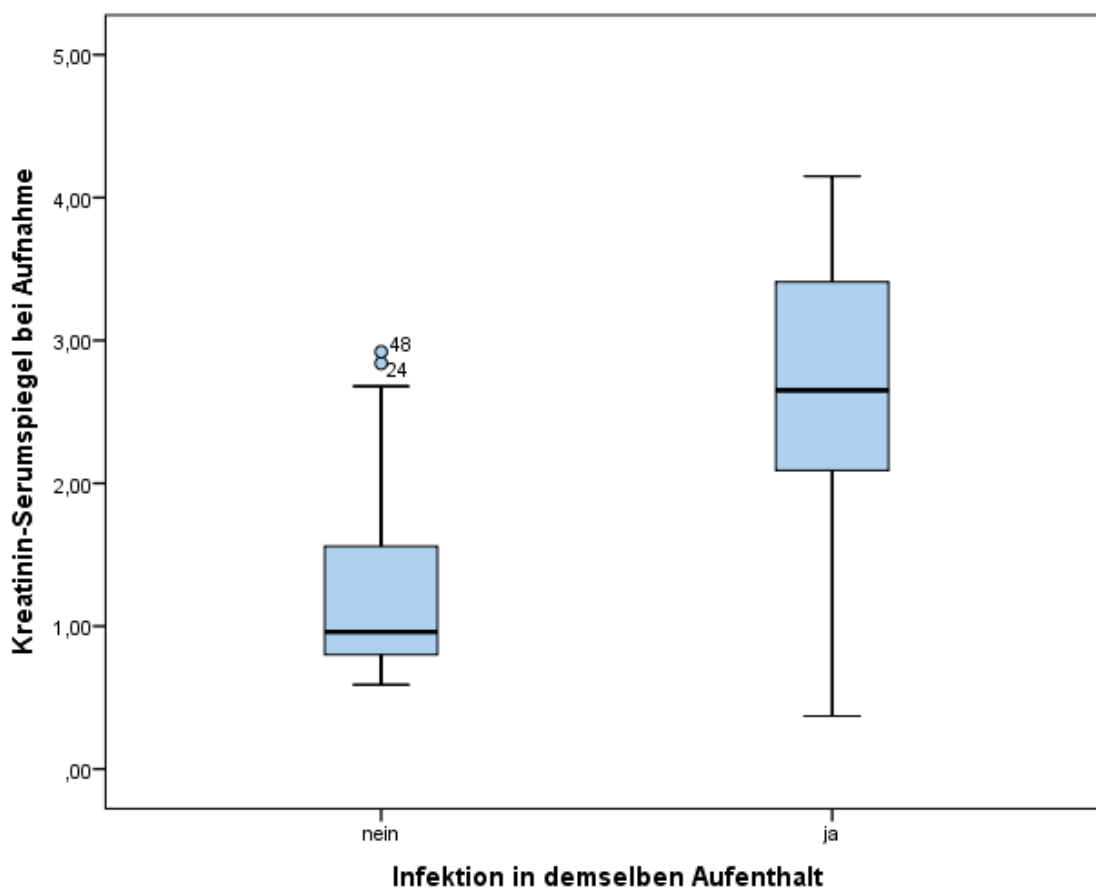


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen einer Infektion und der Nierenfunktion (Kreatinin-Werten, $p=0,003$)

Folgende Patientencharakteristika und Laborparameter zeigten dagegen keinen Zusammenhang mit Vorliegen oder Auftreten einer Infektion im selben stationären Aufenthalt: Geschlecht, Alter, Vorliegen einer Leberzirrhose oder eines HCC, Alkoholabusus, Rezidivblutung sowie Leukozytenzahl bei der Aufnahme. Einen Überblick über die getesteten binären Variablen samt dazugehörigen p-Werten bietet die Tabelle 15.

Tabelle 15: Getestete Variablen mit p-Werten in Bezug auf Infektionen (Chi-Quadrat-Test)

| | Infektion | Keine Infektion | p-Wert |
|--------------------|-----------|-----------------|--------------|
| Geschlecht | | | |
| • Männlich | 9 | 26 | 0,731 |
| • Weiblich | 6 | 14 | |
| Leberzirrhose | | | |
| • Ja | 13 | 33 | 0,710 |
| • Nein | 2 | 7 | |
| Child-Pugh-Stadium | | | |
| • A oder B | 3 | 26 | 0,003 |
| • C | 12 | 14 | |
| MELD-Score | | | |
| • ≥ 16 | 12 | 15 | 0,005 |
| • < 16 | 3 | 25 | |

| | | | |
|--------------------------------------|----|----|--------------|
| Overt HE | | | |
| • Ja | 8 | 4 | 0,001 |
| • Nein | 7 | 36 | |
| Alkoholkonsum | | | |
| • Florider | 5 | 12 | 0,812 |
| • Nicht florider/keiner | 10 | 28 | |
| HCC | | | |
| • Ja | 0 | 4 | 0,203 |
| • Nein | 15 | 36 | |
| Notwendigkeit einer Intensivtherapie | | | |
| • Ja | 9 | 15 | 0,134 |
| • Nein | 6 | 25 | |
| Therapie mit einem β -Blocker | | | |
| • Ja | 8 | 24 | 0,655 |
| • Nein | 7 | 16 | |
| Bilirubin bei Aufnahme | | | |
| • $\geq 7,5$ mg/dl | 7 | 7 | 0,027 |
| • $< 7,5$ mg/dl | 8 | 33 | |
| CRP unter Therapie | | | |
| • ≥ 30 mg/dl | 5 | 8 | 0,300 |
| • < 30 mg/dl | 10 | 32 | |
| Blutungstyp | | | |
| • Varikös | 13 | 29 | 0,271 |
| • Nicht-varikös | 2 | 11 | |

5.1.3 Rezidivblutung innerhalb von drei Monaten

Während des stationären Aufenthalts und drei Monate nach Entlassung wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich des Auftretens einer Rezidivblutung beobachtet. Von 55 Patienten erlitten 18 (32,7%) Patienten eine erneute Blutung. Diese ist deutlich häufiger in der Patientengruppe mit variköser Blutung aufgetreten (Exakter Test nach Fischer, $p=0,041$). Von 18 Fällen der Rezidivblutung lag bei 17 (94,4%) Patienten eine initiale variköse Blutung vor, bei nicht variköser Blutung trat nur bei einem Patienten eine Rezidivblutung auf (17/42; 40% vs. 1/13; 8%).

In der univariaten Analyse ging die Einnahme eines β -Blockers nicht mit einem geringeren Auftreten einer Rezidivblutung einher (Chi-Quadrat Test, $p=0,759$).

Keine der weiteren getesteten Variablen, wie Geschlecht, Child-Pugh-Stadium, overt HE, florider Alkoholkonsum, HCC, Leberzirrhose, höherer MELD, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie, TIPSS, erhöhter CRP-Wert bei Therapiestart und erhöhter Bilirubinwert bei Aufnahme, war mit einer Rezidivblutung innerhalb drei Monaten nach der Indexblutung assoziiert. Einen Überblick über die getesteten binären Variablen samt dazugehörigen p-Werten bietet die Tabelle 16.

Tabelle 16: Getestete Variablen mit p-Werten in Bezug auf Reblutung (Chi-Quadrat-Test)

| | Reblutung | Keine Reblutung | p-Wert |
|--------------------------------------|-----------|-----------------|--------------|
| Geschlecht | | | |
| • Männlich | 13 | 22 | 0,356 |
| • Weiblich | 5 | 15 | |
| Leberzirrhose | | | |
| • Ja | 15 | 31 | 0,966 |
| • Nein | 3 | 6 | |
| Child-Pugh-Stadium | | | |
| • A oder B | 3 | 26 | 0,769 |
| • C | 12 | 14 | |
| MELD-Score | | | |
| • ≥ 16 | 7 | 20 | 0,291 |
| • < 16 | 11 | 17 | |
| Overt HE | | | |
| • Ja | 4 | 8 | 0,960 |
| • Nein | 14 | 29 | |
| Alkoholkonsum | | | |
| • Florider | 4 | 13 | 0,331 |
| • Nicht florider/keiner | 14 | 24 | |
| HCC | | | |
| • Ja | 2 | 2 | 0,445 |
| • Nein | 16 | 35 | |
| Notwendigkeit einer Intensivtherapie | | | |
| • Ja | 8 | 16 | 0,933 |
| • Nein | 10 | 21 | |
| Therapie mit einem β -Blocker | | | |
| • Ja | 11 | 21 | 0,759 |
| • Nein | 7 | 16 | |
| Bilirubin bei Aufnahme | | | |
| • $\geq 7,5$ mg/dl | 5 | 9 | 0,783 |
| • $< 7,5$ mg/dl | 13 | 28 | |
| CRP unter Therapie | | | |
| • ≥ 30 mg/dl | 2 | 11 | 0,127 |
| • < 30 mg/dl | 16 | 26 | |
| Blutungstyp | | | |
| • Varikös | 17 | 25 | 0,028 |
| • Nicht-varikös | 1 | 12 | |

5.2 Multivariate Analyse der Gesamtkohorte

Die in der univariaten Analyse getesteten Variablen, die einen Einfluss auf die erfolgreiche Blutungskontrolle in der Gesamtkohorte zeigten, wurden mittels der binär logistischen Regression auf einen unabhängigen Einfluss hin untersucht.

In der univariaten Analyse waren die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie, die Verlegung aus einem externen Krankenhaus, eine overt HE, eine fortgeschrittene Leberzirrhose (Child-Pugh C), ein erhöhter MELD-Score, erhöhte CRP-Werte

bei Aufnahme sowie hohe CRP-Werte unter der Terlipressin-Therapie mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Blutungskontrolle assoziiert. Neben den mittels Chi-Quadrat-Test getesteten Variablen, wurde die Variable CRP-Wert bei Aufnahme ($p=0,003$) aus der nicht-parametrischen Testung in die multivariate Analyse aufgenommen.

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden diese Variablen, die im Chi-Quadrat-Test univariat positiv waren, samt deren p-Werten in der Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Univariat positiv getestete Variablen mit einem p-Wert < 0,05 in Bezug auf Blutungskontrolle (Chi-Quadrat-Test)

| | Erfolgreiche Blutungskontrolle | Keine Blutungskontrolle | p-Wert |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|
| Child-Pugh-Stadium | | | |
| • A oder B | 24 | 5 | 0,021 |
| • C | 14 | 12 | |
| MELD-Score | | | |
| • ≥ 16 | 14 | 13 | 0,002 |
| • < 16 | 24 | 4 | |
| Overt HE | | | |
| • Ja | 4 | 8 | 0,002 |
| • Nein | 34 | 9 | |
| HCC | | | |
| • Ja | 1 | 3 | 0,048 |
| • Nein | 37 | 14 | |
| Notwendigkeit einer Intensivtherapie | | | |
| • Ja | 13 | 11 | 0,035 |
| • Nein | 25 | 6 | |
| Bilirubin bei Aufnahme | | | |
| • $\geq 7,5$ mg/dl | 6 | 8 | 0,014 |
| • $< 7,5$ mg/dl | 32 | 9 | |
| CRP unter Therapie | | | |
| • ≥ 30 mg/dl | 6 | 7 | 0,041 |
| • < 30 mg/dl | 32 | 10 | |
| Infektion in demselben Aufenthalt | | | |
| • Ja | 3 | 6 | 0,019 |
| • Nein | 35 | 11 | |
| Verlegung aus anderem Krankenhaus | | | |
| • Ja | 9 | 9 | 0,033 |
| • Nein | 29 | 8 | |

Dieser Zusammenhang konnte in der multivariaten Analyse lediglich bei höherem MELD-Score bei Aufnahme und höherem CRP-Wert unter Terlipressin-Therapie beobachtet werden (Tabelle 18).

Tabelle 18: Übersicht der mittels binär logistischer Regression getesteten Variablen in Bezug auf die Blutungskontrolle

| | Regressions- koeffizient B | Sig. | Exp(B) | 95%-KI für Exp(B) |
|---|-------------------------------|--------------|--------|-------------------|
| Höherer MELD bei Aufnahme | -0,174 | 0,043 | 0,840 | 0,710-0,995 |
| Höheres CRP bei Aufnahme | 0,088 | 0,028 | 1,092 | 1,009-1,181 |
| Notwendigkeit einer Intensivtherapie | -0,611 | 0,457 | 0,543 | 0,109-2,717 |
| Verlegung aus anderem KH | -0,689 | 0,480 | 0,502 | 0,074-3,394 |
| Overte HE | -1,773 | 0,151 | 0,170 | 0,015-1,908 |
| Child C-Stadium | 1,018 | 0,399 | 2,767 | 0,260-29,467 |
| Infektion im selben Aufenthalt | -0,387 | 0,751 | 0,679 | 0,063-7,378 |
| Höheres CRP unter Terlipressin-Therapie | -0,069 | 0,016 | 0,933 | 0,882-0,987 |

5.3 Überleben der Gesamtkohorte

5.3.1 30-Tage-Überleben

Von 55 Patienten lebten 30 Tage nach der stationären Aufnahme zur Behandlung einer gastrointestinalen Blutung noch 43 Patienten (78%). Das Überleben in den ersten 30 Tagen nach der Indexblutung war deutlich mit einer erfolgreichen Blutungskontrolle während der stationären Behandlung assoziiert (Breslow Test, $p=0,000006$) (Abbildung 16).

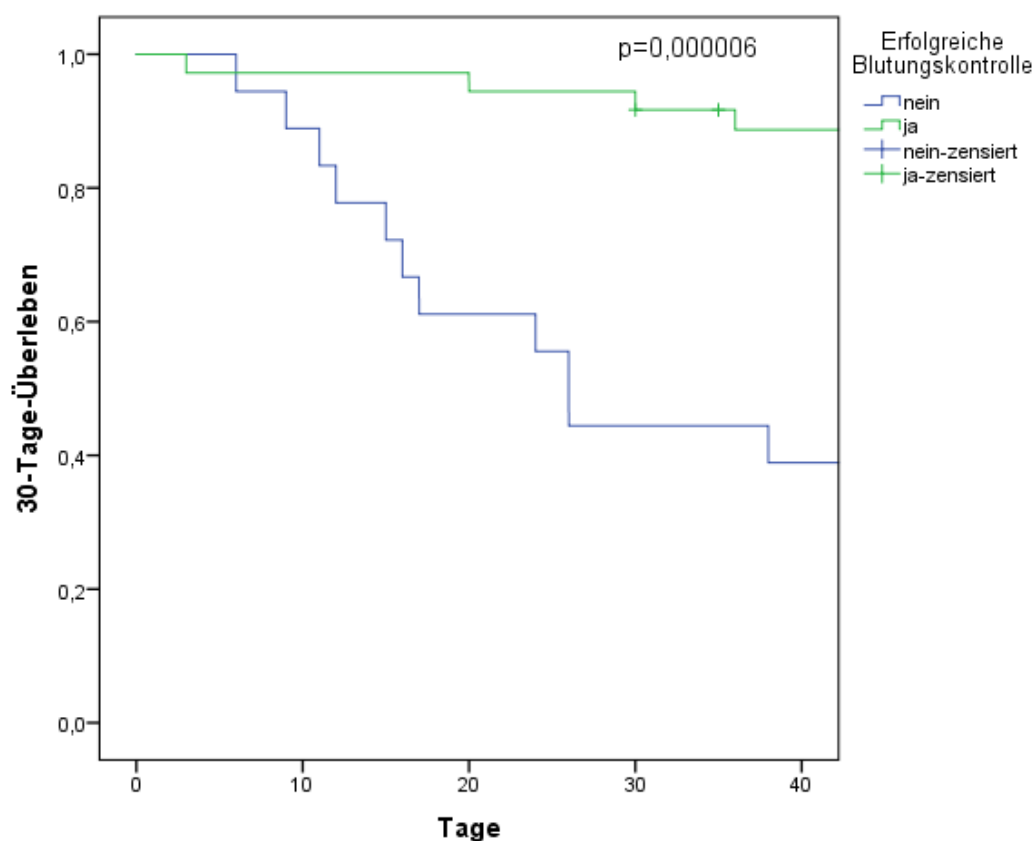


Abbildung 15: Kaplan-Meier 30-Tage-Überleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle ($p=0,000006$)

Im Patientenkollektiv hatten 42 (76,4%) Patienten eine variköse und 13 (23,6%) Patienten eine nicht-variköse Blutung. Der Blutungstyp schien einen Einfluss auf das Überleben zu haben. So war das 30-Tage-Überleben bei Patienten mit einer varikösen Blutung deutlich besser als bei derjenigen mit einer nicht-varikösen (Breslow Test, $p=0,029$) (Abbildung 17).

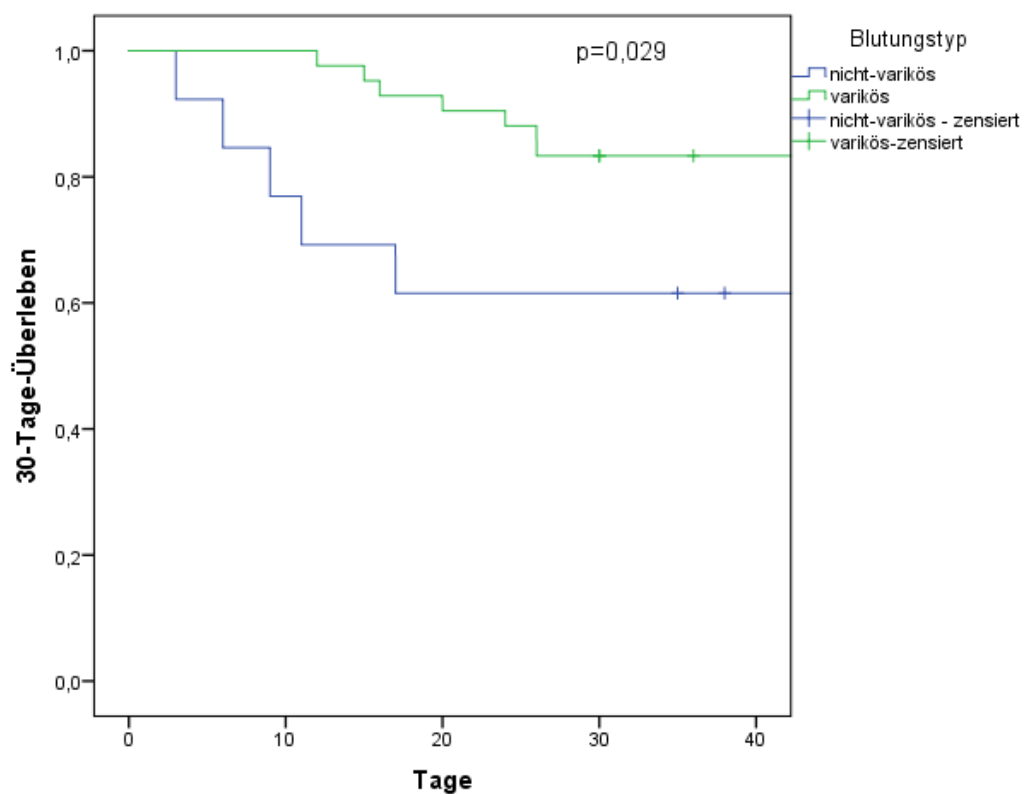


Abbildung 16: Kaplan-Meier 30-Tage-Überleben bei variköser und nicht-variköser Blutung (p=0,029)

In der unter aufgeführten Tabelle 19 sind die restlichen getesteten Variablen zusammengefasst.

Tabelle 18: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das 30-Tage-Überleben (univariate Analyse)

| | 30-Tage-Überleben | Test | p-Wert |
|--------------------------------|-------------------|-----------|------------------|
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ | 0,000005/ |
| • nein | 26 Tage | Breslow | 0,000006 |
| Variköse Blutung | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ | 0,051/ |
| • nein | nicht erreicht | Breslow | 0,032 |
| HCC | | | |
| • ja | 12 Tage | Log Rank/ | 0,0004/ |
| • nein | nicht erreicht | Breslow | 0,0004 |
| Overte HE | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ | 0,033/ |
| • nein | nicht erreicht | Breslow | 0,028 |

| | | | |
|--|----------------------------------|----------------------|----------------------------|
| Child-Klassifikation | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Child A/B • Child C | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,005/ 0,005 |
| Bilirubin bei Aufnahme | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 7,5$ mg/dl • $< 7,5$ mg/dl | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,021/ 0,022 |
| MELD-Score | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 Punkte • < 16 Punkte | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,006/ 0,006 |
| CRP unter Therapie | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 mg/dl • < 30 mg/dl | 24 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,0001/ 0,00007 |
| Infektion | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,964 0,914 |

5.3.2 90-Tage-Überleben

90 Tage nach der Indexblutung lebten noch 33 (60%) von 55 Patienten. Das 90-Tage-Überleben wies eine deutliche Assoziation mit dem Erfolg der Blutungskontrolle auf (Breslow Test, $p=0,000007$) (Abbildung 18). Von 17 Patienten, bei denen keine erfolgreiche Blutungskontrolle erzielt werden konnte, verstarben in den nächsten drei Monaten 13 Personen (76,5%). Wohingegen von den 38 Patienten, die ein gutes Therapieansprechen zeigten, verstarben nur neun Personen (23,7%).

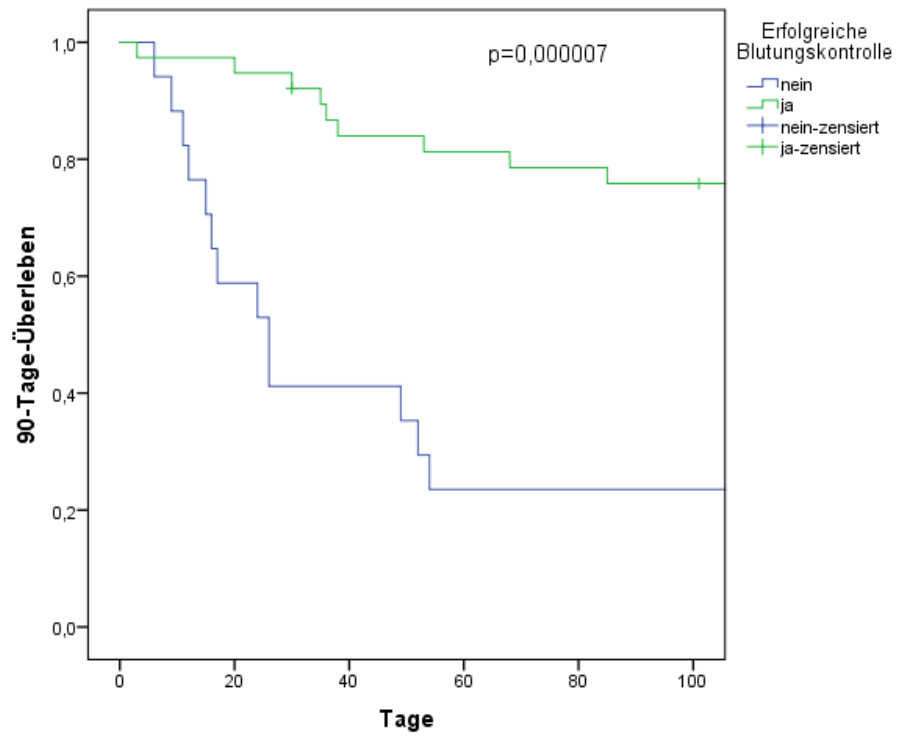


Abbildung 17: Kaplan-Meier 90-Tage-Überleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle ($p=0,000007$)

Dagegen war das Auftreten einer Rezidivblutung innerhalb von drei Monaten nicht mit dem 90-Tage-Überleben assoziiert (Breslow Test, $p=0,57$) (Abbildung 19).

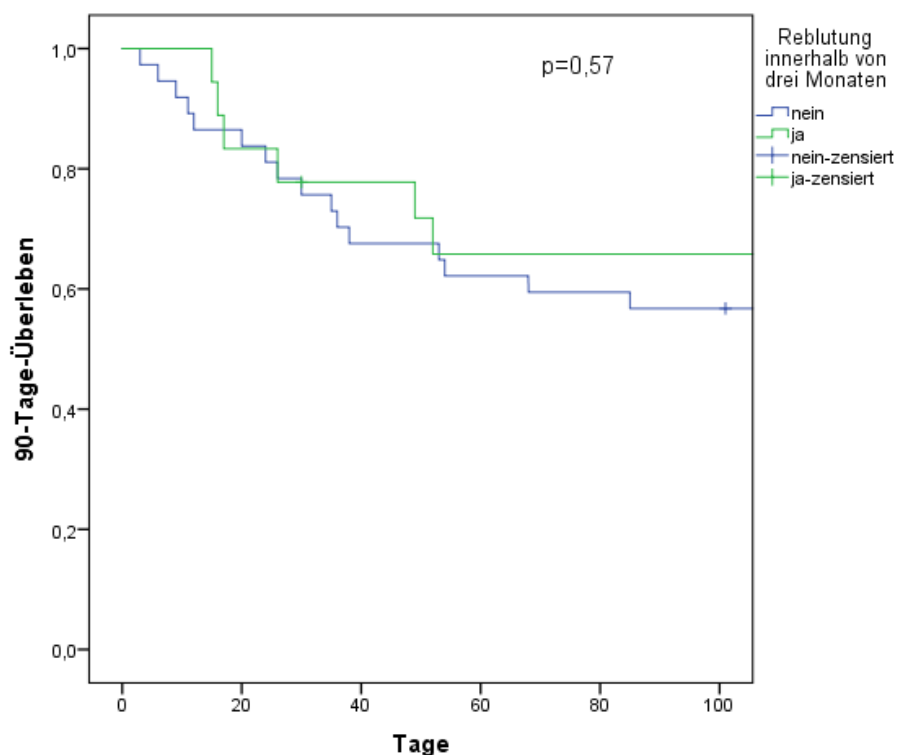


Abbildung 18: Kaplan-Meier 90-Tage-Überleben bei Rezidivblutung innerhalb von drei Monaten ($p=0,57$)

Zum Zweck einer besseren Übersichtlichkeit wurden die weiteren Variablen samt deren p-Werte in der Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 19: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das 90-Tage-Überleben (univariate Analyse)

| | 90-Tage-Überleben | Test | p-Wert |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,000009/ 0,000007 |
| • nein | 26 Tage | | |
| Variköse Blutung | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,102/ 0,047 |
| • nein | 38 Tage | | |
| HCC | | | |
| • ja | 12 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,000016/ 0,000024 |
| • nein | nicht erreicht | | |
| Overte HE | | | |
| • ja | 36 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,012/ 0,009 |
| • nein | nicht erreicht | | |
| Child-Klassifikation | | | |
| • Child A/B | nicht erreicht 38 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,007/ 0,005 |
| • Child C | | | |

| | | | |
|---|---------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Bilirubin bei Aufnahme <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 7,5$ mg/dl • $< 7,5$ mg/dl | 36 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,002/ 0,003 |
| MELD-Score <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 Punkte • < 16 Punkte | 52 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,003/ 0,002 |
| CRP unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 mg/dl • < 30 mg/dl | 24 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,001/ 0,0001 |
| Infektion <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | 36 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,099 0,169 |

5.3.3 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung lebten insgesamt noch 30 (54,5%) von 55 Patienten. Das Gesamtüberleben unterschied sich deutlich unter Berücksichtigung des Erfolges der Blutungskontrolle zwischen beiden Patientengruppen (Log Rank-Test, $p=0,0001$) (Abbildung 20). So war das Gesamtüberleben in der Patientengruppe, die ein gutes Therapieansprechen zeigten, wesentlich besser als in der Patientengruppe mit schlechterem Therapieansprechen. Die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne erfolgreiche Blutungskontrolle lag bei 26 Tagen, während diese bei Patienten mit erfolgreicher Blutungskontrolle zum Zeitpunkt der Datenauswertung nicht erreicht wurde.

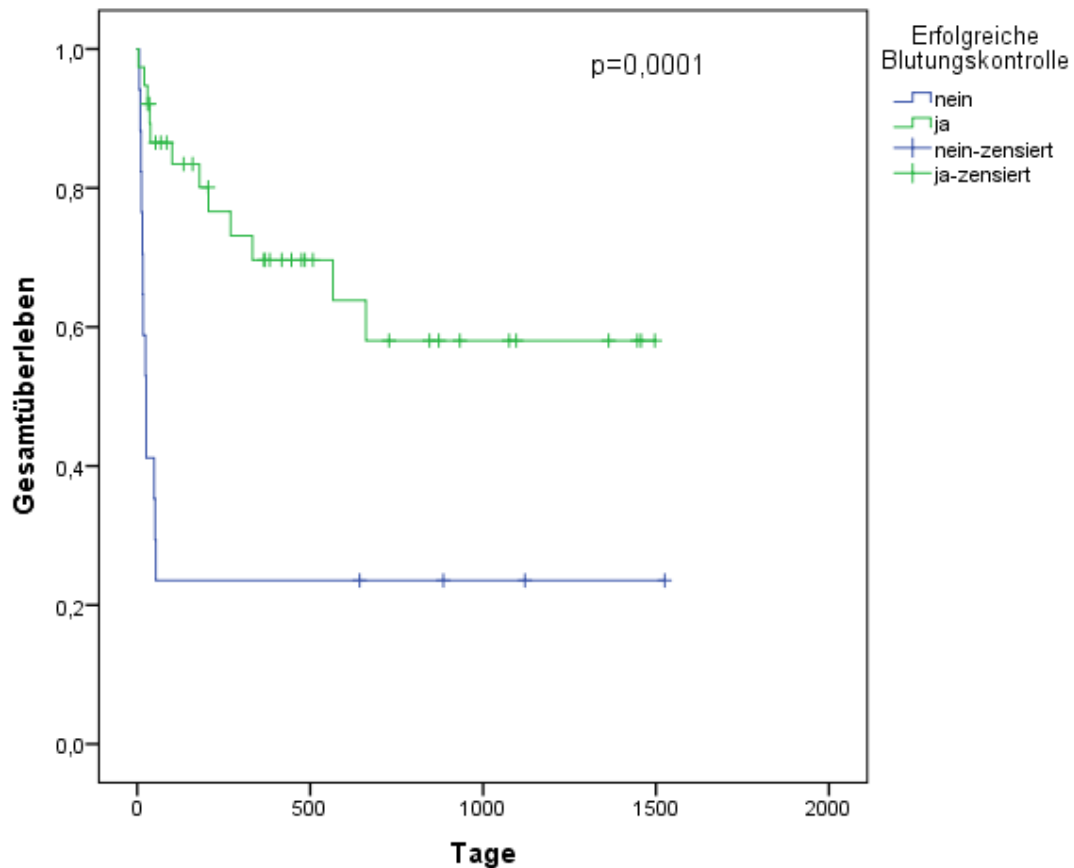


Abbildung 19: Kaplan-Meier Gesamtüberleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle ($p=0,0001$)

Einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte auch der Blutungstyp. Die Patienten mit einer varikösen Blutung wiesen ein besseres Überleben auf als die Patienten mit einer nicht-varikösen Blutung (Log Rank-Test, $p=0,014$) (Abbildung 21). Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe mit einer nicht-varikösen Blutung betrug 101 Tage. Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe mit einer varikösen Blutung wurde zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.

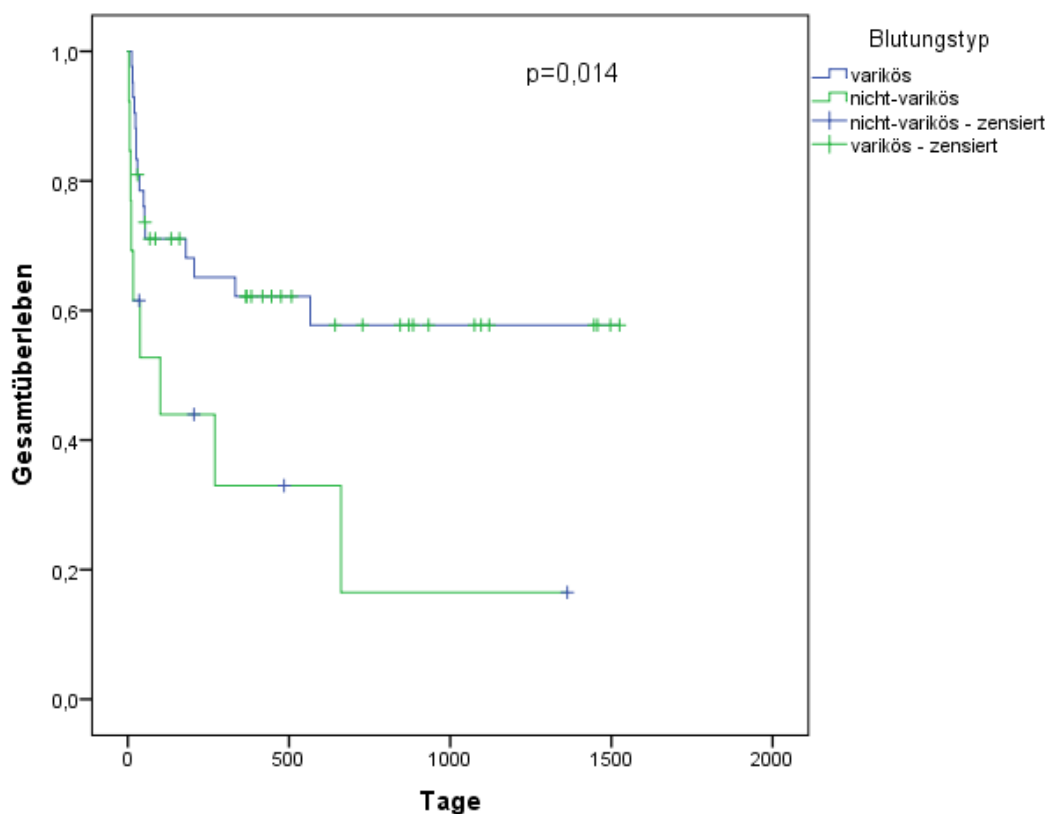


Abbildung 20: Kaplan-Meier Gesamtüberleben bei variköser und nicht-variköser Blutung ($p=0,014$)

Kein Zusammenhang konnte zwischen dem Gesamtüberleben und dem Auftreten einer Infektion festgestellt werden (Log Rank-Test, $p=0,639$). Dies gilt auch für die untersuchten 30- und 90-Tage-Überlebenszeitpunkte (Log Rank-Test, $p=0,964$ bzw. $p=0,615$). Darüber hinaus waren das Vorliegen eines HCC, einer overten HE, einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (Child C), erhöhter Bilirubin-Werte ($\geq 7,5$ mg/dl), eines MELD von 16 oder mehr Punkten sowie erhöhter CRP-Werte (≥ 30 mg/dl) negativ mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Tabelle 20: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das Gesamtüberleben (univariate Analyse)

| | Medianes Gesamtüberleben | Test | p-Wert |
|--------------------------------|--------------------------|-----------|---------------------|
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ | < 0,0001/ |
| • nein | 26 Tage | Breslow | < 0,0001 |
| Variköse Blutung | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ | 0,014/ |
| • nein | 101 Tag | Breslow | 0,016 |

| | | | |
|--|---------------------------|----------------------|---|
| HCC <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein | 12 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | < 0,0001/ < 0,0001 |
| Overte HE <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein | 36 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,007/ 0,006 |
| Child-Klassifikation <ul style="list-style-type: none"> • Child A/B • Child C | nicht erreicht 54 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,046/ 0,017 |
| Bilirubin bei Aufnahme <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 7,5$ mg/dl • $< 7,5$ mg/dl | 36 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,030/ 0,010 |
| MELD-Score <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 Punkte • < 16 Punkte | 54 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,004/ 0,002 |
| CRP bei unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 mg/dl • < 30 mg/dl | 24 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | < 0,0001/ < 0,0001 |

5.3.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Die in der univariaten Analyse getesteten Variablen, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben in der Gesamtkohorte zeigten, wurden mittels der Cox-Regression auf einen unabhängigen Einfluss untersucht. Hierbei zeigten das Vorliegen eines HCC, ein erhöhte CRP-Wert sowie eine nicht-variköse Blutung einen deutlich negativen Zusammenhang mit der Überlebenszeit. Als der Cut-Off-Wert für das erhöhte CRP bei Aufnahme wurde der Wert von 30 mg/dl oder höher, für das erhöhte Bilirubin der Wert von 7,5 mg/dl oder höher und für den höheren MELD-Score der Wert von 16 oder mehr Punkte angenommen.

Die Variablen wurden in die Einflussfaktoren, die klinisch oder laborchemisch bei Aufnahme erhoben wurden, und therapeutischen Einflussfaktor, der zwar einen starken Einfluss auf das bessere Gesamtüberleben zeigt, allerdings erst im Verlauf erhoben werden konnte.

Tabelle 21: Übersicht der getesteten Variablen mittels einer Cox-Regressionsanalyse

| | Regressions- koeffizient B | Sig. | Exp(B) | 95%-KI für Exp(B) |
|---|-------------------------------|--------------|--------|----------------------|
| Klinische oder laborchemische Einflussfaktoren | | | | |
| Variköse Blutung | 1,586 | 0,001 | 4,884 | 1,847-12,914 |
| Kein HCC | 1,680 | 0,016 | 5,365 | 1,363-21,117 |
| Keine overte HE | -0,372 | 0,583 | 0,690 | 0,183-2,268 |
| Child-Pugh-Stadium A/B | 0,256 | 0,721 | 1,291 | 0,317-5,268 |
| Niedriges Bilirubin bei Aufnahme | 0,608 | 0,267 | 1,836 | 0,628-5,370 |
| Niedriges MELD-Score | -0,169 | 0,802 | 0,845 | 0,226-3,161 |
| Niedriges CRP bei Therapiestart | 1,770 | 0,003 | 5,872 | 1,805-19,105 |
| Therapeutischer Einflussfaktor | | | | |
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | 1,329 | 0,016 | 3,779 | 1,285-11,108 |

Die restlichen getesteten Variablen, wie overte HE, MELD-Score über 16 Punkte, fortgeschrittene Leberzirrhose (Child C) und Bilirubin-Wert über 7,5 mg/dl bei Aufnahme zeigten in der Cox-Regressionsanalyse keine Assoziation mit einem schlechteren Gesamtüberleben.

5.3.5 Transplantationsfreies Überleben

Bei sechs (10,1%) Patienten aus dem Patientenkollektiv wurde eine Lebertransplantation durchgeführt. Eine erfolgreiche Blutungskontrolle war deutlich assoziiert mit einem längeren transplantationsfreien Überleben (Log Rank-Test, $p=0,000003$) (Abbildung 22). Die mediane transplantationsfreie Überlebenszeit der Patienten mit gutem Therapieansprechen lag bei 661 Tagen, wogegen diese bei Patienten mit schlechterem Therapieansprechen nur bei 26 Tagen lag.

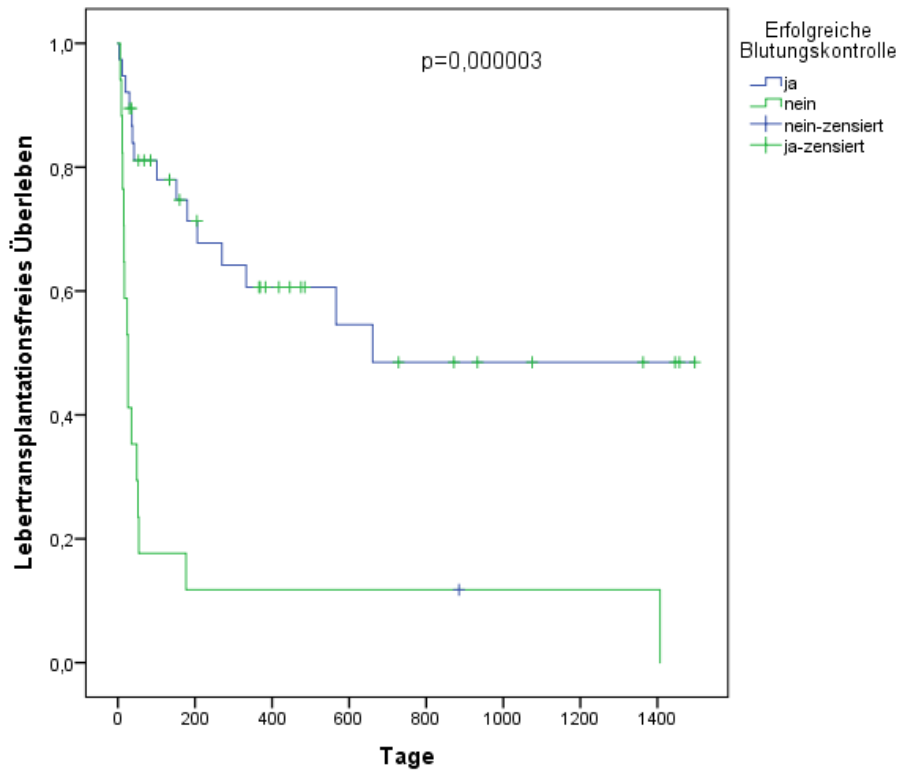


Abbildung 21: Kaplan-Meier transplantationsfreies Überleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle ($p=0,000003$)

Mit einem wesentlich schlechteren transplantationsfreien Überleben war das Auftreten oder Vorliegen einer Infektion innerhalb von drei Monaten nach der Indexblutung assoziiert (Log Rank Test, $p=0,001$) (Abbildung 23). Bei Auftreten einer Infektion lag die mediane transplantationsfreie Überlebenszeit nur bei 38 Tagen. Bei Patienten ohne Infektion wurde diese bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung nicht erreicht.

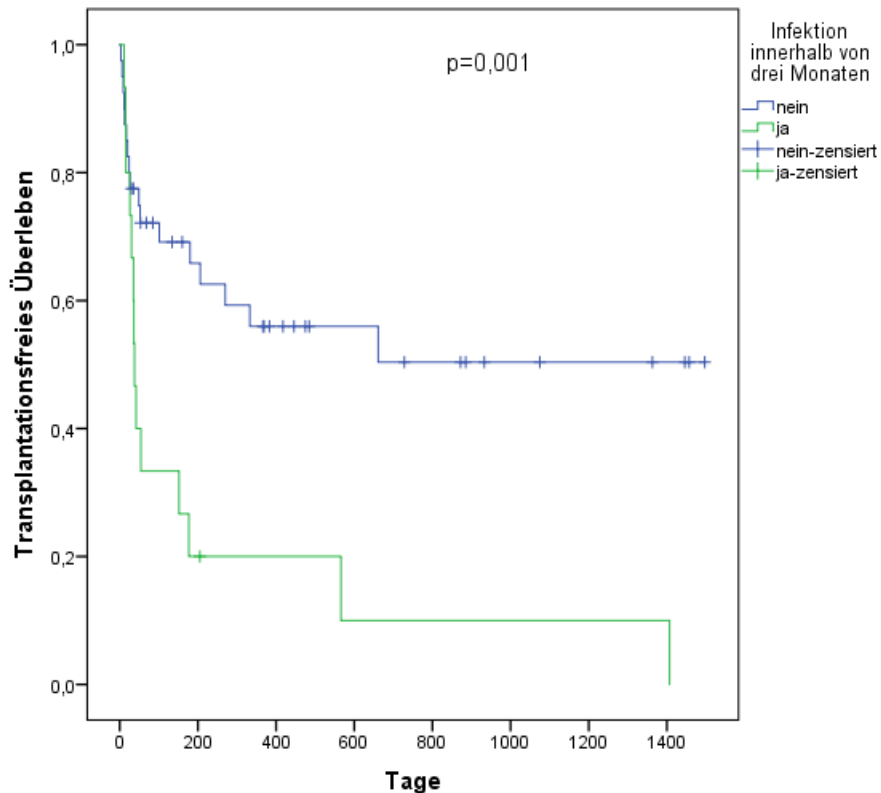


Abbildung 22: Kaplan-Meier transplantationsfreies Überleben beim Auftreten einer Infektionskrankheit innerhalb von drei Monaten ($p=0,001$)

Eine Zusammenfassung der getesteten Variablen im Hinblick auf das bessere transplantationsfreie Überleben bittet die Tabelle 23.

Tabelle 22: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das transplantationsfreie Überleben (univariate Analyse)

| | Transplantationsfreie Überleben | Test | p-Wert |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | | | |
| • ja | 661 Tag | Log Rank/ Breslow | 0,000003/ 0,000003 |
| • nein | 26 Tage | | |
| Variköse Blutung | | | |
| • ja | 333 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,116/ 0,088 |
| • nein | 101 Tag | | |
| HCC | | | |
| • ja | 12 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,000091/ 0,00015 |
| • nein | 333 Tage | | |
| Overte HE | | | |
| • ja | 35 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,003/ 0,005 |
| • nein | 661 Tag | | |
| Child-Klassifikation | | | |
| • Child A/B | nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,002/ 0,001 |
| • Child C | 36 Tage | | |

| | | | |
|---|---------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Bilirubin bei Aufnahme <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 7,5$ mg/dl • $< 7,5$ mg/dl | 24 Tage 661 Tag | Log Rank/ Breslow | 0,030/ 0,010 |
| MELD-Score <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 Punkte • < 16 Punkte | 38 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,000001/ 0,000015 |
| CRP bei unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 mg/dl • < 30 mg/dl | 24 Tage 661 Tag | Log Rank/ Breslow | 0,000005/ 0,000008 |
| Infektion <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | 36 Tage 566 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,007 0,046 |

5.4 Komplikationen in der Gesamtkohorte

Das Patientenkollektiv wurde die gesamte stationäre Aufenthaltsdauer hinsichtlich des Auftretens krankheitsspezifischer Komplikationen beobachtet (Abbildung 24). Die häufigste Komplikation war eine transfusionspflichtige Anämie. Diese ist in 23 (41,8%) Fällen aufgetreten. Die zweithäufigste Komplikation mit 14 (25,5%) Fällen war ein hepatorenales Syndrom. Acht (14,5%) Patienten erlitten einen hämorrhagischen und zwei (3,6%) einen septischen Schock. Bei sieben (12,7%) Patienten war eine neu aufgetretene oder progrediente HE zu beobachten. In zwei (3,6%) Fällen wurde eine spontan bakterielle Peritonitis nachgewiesen.

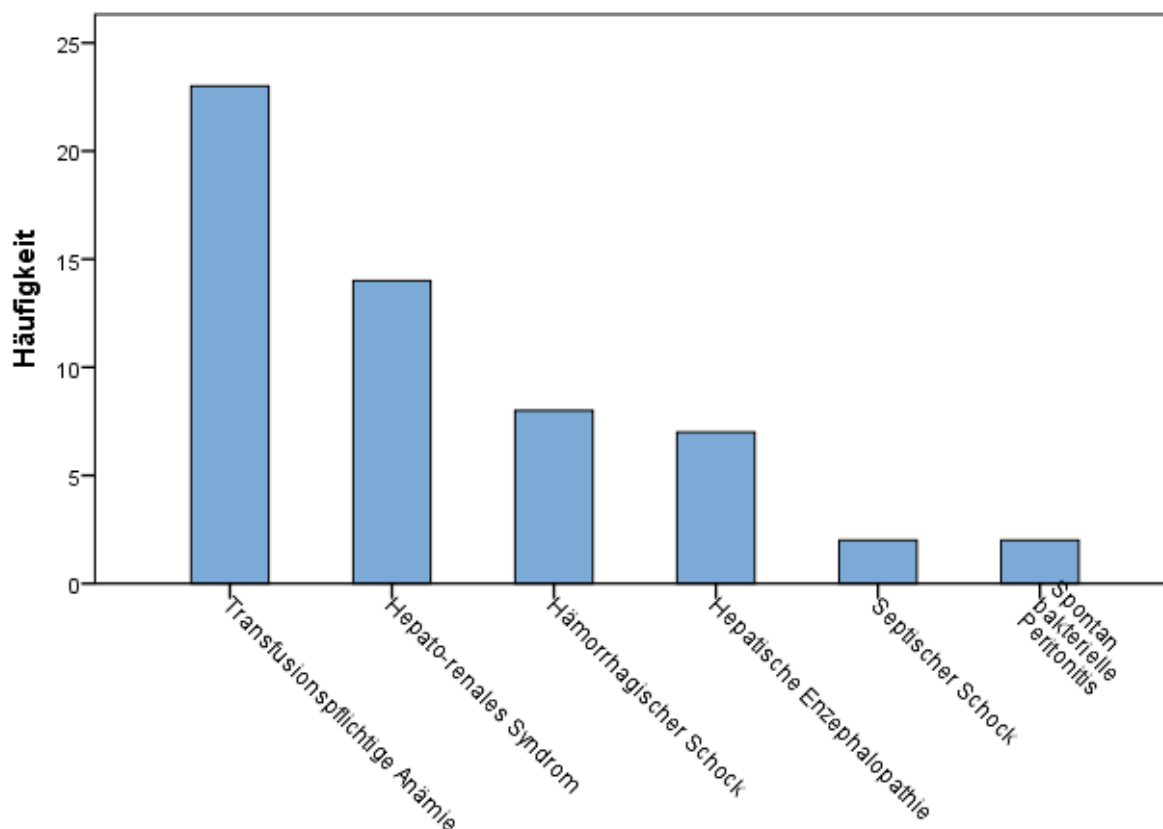


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung (no.) der wichtigsten Komplikationen

5.4.1 Todesursachen

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren 25 (45,5%) von 55 Patienten verstorben. Die häufigste Todesursache war das akut-auf-chronische Leberversagen mit sechs (24%) Todesfällen. Darauf folgten Multiorganversagen und Tumorprogress als zweithäufigste Ursache mit jeweils vier (16%) Todesfällen. Seltener waren Nierenversagen (n = 3; 12%), septischer (n = 2; 8%) und hämorrhagischer (n = 2; 8%) Schock für den Tod ursächlich (Abbildung 25).

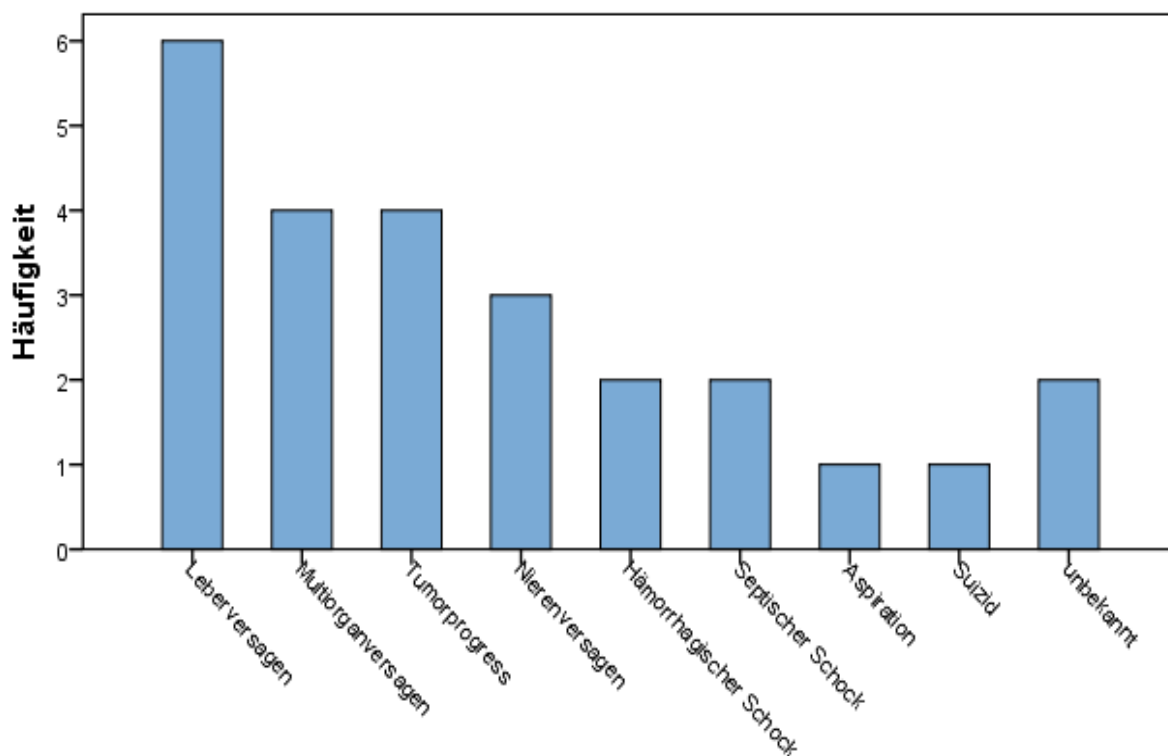


Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung (no.) der Todesursachen

Deutlich mehr Todesfälle gab es in der Patientengruppe ohne erfolgreiche Blutungskontrolle (Abbildung 26). In dieser Gruppe starben 13 (76%) von 17 Patienten bis zum Zeitpunkt der Auswertung. Die häufigste zum Tode führende Ursache in dieser Patientengruppe war das akut-auf-chronische Leberversagen mit drei (23,1%) Fällen. Beide Todesfälle infolge eines hämorrhagischen Schocks ereigneten sich in der Patientengruppe ohne erfolgreiche Blutungskontrolle.

In der Patientengruppe mit erfolgreicher Blutungskontrolle starben 12 (32%) von 38 Patienten bis zum Zeitpunkt der Auswertung. In dieser Gruppe waren Tumorprogress, Leber- und Multiorganversagen mit jeweils drei (25%) Fällen die häufigsten Todesursachen.

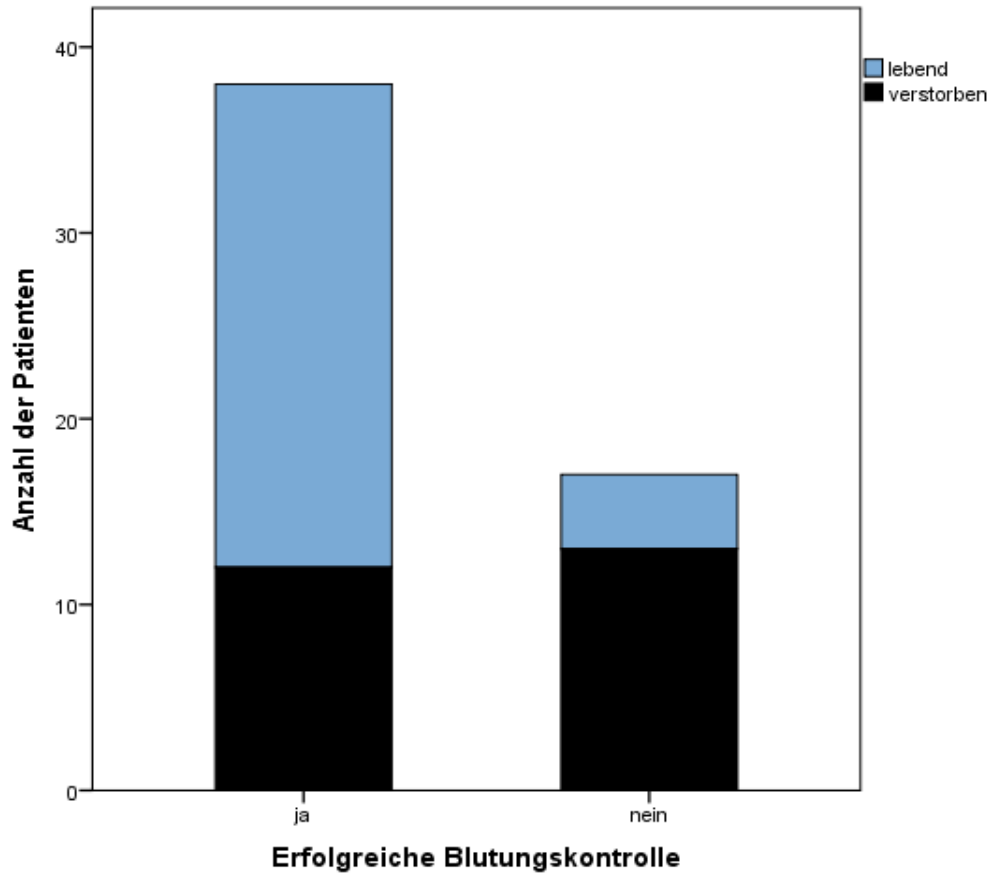


Abbildung 25: Anzahl der Todesfälle in Abhängigkeit vom Erfolg der Blutungskontrolle

5.5 Univariate Analyse der Subkohorte mit variköser Blutung

Die Therapie der varikösen Blutung war häufiger erfolgreich bei Patienten, die primär in der universitären Fachabteilung über die Notaufnahme aufgenommen wurden (Exakter Test nach Fischer, $p=0,046$). So wurde eine erfolgreiche Blutungskontrolle bei 25 (86,2%) von 29 Patienten mit primärer variköser Blutung erreicht, während in der Patientengruppe, die erst im Verlauf des stationären Aufenthalts eine Blutung entwickelte, nur sieben (53,8%) von 13 Patienten eine erfolgreiche Blutungskontrolle zeigten.

Darüber hinaus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Erfolg der Blutungskontrolle und dem Nicht-Vorliegen einer overten HE. So war die Blutungskontrolle seltener erfolgreich, wenn die Patienten gleichzeitig an einer overten HE litten (Exakter Test nach Fischer, $p=0,016$). Von neun Patienten mit einer overten HE konnte nur bei drei (33,3%) Patienten eine erfolgreiche Blutungskontrolle erzielt werden. Dagegen war das Ansprechen auf die Blutungskontrolle in der Gruppe ohne overte HE deutlich höher. So wurde bei 26 (78,8%) von 33 Patienten eine Blutungskontrolle erreicht.

Es zeigte sich eine Tendenz im Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Leberzirrhose und einer erfolgreichen Blutungskontrolle (Chi-Quadrat-Test, $p=0,060$). Beim Vorliegen einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B war die Therapie in 18 (81,8%) von 22 Fällen erfolgreich. War die Leberzirrhose bei der Blutung dagegen weit fortgeschritten (Child-Pugh C), konnte nur in 11 (55%) von 20 Fällen die erfolgreiche Blutungskontrolle erzielt werden. Eine deutliche Assoziation war in Bezug auf den MELD-Score zu beobachten (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,004$) (Abbildung 27). Der mediane MELD-Score lag bei 13 Punkten in der Patientengruppe mit einem Ansprechen auf die Blutungskontrolle. Dagegen lag der MELD-Score bei 22 Punkten bei Patienten mit einer fehlenden Blutungskontrolle Ansprechen.

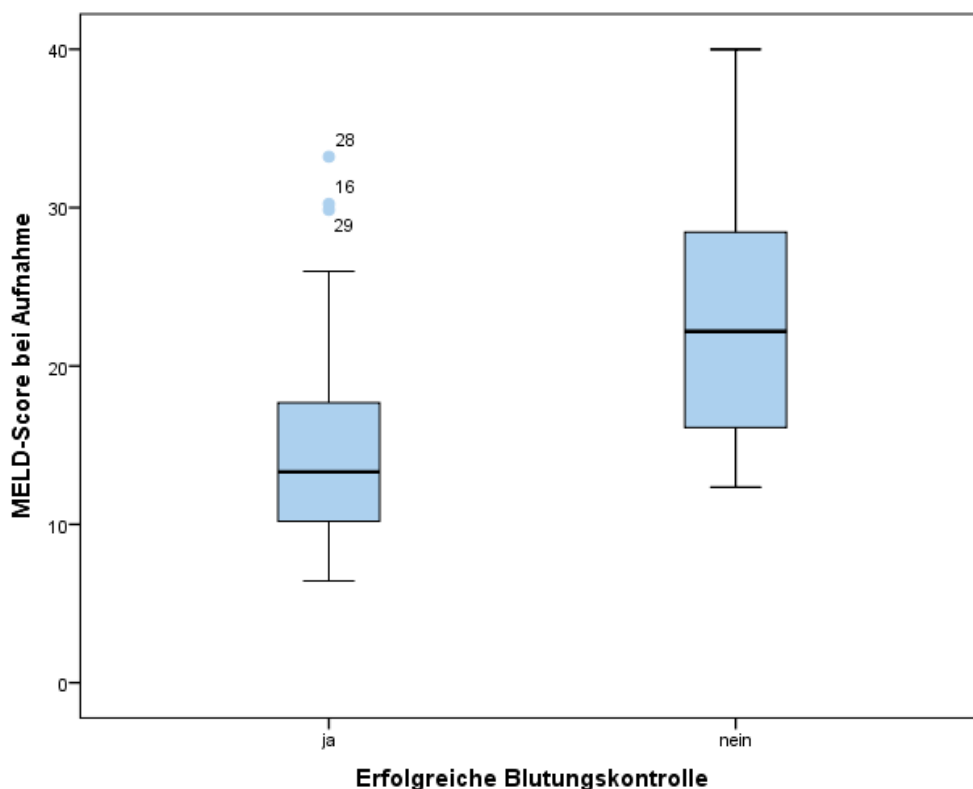


Abbildung 26: Erfolg der Blutungskontrolle in Abhängigkeit vom MELD-Score bei Aufnahme ($p=0,004$)

Innerhalb von drei Monaten nach der varikösen Blutung ist bei 13 (31%) Patienten eine Infektion aufgetreten, in acht (19%) Fällen im selben Aufenthalt. Es konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Infektion und dem Erfolg der Blutungskontrolle gezeigt werden (Exakter Test nach Fischer, $p=0,103$). Von 42 Patienten mit einer varikösen Blutung bekamen 39 (92,9%) Patienten eine antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion. Im nicht-parametrischen Test war allerdings ein erhöhter CRP-Wert bei der Aufnahme mit einem schlechteren Ansprechen auf die Blutungskontrolle assoziiert (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,047$) (Abbildung 28).

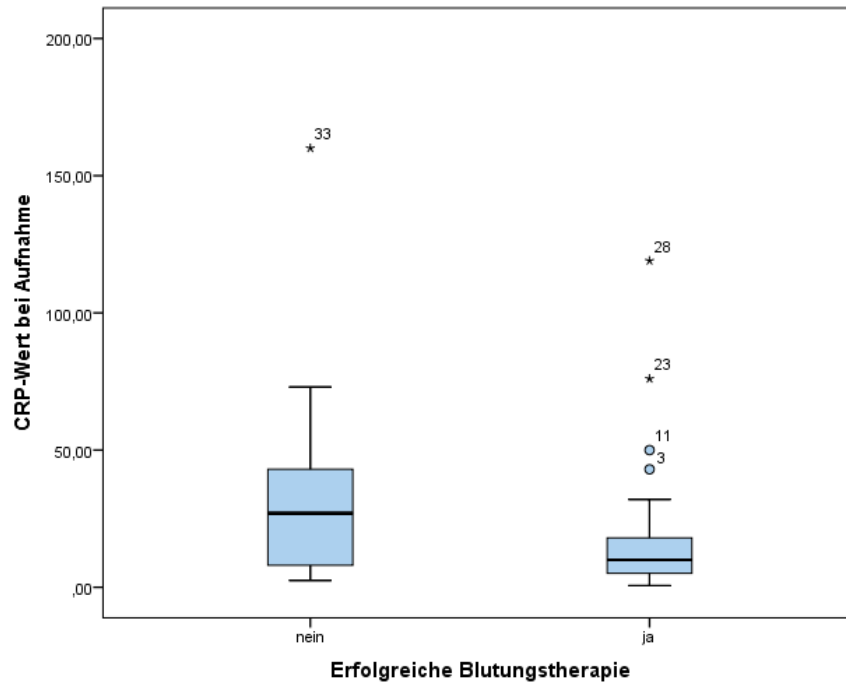


Abbildung 27: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom CRP-Wert bei Aufnahme) $p=0,047$)

Auch ein zu Beginn der Terlipressin-Gabe erhöhter CRP-Wert war mit einer schlechteren Blutungskontrolle assoziiert (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,013$). Blieb der CRP-Wert während der gesamten Dauer der Therapie mit Terlipressin im höheren Bereich, so war die Blutungskontrolle ebenfalls seltener erfolgreich (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,007$) (Abbildung 29).

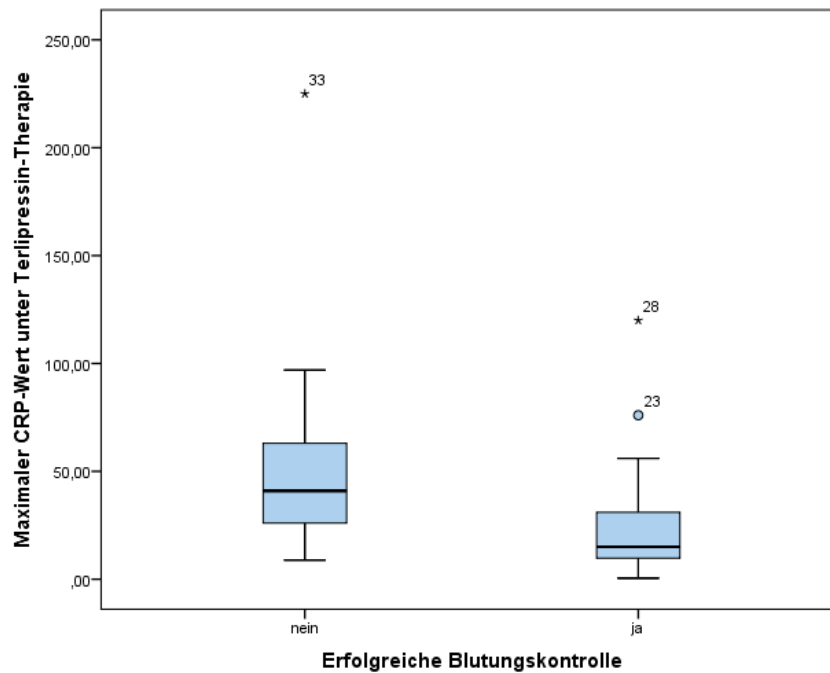


Abbildung 28: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom CRP-Wert während der Terlipressin-Therapie ($p=0,007$)

Die Anzahl der Leukozyten sowie Alter, Geschlecht, Ätiologie der Leberzirrhose, Transfusionen, Alkoholabusus und Therapie mit einem β -Blocker hatten dagegen keinen Einfluss auf den Erfolg der Blutungskontrolle in dieser univariaten Analyse.

5.6 Überleben der Subkohorte mit variköser Blutung

5.6.1 30-Tage-, 90-Tage- und Gesamtüberleben der Subkohorte

Das Gesamtüberleben in der Subkohorte mit variköser Blutung hing deutlich vom Erfolg der Blutungskontrolle ab (Log-Rank Test, $p=0,001$) (Abbildung 30). Die mediane Überlebenszeit lag in der Patientengruppe mit fehlendem Therapieansprechen bei 49 Tagen, während diese bei der Patientengruppe mit gutem Therapieansprechen bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung nicht erreicht wurde.

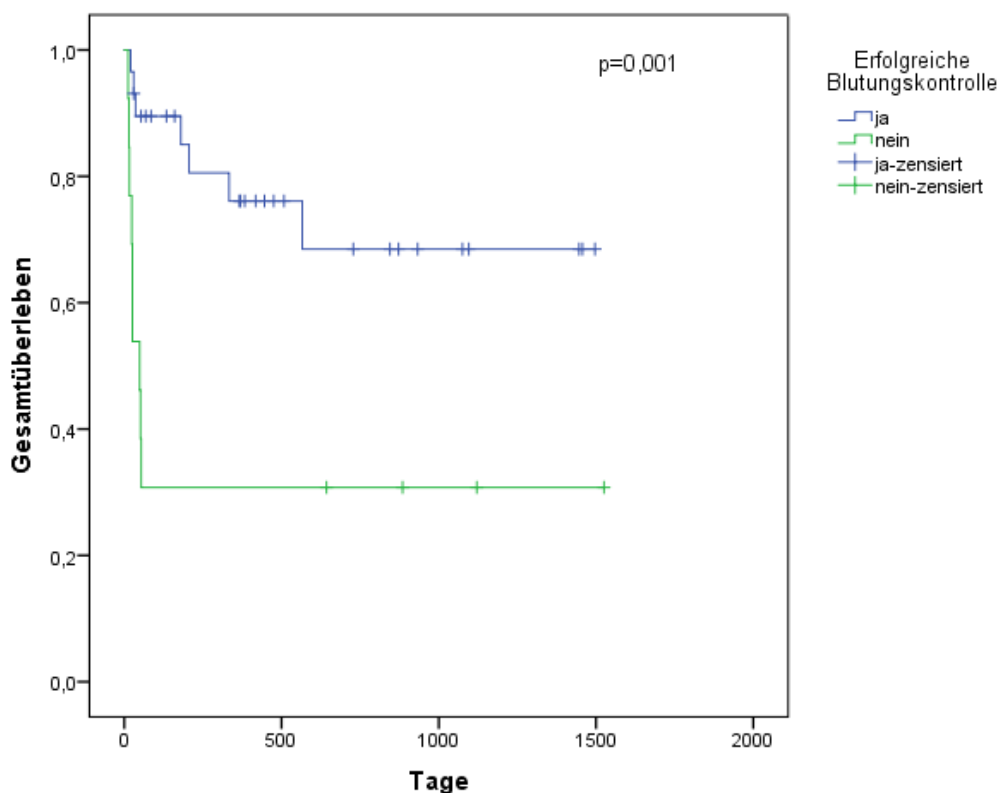


Abbildung 29: Kaplan-Meier Gesamtüberleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle ($p=0,001$)

Dagegen hatte das Vorliegen oder Auftreten einer Infektion innerhalb von drei Monaten nach der Aufnahme keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben in der Subkohorte mit variköser Blutung (Log-Rank-Test, $p=0,222$) (Abbildung 31).

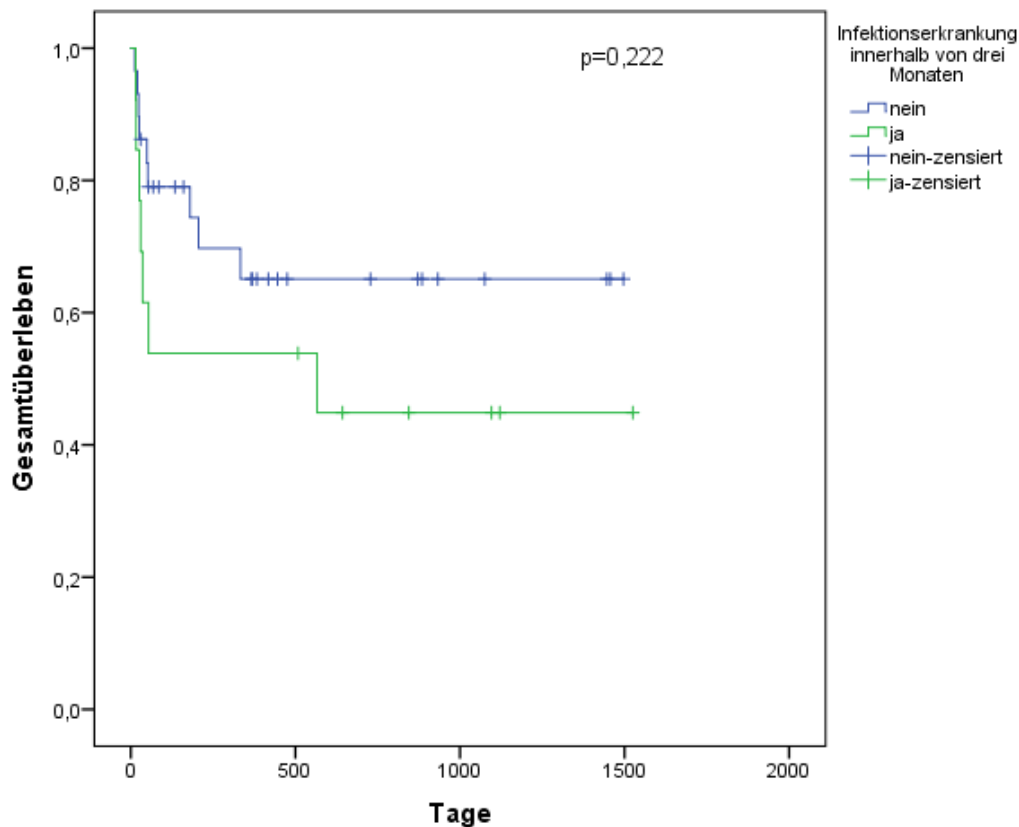


Abbildung 30: Kaplan-Meier Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen oder Auftreten einer Infektion innerhalb von drei Monaten ($p=0,222$)

Zum Zweck einer besseren Übersichtlichkeit wurden die weiteren Variablen samt deren p-Werte in den Tabellen 24, 25 und 26 zusammengefasst.

Tabelle 23: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das 30-Tage-Überleben (univariate Analyse)

| | 30-Tage-Überleben | Test | p-Wert |
|--------------------------------|-------------------|-----------|------------------|
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ | 0,000421/ |
| • nein | nicht erreicht | Breslow | 0,000448 |
| HCC | | | |
| • ja | 12 Tage | Log Rank/ | 0,071/ |
| • nein | nicht erreicht | Breslow | 0,051 |
| Overte HE | | | |
| • ja | nicht erreicht | Log Rank/ | 0,075/ |
| • nein | nicht erreicht | Breslow | 0,056 |
| Child-Klassifikation | | | |
| • Child A/B | nicht erreicht | Log Rank/ | 0,024/ |
| • Child C | nicht erreicht | Breslow | 0,022 |

| | | | |
|--|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Bilirubin bei Aufnahme <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 7,5$ mg/dl • $< 7,5$ mg/dl | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,027/ 0,025 |
| MELD-Score <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 Punkte • < 16 Punkte | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,093/ 0,094 |
| CRP unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 mg/dl • < 30 mg/dl | 24 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,001/ 0,0001 |
| Infektion in selben Aufenthalt <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,496 0,502 |

Table 24: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das 90-Tage-Überleben (univariate Analyse)

| | 90-Tage-Überleben | Test | p-Wert |
|--|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Erfolgreiche Blutungskontrolle <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein | nicht erreicht 49 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,000388/ 0,000258 |
| HCC <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein | 12 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,001/ 0,002 |
| Overt HE <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein | 54 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,086/ 0,056 |
| Child-Klassifikation <ul style="list-style-type: none"> • Child A/B • Child C | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,184/ 0,127 |
| Bilirubin bei Aufnahme <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 7,5$ mg/dl • $< 7,5$ mg/dl | 52 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,012/ 0,010 |
| MELD-Score <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 Punkte • < 16 Punkte | 85 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,092/ 0,086 |
| CRP unter Therapie <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 mg/dl • < 30 mg/dl | 36 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,189/ 0,110 |
| Infektion innerhalb von drei Monaten <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | nicht erreicht nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,303 0,264 |

| | | | |
|--|---------------------------|----------------------|----------------|
| Infektion im selben Aufenthalt | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | 36 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,061 0,069 |

Tabelle 25: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das Gesamtüberleben (univariate Analyse)

| | Gesamtüberleben | Test | p-Wert |
|--|----------------------------|----------------------|----------------------------------|
| Erfolgreiche Blutungskontrolle | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein | nicht erreicht 49 Tage | Log Rank/ Breslow | 0,001/ 0,000287 |
| HCC | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein | 12 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,001/ 0,002 |
| Overte HE | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein | 54 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,035/ 0,030 |
| Child-Klassifikation | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Child A/B • Child C | nicht erreicht 566 | Log Rank/ Breslow | 0,142/ 0,100 |
| Bilirubin bei Aufnahme | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 7,5$ mg/dl • $< 7,5$ mg/dl | 52 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,090/ 0,034 |
| MELD-Score | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 Punkte • < 16 Punkte | 206 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,052/ 0,043 |
| CRP unter Therapie | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 mg/dl • < 30 mg/dl | 36 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,008/ 0,008 |
| Infektion innerhalb von drei Monaten | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | 566 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,222 0,201 |
| Infektion im selben Aufenthalt | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein | 36 Tage nicht erreicht | Log Rank/ Breslow | 0,107 0,201 |

5.6.2 Transplantationsfreies Überleben

Das transplantationsfreie Überleben zeigte einen deutlichen Zusammenhang mit dem Erfolg der Blutungskontrolle (Log-Rank-Test, $p=0,0001$) (Abbildung 32). So betrug die mediane Überlebenszeit von Patienten, bei denen keine erfolgreiche Blutungskontrolle erzielt werden konnte, nur 35 Tage. In der Patientengruppe mit erfolgreicher Blutungskontrolle wurde die mediane Überlebenszeit bis zum Zeitpunkt der statistischen Datenauswertung nicht erreicht.

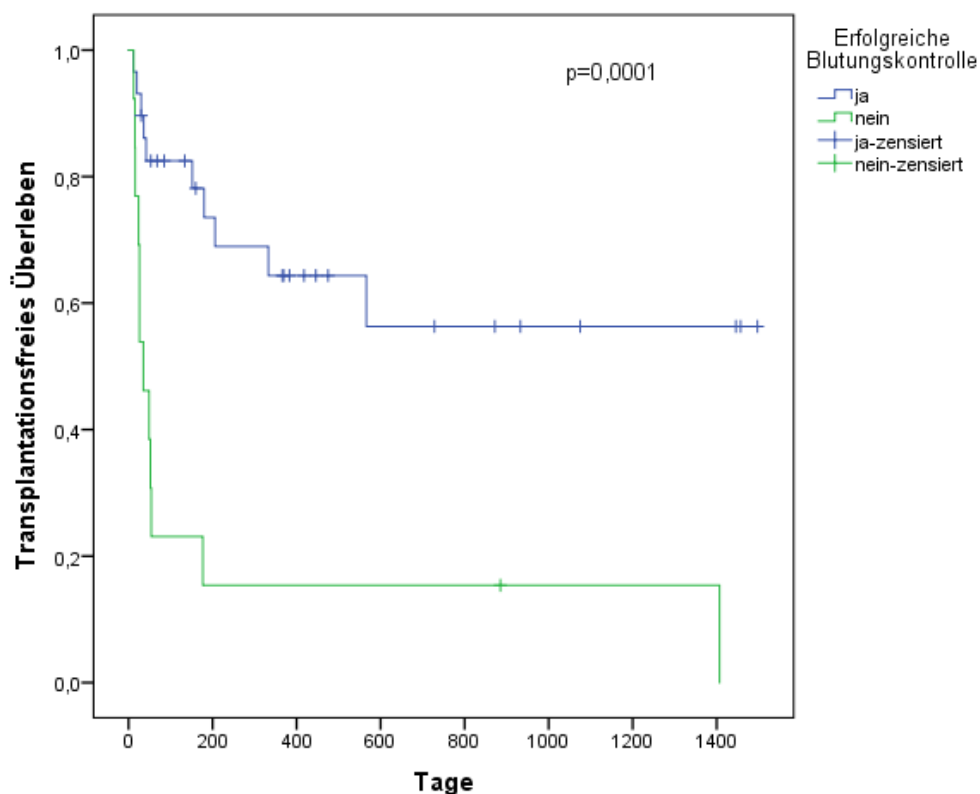


Abbildung 31: Kaplan-Meier Transplantationsfreies Überleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle ($p=0,0001$)

Anders als beim Gesamtüberleben hatte das Vorliegen oder Auftreten einer Infektion innerhalb von drei Monaten nach der Aufnahme einen Einfluss auf das transplantationsfreie Überleben (Log-Rank-Test, $p<0,0001$) (Abbildung 33). Die mediane transplantationsfreie Überlebenszeit in der Patientengruppe mit einer Infektion lag bei 36 Tagen, während diese in der Patientengruppe ohne Infektionserkrankung nicht erreicht wurde.

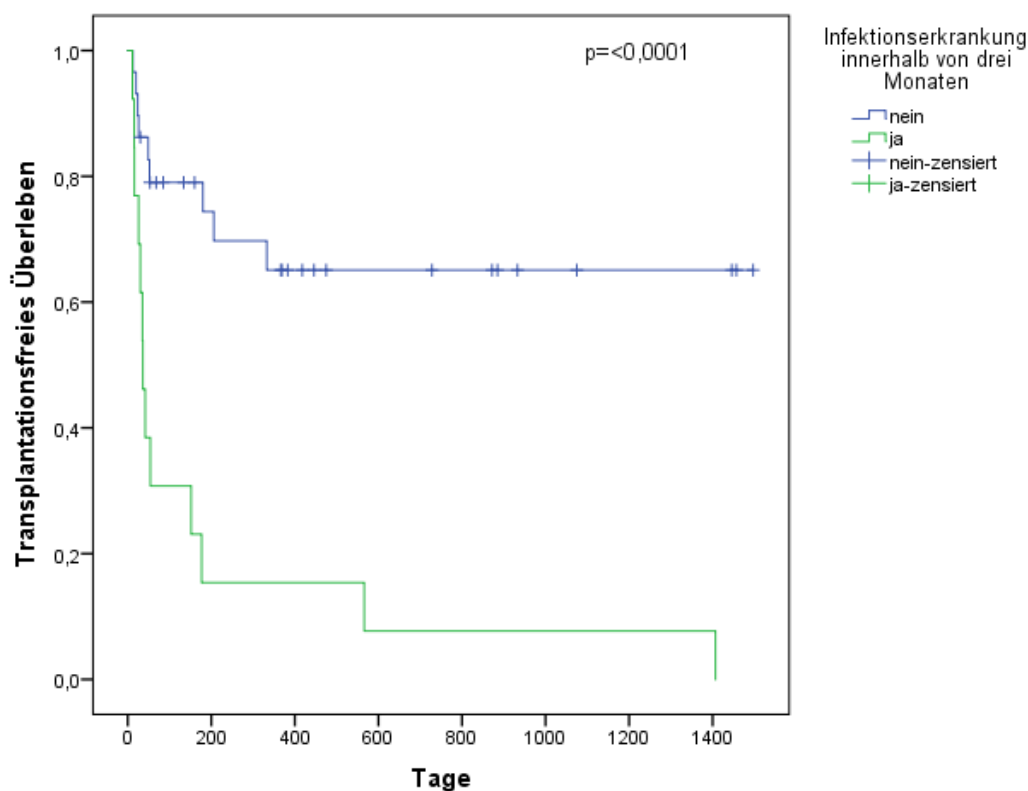


Abbildung 32: Kaplan-Meier Transplantationsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen oder Auftreten einer Infektion innerhalb von drei Monaten ($p < 0,0001$)

5.7 Komplikationen und Todesursachen in der Subkohorte mit variköser Blutung

Die häufigste Komplikation im stationären Aufenthalt war die transfusionspflichtige Anämie. Diese ist bei 21 Patienten aufgetreten (50%). Die zweithäufigste Komplikation mit zehn (23,8%) Fällen war das hepatorenale Syndrom, gefolgt von hämorrhagischem Schock und hepatischer Enzephalopathie mit jeweils sieben (16,7%) Fällen. In zwei (4,8%) Fällen wurde eine SBP nachgewiesen.

Zum Zeitpunkt der statistischen Datenauswertung sind 16 (38,1%) von 42 Patienten verstorben. Die häufigste Todesursache in der Subkohorte mit variköser Blutung war das akut-auf-chronische Leberversagen mit vier (25%) Fällen, gefolgt vom Tumorprogress mit drei (18,8%) Fällen. Bei einem (6,3%) Patienten blieb die Todesursache unbekannt (Abbildung 34).

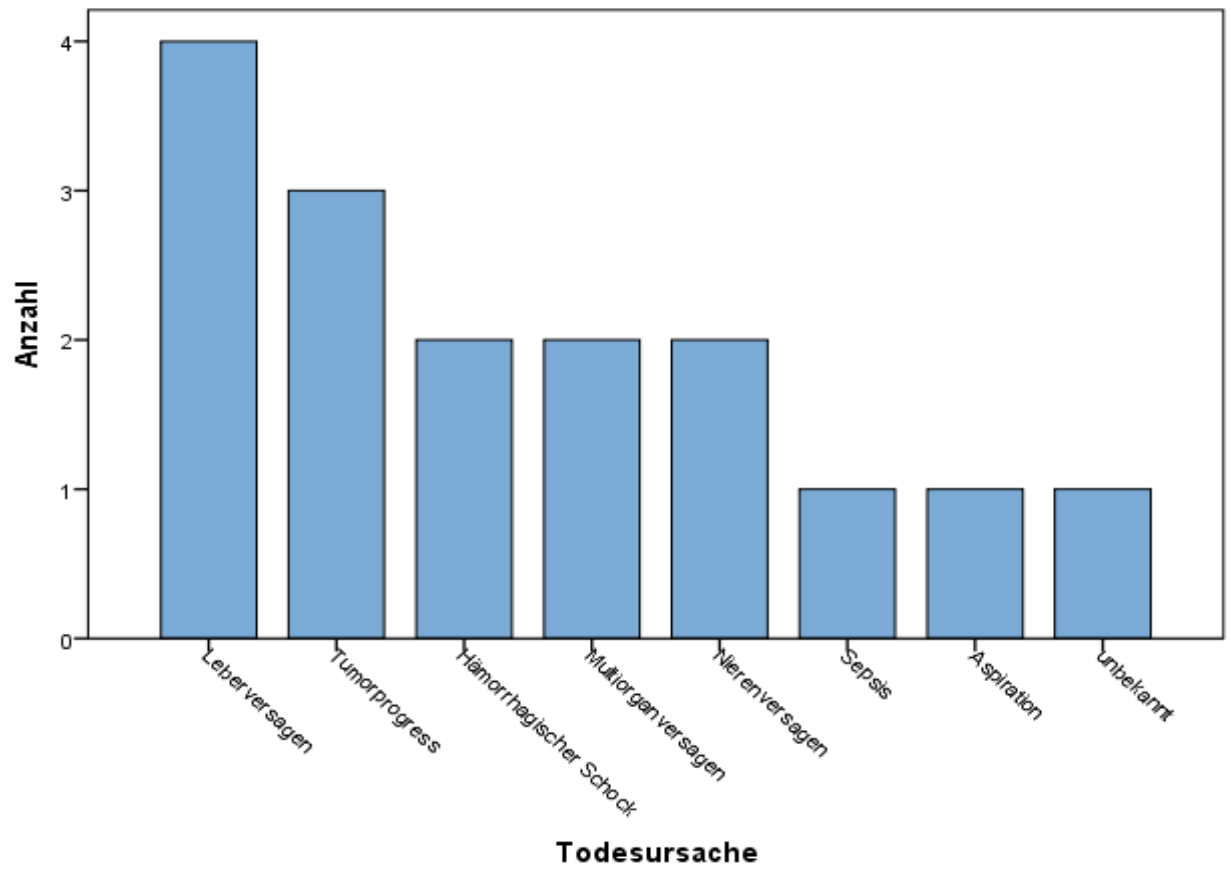


Abbildung 33: Todesursachen in der Subkohorte mit variköser Blutung

6 Diskussion

6.1 Erfolgreiche Blutungskontrolle

In der Gesamtkohorte von 55 Patienten mit einer varikösen und nicht-varikösen GI-Blutung konnte in 38 (69,1%) Fällen eine erfolgreiche Blutungskontrolle mit Terlipressin, als einem Bestandteil der Blutungskontrolle, erzielt werden. Somit lag das Therapieversagen im vorliegenden Patientenkollektiv bei 30,9%. In einer großen multizentrischen Studie von D'Amico et al. mit einem Patientenkollektiv mit sowohl variköser als auch nicht-variköser Blutung lag die 5-Tage-Versagensrate bei 12,9% (80). Somit war das Therapieversagen in der vorliegenden Kohorte deutlich häufiger. Eine Ursache hierfür dürfte in unserer umfassenderen Definition einer erfolgreichen Blutungskontrolle über einen längeren Zeitraum liegen. In unserer Arbeit galt die Blutungskontrolle als erfolgreich, wenn es im selben stationären Aufenthalt zu keiner Rezidivblutung kam. Trat die erneute Blutung im selben Aufenthalt oder kurz nach der Entlassung (<24h) auf, so wurde die Blutungskontrolle als nicht erfolgreich eingestuft. Der Anteil der varikösen Blutungen lag in unserer Arbeit bei 76%, insgesamt lag bei 84% der Patienten eine Leberzirrhose als Grunderkrankung vor, während der Anteil der varikösen Blutungen in der Studie von D'Amico et al. bei 81,8% lag und alle Patienten eine Leberzirrhose hatten.

In einer multizentrischen Studie von Escorsell et al. wurde Terlipressin vs. Sklerotherapie in der Behandlung einer akuten varikösen Blutung verglichen (107). In der Terlipressin-Gruppe wurde eine nicht-erfolgreiche Blutungskontrolle in 33,3% der Fälle berichtet. Die Versagensrate war der in unserer Gesamtkohorte ähnlich. Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, bildeten wir eine Subkohorte mit Patienten, die eine bestätigte variköse Blutung hatten. In dieser Subkohorte lag die Therapieversagensrate bei 31%, die mit der in der Studie von Escorsell et al. übereinstimmt.

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Leberfunktion, beurteilt mithilfe der Child-Pugh-Klassifikation und des MELD-Scores bei Aufnahme, und dem Erfolg der Blutungskontrolle in der vorliegenden Gesamt- und Subkohorte. Dieser Effekt konnte in der multivariaten Analyse der Gesamtkohorte jedoch lediglich für den MELD-Score beobachtet werden. Die Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium A/B) zeigten ein besseres Therapieansprechen als die mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium C). Eine große multizentrische Studie aus Südkorea mit 261 Patienten untersuchte unter anderem die prädiktiven Einflussfaktoren auf die Blutungskontrolle in der Terlipressin-Gruppe (87). Seo et al. zeigten in der multivariaten Analyse, dass eine fortgeschrittene Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium C) ein unabhängiger prädiktiver Faktor für das Therapieversagen innerhalb der ersten fünf Tage bei Patienten mit

akuter variköser Blutung war. In unserer multivariaten Analyse war dieser Einfluss nicht zu beobachten.

In einer multizentrischen Studie mit 465 Patienten mit akuter variköser und nicht-variköser Blutung konnten D'Amico et al. zeigen, dass ein fortgeschrittenes Child-Pugh-Stadium signifikant häufiger mit einer höheren 5-Tage-Versagensrate der Therapie einhergeht (80). In dieser Studie wurden die Patienten neben Terlipressin auch mit anderen vasoaktiven Medikamenten, wie Somatostatin und Octreotid, behandelt.

In derselben Studie wurden die einzelnen Komponenten der Child-Pugh-Klassifikation auf ihren prognostischen Wert bezüglich der 5-Tage-Versagensrate getestet. In der univariaten Analyse war eine schwere HE mit schlechterer Blutungskontrolle in der Gesamt- und Subkohorte assoziiert. Ein ähnliches Ergebnis konnten wir auch in unserer Studie beobachten. Sowohl in der Gesamt- als auch Subkohorte war die Blutungskontrolle seltener erfolgreich, wenn die Patienten an einer overten HE litten. Diese Beobachtung unterstreicht die prognostische ungünstige Assoziation dieser Komplikation bei Patienten mit einer Leberzirrhose.

In einer unizentrischen prospektiven Studie von Jha et al. wurden unter anderem die prädiktiven Indikatoren für die 5-Tage-Versagensrate der Therapie der akuten varikösen Blutung mit Terlipressin bei portaler Hypertension studiert (108). In dieser Studie zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer HE und der 5-Tage-Versagensrate. Darüber hinaus konnte in der multivariaten Analyse eine eindeutige Korrelation zwischen MELD-NA Score und der 5-Tage-Versagensrate gezeigt werden. Die eigenen Ergebnisse stimmen mit unseren Beobachtungen in der multivariaten Analyse der Gesamtkohorte überein. In der Gesamtkohorte sprechen die Patienten mit höherem MELD-Score bei Aufnahme schlechter auf die Blutungskontrolle an.

Die Höhe des MELD-Scores scheint unabhängig von der eingesetzten vasoaktiven Substanz einen Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben. In einer multizentrischen Placebo-kontrollierten Studie mit einem Somatostatin-Analogen hatten die Patienten mit einer akuten Blutung bei portaler Hypertension eine signifikant höhere 5-Tage-Versagensrate, wenn sie einen hohen MELD-Score hatten (109). Auch die Studie von Hunter et al. zeigte ähnliche Ergebnisse (110). Hier zeigten die mit Somatostatin behandelten Patienten, die einen MELD-Score über 18 Punkte hatten, signifikant häufiger eine schlechtere Blutungskontrolle.

Der MELD-Score zeichnet sich durch eine bessere Reproduzierbarkeit aus, denn anders als bei der Child-Pugh-Klassifikation werden keine subjektiven Variablen, wie Aszites und HE, benötigt (1). Allerdings sollen sowohl die Einteilung nach Child-Pugh-Stadien als auch nach dem MELD-Score während der akuten Verschlechterung der Erkrankung kritisch betrachtet

werden. Durch die akute Blutung und begleitende Zustände können die klinischen und laborchemischen Parameter kurzfristig stark verändert werden und dadurch den Schweregrad der zugrunde liegenden Lebererkrankungen nicht zuverlässig widerspiegeln (111).

Neben der Leberfunktion zeigte auch die Nierenfunktion, beurteilt anhand des Kreatinin-Wertes im Serum am Aufnahmetag, eine Assoziation mit einem besseren Erfolg der Blutungskontrolle. Die Patienten mit laborchemisch niedrigeren Kreatinin-Werten zeigten ein besseres Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin, als die mit höheren Werten. Die Ergebnisse unserer Arbeit waren konkordant mit denen aus der Studie von Jha et al. (108). In bivariater Analyse konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kreatininspiegel und der 5-Tage-Versagensrate bei Patienten mit einer GI-Blutung unter Terlipressin-Therapie gezeigt werden. Wie auch in unserer Untersuchung zeigten die Patienten mit höheren Kreatinin-Werten häufiger ein Versagen der Blutungskontrolle.

Auf den Ausgang der Blutungskontrolle schien auch das Vorliegen einer klinischen Infektion einen Einfluss zu haben. In der univariaten Analyse war die Blutungskontrolle schlechter bei den Patienten, die im selben stationären Aufenthalt an einer Infektion litten, als bei Patienten ohne Infektion. Von neun Patienten, die eine Infektion hatten, konnte nur in drei Fällen (33,3%) eine erfolgreiche Blutungskontrolle erreicht werden. Dass eine (bakterielle) Infektion zu einem Versagen der Blutungskontrolle innerhalb von fünf Tagen führt, wurde bereits im Jahr 1998 in einer Studie von Goulis et al. gezeigt (112). In die Studie wurden 137 Patienten (163 Aufnahmen) mit einer varikösen Blutung aufgenommen; die akute Blutung wurde gemäß standardisiertem Protokoll mit Terlipressin/Octreotid und Sklerotherapie/Bandligatur therapiert. Des Weiteren wurden 102 bakterielle Infektionen anhand von Röntgenaufnahmen des Thorax oder mikrobiologischen Untersuchungen des Urins, Aszites oder Blutes diagnostiziert. In der Patientengruppe mit einem Therapieversagen gab es mit 66 (86,8%) Fällen mehr Infektionen, als in der Gruppe (36 (41,4%) Infektionen) mit einer erfolgreichen Blutungskontrolle. In der univariaten Analyse war der Einfluss der bakteriellen Infektionen auf das Versagen der Blutungskontrolle innerhalb von fünf Tagen statistisch signifikant ($p=0,0001$). Anders als in unserer Arbeit, konnte dieser signifikante Effekt in der multivariaten Analyse gezeigt werden ($p=0,0001$). Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten, die ein Versagen der Blutungskontrolle hatten, signifikant häufiger an einer Infektion litten.

Als laborchemische Infektionsparameter wurden bei Patienten in der vorliegenden Kohorte das CRP und die Leukozytenzahl bestimmt. In einer Studie von Khedher et al. wurde der diagnostische Wert von CRP, PCT und Leukozyten während einer bakteriellen Infektion bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose verglichen (113). In dieser Studie zeigte das CRP eine deutlich bessere diagnostische Genauigkeit als die Leukozytenzahl. Das

erklärten die Autoren der Studie zum einen dadurch, dass die CRP-Synthese auch bei Leberinsuffizienz unbeeinträchtigt bleibt und zum anderen dadurch, dass die Leukozytenkonzentration durch den häufig vorliegenden Hypersplenismus bei portaler Hypertension beeinflusst werden kann.

Während sich kein Zusammenhang zwischen dem Erfolg der Blutungskontrolle und der Leukozytenzahl in unserer Auswertung zeigte, schien die Höhe des CRP-Wertes einen Einfluss auf die Blutungskontrolle zu haben. Je höher der CRP-Wert bei Aufnahme war, desto wahrscheinlicher war ein Therapieversagen. Auch höhere CRP-Werte während der laufenden Therapie mit Terlipressin gingen mit schlechterer Blutungskontrolle einher. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und einem Versagen der Blutungskontrolle. Allerdings ist die Studienlage zu diesem Thema unzureichend.

Das CRP ist ein unspezifischer Entzündungsmarker und gehört zu den Akut-Phase-Proteinen, deren Transkription in der Leber durch das Zytokin IL-6 reguliert wird (114). Einige Studien untersuchten, ob erhöhte CRP-Werte im Serum einen prognostischen Wert bei Patienten mit einer Leberzirrhose während einer bakteriellen Infektion haben. Eine prospektive Studie aus Brasilien konnte zeigen, dass die Patienten, die mit den akuten Komplikationen der Leberzirrhose (obere GI-Blutung, Aszites, HE) aufgenommen wurden, eine höhere 3-Monate-Mortalität hatten, wenn sie hohe CRP- und PCT-Werte im Serum zeigten (115). Auch eine Studie von Waidmann et al. aus Frankfurt untersuchte unter anderem, ob es eine Korrelation zwischen CRP-Werten und dem Gesamtüberleben bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose gibt (116). Es zeigte sich in einer multivariaten Analyse, dass CRP-Werte $\leq 0,5$ mg/dl mit signifikant besserem Gesamtüberleben einhergingen. Eine aktuelle Studie von 2018 konnte dagegen diesen Zusammenhang nicht nachweisen (113).

Eine kürzlich publizierte retrospektive Studie von Ichikawa et al. untersuchte, inwieweit das CRP einen prognostischen Wert bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C und einer akuten varikösen Blutung bezüglich der 6-Wochen-Mortalität und Reblutung hat (117). Die Studie konnte zeigen, dass sowohl die 6-Wochen-Mortalität als auch eine Reblutung statistisch signifikant häufiger bei denjenigen Patienten aufgetreten ist, die CRP-Werte von $\geq 1,3$ mg/dL im Serum aufwiesen. Allerdings haben die Patienten trotz der endoskopisch bestätigten Diagnose keine vasoaktive Therapie mit Terlipressin oder Somatostatin bekommen. Die prognostische Rolle von CRP bei Patienten mit einer GI-Blutung unter Terlipressin-Therapie bleibt aktuell damit unzureichend geklärt und bedarf weiterer Studien mit einer größeren Fallzahl.

6.2 Infektionen

Es ist bekannt, dass die Patienten mit einer Leberzirrhose und/oder portaler Hypertension nach einer akuten GI-Blutung ein hohes Risiko (25%-65%) haben, eine Infektion zu entwickeln; insbesondere ist das Risiko einer SBP erhöht (118). Deshalb wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich des Auftretens von Infektionen während des stationären Aufenthalts und drei Monate nach der Indexblutung beobachtet. Von 55 Patienten entwickelten 15 (27,3%) Patienten innerhalb von drei Monaten nach der Indexblutung eine Infektion, neun (16,4%) davon im selben stationären Aufenthalt. Der Anteil der Patienten, die eine antibiotische Prophylaxe bekamen, lag bei 92,9%. Die häufigsten Infektionen in der Gesamtkohorte waren Pneumonie, spontan bakterielle Peritonitis und Sepsis.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen aus der Studie von Chalasani et al. überein (84). In dieser retrospektiven multizentrischen Studie mit 231 Patienten entwickelten 29% der Patienten eine Infektionskrankheit. Zu den häufigsten gehörten die spontan bakterielle Peritonitis, Blutstrominfektionen, ZVK- sowie Harnwegs-Infektionen. In einer anderen Studie von Lee et al. entwickelten 14% der Patienten innerhalb von 14 Tagen nach einer akuten varikösen Blutung eine Infektion. Das entspricht in etwa unserem Ergebnis von 16,4% an Infektion im selben stationären Aufenthalt. Die häufigsten Infektionskrankheiten in dieser Studie waren Atemwegserkrankungen, Harnwegsinfektionen und Bakteriämien (119). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine kanadische Studie, in der 13% der Patienten zwischen dem zweiten und zehnten Tag nach einer GI-Blutung eine bakterielle Infektionskrankheit entwickelten (120). Hier waren die häufigsten Infektionskrankheiten Pneumonie, SBP, Bakteriämie sowie HWI.

In der Gesamtkohorte war das Auftreten einer Infektion mit einer schlechteren Leberfunktion assoziiert. So entwickelten die Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium C) deutlich häufiger eine Infektion, als die Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium A/B). Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Tandon et al. überein (120). In dieser kanadischen Studie mit 381 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine schlechtere Leberfunktion mit signifikant häufigerem Auftreten einer bakteriellen Infektion einherging. Dieser Effekt war sowohl in der Antibiotika-exponierten als auch in der nicht Antibiotika-exponierten Gruppe zu sehen.

In unserer Studie war ein höherer MELD-Score bei Aufnahme mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einer Infektion assoziiert, während in der o.g. Untersuchung dieser Zusammenhang nur für die Child-Pugh-Klassifikation gezeigt werden konnte. Die Autoren der Studie erklären eine möglicherweise bessere prädiktive Funktion der Child-Pugh-Klassifikation damit, dass in diese Klassifikation wichtige prädiktive Variablen für ein erhöhtes Infektionsrisiko, wie Hypalbuminämie und Aszites, eingehen.

Anders als erwartet, war das Vorliegen einer Leberzirrhose nicht mit häufigerem Auftreten der bakteriellen Infektionen assoziiert. Die Leberzirrhose war in der Gesamtkohorte die häufigste Ursache der portalen Hypertension, allerdings hatten neun (16,4%) Patienten eine andere Ursache der PH. Das könnte zum einen daran liegen, dass zwar bildgebend und/oder histologisch keine Leberzirrhose diagnostiziert wurde, aber auch diese Patienten einen Parenchymschaden im Sinne einer fortgeschrittenen Leberfibrose gehabt haben könnten. Zum anderen kann eine akute GI-Blutung zu einer generellen Verschlechterung der Leberfunktion führen (77, 78). Zudem war der Anteil der Patienten ohne Leberzirrhose in der von uns untersuchten Kohorte sehr gering, so dass sich diese in der Literatur beschriebene Assoziation aufgrund der kleinen Gruppengröße bei uns statistisch nicht zeigte.

Darüber hinaus war in der vorliegenden Gesamtkohorte eine schlechtere Nierenfunktion, gemessen am Kreatinin-Wert im Serum, mit dem Auftreten einer Infektion assoziiert. Die Patienten, die im Verlauf an einer Infektionskrankheit erkrankten, zeigten deutlich höhere Kreatinin-Werte bei Aufnahme als diejenigen ohne Infektionskrankheit im Verlauf. Der Kreatinin-Wert ist unter anderem einer der laborchemischen Parameter, der in die Berechnung des MELD-Scores einfließen. Das könnte eine Erklärung dafür sein, warum der MELD-Score in unserer univariaten Analyse mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen assoziiert war. Unsere Beobachtung unterstreicht die prognostische Bedeutung einer eingeschränkten Nierenfunktion für das Auftreten weiterer Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen.

Eine Cochrane-Metaanalyse konnte zeigen, dass eine prophylaktische Antibiotikagabe bei einer akuten GI-Blutung mit einer Reduktion der Gesamtmortalität, der Infektions-assoziierten Mortalität, der Reblutung und der Länge des stationären Aufenthalts assoziiert ist (121). Aus diesem Grund empfiehlt die nationale Leitlinie eine Antibiotika-Prophylaxe bei begründetem Verdacht auf eine akute variköse Blutung, die bei Bestätigung der Diagnose für weitere fünf bis sieben Tage fortgesetzt werden soll (71). Auch internationale Leitlinien empfehlen eine Antibiotika-Prophylaxe bei jedem Patienten mit einer akuten GI-Blutung und Leberzirrhose (6, 72).

In der Gesamtkohorte bekamen 51 (92,7%) von 55 Patienten eine Antibiotika-Prophylaxe. Von vier (7,3%) Patienten, die keine Antibiotika-Prophylaxe bekamen, hatten drei (75%) Patienten eine variköse und ein (25%) Patient eine nicht-variköse Blutung.

Das Bewusstsein für das häufige Auftreten von Infektionen nach stattgehabter GI-Blutung ist von hoher Bedeutung. In unserer univariaten Analyse ging eine klinisch manifeste Infektion mit einem schlechteren Terlipressin-Ansprechen und dadurch schlechterer Blutungskontrolle einher. Alle Überlebenszeiten (30-/90-Tage-Überleben sowie Gesamtüberleben) schienen maßgeblich vom Erfolg der Blutungskontrolle abhängig zu sein. Dadurch konnten wir die bereits aus anderen Studien bekannte Ergebnisse indirekt bestätigen,

in denen die Gabe einer Antibiotika-Prophylaxe, eine engmaschige Überwachung der Patienten nach einer stattgehabten GI-Blutung hinsichtlich klinischer und laborchemischer Infektionszeichen und eine schnelle Einleitung einer erregerspezifischen Therapie zu einer besseren Blutungskontrolle und dadurch Mortalitätsreduktion führte (120-122).

6.3 Rezidivblutung

Patienten mit einer PH haben nach ihrer ersten Blutungsepisode ein hohes Risiko einer Rezidivblutung (60% während des ersten Jahres), die mit einer Sterblichkeit von bis zu 33% verbunden ist (6).

Alle Patienten wurden nach der Indexblutung hinsichtlich des Auftretens einer Rezidivblutung über einen Zeitraum von drei Monaten beobachtet. Trotz der deutlichen Verbesserung der Überlebenszeiten haben die Patienten nach einer GI-Blutung nach wie vor ein hohes Risiko der Rezidivblutung (76). Von 55 Patienten erlitten 18 Patienten innerhalb von drei Monaten eine erneute GI-Blutung. Das entspricht einer Reblutungsrate von 32,7%. Somit zeigte unsere Studie ein ähnliches Ergebnis wie die multizentrische Studie von Chalasani; hier lag die Reblutungsrate bei 29% (84).

Eine Rezidivblutung ist in der Subkohorte mit variköser Blutung deutlich häufiger aufgetreten. So hatten von 18 Fällen der Rezidivblutung 17 (94,4%) Patienten bei der Indexblutung einen varikösen Blutungstyp und nur ein (5,6%) Patient einen nicht-varikösen Blutungstyp. Das Resultat stimmt mit den Ergebnissen mehrerer Studien überein.

So lag die 6-Wochen-Reblutungsrate in einer multizentrischen Studie von D`Amico et al. mit 465 Patienten mit akuter variköser und nicht-variköser Blutung bei 16,6% (80). Von den 77 Patienten, die eine erneute Blutung erlitten, hatten 64 Patienten initial eine variköse und nur elf Patienten eine nicht-variköse Blutungsquelle. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ardevol et al. in der multizentrischen Studie mit insgesamt 790 Patienten mit einer akuten GI-Blutung (79). Es konnte gezeigt werden, dass das Reblutungsrisiko bei Patienten 45 Tage nach einer varikösen Blutung deutlich höher war als nach einer nicht-varikösen Blutung.

6.4 Überleben

Das Überleben nach einer stattgehabten gastrointestinalen Blutung hat sich in den letzten Jahrzehnten dank der multimodalen Blutungskontrolle deutlich gebessert (84, 123). Das konnten mehrere Studien zeigen. So betrug die 6-Wochen-Mortalität in einer Studie von Graham et al. im Jahr 1981 bei Patienten mit einer PH und einer GI-Blutung 42% und nach einem Jahr war nur ein Drittel der Patienten am Leben (124). In aktuelleren Studien ist eine akute GI-Blutung mit einer 6-Wochen-Mortalität von 10-20% assoziiert (8, 9, 125). Eine große multizentrische binationale Studie untersuchte genauer die Mortalitätsreduktion nach einer varikösen Blutung (111). Dafür wurden die Daten von mehr als 4000 Patienten auf Intensivstationen (ICU) in Australien und Neuseeland von 2005 bis 2016 ausgewertet. Es

konnte eine signifikante Mortalitätsreduktion nach einer stattgehabten akuten varikösen Blutung von 24,6% 2005 auf 15,8% 2016 gezeigt werden.

Eine bedeutende Rolle spielt dabei die adjuvante Therapie mit Terlipressin, da es als einziges vasoaktives Medikament in den Studien verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion führte (26, 90, 126). In der Gesamtkohorte lag die 30-Tage-Mortalität bei 21,8% und die 90-Tage-Mortalität bei 40%. Anders als erwartet, war die 30-Tage-Mortalität unter anderem vom Blutungstyp abhängig. Mehrere Studien zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen der varikösen und nicht-varikösen GI-Blutung gibt (76, 79, 80).

In der Gesamtkohorte dagegen war der variköse Blutungstyp mit einem besseren 30-Tage-Überleben assoziiert als der nicht-variköse. Das könnte dadurch erklärt werden, dass die Patienten mit einer varikösen GI-Blutung eine leitliniengerechte Therapie mit Terlipressin bekamen und davon profitierten. Wohingegen die Patienten mit einer nicht-varikösen Blutung bis zum endoskopischen Ausschluss einer varikösen Blutung eine Terlipressin-Therapie erhielten und davon nicht profitierten. Da diese Patienten ebenfalls überwiegend an einer Leberzirrhose mit einer PH erkrankt waren, wurde bei ihnen leitliniengerecht eine präendoskopische Therapie mit einem Vasokonstriktor begonnen. Des Weiteren konnte bei einer varikösen Blutung öfters endoskopisch interveniert werden. Unser Ergebnis stimmte mit einer großen US-amerikanischen Studie überein, die Daten von über 389 000 Patienten mit einer akuten GI-Blutung und Leberzirrhose zwischen 2007 und 2011 untersuchte (125). Es zeigte sich eine signifikant höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit dem nicht-varikösen Blutungstyp.

Darüber hinaus zeigten die Patienten mit einer varikösen Blutung ein besseres Gesamtüberleben als solche mit einer nicht-varikösen Blutung. Dieser Effekt ließ sich auch in der multivariaten Analyse beobachten. Das lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass alle sechs Lebertransplantationen, die nach der Indexblutung durchgeführt wurden, in der Gruppe der Patienten mit variköser Blutung stattfanden. Dagegen hatte der Blutungstyp keinen Einfluss auf lebertransplantationsfreies Überleben, was die oben aufgeführte Annahme unterstützt.

Obwohl sich das Gesamtüberleben nach einer oberen GI-Blutung in den letzten Jahren deutlich besserte, ist die Mortalität weiterhin stark vom Erfolg der Blutungskontrolle abhängig (126). In unserer Studie kamen wir zu denselben Ergebnissen. Sowohl das 30-/90-Tage-Überleben als auch das Gesamtüberleben in der Gesamtkohorte zeigten eine deutliche Assoziation mit dem Ansprechen auf die Blutungskontrolle mit Terlipressin. Der Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen Blutungskontrolle und einem besseren Gesamtüberleben konnte in unserer multivariaten Analyse ebenfalls beobachtet werden. Die

Ergebnisse entsprechen denen aus einer prospektiven Studie von Jha et al., in der eine kontinuierliche und intermittierende Terlipressin-Applikation bei Patienten mit der akuten varikösen Blutung bei einer PH verglichen wurden (108). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erfolg der Blutungskontrolle und der 6-Wochen-Mortalität. So verstarben von elf Patienten mit einer erfolglosen Blutungskontrolle sechs Patienten (54,5%) innerhalb der folgenden sechs Wochen. Diese Ergebnisse lassen sich besser mit den Ergebnissen aus der Subkohorte mit variköser Blutung vergleichen. Im Patientenkollektiv mit bestätigter variköser Blutung zeigte sich dieselbe Tendenz. Hier verstarben von 13 Patienten mit erfolgloser Blutungskontrolle neun (69,2%) Patienten, während es in der Gruppe von 29 Patienten mit erfolgreicher Blutungskontrolle sieben (24,1%) Todesfälle gab.

Sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Subkohorte mit variköser Blutung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Infektion und der Mortalität, allerdings war das transplantationsfreie Überleben hiermit assoziiert. Hier war das transplantationsfreie Überleben von Patienten ohne eine Infektion besser als von Patienten mit einer Infektion. Dies unterstreicht die Bedeutung der Lebertransplantation bei Patienten mit einer Leberzirrhose oder einer klinisch signifikanten PH.

6.5 Todesursachen in der Gesamtkohorte

Die häufigsten Todesursachen nach einer stattgehabten akuten GI-Blutung sind Schock, terminales Leber- und Nierenversagen, Sepsis sowie Multiorganversagen (127).

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung sind im gesamten Patientenkollektiv 25 Todesfälle aufgetreten. Das entspricht einer Mortalitätsrate von 45,5%. Zu den häufigsten Todesursachen gehörte das Leber- und Multiorganversagen, gefolgt von Progression einer malignen Grunderkrankung sowie Nierenversagen. Seltener waren ein septischer oder hämorrhagischer Schock die zum Tode führenden Krankheitsbilder.

In einer Studie von Chalasani et al. betrug die Mortalitätsrate 31,2% (84). Diese ist geringer als die in unserer Arbeit. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass für die Studie von Chalasani strengere Ausschlusskriterien galten. So wurden z.B. die Patienten mit einem gleichzeitig vorliegenden hepatozellulären Karzinom (HCC) von der Studie ausgeschlossen, wohingegen in unserem Patientenkollektiv vier (7,3%) Patienten ein HCC hatten und ein Tumorprogress bei diesen Patienten häufigste Todesursachen war. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Patienten mit einem HCC ein höheres kurz- (110) und langfristiges Sterberisiko nach stattgehabter GI-Blutung haben (80).

Des Weiteren ist es wichtig den Schweregrad der Grunderkrankung in den Kohorten zu vergleichen. Die meisten Patienten in der Kohorte von Chalasani et al. hatten eine mittelschwere Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium B, 51%) und ein Drittel der Patienten eine

schwere Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium C, 36%), während in unserer Patientenkohorte die schwere Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium C, 47,3%) häufiger als die mittelschwere (Child-Pugh-Stadium B, 38,2%) war.

6.6 Fehlerdiskussion

Bei unserer Studie handelt es sich um eine prospektive Observationsstudie. Die Ergebnisse sind durch ihren unizentrischen Charakter und dadurch begrenzte Patientenzahl limitiert. Somit war die Detektion kleiner Unterschiede zwischen verschiedenen Variablen, die einen Einfluss auf die Endpunkte der Studie haben könnten, eingeschränkt. Darüber hinaus beruhen unsere Ergebnisse hauptsächlich auf den univariaten Auswertungen, da wegen der kleinen Fallzahl eine aussagekräftige multivariate Analyse nicht bei allen Fragestellungen möglich war.

Der Vergleich der Ergebnisse mit bisher publizierten Untersuchungen war durch die Unterschiede in der Definition der blutungsrelevanten Endpunkte, wie Versagen der Blutungskontrolle, Reblutung und unterschiedliche Mortalitätszeiträume, erschwert. Obwohl der Einschluss in die Studie auf der Verdachtsdiagnose einer portal-hypertensiven Blutung beruhte und somit bei allen Patienten die (Verdachts-)Diagnose einer portalen Hypertension und/oder einer Leberzirrhose bestand und somit ein wesentliches Risikokriterium für eine GI-Blutung einheitlich war, ist es bekannt, dass auch die Blutungslokalisation mit einem sehr unterschiedlichen klinischen Verlauf einhergeht: Blutung aus rupturierten Varizen, Varizenulcera oder obere/untere GI-Blutung im Allgemeinen.

Die hier untersuchte Gesamtkohorte ist durch eine ausgeprägte Heterogenität gekennzeichnet. Das ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass sich eine akute gastrointestinale Blutung vielfältig präsentieren kann. In einer Notfallsituation ist es schwer bis unmöglich, sicher zwischen einer varikösen und nicht-varikösen Blutungsursache zu unterscheiden, denn es fehlt eine präzise nicht-invasive Diagnostikmöglichkeit und die einzige Methode zur Feststellung der Diagnose bleibt die Endoskopie.

Die meisten Studien selektieren ihre Patienten anhand restriktiver Ausschlusskriterien, sodass eine homogene Kohorte gebildet werden kann. Wir nahmen dagegen alle Patienten mit einer GI-Blutung und Terlipressin-Therapie in die Kohorte auf, unabhängig von dem Blutungstyp, der Blutungsquelle und Ätiologie der PH. Dadurch ist das Patientenkollektiv sehr heterogen ausgefallen, spiegelt aber zugleich das reale Patientenbild mit einer akuten GI-Blutung und Verdacht auf eine variköse Blutung wider.

Nichtsdestoweniger konnten wir auf Grundlage unserer Observationsstudie mehrere Hypothesen entwickeln, die durch weitere Forschungsarbeiten in diesem Bereich ausführlicher

untersucht werden sollten. Für die bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit großen internationalen Studien sollen die wichtigsten blutungsrelevanten Endpunkte in der Zukunft gemäß der aktuellen Baveno-VI-Konsensuskonferenz definiert werden.

7 Zusammenfassung

Die gastrointestinale Blutung ist die führende Todesursache bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung; diese wird am häufigsten durch eine Varizenblutung verursacht (2, 75). Akute variköse Blutungen sind ein medizinischer Notfall und eine direkte Komplikation der portalen Hypertension, die den wesentlichen pathophysiologischen Mechanismus für die Entstehung von Varizen darstellt (9). Trotz der jüngsten Fortschritte in der Behandlung der akuten varikösen Blutung liegt die Mortalitätsrate noch immer zwischen 10% und 20% (8, 9).

In den letzten Jahrzehnten wurden viele neue Behandlungsmöglichkeiten entwickelt um das Management der gastrointestinalen Blutung zu verbessern (16). Dazu gehören vor allem endoskopische Interventionen wie Sklerotherapie und Gummibandligatur, neue vasoaktive Medikamente wie Terlipressin und Octreotid, sowie die Gabe einer kurzfristigen Antibiotikaphylaxe (16). Mehrere prospektive und retrospektive klinische Studien sowie Meta-Analysen konnten zeigen, dass die vasoaktiven Medikamente dazu beitragen, variköse Blutungen zu beherrschen. Sie scheinen bei der Blutungskontrolle genauso effektiv zu sein wie endoskopische Interventionen (17).

Die Wirksamkeit von Terlipressin in der Therapie einer akuten GI-Blutung konnte in mehreren Studien bestätigt werden. Eine Cochrane-Metaanalyse, in der unter anderem sieben Studien mit der Fragestellung Terlipressin vs. Placebo bei einer GI-Blutung verglichen wurden, konnte zeigen, dass Terlipressin zu einer deutlichen Mortalitätsreduktion im Vergleich zu Placebo führt (90).

Die Mortalität nach einer gastrointestinalen Blutung ist in den letzten Jahren dank dieser multimodalen Therapie aus antibiotischer Prophylaxe, Bandligatur und vasoaktiven Medikamenten gesunken (2, 9, 24, 80). Eine bedeutende Rolle spielt dabei die adjuvante Therapie mit Terlipressin, da es als einziges vasoaktives Medikament in den Studien verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion führte (26, 90, 126). Nichtsdestoweniger ist eine gastrointestinale Blutung nach wie vor mit einer hohen Mortalität verbunden, was die Durchführung weiterer Studien unentbehrlich macht.

Ziel der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie war es, den Effekt von Einflussfaktoren auf den Verlauf einer Terlipressin-Therapie bei einer portal-hypertensiv bedingten gastrointestinalen Blutung zu beschreiben. Darüber hinaus sollten verschiedene klinische sowie laborchemische Parameter als Prädiktoren für eine erfolgreiche Blutungskontrolle und besseres Überleben identifiziert werden.

Dafür wurden über einen Zeitraum von 53 Monaten (April 2013 – August 2017) alle Patienten gastroenterologischer Abteilungen der I. Medizinischen Klinik der

Universitätsmedizin Mainz mit gastrointestinaler, portal-hypertensiv bedingter Blutung unter Terlipressin-Therapie erfasst.

In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass der Erfolg der Blutungskontrolle unter anderem mit der Leberfunktion in einem Zusammenhang steht. Die Leberfunktion wurde in dieser Arbeit anhand des MELD-Scores eingeschätzt, da dieses Scoring-System im Unterschied zur Child-Pugh-Klassifikation auf den objektiven Laborparametern basiert und keine subjektive Einschätzung der klinischen Befunde bedarf. So ging ein höherer MELD-Score in der multivariaten Analyse mit einem schlechteren Ansprechen auf die Blutungskontrolle mit Terlipressin einher.

Obwohl sich das Gesamtüberleben nach einer Blutung in den letzten Jahrzehnten deutlich besserte, ist die Mortalität weiterhin stark vom Erfolg der Blutungskontrolle abhängig (126). In unserer Arbeit kamen wir zu den ähnlichen Ergebnissen. Das Gesamtüberleben zeigte in der multivariaten Analyse eine deutliche Assoziation mit dem Ansprechen auf die Blutungskontrolle mit Terlipressin. Darüber hinaus ging der variköse Blutungstyp mit einem besseren Überleben in unserer multivariaten Analyse einher.

Das Bewusstsein für das häufige Auftreten von Infektionen nach einer stattgehabten GI-Blutung ist sehr wichtig. In unserer univariaten Analyse ging eine manifeste Infektionskrankheit mit einem schlechteren Terlipressin-Ansprechen und dadurch einer schlechteren Blutungskontrolle einher. Zwar konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Vorliegen einer Infektion und höherer Sterblichkeit in der multivariaten Analyse zeigen. Allerdings war ein erhöhter CRP-Wert bei Aufnahme als ein laborchemischer Entzündungsparameter in der multivariaten Analyse mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Darüber hinaus schien das Gesamtüberleben maßgeblich vom Erfolg der Blutungskontrolle abhängig zu sein. Dadurch konnten wir die bereits aus anderen Studien bekannte Ergebnisse unterstützen, dass die Antibiotika-Prophylaxe, bessere Überwachung der Patienten nach einer stattgehabten GI-Blutung hinsichtlich der klinischen und laborchemischen Infektionszeichen und schnelle Einleitung erregerspezifischer Therapie zu einer besseren Blutungskontrolle und dadurch Mortalitätsreduktion führt (120-122).

Aus den Ergebnissen unserer Arbeit konnte die Beobachtung gemacht werden, dass das Management einer akuten GI-Blutung nicht nur die möglichst schnelle und effiziente Blutungsstillung und -kontrolle beinhalten soll, sondern auch Prävention und Behandlung der Infektionen sowie Stabilisierung der Leberfunktion.

8 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| AKI..... | <i>Acute kidney injury</i> |
| aPTT..... | <i>activated partial thromboplastin time</i> |
| CRP..... | <i>C-reaktives Protein</i> |
| EK..... | <i>Erythrozytenkonzentrat</i> |
| FFP..... | <i>Fresh frozen plasma</i> |
| GFR..... | <i>Glomeruläre Filtrationsrate</i> |
| GI-Blutung | <i>Gastrointestinale Blutung</i> |
| HBV | <i>Hepatitis B Virus</i> |
| HCC..... | <i>Hepatozelluläres Karzinom</i> |
| HCV..... | <i>Hepatitis C Virus</i> |
| HE | <i>Hepatische Enzephalopathie</i> |
| HRS..... | <i>Hepatorenales Syndrom</i> |
| HVPG | <i>Hepatic venous pressure gradient</i> |
| HWI | <i>Harnwegsinfektion</i> |
| ICU | <i>Intensive Care Unit</i> |
| IL | <i>Interleukin</i> |
| INR | <i>International Normalized Ratio</i> |
| MELD | <i>Model For End-Stage Liver Disease</i> |
| MHE | <i>Minimale hepatische Enzephalopathie</i> |
| NASH | <i>Nichtalkoholische Steatohepatitis</i> |
| PCT | <i>Procalcitonin</i> |
| PH | <i>Portale Hypertension</i> |
| PPI..... | <i>Protonenpumpeninhibitor</i> |
| SBP | <i>Spontan bakterielle Peritonitis</i> |
| TIPS | <i>Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt</i> |
| TK..... | <i>Thrombozytenkonzentrat</i> |
| ZVK | <i>Zentraler Venenkatheter</i> |

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Präendoskopisches Management beim Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung modifiziert nach (71) | 18 |
| Abbildung 2: Ätiologie der Lebererkrankung im Kollektiv der Patienten mit Leberzirrhose (n=46) | 23 |
| Abbildung 3: Eingesetzte Wirkstoffe im Rahme der bestehenden β-Blocker-Therapie | 24 |
| Abbildung 4: Verteilung der MELD-Score-Punkte im Patientenkollektiv bei Aufnahme | 26 |
| Abbildung 5: Verteilung der Blutungsursachen im Patientenkollektiv | 27 |
| Abbildung 6: Endoskopische Intervention im Rahmen der Indexblutung | 29 |
| Abbildung 7: Einteilung nach der Child-Pugh-Klassifikation bei Aufnahme | 31 |
| Abbildung 8: β-Blocker-Substanzen | 32 |
| Abbildung 10: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom MELD-Score bei Aufnahme (p=0,001) | 37 |
| Abbildung 11: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Kreatinin-Wert bei Aufnahme (p=0,005) | 38 |
| Abbildung 12: Therapieerfolg in Abhängigkeit von CRP-Wert bei Aufnahme (p=0,003) | 39 |
| Abbildung 13: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom CRP-Wert unter Terlipressin-Therapie (p=0,001) | 39 |
| Abbildung 14: Zusammenhang zwischen einer Infektion und dem MELD-Score (p=0,012) | 42 |
| Abbildung 15: Zusammenhang zwischen einer Infektion und der Nierenfunktion (Kreatinin-Werten, p=0,003) | 43 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier 30-Tage-Überleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle (p=0,000006) | 48 |
| Abbildung 17: Kaplan-Meier 30-Tage-Überleben bei variköser und nicht-variköser Blutung (p=0,029) | 49 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier 90-Tage-Überleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle (p=0,000007) | 51 |
| Abbildung 19: Kaplan-Meier 90-Tage-Überleben bei Rezidivblutung innerhalb von drei Monaten (p=0,57) | 52 |
| Abbildung 20: Kaplan-Meier Gesamtüberleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle (p=0,0001) | 54 |
| Abbildung 21: Kaplan-Meier Gesamtüberleben bei variköser und nicht-variköser Blutung (p=0,014) | 55 |
| Abbildung 22: Kaplan-Meier transplantationsfreies Überleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle (p=0,000003) | 58 |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier transplantationsfreies Überleben beim Auftreten einer Infektionskrankheit innerhalb von drei Monaten (p=0,001) | 59 |
| Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung (no.) der wichtigsten Komplikationen | 61 |
| Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung (no.) der Todesursachen | 62 |
| Abbildung 26: Anzahl der Todesfälle in Abhängigkeit vom Erfolg der Blutungskontrolle | 63 |
| Abbildung 27: Erfolg der Blutungskontrolle in Abhängigkeit vom MELD-Score bei Aufnahme (p=0,004) | 65 |
| Abbildung 28: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom CRP-Wert bei Aufnahme (p=0,047) | 66 |
| Abbildung 29: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom CRP-Wert während der Terlipressin-Therapie (p=0,007) | 66 |
| Abbildung 30: Kaplan-Meier Gesamtüberleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle (p=0,001) | 67 |

| | |
|--|-----------|
| Abbildung 31: Kaplan-Meier Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen oder Auftreten einer Infektion innerhalb von drei Monaten ($p=0,222$) | 68 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier Transplantationsfreies Überleben bei erfolgreicher und nicht erfolgreicher Blutungskontrolle ($p=0,0001$)..... | 71 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier Transplantationsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen oder Auftreten einer Infektion innerhalb von drei Monaten ($p=<0,0001$) | 72 |
| Abbildung 34: Todesursachen in der Subkohorte mit variköser Blutung | 73 |

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Tabelle 1: Klassifikation der Ursachen der portalen Hypertension (PH) modifiziert nach (30) | 4 |
| Tabelle 2: Ursachen einer Leberzirrhose modifiziert nach (28) | 5 |
| Tabelle 3: Schweregrade der hepatischen Enzephalopathie HE nach den West Haven-Kriterien modifiziert nach (59) | 8 |
| Tabelle 4: Diagnosekriterien des HRS modifiziert nach (68) | 10 |
| Tabelle 5: Mögliche Blutungsmanifestationen bei einer GI-Blutung modifiziert nach (76) | 11 |
| Tabelle 6: Glasgow-Blatchford Score modifiziert nach (95) | 16 |
| Tabelle 7: Child-Pugh-Klassifikation modifiziert nach (106) | 20 |
| Tabelle 8: Klinische Patientencharakteristika bei Aufnahme | 22 |
| Tabelle 9: Laborchemische Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme | 25 |
| Tabelle 10: Behandlungen im Gesamtkollektiv | 28 |
| Tabelle 11: Klinische Patientencharakteristika bei der Aufnahme | 30 |
| Tabelle 12: Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme | 32 |
| Tabelle 13: Behandlungen im Patientenkollektiv mit varikös bedingter Blutung | 34 |
| Tabelle 14: Getestete Variablen mit p-Werten in Bezug auf die Blutungskontrolle (Chi-Quadrat-Test) | 40 |
| Tabelle 15: Getestete Variablen mit p-Werten in Bezug auf Infektionen (Chi-Quadrat-Test) | 43 |
| Tabelle 16: Getestete Variablen mit p-Werten in Bezug auf Reblutung (Chi-Quadrat-Test) | 45 |
| Tabelle 17: Univariat positiv getestete Variablen mit einem p-Wert < 0,05 in Bezug auf Blutungskontrolle (Chi-Quadrat-Test) | 46 |
| Tabelle 19: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das 30-Tage-Überleben (univariate Analyse) | 49 |
| Tabelle 20: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das 90-Tage-Überleben (univariate Analyse) | 52 |
| Tabelle 21: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das Gesamtüberleben (univariate Analyse) | 55 |
| Tabelle 22: Übersicht der getesteten Variablen mittels einer Cox-Regressionsanalyse | 57 |
| Tabelle 23: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das transplantationsfreie Überleben (univariate Analyse) | 59 |
| Tabelle 24: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das 30-Tage-Überleben (univariate Analyse) | 68 |
| Tabelle 25: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das 90-Tage-Überleben (univariate Analyse) | 69 |
| Tabelle 26: Übersicht der getesteten Variablen mit p-Werten in Bezug auf das Gesamtüberleben (univariate Analyse) | 70 |

11 Literaturverzeichnis

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.
2. Carey W. Portal hypertension: diagnosis and management with particular reference to variceal hemorrhage. *J Dig Dis.* 2011;12(1):25-32.
3. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(1):102-11 e1.
4. Henriksen JH, Moller S, Schifter S, Bendtsen F. Increased arterial compliance in decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;31(4):712-8.
5. Maruyama H, Yokosuka O. Pathophysiology of portal hypertension and esophageal varices. *Int J Hepatol.* 2012;2012:895787.
6. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65(1):310-35.
7. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(1):82-8.
8. de Franchis R, Baveno VIF. 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):743-52.
9. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):1-10.
10. Abraldes JG, Tandon P. Therapies: Drugs, Scopes and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt--When and How? *Dig Dis.* 2015;33(4):524-33.
11. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58(3):593-608.
12. WHO. The World Health Report 2004 –Changing History. Geneva, WHO. 2004.
13. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20.
14. Bundesamt. S. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). 2016.
15. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):247-52.
16. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology.* 2004;40(3):652-9.
17. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *Journal of Hepatology.* 2003;38:54-68.
18. Sharma BC, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: role in variceal bleeding, non-bleeding complications and outcome. *Asian J Surg.* 2006;29(3):113-9.
19. Bandali MF, Mirakhur A, Lee EW, Ferris MC, Sadler DJ, Gray RR, et al. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(10):1735-46.
20. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S121-31.
21. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol.* 1983;244(1):G52-7.
22. Abraldes JG, Garcia-Tsao G. The Design of Clinical Trials in Portal Hypertension. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):73-84.

23. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. 1994;20(5):1359-63.
24. Cardenas A, Gines P. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(3):195-201.
25. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S68-92.
26. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):475-505.
27. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*. 2001;33(2):333-8.
28. Rajekar H, Vasishta RK, Chawla YK, Dhiman RK. Noncirrhotic Portal Hypertension. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2011;1(2):94-108.
29. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1715-28.
30. *Harrisons Innere Medizin* : 3. Kapitel 321 - 488. Deutsche Ausgabe, 19. Auflage ed. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al., editors. Berlin 2016.
31. Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10512-22.
32. Elpek GO. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7260-76.
33. Stroffolini T, Sagnelli E, Andriulli A, Colloredo G, Furlan C, Gaeta GB, et al. Sex difference in the interaction of alcohol intake, hepatitis B virus, and hepatitis C virus on the risk of cirrhosis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0185710.
34. McAvoy NC, Hayes PC. The cirrhosis epidemic in the UK: evaluating the causes in a European context. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2007;1(1):41-5.
35. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
36. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology*. 2016;64(6):2173-84.
37. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(9):1407-14.
38. Ripoll C, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum Albumin Can Identify Patients With Compensated Cirrhosis With a Good Prognosis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):613-9.
39. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481-8.
40. Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41 Suppl 3:S330-5.
41. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20(3):254-63.
42. Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int*. 2005;25(6):1079-90.
43. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl 2):S131-7.
44. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl 2):S125-30.
45. Senousy BE, Draganov PV. Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(1):67.
46. Baiges A, Hernandez-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl 1):68-80.
47. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(7):937-47.

48. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417.
49. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis--in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1232-6.
50. Moore K. Diagnosis and management of ascites and hepatorenal syndrome (acute kidney injury) in cirrhosis. *Medicine.* 2015;43(11):674-8.
51. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gulberg V, et al. [Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS)]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(5):611-80.
52. Iliaz R, Ozpolat T, Baran B, Demir K, Kaymakoglu S, Besisik F, et al. Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018.
53. Garcia-Tsao G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Dig Dis.* 2016;34(4):382-6.
54. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(10):1180-93.
55. Sharma P, Sharma BC. Management of overt hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(Suppl 1):S82-7.
56. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(2):241-53.
57. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(Suppl 1):S37-41.
58. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;35(3):716-21.
59. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642-59.
60. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs.* 2010;70(9):1131-48.
61. Stanley AJ, Hayes PC. Portal hypertension and variceal haemorrhage. *The Lancet.* 1997;350(9086):1235-9.
62. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol.* 2018;68(3):563-76.
63. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51(5):1675-82.
64. Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, Dam G. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(5):21.
65. Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):233-47.
66. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol.* 2017;9(6):293-9.
67. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *The Lancet.* 2003;362(9398):1819-27.
68. McCormick PA, Donnelly C. Management of hepatorenal syndrome. *Pharmacol Ther.* 2008;119(1):1-6.
69. Wadei HM. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):55-69.

70. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):460-7.
71. Gotz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, et al. [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol.* 2017;55(9):883-936.
72. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60.
73. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019;71(4):811-22.
74. Shah N, Silva RG, Kowalski A, Desai C, Lerma E. Hepatorenal syndrome. *Dis Mon.* 2016;62(10):364-75.
75. Ertel AE, Chang AL, Kim Y, Shah SA. Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Curr Probl Surg.* 2016;53(8):366-95.
76. Tandon P, Bishay K, Fisher S, Yelle D, Carrigan I, Wooller K, et al. Comparison of Clinical Outcomes Between Variceal and Non-Variceal Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018.
77. Kalafateli M, Triantos CK, Nikolopoulou V, Burroughs A. Non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis: a review. *Dig Dis Sci.* 2012;57(11):2743-54.
78. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:104-15.
79. Ardevol A, Ibanez-Sanz G, Profitos J, Aracil C, Castellvi JM, Alvarado E, et al. Survival of patients with cirrhosis and acute peptic ulcer bleeding compared with variceal bleeding using current first-line therapies. *Hepatology.* 2018;67(4):1458-71.
80. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003;38(3):599-612.
81. Biecker E. Gastrointestinal Bleeding in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension. *ISRN Hepatol.* 2013;2013:541836.
82. Balogh J, Gordon-Burroughs S, Schwarz P, Galati J, McFadden RA, Cusick M, et al. Treatment of Refractory Gastrointestinal Bleeding in Patients With Portal Hypertension: A Case Series and Treatment Algorithm. *Transplant Proc.* 2017;49(8):1864-9.
83. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):3-25.
84. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(3):653-9.
85. Sauerbruch T, Wong F. Treatment of Oesophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Digestion.* 2019;99(4):261-6.
86. Hung TH, Tsai CC, Tseng CW, Tseng KC, Hsieh YH, Tsai CC. No difference in mortality between terlipressin and somatostatin treatments in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding and renal functional impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(11):1275-9.
87. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology.* 2014;60(3):954-63.
88. D'Amico G, Traina M, Vizzini G, Tine F, Politi F, Montalbano L, et al. Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis. A randomized clinical trial. *Liver Study Group of V. Cervello Hospital. J Hepatol.* 1994;20(2):206-12.
89. Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(48):e13437.
90. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(1):53-64.

91. Yan P, Tian X, Li J. Is additional 5-day vasoactive drug therapy necessary for acute variceal bleeding after successful endoscopic hemostasis?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12826.
92. Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol*. 2012;56(4):819-24.
93. Salim A, Malik K, Haq IU, Butt AK, Alam A. Comparison of 12-Hour with 72-Hour Terlipressin Therapy for Bleeding Esophageal Varices. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27(6):334-7.
94. Yim SY, Seo YS, Jung CH, Kim TH, Kim ES, Keum B, et al. Risk Factors for Developing Hyponatremia During Terlipressin Treatment: A Retrospective Analyses in Variceal Bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):607-12.
95. Sola E, Lens S, Guevara M, Martin-Llahi M, Fagundes C, Pereira G, et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatology*. 2010;52(5):1783-90.
96. Kim SE, Jung DM, Park JW, Ju Y, Lee B, Kim HS, et al. Baseline Renal Function Predicts Hyponatremia in Liver Cirrhosis Patients Treated with Terlipressin for Variceal Bleeding. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:7610374.
97. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC, Collier K, Mayoral W, Al-Kawas F, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(7):788-94.
98. Laine L. CLINICAL PRACTICE. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2367-76.
99. Lanas A, Aabakken L, Fonseca J, Mungan Z, Papatheodoridis G, Piessevaux H, et al. Variability in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe: an observational study. *Adv Ther*. 2012;29(12):1026-36.
100. Klein A, Gralnek IM. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(2):154-62.
101. Lanas A. International Consensus Guidelines for Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding: A Step Forward. *Ann Intern Med*. 2019.
102. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage. *The Lancet*. 2000;356(9238):1318-21.
103. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 2017;356:i6432.
104. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med*. 2007;25(7):774-9.
105. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet*. 2009;373(9657):42-7.
106. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
107. Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, Albillos A, Banares R, Cales P, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology*. 2000;32(3):471-6.
108. Jha SK, Mishra M, Jha A, Dayal VM. Comparison of continuous versus intermittent infusions of terlipressin for the control of acute variceal bleeding in patients with portal hypertension: An open-label randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol*. 2018;37(4):313-20.
109. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut*. 2008;57(6):814-20.
110. Hunter SS, Hamdy S. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14(2):63-7.

111. Majeed A, Majumdar A, Bailey M, Kemp W, Bellomo R, Pilcher D, et al. Declining Mortality of Cirrhotic Variceal Bleeding Requiring Admission to Intensive Care: A Binational Cohort Study. *Crit Care Med*. 2019;47(10):1317-23.
112. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1998;27(5):1207-12.
113. Khedher S, Fouthaili N, Maoui A, Lahiani S, Salem M, Bouzid K. The Diagnostic and Prognostic Values of C-Reactive Protein and Procalcitonin during Bacterial Infections in Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:5915947.
114. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-90.
115. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, Nogueira CL, Bazzo ML, Narciso-Schiavon JL, et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2013;12(4):599-607.
116. Waidmann O, Brunner F, Herrmann E, Zeuzem S, Piiper A, Kronenberger B. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(5):956-61.
117. Ichikawa T, Machida N, Kaneko H, Oi I, M AF. C-reactive Protein Can Predict Patients with Cirrhosis at a High Risk of Early Mortality after Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Intern Med*. 2019;58(4):487-95.
118. Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol*. 2013;5(1):16-25.
119. Lee S, Saxinger L, Ma M, Prado V, Fernandez J, Kumar D, et al. Bacterial infections in acute variceal hemorrhage despite antibiotics—a multicenter study of predictors and clinical impact. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(8):1090-9.
120. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1189-96 e2.
121. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(5):509-18.
122. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(9):CD002907.
123. Vadera S, Yong CWK, Gluud LL, Morgan MY. Band ligation versus no intervention for primary prevention of upper gastrointestinal bleeding in adults with cirrhosis and oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD012673.
124. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80(4):800-9.
125. Wubiee F, Howell C, Kibreab A, Tesfaye B. Non-variceal Bleeding Is More Deadly Than Variceal Bleeding in Cirrhotic Patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111:S390-S.
126. Krag A, Borup T, Moller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Adv Ther*. 2008;25(11):1105-40.
127. Salerno F, Cazzaniga M. Prevention of early variceal rebleeding adding banding to terlipressin therapy. *Gut*. 2009;58(9):1182-3.

12 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

| | |
|---------------|-------------------|
| Name: | Shmanko |
| Vorname: | Kateryna |
| Geburtsdatum: | 25.12.1990 |
| Geburtsort: | Uzhgorod, Ukraine |

Schulbildung:

| | |
|-------------------|---|
| 09/1997 – 06/2008 | allgemeine mittlere Schulbildung, Poljana (Ukraine) Abschluss mit Note «Ausgezeichnet» |
|-------------------|---|

Studium:

| | |
|-------------------|---|
| 11/2019 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1,0) |
| 10/2018 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1,0) |
| Frühjahr 2015 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2,0) |
| 04/2013 – 11/2019 | JGU Mainz, Humanmedizin |
| 10/2012 – 03/2013 | JGU Mainz, Wirtschaftswissenschaften |
| 09/2008 – 06/2012 | Nationale Taras-Schewtschenko-Universität Kiew Abschluss als Bachelor in Germanistik (1,0) |

Beruflicher Werdegang:

| | |
|-------------------|---|
| seit 01/03/2020 | Wissenschaftliche Mitarbeiterin/Ärztin in der Weiterbildung an der Universitätsmedizin Mainz, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik |
| 11/2019 – 08/2019 | Wissenschaftliche Hilfskraft in der HCC-Ambulanz an der Universitätsmedizin Mainz |
| 06/2015 – 07/2018 | Studentische Aushilfe als Pflegehelferin in ZOU an der Universitätsmedizin Mainz |
| 10/2014 – 02/2015 | Tätigkeit als Tutorin im anatomischen Präparationskurs |

Promotion:

| | |
|--------------|--|
| seit 08/2016 | „Einflussfaktoren auf den Verlauf einer Terlipressin-Therapie bei gastrointestinaler, portal-hypertensiv bedingter Blutung“ Betreuer: Prof. Dr. med. Marcus-Alexander Wörns |
|--------------|--|

Praktika:

| | |
|-------------------------|--|
| 05/09/2012 – 05/10/2012 | Pflegepraktikum im staatlichen Krankenhaus Swaljava, Ukraine |
| 23/07/2014 – 22/08/2014 | Pflegepraktikum auf Station 2a, HTG, Gebäude 505, Universitätsmedizin Mainz |
| 29/08/2014 – 28/09/2014 | Pflegepraktikum im staatlichen Krankenhaus Swaljava, Ukraine |
| 14/09/2015 – 13/10/2015 | Famulatur in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz |
| 19/02/2016 – 21/03/2016 | Famulatur in der hausärztlichen Praxis Mainz |
| 01/09/2016 – 30/09/2016 | Famulatur in der 1. Med. Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie) der Universitätsmedizin Mainz |
| 06/03/2017 – 04/04/2017 | Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz |
| 19/11/2018 – 22/10/2019 | Praktisches Jahr in den Abteilungen der Chirurgie, Inneren Medizin und Gynäkologie/Geburtshilfe an der Universitätsmedizin Mainz |

Mainz, 01.07.2021