

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Untersuchung zur Adhärenz bezüglich der Leitlinien zur
Ösophagusvarizenblutung in der klinischen Routine auf Intensiv- und
Normalstation sowie Charakterisierung von Prädiktoren**

Simone Riedle

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber
2. Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 19.02.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.09.2015 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
I. EINLEITUNG.....	7
1. Allgemeine Einleitung.....	7
2. Leberzirrhose	9
3. Portale Hypertonie	11
4. Einteilung der Ösophagusvarizen.....	13
5. Risikofaktoren der Ösophagusvarizenblutung.....	14
6. Klinik der Ösophagusvarizen.....	16
7. Diagnostik der Ösophagusvarizen	16
8. Mortalität der Ösophagusvarizenblutung	17
9. Therapie der Ösophagusvarizen.....	18
9.1 Primärprävention	19
9.2 Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung.....	19
9.3 Sekundärprävention	20
9.4 Pharmakologische Therapie.....	21
9.5 Endoskopische Therapie.....	22
II. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	24
III. MATERIAL UND METHODEN	25
1. Definitionen	25
2. Führende Leitlinien der Therapie von Ösophagusvarizen	26
3. Statistische Auswertung	27
4. Einschlusskriterien	28
5. Ausschlusskriterien	28
6. Patientenrekrutierung und Datenerhebung	28
7. Model of End Stage Liver Disease	29
8. Leitlinien zur Therapie der Ösophagusvarizenblutung.....	29
IV. ERGEBNISSE	31
1. Patientencharakteristika	31
2. Häufigkeiten der Primärsymptome bei Therapiebeginn.....	38
2.1 Gesamtkollektiv	38

2.2 Intensivstation.....	39
2.3 Normalstation.....	40
2.4 Vergleich der Primärsymptome zwischen Intensiv- und Normalstation.....	41
3. Häufigkeiten der Adhärenz bezüglich der Leitlinien zur Ösophagusvarizenblutung im Gesamtkollektiv sowie auf Intensiv- und Normalstation	42
3.1 Häufigkeit der initialen Gabe von Terlipressin	44
3.2 Häufigkeit der periinterventionellen Gabe von Terlipressin	46
3.3 Häufigkeit des Beginns der Sekundärprophylaxe mittels unselektivem Betablocker	48
3.4 Häufigkeit der Antibiotikaprophylaxe	50
3.5 Häufigkeit der Transfusion binnen 24 Stunden.....	52
3.6 Häufigkeit der Anlage der Kompressionssonde	54
3.7 Häufigkeit der TIPS Anlage	56
3.8 Häufigkeit der endoskopischen Therapie.....	58
4. Häufigkeiten der Zielpunkte des Outcomes Mortalität, Reblutung und Neuinfektion auf Intensiv- und Normalstation.....	63
4.1 Häufigkeit der Zielgröße Mortalität.....	63
4.2 Häufigkeit der Zielgröße Reblutung	64
4.3 Häufigkeit der Zielgröße Neuinfektion.....	65
5. Prädiktoren für die Ösophagusvarizenblutung hinsichtlich des Gesamtkollektivs für die Zielgrößen Reblutung und Neuinfektion	66
5.1 Zielgröße Reblutung.....	66
5.1.1 Univariate Korrelation.....	66
5.1.2 Binäre Regression.....	74
5.2 Zielgröße Neuinfektion.....	75
5.2.1 Univariate Korrelation.....	75
5.2.2 Binäre Regression.....	79
V. DISKUSSION	80
1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	80

2. Adhärenz bezüglich der Leitlinien zur Ösophagusvarizenblutung in der klinischen Routine auf Intensiv- und Normalstation, sowie deren Outcome hinsichtlich der Zielgrößen Mortalität, Reblutung und Neuinfektion.....	84
2.1 Initiale und periinterventionelle Gabe von Terlipressin als obligate Leitlinie.....	86
2.2 Beginn der Sekundärprophylaxe mittels unselektivem Betablocker als obligate Leitlinie.....	88
2.3 Beginn der Antibiotikaprophylaxe als obligate Leitlinie.....	89
2.4. Endoskopische Therapie als obligate Leitlinie.....	90
2.5 Transfusion binnen 24 Stunden als optionale Leitlinie.....	91
2.6 Anlage der Kompressionssonde als optionale Leitlinie.....	92
2.7 TIPS Anlage als optionale Leitlinie.....	93
3. Charakterisierung von Prädiktoren für das Outcome der Ösophagusvarizenblutung des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Zielgrößen Reblutung und Neuinfektion.....	94
3.1 Prädiktoren der Reblutung.....	94
3.2 Prädiktoren der Neuinfektion	99
4. Einschränkungen dieser Studie.....	103
5. Ausblick für zukünftige Arbeiten.....	103
VI. ZUSAMMENFASSUNG.....	104
Abbildungsverzeichnis.....	107
Tabellenverzeichnis.....	109
Literaturverzeichnis.....	110
Danksagung.....	115
Lebenslauf	116

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Et al.	Et alii
Bzgl.	Bezüglich
Ca.	Circa
Diast.	Diastolisch
dl	Deziliter
Endoskop.	Endoskopisch
g	Gramm
Ggf.	Gegebenenfalls
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HBV/HCV/HDV	Hepatitisvirus B/C/D
HVPG	Hepatic Venous Pressure Gradient
ICU	Intensive Care Unit
INR	International Normalized Ratio
KK	Korrelationskoeffizient
m	Männlich
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MELD	Model of End Stage Liver Disease
n	Anzahl
ÖVB	Ösophagusvarizenblutung
RK	Regressionskoeffizient
SD	Standardabweichung
SAP	Computersoftware
S.o.	Siehe oben
SPSS	Computersoftware
S.u.	Siehe unten
TIPS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
U.a.	Unter anderem
w	Weiblich
Z.B.	Zum Beispiel

I. EINLEITUNG

1. Allgemeine Einleitung

Die Leberzirrhose als gemeinsames Endstadium vieler chronischer Lebererkrankungen ist ein häufiges Krankheitsbild. Das Resultat des über Jahre laufenden Prozesses von entzündlichem Ab- und Umbau des Leberparenchyms ist die zum Teil irreversible Zerstörung der Leberarchitektur (Denk 2008). Dabei kommt es zur Ausbildung von das Parenchym zerschneidenden Bindegewebssepten mit resultierenden minderwertigen Regeneratknoten (Denk 2008). Die durch den narbigen Umbau bedingte Durchblutungsstörung der Leber verursacht eine Druckerhöhung im Portalkreislauf über den Normwert von 3- 6mmHg (Menke 2005). Bei anhaltenden Werten über 12mmHg kommt es zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen (Menke 2005).

Ösophagusvarizen als Teil des Kollateralkreislaufs treten im Krankheitsverlauf bei über 90% der Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderhochdruck auf (Laine 1991). Die Ösophagusvarizenblutung stellt eine schwere und klinisch relevante Komplikation dar (Laine 1991); siehe hierzu auch Abbildung 1. Bezogen auf die oberen gastrointestinalen Blutungen macht sie insgesamt ein Drittel der Blutungsereignisse aus, bei Patienten mit Leberzirrhose sogar 50- 90%. Die Prognose (das Outcome) ist unter anderem abhängig von der erfolgreichen Blutstillung sowie der Prophylaxe und mit der Therapie assoziierter Komplikationen (Laine 1991). Trotz aller Fortschritte der Therapie in den vergangenen 25 Jahren ist die Gesamtmortalität mit 33%- 50% immer noch sehr hoch (Laine 1991; Chen 2011; Le Moine 1992; Gatta 1994).



Abb. 1: Akute, spritzende Blutung einer Ösophagusvarize (Merli 2003; Weigand 2012)

Die aktive Blutung sistiert nur in etwa der Hälfte der Fälle spontan. Überlebende einer stattgehabten Blutung erleiden in 12- 60% eine Rezidivblutung, zumeist innerhalb der ersten sechs Wochen (Chen 2001; Hou 2004; Chavez- Tapia 2010; Gonzalez 2008; Bernard 1999; Majid 2009; Merli 2003; Garcia- Tsao 2007). Die Komplikation einer Neuinfektion während des Klinikaufenthaltes liegt nach aktueller Studienlage zwischen 25% bei Fernandez et al. bis hin zu 66% bei Hou et al. (Bernard 1999; Soriano 1992; Pauwels 1996; Hou 2004; Chavez- Tapia 2010; Fernandez 2006). Neben dem Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung stellt der Varizendurchmesser den vermutlich relevantesten Risikofaktor dar (Garcia- Tsao 2007). Die Einteilung des Größengrades von Ösophagusvarizen erfolgt entsprechend den Empfehlungen der amerikanischen Lebergesellschaft (American Association for the Study of Liver Diseases) in kleine (<5mm) und große (>5mm) Varizen (Garcia- Tsao 2007). Zu den morphologischen Faktoren in der Endoskopie zählen sogenannte „red spots“ (Garcia- Tsao 2007). Dies sind lokale rötliche Schleimhautbereiche auf der Oberfläche von Varizen, die mit einer erhöhten Blutungsinzidenz assoziiert sind (Garcia- Tsao 2007). Als Goldstandard der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen gilt gegenwärtig die Kombination aus Endoskopie und medikamentöser Therapie. Die endoskopische Intervention mittels Ligatur oder Sklerotherapie dient der mechanischen Erzielung einer Hämostase (Garcia- Tsao 2007). Vasopressin- und Somatostatinanaloga, wie zum Beispiel (= z.B.) Terlipressin, dienen der Minderung des Blutstromes in den kollateralen Kreisläufen des Splanchnikusgebietes (Garcia- Tsao 2007). Zudem werden zur Vermeidung von Komplikationen Antibiotika und Betablocker eingesetzt (Garcia- Tsao 2007). Anlage eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (= TIPS) sowie die chirurgische Shuntimplantation werden gegenwärtig als Ultima ratio bei medikamentösem und endoskopischem Therapieversagen eingesetzt (Sanyal 1996). Die ehemals angewandte Methode der temporären Ballontamponade wird heute nur noch zur Überbrückung bei komplizierten Verläufen angewendet (Sanyal 1996). Aufgrund der Möglichkeit eines schwerwiegenden Verlaufes einer akuten Blutung rückt die Primärprävention mit dem Ziel der Reduktion der portalen Hypertonie immer mehr in den Fokus (Garcia- Tsao 2007). Pharmakologisch erfolgt dies über den Einsatz durch unselektive Betablocker beziehungsweise (= bzw.) Nitraten (Garcia- Tsao 2007). Invasive Therapien beinhalten eine TIPS Anlage oder eine Shuntimplantation (Garcia- Tsao 2007). Die sofortige Antibiotikaphylaxe für mindestens sieben Tage hat einen positiven Effekt hinsichtlich des Auftretens späterer Infektionen und Reblutungen

(Garcia- Tsao 2007). Ebenso zeigen Bluttransfusionen mit dem Zielwert eines Hämoglobin (= Hb)- Zielwert über 8mg/dl günstigere Prognosen (De Franchis 2005; Garcia- Tsao 2007; Le Moine 1992), da durch den Blutverlust der portale Hypertonus sowie die Reblutungs- und Mortalitätsrate steigen (Kravetz 1986; Castaneda 2001). Die geltende Leitlinie empfiehlt bezüglich (= bzgl.) der Sekundärprophylaxe die Kombination von regelmäßiger endoskopischer Ligatur und nichtselektiver Betablockade als Therapie der ersten Wahl (Garcia- Tsao 2007). Bei Therapieversagen besteht die Option zur Anlage eines TIPS (Garcia- Tsao 2007). Bei Patienten mit weniger fortgeschrittener Lebergrunderkrankung (Child A) kann auch eine Shuntimplantation in Erwägung gezogen werden (Garcia- Tsao 2007). Das Management der Ösophagusvarizenblutung (= ÖVB) ist, wie oben dargestellt, komplex und basiert auf multiplen Ansätzen in der Behandlung. Für die Therapieadhärenz in der klinischen Routine gibt es nur wenige Daten (Laine 1991). Möglicherweise hat die unzureichende Anwendung der Leitlinien im Stationsalltag relevante Auswirkungen auf die immer noch sehr hohe Gesamtmortalität von 33%- 50% bei akutem Blutungsereignis (Laine 1991; Gatta 1994; Le Moine 1992; Chen 2011).

Besonderer Fokus dieser Studie lag auf der Adhärenz der Leitlinien zur ÖVB in der klinischen Routine auf Intensiv- und Normalstation, sowie auf dem Outcome hinsichtlich Mortalität, Reblutung und Neuinfektion. Zudem war die Identifikation von Prädiktoren bzgl. Reblutung und Neuinfektion im Gesamtkollektiv ein weiterer Zielpunkt dieser Arbeit.

2. Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das gemeinsame Endstadium vieler chronischer Lebererkrankungen und ein häufiges, zum Teil lebensbedrohliches Krankheitsbild. Das Resultat des über Jahre laufenden Prozesses von entzündlichem Ab- und Umbau des Leberparenchyms ist die teilweise irreversible Zerstörung der Leberarchitektur (Denk 2008). Das ursprüngliche Organgewebe verliert durch reaktive Vermehrung des Bindegewebes seine physiologische Läppchenstruktur (Denk 2008). Es kommt zur Fibrosierung des Lebergewebes und zur Ausbildung von das Parenchym zerschneidenden Bindegewebssepten mit resultierenden, minderwertigen

Regeneratknoten (Denk 2008). Diese Schädigung führt über Jahre zu einem Verlust der Organfunktion sowie zur Veränderung des Blutflusses (Bacon 2009).

Ätiologisch stellen in den Industrienationen chronischer Alkoholabusus (40- 50%) gefolgt von chronischen Hepatitiden (HBV, HCV, HDV) mit ca. 30- 45% die häufigsten Ursachen dar. Sonstige Ursachen sind metabolischer (z.B. Morbus Wilson, Hämochromatose), biliärer (z.B. primäre biläre Zirrhose), medikamentöser oder toxischer Genese (z.B. Arsen, Paracetamol) (Herold 2010). Anfangs sind die Patienten oft symptomarm und die Laborparameter unauffällig (Bacon 2009). Klinische Zeichen der Leberzirrhose reichen von uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden, Gewichtsveränderungen, Übelkeit, Erbrechen oder Leistungsminderung, über Leberhautzeichen (Teleangiektasie, Palmar- Plantarerythem, Weißnägel, Spider nävi, Lacklippen), Ödeme, Muskelatrophie oder Aszites, bis hin zum Ikterus (Herold 2010). Vor allem bei äthyltoxischer Genese kommt es häufig zu hormonellen Störungen mit Gynäkomastie, Libido- und Potenzverlust (Herold 2010; Bacon 2009). Durch portale Hypertension und den daraus resultierenden Hypersplenismus kommt es relativ früh zu verringerten Thrombozytenzahlen (Bacon 2009). Das Bilirubin kann normal oder erhöht sein. Typischerweise schreiten alle diese Veränderungen mit zunehmender Schädigung fort (Bacon 2009). Die Prothrombinzeit ist aufgrund der verminderten Syntheseleistung der Leber verlängert. Zudem kommt es zu einer Erhöhung der Transaminasen (Bacon 2009). Laborzeichen für die eingeschränkte Entgiftungsfunktion mit der Komplikation einer hepatischen Enzephalopathie ist ein Anstieg von Ammoniak und eventuell (= evtl.) die Entstehung einer metabolischen Alkalose (Herold 2010; Menke 2005). In fortgeschrittenen Stadien treten Anämien aufgrund von gastrointestinaler Blutungen, Mangelernährung und Splenomegalie auf (Bacon 2009). Eine mögliche Spätfolge ist das hepatozelluläre Karzinom (Herold 2010). Die diagnostische Sicherung erfolgt durch Labor, Sonographie, Computertomographie (= CT), Feinnadelpunktion, CT- oder ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie und Laparoskopie mit Gewebeprobe. Im Falle einer eingeschränkten Gerinnungssituation kann eine transjuguläre Stanzbiopsie durchgeführt werden (Menke 2005; Grace 1998; Herold 2010). Die wichtigsten Komplikationen der Leberzirrhose sind metabolische Störungen wie z.B. Hyperglykämie, Abfall der Gerinnungsfaktoren oder Hypalbuminämie, Aszitesbildung, hepatische Enzephalopathie und gastrointestinale Blutungen, von denen jede wiederum selbst Komplikationen verursachen kann. Zum Beispiel begünstigt das

Auftreten von Aszites die Entwicklung einer spontan bakterielle Peritonitis (Gerok 2007). Das Fortschreiten, bzw. die Mortalität der Leberzirrhose kann durch Behandlung der Komplikationen reduziert und verhindert werden. Neben Allgemeinmaßnahmen wie dem Ausgleich einer Mangelernährung und Substitution fettlöslicher Vitamine, sowie Folsäure und Vitamin B12, stellt die absolute Alkohol- und Noxenkarenz zur Vermeidung einer weiteren Schädigung die wichtigste Therapie dar (Herold 2010; Bacon 2009). Als Ultima ratio kann eine Lebertransplantation erwogen werden (Herold 2010).

Häufigste Todesursache ist neben dem Leberversagen vor allem die Varizenblutung (Herold 2010). Deren Therapie und Prädiktoren des Outcomes sollten in dieser Arbeit genauer untersucht werden.

3. Portale Hypertonie

Chronische Lebererkrankungen rufen eine Schädigung und ein Absterben von Leberzellen hervor (Reynaert 2002). Trotz ihrer guten Regenerationsfähigkeit kann die Leber ab einem bestimmten Maß des Gewebeunterganges diesen nicht mehr mit neuem Funktionsgewebe kompensieren (Reynaert 2002). Durch bindegewebigen Umbau entsteht die Leberzirrhose. Daraus resultieren die Obliteration des Gefäßsystems und die Stauung des Blutes in der Pfortader (Reynaert 2002). Es entsteht ein Überdruck, den man als portale Hypertension bezeichnet. Diese ist definiert als ein Anstieg des hepatovenösen Druckgradienten (HVPG= Hepatic Venous Pressure Gradient) über 5mmHg (Herold 2010; Bacon 2009). In Industrieländern ist die Leberzirrhose eine häufige Ursache des Pfortaderhochdruckes, welcher bei 60% der Zirrhosepatienten auftritt (Bacon 2009). Sie ist zudem direkt verantwortlich für zwei wichtige Komplikationen der Leberzirrhose, die Aszites und die Ösophagusvarizenblutung (Bacon 2009).

Der Anstieg des Hepatic Venous Pressure Gradient (= HVPG) basiert auf zwei hämodynamischen Prozessen: Die Backward- Flow- Theorie stellt den primären Druckanstieg an den Anfang, der durch eine anatomische Kompression der Sinusoidalgefäße hervorgerufen wird. Durch den Verlust der Reagibilität kann sich der Gefäßdurchmesser nicht entsprechend anpassen, sodass bereits kleine Zunahmen der Flussmenge einen deutlichen Druckanstieg verursachen (Menke 2005; Bacon 2009).

Die Forward- Flow- Theorie sieht den gesteigerten Blutfluss im Splanchnikusgebiet, hervorgerufen durch vasoaktive Mediatoren wie Serotonin, als Ursache der portalen Hypertonie (Menke 2005; Bacon 2009).

Die Venen des Pfortadersystems sammeln Blut aus dem Gastrointestinaltrakt, der Milz, des Pankreas und der Gallenblase (Menke 2005). Die Ätiologie der portalen Hypertonie wird nach der Lage des Gefäßbettes in drei verschiedene Blöcke, prä-, intra- und posthepatisch, eingeteilt (Bacon 2009; Menke 2005) (Tabelle 1).

Prähepatisch	Pfortaderthrombose	
	Milzvenenthrombose	
	massive Splenomegalie	
Hepatisch	Präsinusoidal	Schistosomiasis
		Kongenitale Leberfibrose
		Primär billiäre Zirrhose
	Sinusoidal	Zirrhose unterschiedlicher Ursache
		Alkoholische Hepatitis
		Hepatische sinusoidale Obstruktion
Posthepatisch	Budd- Chiari- Syndrom	
	Vena Cava Obstruktion	
	Kardiale Ursachen	Restriktive Kardiomyopathie
		Konstriktive Perikarditis
		Schwere Herzinsuffizienz

Tab. 1: Klassifikation der portalen Hypertension (Bacon 2009)

Pfortader- und Milzvenenthrombosen verursachen eine prähepatische Abflussstörung. Intrahepatische Ursachen sind myeloproliferative und venookklusive Erkrankungen (Menke 2005). Hierunter stellen in Europa und den USA alkohol- und virusbedingte Hepatitiden B und C mit 90% die häufigsten Formen dar (Menke 2005; Wongcharatrawee 2000). Rechtsherzinsuffizienz und das Budd- Chiari- Syndrom können eine posthepatische Stauung hervorrufen (Menke 2005). Chronische Werte des HVPG über 12mmHg führen zur Eröffnung bzw. Bildung von portosystemischen

Kollateralen und stellen den größten Risikofaktor für die Neubildung von Ösophagusvarizen dar (Groszmann 2005; Menke 2005).

Weitere lebensbedrohliche Komplikationen sind Aszites, die hepatische Enzephalopathie oder das hepatorenale Syndrom (Bacon 2009; Herold 2010). Die Therapie der portalen Hypertonie ist Bestandteil der Behandlung von Varizen (s.u.) und setzt sich aus dem Einsatz von vasoaktiven Medikamenten wie Terlipressin, unselektiven Betablockern sowie TIPS Anlage zusammen (Gerok 2007).

4. Einteilung der Ösophagusvarizen

Hauptkomplikation mit häufig tödlichem Ausgang der durch Leberzirrhose hervorgerufenen portalen Hypertension ist das Auftreten von Ösophagusvarizen, welche für 10- 30% aller Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt verantwortlich sind (Laine 1991). Wichtig ist es zu beachten, dass nicht jeder Patient mit portaler Hypertension Varizen bildet (50- 70%) und diese nicht bei jedem Patienten zur Blutung führen (30- 40%).

In 30- 50% der Fälle finden sich Ulzera oder Erosionen aufgrund einer hypertensiven Gastropathie als Blutungsquellen (Menke 2005; Herold 2010). Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose sind jedoch Fundus- und Ösophagusvarizen nachweisbar, von denen circa (= ca.) ein Drittel aktive Blutungen aufweisen (D'Amico 1999; Bacon 2009). Die Neubildungsrate liegt bei 8% pro Jahr (Groszmann 2005; Merli 2003; Bacon 2009). Bereits vorhandene kleine Varizen entwickeln sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 8% pro Jahr zu großen Varizen (Merli 2003). Gastrische Varizen stellen bei Patienten mit Leberzirrhose die zweithäufigste Ursache für eine Blutung dar. Diese sind selten lebensbedrohlich, können aber für einen chronischen Blutverlust verantwortlich sein. Sie werden nach Sarin in zwei Typen eingeteilt (Sarin 1992): Die häufigsten sind Typ 1 Varizen, welche sich entlang der kleinen Krümmung entwickeln. Diese werden als Verlängerung der Ösophagusvarizen betrachtet und sollten gleichermaßen therapiert werden. Typ 2 Varizen erstrecken sich entlang des Fundus, sind langstreckiger und schmerzhafter.

Isolierte gastrische Varizen treten in Abwesenheit von Ösophagusvarizen auf und werden ebenfalls in zwei Typen unterteilt. Typ 1 ist im Fundus lokalisiert und gilt als

schmerzhaft und komplex. Typ 2 befinden sich im Corpus, Antrum oder um den Pylorus (Garcia- Tsao 2007).

5. Risikofaktoren der Ösophagusvarizenblutung

Zirrhosepatienten erleiden mit einer jährlichen Wahrscheinlichkeit von 5- 15% eine Varizenblutung (Bacon 2009).

Die wichtigsten Prädiktoren für eine Blutung sind:

- Schweregrad der Lebergrunderkrankung
- Varizengröße
- morphologische Erscheinung
- Reblutung
- Varizendruck und
- Lokalisation (D'Amico 1999; Bacon 2009).

Die Präsenz der Varizen und das Blutungsrisiko korrelieren mit der Schwere der Lebererkrankung, eingeteilt nach der Child- Pugh Klassifikation. Während bei 40% der Child A Patienten Varizen nachweisbar sind, steigt der Anteil bei Child C Patienten auf 85% (D'Amico 1999).

Die Varizengröße wird auf verschiedene Arten quantifiziert. Ein gemeinsames gebräuchliches System soll im Folgenden dargestellt werden. Unterteilung in große geschnörkelte Varizen >10mm, die mehr als ein Drittel des Lumens einnehmen; mittlere, weniger als ein Drittel des Lumens ausfüllende Varizen von 5- 10mm und kleine gestreckte Varizen <5mm (Abbildung 2). Wichtig während der Endoskopie ist es, den Ösophagus ausreichend aufzublasen da es sonst zu Überdiagnostizierung kommen kann (The North Italian Endoscopic Club for Study and treatment of Esophageal Varices 1988; Beppu 1981; Garcia- Tsao 2007; Kim 1997; Herold 2010).

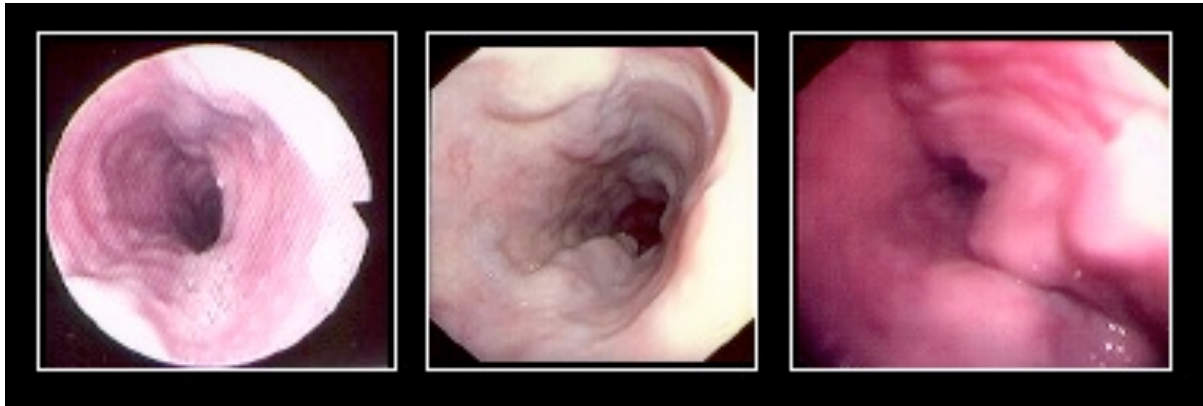


Abb. 2: Endoskopische Einteilung der Varizengröße: linkes Bild, kleine und gerade Varizen; mittleres Bild, vergrößerte und verdrehte Varizen; rechtes Bild, große und geringelte Varizen (Groszmann 2005)

Endoskopisch wichtige morphologische Faktoren sind die so genannten „red spots“. Dabei handelt es sich um lokalisiert rötliche Schleimhautbereiche auf der Oberfläche von Varizen, die mit einer erhöhten Blutungsinzidenz assoziiert sind (The North Italian Endoscopic Club for Study and treatment of Esophageal Varices 1988; Garcia- Tsao 2007; Kim 1997; Herold 2010). Zudem führen eine bereits stattgehabte Varizenblutung und persistierender Alkoholkonsum zu einem erhöhten Blutungsrisiko (The North Italian Endoscopic Club for Study and treatment of Esophageal Varices 1988; Garcia- Tsao 2007; Kim 1997; Herold 2010). Über 60% der Patienten erleiden Reblutungen nach der Initialblutung. Diese Episoden werden in frühe und späte Reblutungen eingeteilt. Bei einem Drittel der Patienten tritt in den ersten sechs Wochen eine Rezidivblutung auf, wobei diese als frühe Blutung definiert ist, ein Drittel blutet erneut nach Ablauf dieser sechs Wochen, was man als späte Blutung bezeichnet (Sanyal 2010). Späte Reblutungen treten bei ungefähr 60% der unbehandelten Patienten, meist in den ersten zwei Jahren nach der Indexblutung auf (D'Amico 1999; Groszmann 1990; Merli 2003; Garcia- Tsao 2007). Das Blutungsrisiko korreliert zudem mit dem transmuralen Varizendruck, der Wanddicke und dem Varizenradius (Polio 1989; Menke 2005). Der Druck in der Varize ist direkt gekoppelt mit dem portosystemischen Druckgradienten. Dünnwandige und großvolumige Varizen haben folglich ein erhöhtes Risiko für eine Ruptur (Polio 1989; Menke 2005). Eine Reduktion des HVPG führt zu einer verminderten Wandspannung der Varize und somit zu einer Senkung des Blutungsrisikos. Bei Druckwerten unter 12mmHg besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko (Groszmann 1990). Ebenso wurde gezeigt, dass das Risiko für eine Reblutung signifikant

sinkt, wenn der HVPG um mehr als 20% des Ausgangswertes reduziert wird (Feu 1995). Diese Patienten haben nicht nur eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Reblutung (Bosch 2003), sondern auch ein niedrigeres Risiko für Aszites, eine spontane bakterielle Peritonitis und zeigen eine geringere Letalität (Abralde 2003).

Obwohl die Varizenblutung in 40% spontan sistiert und die Therapie in den letzten zwei Dekaden Fortschritte gemacht hat, beträgt die Mortalität innerhalb der ersten sechs Wochen mindestens 20% (Carbonell 2004; El-Serag 2000; D'Amico 2003).

6. Klinik der Ösophagusvarizen

Im blutungsfreien Intervall sind Varizen meist asymptomatisch, in seltenen Fällen tritt eine Dysphagie auf. Die klinische Verfassung des Patienten wird durch seine vorliegende Grunderkrankung bestimmt. Oft imponiert die akute Blutung durch zum Teil fulminante Hämatemesis (Menke 2005).

7. Diagnostik der Ösophagusvarizen

Meist kommen Patienten aufgrund der Symptome der Leberzirrhose oder portalen Hypertonie, wie Thrombozytopenie, Hypersplenismus, Aszites oder Enzephalopathie in ärztliche Behandlung (Bacon 2009).

Eine spezielle Diagnostik für Varizen stellt die Bestimmung des geblockten und nicht geblockten Lebervenenendrucks zur Abschätzung des HVPG mittels interventionell radiologischer Methoden dar (Bacon 2009). Dieser Gradient beträgt normalerweise weniger als 5mmHg, ab Werten über 12mmHg steigt das Risiko für eine Varizenblutung deutlich an (Bacon 2009; Herold 2010). Goldstandard der Diagnostik stellt die Endoskopie dar. Neben der Lokalisation können die Varizen bzgl. Ausdehnung, Morphologie und Umfang (s.o.) beschrieben werden. Überdies dient sie der Therapie von Varizenblutungen (Menke 2005). Ein aufgelagertes Koagel oder ein weißlich schimmernder Thrombozytenpfropf deuten auf eine stattgehabte Varizenblutung hin. Akute Blutungen imponieren meist als spritzende Varizenblutung, seltener als Sickerblutung (Menke 2005). Niedrige Prothrombinaktivität, Pfortaderdurchmesser über 13mmHg sowie ein fortgeschrittener Child- Pugh- Status und die Präsenz von Teleangiektasien sind weitere Prädiktoren für die Existenz von Varizen (Garcia- Tsao

2007; Schepis 2001). Dennoch ist die Aussagekraft nicht- invasiver Diagnostik weiterhin unbefriedigend und endoskopische Verfahren Mittel der ersten Wahl (D'Amico 2004).

8. Mortalität der Ösophagusvarizenblutung

Die Letalität der Erstblutung ist weniger abhängig von den angewendeten Therapiemaßnahmen, als vom Stadium der zugrundeliegenden Leberzirrhose: Child A <10%, Child B 25%, Child C 50% (Kleber 1991; Herold 2010).

Wichtige direkte Folgen einer akuten Blutung sind der hämorrhagische Schock und die Verbrauchskoagulopathie. Im weiteren Verlauf kann eine Verschlechterung der evtl. vorbestehenden hepatischen Enzephalopathie auftreten. Durch die blutungsbedingte Eiweißbelastung besteht eine Gefährdung des Patienten bis hin zum Leberkoma (Menke 2005).

9. Therapie der Ösophagusvarizen

Die Therapie von Ösophagusvarizen wird in zwei zeitliche Stufen eingeteilt: Primärprophylaxe, zur Verhinderung der Entstehung von Varizen bzw. Blutungen, und die Prävention von Rezidivblutungen nach einer bereits stattgehabten Blutung (Sekundärprophylaxe) (Bacon 2009). Folgende Abbildung 3 bietet einen Überblick .

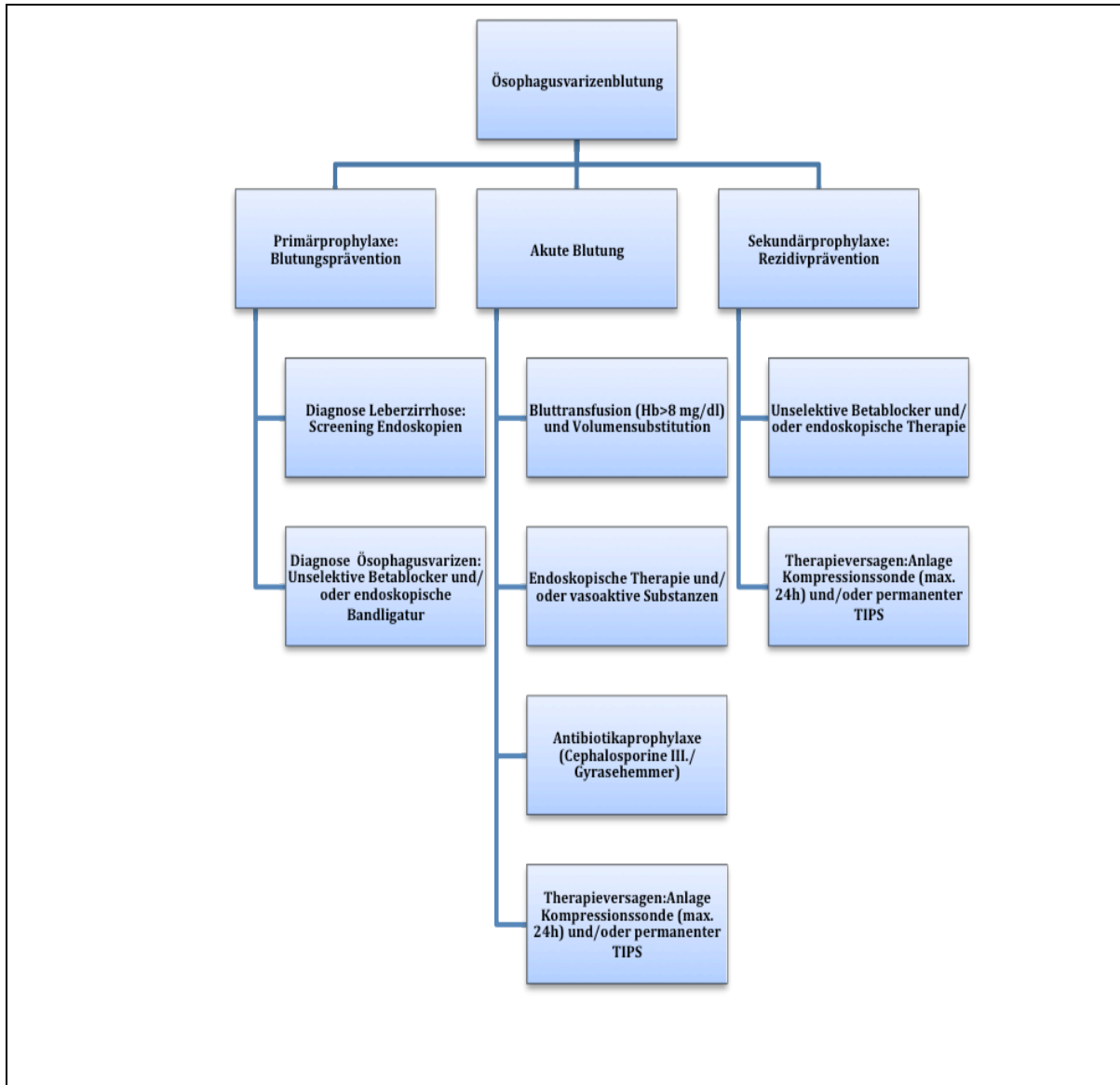


Abb. 3: Schema über die Therapie der Ösophagusvarizenblutung, h= Stunde, Hb= Hämoglobin, max.= maximal, TIPS= Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt

9.1 Primärprävention

Die Primärprävention der Ösophagusvarizen beinhaltet Expositionsprophylaxe von Erkrankungen die zu portaler Hypertonie führen können, z.B. Schutzimpfungen gegen Hepatitiden und Meidung von Noxen wie Alkohol und Medikamentenmissbrauch (Menke 2005). Nach geltenden Leitlinien werden Screening- Endoskopien in jährlichen Abstand sowie die Berechnung der Ratio von Thrombozytenzahl zu Milzgröße zur Prävention verwendet (Gana 2011; Garcia- Tsao 2007). Eine Therapie mit nichtselektiven Betablockern und endoskopischer Ligatur wird in diesem Stadium anhand der Studienlage nicht empfohlen (Groszmann 2005; Garcia- Tsao 2007). Sind bereits Varizen entstanden und weisen auch ein Blutungsrisiko auf, so werden nichtselektive Betablocker und die endoskopische Ligatur zur Prävention eingesetzt (Bacon 2009).

9.2 Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung

Bei Patienten mit einer Blutungsepisode steht zunächst die Therapie der akuten, lebensbedrohlichen Blutung im Fokus, gefolgt von der Sekundärprävention einer Reblutung (Bacon 2009). Die akute Blutung bedarf intensivmedizinischer Betreuung. Wichtig ist die permanente Überwachung der Volumensituation und hämodynamischer Parameter sowie die Blutstillung. Im Schock ist die hämodynamische Stabilität mit einem Hb von mindestens 8g/dl das primäre Ziel (Garcia- Tsao 2001). Der Hämatokrit sollte jedoch nicht über 30% sowie der Hämoglobinwert nur bis 10g/dl angehoben werden, da ansonsten das Risiko für eine Rezidivblutung steigt (Garcia- Tsao 2001). Vor allem Patienten mit begleitender Aszites haben ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen (z.B. spontan bakterielle Peritonitis), welche wiederum einen Risikofaktor für frühe Reblutungen und das Auftreten unkontrollierbarer Blutungen darstellt (Garcia- Tsao 2001; Bacon 2009). Deshalb ist eine begleitende Antibiotikatherapie mit Cephalosporinen der III. Generation oder Gyrasehemmen gegen grampositive Erreger unverzichtbar (Garcia- Tsao 2001). Die Kurzzeitantibiose sollte mindesten sieben Tage umfassen (Avgerinos 1994). Auch gemäß geltender Leitlinien und unterschiedlicher Studien, dienen sie zur Verbesserung des Überlebens und der Reduktion von Infektionen (Bacon 2009; Chavez- Tapia 2010). Somatostatin und Analoga müssen schnellstmöglich beim Verdacht oder bei bestehender Blutung für wenigstens drei bis fünf Tage verabreicht werden (Avgerinos 1994). Innerhalb der ersten zwölf Stunden

muss zur Diagnosesicherung und Intervention eine initiale Endoskopie erfolgen (Avgerinos 1994). Im Fall einer endoskopisch und medikamentös unstillbaren Blutung, kann eine Ballontamponade für maximal 24 Stunden angelegt werden. Die Kontrolle der Blutung gelingt in 80% der Fälle. Problematisch sind potentiell tödliche Komplikationen wie Aspiration oder Nekrose, die zu einer Mortalität von über 20% führen (Avgerinos 1994). Dieser Tamponade muss immer eine baldige endoskopische oder chirurgische Therapie folgen (Vlavianos 1989). Ultima ratio bei Versagen aller anderen Optionen ist die Anlage einer TIPS. Mittels metallischer Prothese wird eine intrahepatische Verbindung zwischen Pfortader und Lebervenen geschaffen. Somit wird der Pfortaderdruck gesenkt und eine Varizenblutung unwahrscheinlicher (Garcia- Tsao 2007). Bei Hochrisikopatienten, definiert als jene mit einem HVPG über 20mmHg, führt sie zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens bei Anlage innerhalb der ersten 24 Stunden (Garcia- Tsao 2007).

9.3 Sekundärprävention

Nach einer Varizenblutung liegt die mediane Reblutungsrate in den ersten zwei Jahren bei ca. 60% und die Mortalität beträgt 33- 50% (D'Amico 1999; Bosch 2003). Beste Sekundärprophylaxe ist der Einsatz von unselektiven Betablockern und die Endoskopie, welche das Risiko um ca. 43% reduzieren (D'Amico 1999; Bosch 2003). Ziel der Betablockertherapie ist eine Reduktion des HVPG unter 12mmHg oder um mindestens 20% (Bacon 2009). Endoskopische Verfahren müssen in den ersten drei Monaten konsequent bis zur Obliteration wiederholt werden, danach erfolgt eine jährliche Kontrolle (D'Amico 1999; Bosch 2003). Verschiedene Studien belegen einen positiven Synergismus der Kombination von pharmakologischer und endoskopischer Therapie (De Franchis 2005; Nidegger 2003; Gonzalez 2008). Für Patienten im Child B/C Stadium, bei denen eben genannte Verfahren keinen Erfolg bringen, sollten eine TIPS Anlage oder Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden (Garcia- Tsao 2007).

9.4 Pharmakologische Therapie

Auch in der Situation der akuten Blutung verfolgt die medikamentöse Therapie zwei Hauptziele: Senkung des Pfortaderhochdruckes und Minimierung des intrahepatischen Gefäßwiderstandes (Garcia- Tsao 2001). Vasoaktive Substanzen wirken direkt oder indirekt konstriktorisch auf Arteriolen des Splanchnikusgebietes (Garcia- Tsao 2001). Vasopressin, ein Peptidhormon des Hypophysenhinterlappens stellt den potentesten Vertreter dieser Gruppe dar. Allerdings hat es eine geringe Halbwertszeit und muss kontinuierlich intravenös verabreicht werden (Garcia- Tsao 2001). Zudem gilt es auf schwere Nebenwirkungen wie Ischämien und Infarkte im Cerebellum, Myokard und Interstitium zu achten (Garcia- Tsao 2001). Die Kombination mit Nitroglycerin antagonisiert diese Wirkungen und senkt zusätzlich den Pfortaderdruck (Garcia- Tsao 2001). Somatostatin, Octreotid und Terlipressin sind variierte Abkömmlinge von Vasopressin und verfügen über eine längere Plasmahalbwertszeit. Somit können sie zu Beginn alle 4- 6 Stunden als Bolus und dann kontinuierlich verabreicht werden. Zudem haben sie weniger Nebenwirkungen (Garcia- Tsao 2001; Bacon 2009).

In der Behandlung akuter Blutungen und vor allem in der Rezidivprophylaxe belegen zahlreiche Studien den positiven Effekt der unselektiven Betablocker (Bacon 2009; Villanueva 2009; D'Amico 1999). Der Einsatz von Betablocker vom Propranolol- Typ (Nadolol, Timolol, Propranolol) vermittelt über die β_1 - Rezeptoren die Reduktion des Herzzeitvolumens und wirkt somit der systemischen und splanchnischen Hyperzirkulation entgegen. Zudem wird eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet ausgelöst und folglich die portale Hypertension vermindert (Groszmann 1990). Nach den Leitlinien der American Association for the Study of Endstage Liver Diseases (= AASLD) sollten sie zur Primärprävention ab kleinen Varizen mit red spots oder einer Zirrhose Child B/C verabreicht werden (Garcia- Tsao 2007). Die Dosierung orientiert sich an der Herzfrequenz oder dem HVPG und sollte einschleichend über mehrere Tage erfolgen (Villanueva 2009). 20- 30% der Patienten sprechen auf die Therapie nicht an, ein Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen wie Herzinsuffizienz und Müdigkeit ist selten notwendig (Menke 2005).

Der Großteil der Erkrankten mit akuter ÖVB entwickelt im Verlauf eine bakterielle Infektion was zu einem erhöhten Sterberisiko führt (Soares- Weiser 2002). Das Risiko für Neuinfektionen in anderen Veröffentlichungen lag zwischen 25% und 66% (Bernard 1999; Soriano 1992; Pauwels 1996; Hou 2004; Chavez- Tapia 2010; Fernandez 2006).

Dabei sind die Art des Antibiotikums und die Therapiedauer noch nicht hinreichend geklärt. Die meisten Studien und die AASLD empfehlen Gyrasehemmer (z.B. Norfloxacin oral 600mg 2x täglich) oder Cephalosporine der III. Generation (z.B. Ceftriaxon 1000mg 1x täglich intravenös) als Kurzzeitprophylaxe für sieben Tage (Soares- Weiser 2002; Fernandez 2006; Sanyal 2010).

9.5 Endoskopische Therapie

Die endoskopische Therapie, welche Sklerosierung, Gewebekleber und Ligatur beinhaltet, bekämpft die lokale Problematik, hat aber keinen Effekt auf den Pfortaderfluss oder den Gefäßwiderstand (Groszmann 2005). Diese Methoden führen in 70- 95% der Fälle zur primären Blutstillung (Fleig 1996; Bacon 2009). Ausführliche Studien haben die Effektivität der Sklerosierungstherapie bei Varizenblutungen gezeigt, zur Primärprophylaxe ist sie jedoch nicht empfehlenswert (Laine 1991). In Deutschland wird üblicherweise Äthylxysklerol eingesetzt, welches durch intravariziale Injektion von ca. 3- 4ml eine Thrombosierung der Varize hervorruft (Fleig 1996). Als Folge der Behandlung entsteht eine lokale Entzündung, bei der die Ausbildung kleiner Schleimhautnekrosen als Erfolg gewertet wird (Fleig 1996; Menke 2005). Alle fünf bis sieben Tage sollte die Therapie wiederholt werden, um das Ziel der Fibrosierung aller Varizenstränge zu erreichen. Nebenwirkungen treten in Form von Schmerzen, Leukozytose, Sepsis und Fieber auf (Menke 2005). Bei massiven, unübersichtlichen Blutungen wird Gewebekleber intravasal verwendet (in Deutschland Histoacryl) (Menke 2005; Fleig 1996).

Die Wirksamkeit der Gummibandligatur ist neben der Sklerotherapie in verschiedenen Studien sowohl als bedeutende Behandlung in der Prävention, als auch in der Akuttherapie gesichert (Bacon 2009). Bei der endoskopischen Bandligatur werden die Varizen angesaugt und an der Basis mit Gummiringen umfasst wodurch eine Thrombose und anschließende Nekrose induziert wird (Fleig 1996). Im Laufe einer Woche fallen die Ringe ab. Durch Wiederholung der Therapie kann eine totale Varizeneradikation erzielt werden. Akute Blutungen können in 89- 100% der Fälle gestillt werden. Die Rezidivrate ist jedoch höher als nach Sklerosierungstherapie (Fleig 1996) (Abbildung 4).

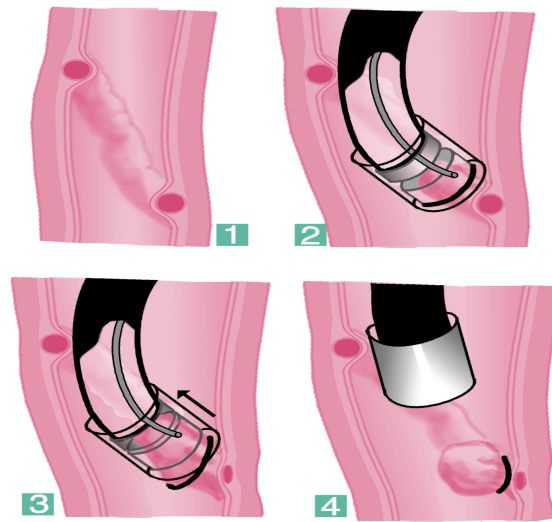


Abb. 4: Schema über die endoskopische Ligatur einer Ösophagusvarize (Kraus 2013)

II. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

In der Literatur finden sich viele Studien, die sich mit jeweils einzelnen Therapieformen der ÖVB und deren Outcome beschäftigen. Jedoch gibt es bisher keine Veröffentlichungen bzgl. der Umsetzung der kompletten Leitlinientherapie und deren Outcome an einem Universitätsklinikum.

Aufgrund der immer noch hohen Mortalität, Reblutungs- und Neuinfektionsrate der Varizenblutung bedarf es weiterhin einer genaueren Evaluation der Ursachen und deren Prädiktoren. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie soll ein wichtiger Beitrag geleistet werden, um in Zukunft durch neue Erkenntnisse ein verbessertes Outcome der Ösophagusvarizenblutung zu erreichen.

Die Endpunkte dieser Studie lauteten daher:

1. Adhärenz bzgl. der gesamten Leitlinien zur ÖVB in der klinischen Routine auf Intensiv- und Normalstation, sowie deren Outcome in Bezug auf die Zielgrößen Mortalität, Reblutung und Neuinfektion.
2. Charakterisierung von Prädiktoren der ÖVB des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Zielgrößen Reblutung und Neuinfektion.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Definitionen

In der Literatur finden sich eine Reihe unterschiedlicher Definitionen für gastrointestinale Blutungen. Um die Evaluation zu vereinfachen und einzelne Arbeiten besser vergleichen zu können, wurden folgende Definitionen festgesetzt:

- Als Zeitpunkt Null gilt die Krankenhausaufnahme.
- Eine klinisch relevante Blutung wird definiert über einen Transfusionsbedarf von zwei Einheiten Erythrozytenkonzentrate oder mehr innerhalb der ersten 24 Stunden nach Klinikeinlieferung in Verbindung mit einem systolischen Blutdruck von unter 100mmHg, systolischen Abfall um mehr als 20mmHg und/oder einem Puls von über 100/min zum Zeitpunkt Null.
- Die akute Blutungsepisode findet innerhalb der ersten 48 Stunden (zwei Tage) nach dem Zeitpunkt Null statt. Weitere Blutungen während dieser Periode werden als Therapieversagen gewertet (Sanyal 2010).
- Als Neuinfektion wird das neue Auftreten von Symptomen und Laborparametern einer Infektion nach Krankenhausaufnahme gewertet.
- Jede Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten nach Krankenhausaufnahme wird erfasst.
- Als Versagen der Therapie gilt eine der folgenden fünf Kriterien:
 - o Frische Hämatemesis oder Aspiration von >100ml Blut mehr als zwei Stunden nach Beginn der spezifischen medikamentösen oder endoskopischen Therapie.
 - o Entwicklung eines hypovolämischen Schocks.
 - o Hämoglobinabfall $\geq 3\text{g/dl}$ innerhalb von 24 Stunden.
 - o Tod des Patienten als Folge der ÖVB.

Jede Blutung nach einer initialen Hämostase und über 48 Stunden und weniger als 6 Wochen nach Krankenhausaufnahme, wird als frühe Reblutung (= Rezidivblutung) betrachtet (De Franchis R. 2010; Sanyal 2010). Die Reblutung wurde nach folgenden Kriterien ausgewertet und definiert: Erneute klinische Zeichen einer Blutung wie

Hämatemesis, Hämoglobinabfall mit endoskopischen Zeichen einer Neublutung, Zeichen einer akuten Blutung bei Kontrollendoskopie oder Zeichen für einen hämorrhagischen Schock. Als erfolgreiche Therapie gilt die Entlassung aus dem Krankenhaus nach definitiver Blutstillung. Als Vitalparameter wird bewusst nicht der arterielle Mitteldruck gewählt. Dieser ist letztlich ein aus systolischem und diastolischem Blutdruck errechneter Wert und in der vorliegenden Studie soll ein tatsächlicher Zahlenwert verwendet werden. Da im vorliegenden Patientengut Blutungsepisoden mit Hypovolämie/Hypotonie betrachtet wurden, orientierten sich unsere Ergebnisse am diastolischen statt systolischen Wert. Zudem wird der mittlere arterielle Blutdruck stärker durch den diastolischen Wert erfasst.

2. Führende Leitlinien der Therapie von Ösophagusvarizen

Die American Association for the Study of Liver Diseases (= AASLD) ist die führende Organisation aus Wissenschaftlern und Mediziner deren Gründungsgedanke seit 1950 die Heilung von Lebererkrankungen ist. Ihr Aufgabenfeld liegt im Sinne der evidence based medicine in der Entwicklung und Durchsetzung von klinischen Leitlinien anhand von Forschung und Analyse publizierter medizinischer Literatur, Expertenkonferenzen, American College of Physicians Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines, sowie von Autoren mit jahrelanger Erfahrung im Bereich der Betreuung von Patienten mit Varizen- und Zirrhoseerkrankungen (American Association for the Study of Liver Diseases 2013). Die Leitlinien der AASLD schlagen Fortschritte in Diagnostik, Therapie und Prävention vor, sie ersetzen keine klinische Abwägung. Im Gegensatz zu Therapiestandards, welche in jedem Fall befolgt werden müssen, sind sie flexibel anwendbar (Garcia- Tsao 2007). Klinikleitlinien zu Prävention und Management von gastroösophagealen Varizen und Varizenblutung bei Leberzirrhose wurden 2002 publiziert (Garcia- Tsao 2007). Im Jahr 2010 wurden die Baveno V Guidelines veröffentlicht, welche die gleichen Prophylaxeempfehlungen aufweisen (De Franchis 2010). Die folgende Arbeit nimmt Bezug auf die Leitlinien der AASLD und deren Umsetzung im klinischen Stationsalltag.

3. Statistische Auswertung

Für die grundsätzlichen Patientencharakteristika, sowie für die Beurteilung der Adhärenz der Therapie der ÖVB und deren Outcome hinsichtlich Mortalität, Reblutung und Neuinfektion in Bezug auf Intensiv- bzw. Normalstation erfolgte eine deskriptive Datenanalyse. Die Darstellung kategorialer Variablen fand unter Angabe absoluter Zahlen und Prozentangaben sowie Mittelwert und Standardabweichung statt. Verglichen wurden sie mit dem Chi Quadrat Test. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Median dargestellt. Der Vergleich unabhängiger Stichproben erfolgte mit dem U Test nach Mann und Whitney. Um Zusammenhänge möglicher Prädiktoren für die Zielgrößen Reblutung und Neuinfektion im Gesamtkollektiv zu identifizieren, wurden zunächst Korrelationen nach Spearman durchgeführt. Dabei wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,2 als sehr geringe und von 0,9 als sehr hohe Korrelation eingestuft.

1. Die univariate Assoziation zur Reblutung wurde für folgende potentielle Einflussgrößen analysiert: MELD- Score, endoskopische Ligatur, endoskopische Sklerosierung, endoskopische Kombination, initiale Verabreichung von Terlipressin, periinterventionelle Verabreichung von Terlipressin, diastolischer Blutdruck bei Aufnahme, Vorliegen einer aktiven Blutung bei initialer Gastroskopie, Therapie auf Intensivstation und Varizengröße. Zusätzlich erfolgte hier die Analyse der Assoziation der Zielgröße Neuinfektion als Einflussgröße auf die Reblutung.
2. Univariat für die Neuinfektion wurden berechnet: Verabreichung einer Antibiotikaphylaxe, MELD- Score, Therapie auf Intensivstation, diastolischer Blutdruck bei Aufnahme, Varizengröße und Patientenalter.

Variablen, die dabei eine signifikante Korrelation bzw. eine hohe Plausibilität für den ursprünglichen Zusammenhang der Zielgrößen hatten, wurden anschließend zur Beurteilung der Unabhängigkeit in einer multivariaten logistischen Regression (backward Wald) bzgl. der Endpunkte Reblutung und Neuinfektion aufgenommen. Hiermit sollten die entscheidenden prognostischen Prädiktoren mit der höchsten Aussagekraft ermittelt werden. Alle Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS v.21 for Windows (Chicago, IL) berechnet und mit der Tabellenkalkulationssoftware Excel erhoben. Grafiken wurden mittels SPSS, Power Point und Excel erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für

Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der TU München (IMSE). Als statistisch signifikant wurden Unterschiede mit einer zweizeitigen Fehlerwahrscheinlichkeit (p) von weniger als 0,05 eingestuft.

4. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Studie waren die ICD- 10 Diagnosen obere gastrointestinale Blutung und Ösophagusvarizenblutung kombiniert mit endoskopisch nachweisbarer akuter oder stattgehabter Blutung aus Varizen des Ösophagus oder des Magens. Patienten die aus externen Krankenhäusern bei anhaltender Blutung eingewiesen wurden, konnten nur in die Studie aufgenommen werden, nachdem ebenfalls ihre Endoskopie- und Verlegungsberichte analysiert worden waren. Als Primärsymptom bei Therapiebeginn wurden nach Analyse der Endoskopiebefunde Meläna, Hämatemesis sowie obere gastrointestinale Blutung separat erfasst.

5. Ausschlusskriterien

Keine Aufnahme in die Arbeit fanden Blutungen aufgrund von Ösophagitis, Gastritis, Ulcus oder Mallory Weiss Läsionen. Verlegungen zur weiteren Therapie in die Chirurgie wurden nicht mit einbezogen. Reblutungen eines Patienten innerhalb der ersten drei Monate wurden nicht als erneute, eigenständige Blutungsepisode gewertet.

6. Patientenrekrutierung und Datenerhebung

Mit Hilfe der elektronischen Patientenakten aus dem SAP der II. Medizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, wurden Patienten mit der ICD- 10 Aufenthaltsdiagnose Varizenblutung und/oder obere gastrointestinale Blutung im Zeitraum von Januar 2004 bis einschließlich Dezember 2010 retrospektiv erfasst. Als Datenquellen stand die gesamte Krankenakte einschließlich Laborberichten, Kardex, histologischen, sonographischen, radiologischen, mikrobiologischen, chirurgischen und endoskopischen Befunden, sowie Anamnesebogen und Arztbriefe der betroffenen Patienten zur Verfügung. Es mussten umfangreiche Akten der meist schwerkranken Intensivpatienten ausgewertet werden. Die Erfassung erfolgte zunächst anhand einer

selbst erstellten Excel- Tabelle für jeden Patienten und jede Blutungsepisode, um eine systemische Datenerhebung der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten zu sichern. Die Exceldatei umfasste sechs Tabellenblätter, welche jeweils 87 Zeilen enthielten sowie Spalten von eins bis 297. Neben demographischen Daten wie Alter und Geschlecht, wurden umfassende Visitendaten und das Blutungsereignis genau analysiert. Die Dokumentation der Todesursache wurde dem Leichenschauschein oder dem Sektionsbericht entnommen.

7. Model of End Stage Liver Disease

Das Model of End Stage Liver Disease (= MELD- Score) wurde im Jahr 2000 zur Einschätzung der 3- Monatsmortalität bei Listung für eine Lebertransplantation eingeführt. Im Unterschied zum Child- Pugh- Score entfällt jede subjektive Bewertung, da der MELD- Score eine prospektiv mathematische Evaluation darstellt. Studien belegen, dass die Prognose der Patienten mit Leberzirrhose und der MELD- Score miteinander korrelieren. Je höher der Score, desto höher die Mortalität (Muller 2008; Altamirano 2009). Zur Berechnung nach unten stehender Formel werden Bilirubin, Kreatinin und International Normalized Ratio (= INR) benötigt.

$$\text{MELD- Score} = 10 \times (0.378 \ln(\text{Gesamtbilirubin in mg/dl}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.957 \ln(\text{Serumkreatinin in mg/dl}) + 0.643)$$

Der kleinste akzeptable Wert aller drei Parameter ist 1, maximal erlaubter Kreatininwert zur Eingabe ist 4 (bei Dialysepatienten beträgt dieser Wert 4). Der minimale MELD- Score beträgt 6, der maximale 40 Punkte (Yu 2001; Wiesner 2001).

8. Leitlinien zur Therapie der Ösophagusvarizenblutung

In vorliegender Arbeit wurde folgende Unterteilung der Leitlinien der Therapie zur ÖVB vorgenommen.

Obligate Leitlinientherapie:

- Initiale Verabreichung von Terlipressin (als Bolus bei Endoskopie innerhalb der ersten 48 Stunden ab dem Zeitpunkt null)

- Periinterventionelle Verabreichung von Terlipressin (kontinuierliche Gabe von Terlipressin beginnend ab 48 Stunden nach dem Zeitpunkt Null)
- Beginn der Sekundärprophylaxe mit unselektivem Betablocker
- Beginn der Antibiotikaprophylaxe mit Cephalosporinen der III. Generation und Gyrasehemmern
- Endoskopische Therapie mittels Ligatur, Sklerosierung oder Kombination

Optionale Leitlinientherapie:

- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten binnen 24 Stunden
- Anlage der Kompressionssonde
- Anlage der TIPS

IV. ERGEBNISSE

1. Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv setzte sich insgesamt aus 74 Patienten mit 82 Blutungsepisoden zusammen (Tabelle 2). Davon haben 8 Patienten wiederholt aus Ösophagusvarizen geblutet. Reblutungen von Patienten, deren Indexblutungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 3 Monaten lagen, wurden als erneute, eigenständige Episoden in der Datenerhebung gewertet.

Von den 74 Patienten waren insgesamt 27 weiblichen und 47 männlichen Geschlechts. Der Mittelwert des Alters in Jahren lag beim Gesamtkollektiv bei $55,9 \pm 11,5$ Jahren. Der Mittelwert des MELD- Scores betrug insgesamt $14,0 \pm 9,1$. Der diastolische Blutdruck lag bei $52,5 \pm 4,5$ mmHg, der systolische Blutdruck bei $99,1 \pm 2$ mmHg.

Auf der Intensivstation (= Intensive Care Unit = ICU) wurden insgesamt 39 Patienten mit 42 Blutungsepisoden betreut, davon 13 Frauen, und 26 Männer. Das mittlere Alter auf der ICU betrug $54,9 \pm 1,9$ Jahre. Der Mittelwert des MELD- Scores betrug $19,8 \pm 10,2$. Der diastolische Blutdruck lag bei $46,4 \pm 15,7$ mmHg, der systolische bei $94,8$ mmHg. Auf Normalstation wurden insgesamt 35 Patienten mit insgesamt 40 Blutungsepisoden in die Studie aufgenommen, davon 14 Frauen und 21 Männer. Das Alter lag im Mittel bei $56,8 \pm 1,7$ Jahren. Der MELD- Score betrug im Mittel $12,5 \pm 6,0$, der diastolische Blutdruck lag bei $58,9 \pm 20,6$ mmHg und der systolische Blutdruck bei $102,8 \pm 22,2$ mmHg. Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zusammen.

Patientengruppe	Anzahl/ Episoden	Geschlecht	Alter (Jahre \pm SD)	MELD- Score (\pm SD)	Syst. Blutdruck (mmHg)	Diast. Blutdruck (mmHg)
Gesamtkollektiv	74/82	27w/47m	$55,9 \pm 11,5$	$14,0 \pm 9,1$	$99,1 \pm 20,0$	$52,5 \pm 4,5$
Intensivstation	39/42	13w/26m	$54,9 \pm 1,9$	$19,8 \pm 10,2$	$94,8 \pm 26,7$	$46,4 \pm 15,7$
Normalstation	35/40	14w/21m	$56,8 \pm 1,7$	$12,5 \pm 6,0$	$102,8 \pm 22,2$	$58,9 \pm 20,6$

Tab. 2: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv und Patienten der Intensiv- und Normalstation; für Alter, MELD- Score und systolischen sowie diastolischen Blutdruck Mittelwert \pm SD bezogen auf Anzahl der Episoden; diast.= diastolisch, m= männlich, MELD= Model of End Stage Liver Disease, SD= Standardabweichung, syst.= systolisch, w= weiblich

Betrachtet man die Altersverteilung der 82 Blutungsepisoden getrennt nach Gesamtkollektiv, sowie Patienten der Intensiv- und Normalstation, so ergeben sich folgende Histogramme (Abbildungen 5- 7). Jedoch ergab die Berechnung mittels Mann Whitney U Test keinen signifikanten Unterschied des Alters bezüglich des Vergleichs Intensiv- und Normalstation bei einem p- Wert von $p= 0,481$.

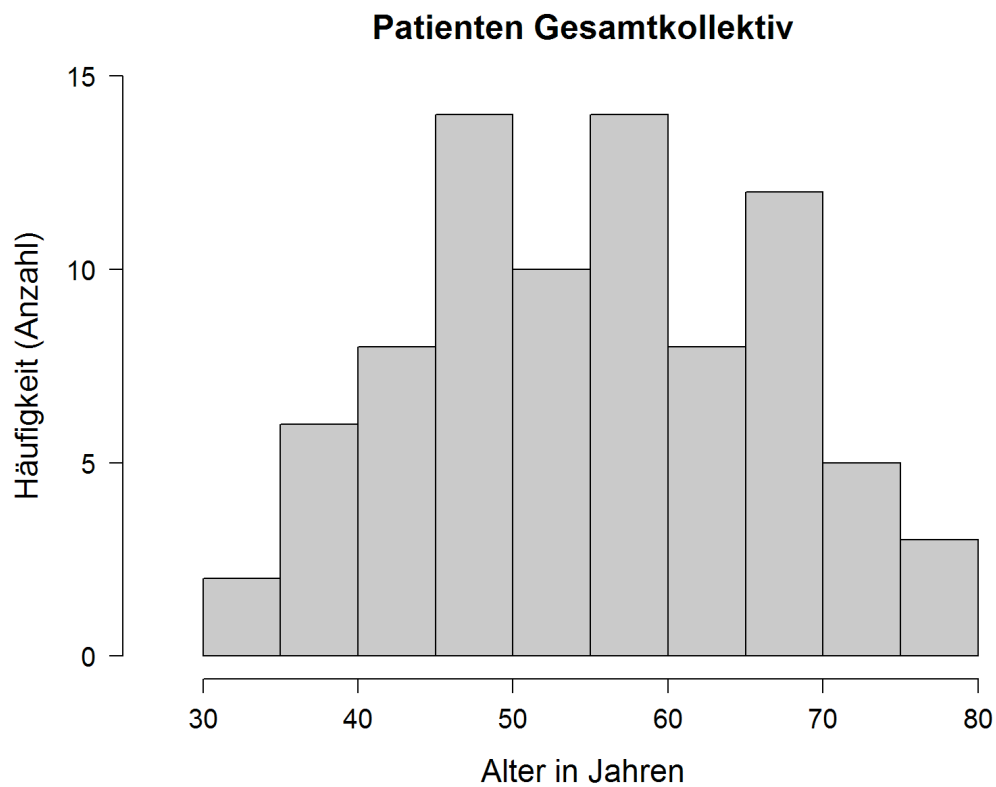


Abb. 5: Altersverteilung in Jahren im Gesamtkollektiv

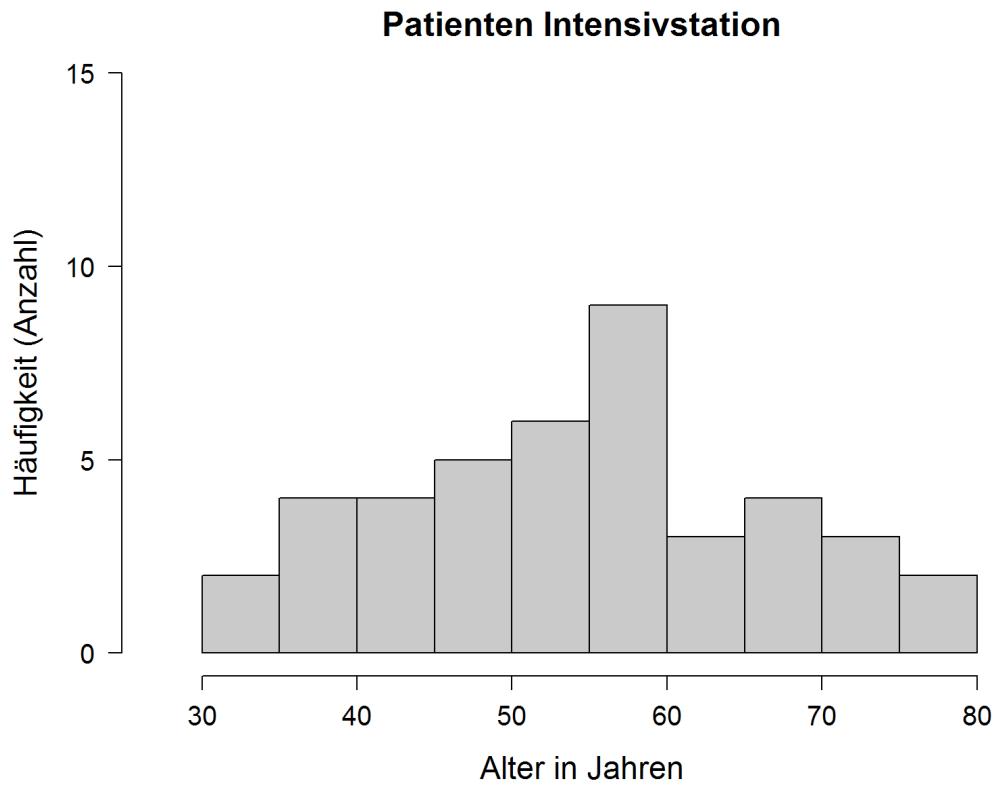


Abb. 6: Altersverteilung in Jahren für Patienten der Intensivstation

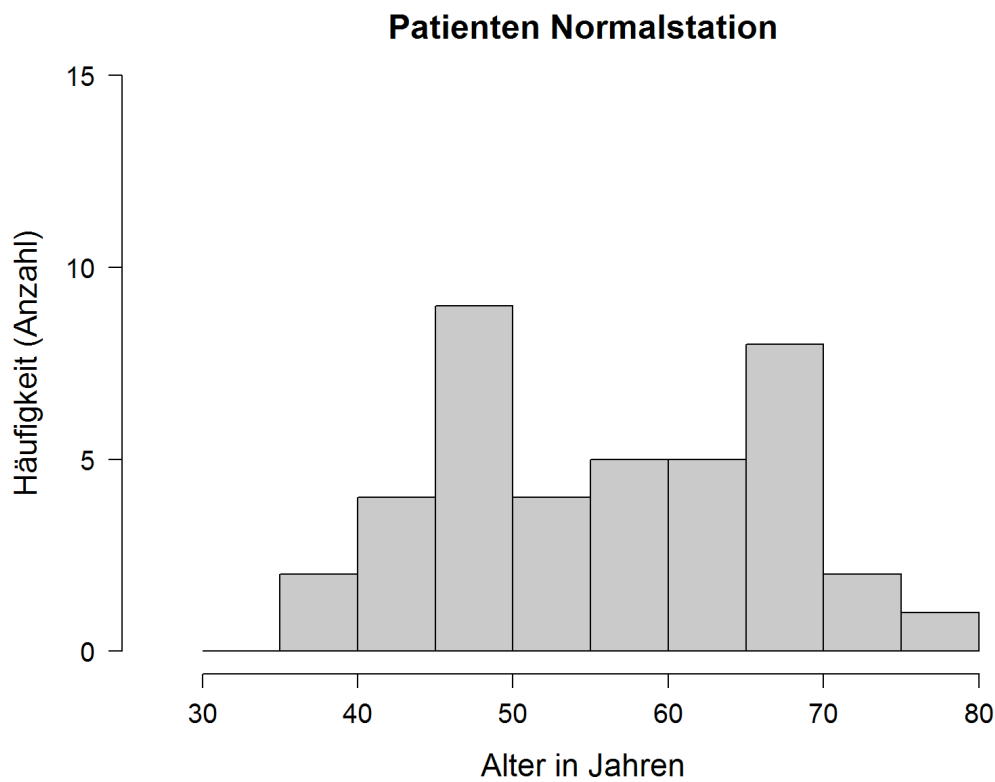


Abb. 7: Altersverteilung in Jahren für Patienten der Normalstation

Vergleicht man den MELD- Score der 82 Blutungsepisoden des Gesamtkollektivs Patienten der Intensiv- und Normalstation, so sieht man in dem folgenden Boxplot (Abbildung 8) einen signifikanten Unterschied zwischen Intensiv- und Normalstation (p -Wert $<0,001$). Tabelle 3 gibt einen Überblick der Zahlenwerte für den MELD- Score.

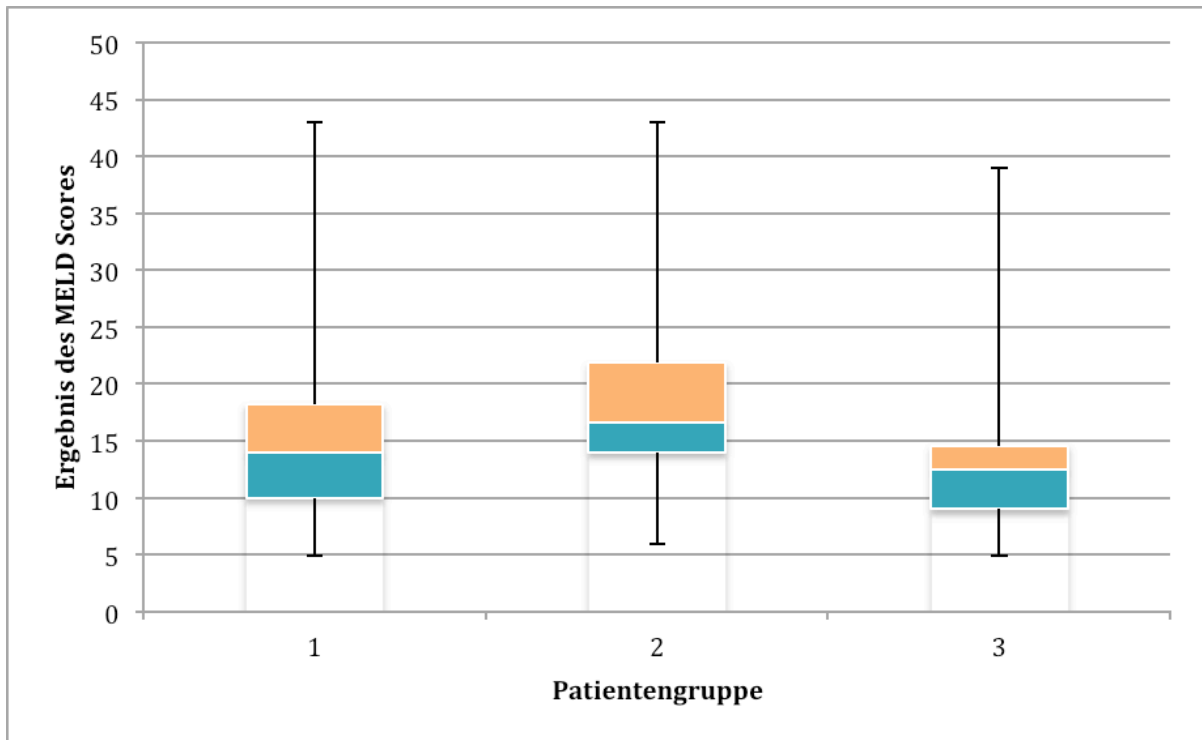


Abb. 8: Boxplot zum Vergleich des MELD- Scores für 1= Gesamtkollektiv, 2= Intensivstation, 3= Normalstation; p - Wert $<0,001$ für Intensiv- und Normalstation; MELD= Model of End Stage Liver Disease

MELD- Score	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Gesamtkollektiv	16,2	5	43	9,2
Intensivstation	19,8	6	43	10,2
Normalstation	12,5	5	39	6,0

Tab. 3: MELD- Score im Vergleich im Gesamtkollektiv und Patienten der Intensiv- und Normalstation; MELD= Model of End Stage Liver Disease

Betrachtet man die Verteilung des diastolischen Blutdruckes bei Aufnahme in den drei Einheiten, so stellte sich folgender Boxplot (Abbildung 9) dar. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Intensiv- und Normalstation ($p= 0,002$). Tabelle 4 gibt einen Überblick der Zahlenwerte.

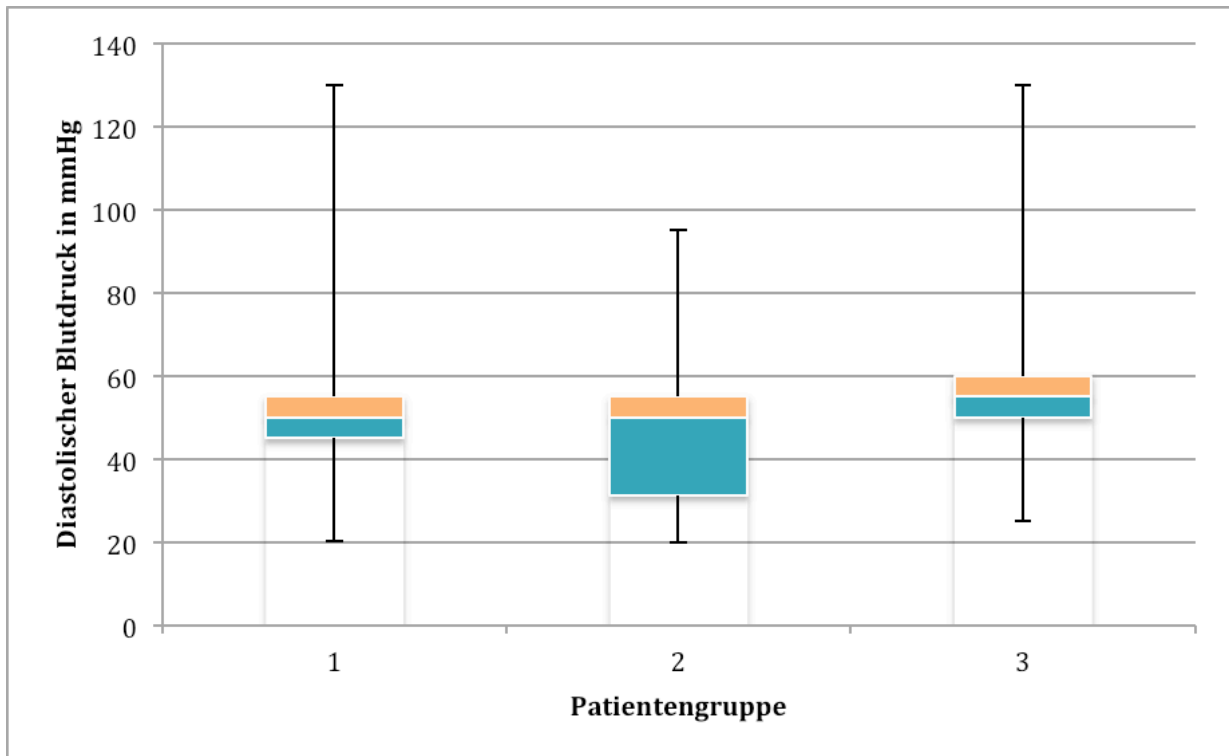


Abb. 9: Boxplot zum Vergleich des diastolischen Blutdrucks in mmHg für 1= Gesamtkollektiv, 2= Intensivstation, 3= Normalstation; p - Wert= 0,002 für Intensiv- und Normalstation

Diast. Blutdruck (mmHg)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Gesamtkollektiv	52,5	20	130	4,5
Intensivstation	46,4	20	95	15,7
Normalstation	58,9	25	130	20,8

Tab. 4: Diastolischer Blutdruck in mmHg im Vergleich im Gesamtkollektiv und Patienten der Intensiv- und Normalstation; diast.= diastolisch

Im Gesamtkollektiv der 82 Blutungen (Abbildung 10) stellte die äthyltoxische Genese der Leberzirrhose mit 53% (n= 44/82) die häufigste Ursache dar. An zweiter Stelle folgten mit 20% (n= 16/82) der Fälle eine kryptogene Leberzirrhose. Rein virale Ursachen traten in 18% (n= 15/82) auf, die Kombination aus alkoholischer und viraler Genese lag bei 9% (n= 7/82) der Patienten vor.

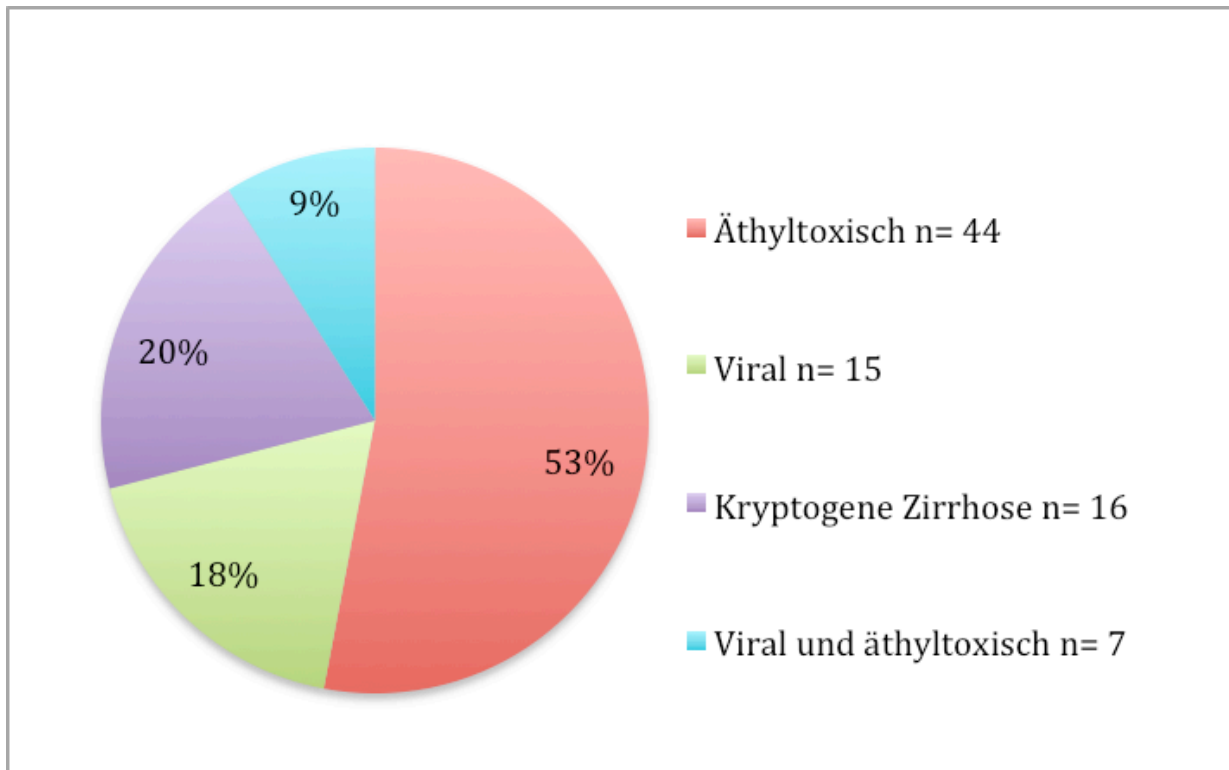


Abb. 10: Ätiologie der Leberzirrhose im Gesamtkollektiv; n= Anzahl

Abbildung 11 veranschaulicht die Verteilung der Ätiologie in den beiden Gruppen Intensiv- und Normalstation. Um einen Vergleich der Häufigkeiten anstellen zu können, bilden die Intensiv- und Normalstation jeweils eigenständig 100%. 42 Intensivpatienten sind unabhängig von 40 Patienten der Normalstation dargestellt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die p- Werte für Intensiv- und Normalstation bzgl. der Ätiologie. Äthyltoxische Genese konnte bei 60% (n= 25/42) der Intensivpatienten und 48% (n= 19/40) der Patienten auf Normalstation aufgezeigt werden. Eine virale Ätiologie lag bei 14% (n= 6/42) der Intensivstation und 23% (n= 9/40) des Kollektivs auf Normalstation vor. Kryptogene Erkrankungen, die zur Leberzirrhose führen lagen bei 14% (n= 6/42) der Intensivpatienten und 25% (n= 10/40) der Patienten auf Normalstation vor. Die Kombination von viraler und äthyltoxischer Genese konnte auf Intensivstation bei 12%

(n= 5/42) und auf Normalstation bei 5% (n= 2/40) nachgewiesen werden. Statistische Berechnungen ergaben keine signifikanten Unterschiede der jeweiligen p- Werte.

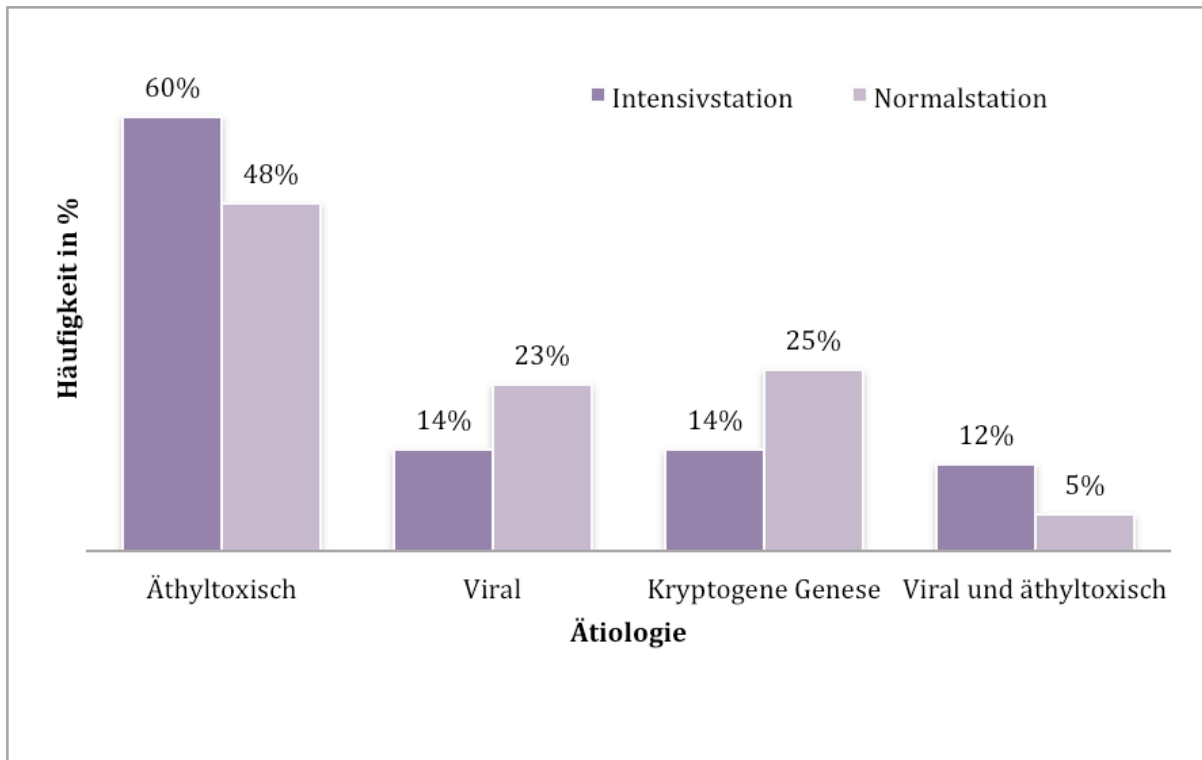


Abb. 11: Vergleich von Ätiologie der Leberzirrhose für Patienten der Intensiv- und Normalstation

Ätiologie	Intensivstation (n= 42)	Normalstation (n= 40)	p- Wert
Äthyltoxisch	n= 25 (60%)	n= 19 (48%)	0,275
Viral	n= 6 (14%)	n= 9 (23%)	0,337
Kryptogene Genese	n= 6 (14%)	n= 10 (25%)	0,471
Viral und äthyltoxisch	n= 5 (12%)	n= 2 (5%)	0,264

Tab. 5: Vergleich der p- Werte von Ätiologie der Leberzirrhose für Patienten der Intensiv- und Normalstation; n= Anzahl

2. Häufigkeiten der Primärsymptome bei Therapiebeginn

2.1 Gesamtkollektiv

Abbildung 12 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der Erstsymptomatik des Gesamtkollektivs bei Indikation zur Therapie. Den größten Anteil im Gesamtkollektiv von 82 Blutungsereignissen stellte mit 42% (n= 35/82) Hämatemesis dar, gefolgt von Meläna mit 22% (n= 18/82).

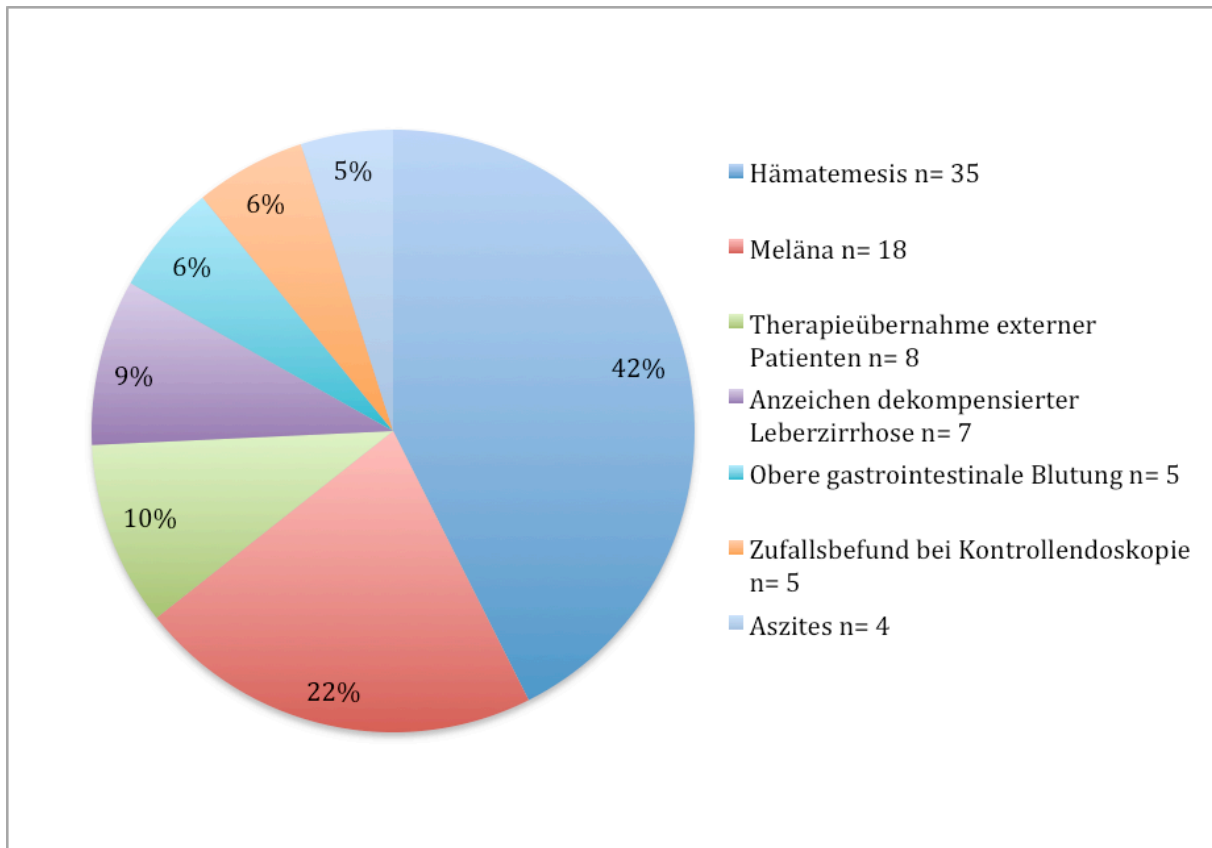


Abb. 12: Primärsymptome bei Therapiebeginn im Gesamtkollektiv, n= Anzahl

Die weiterführende Therapie bei notfallmäßig zuverlegten anhaltenden Blutungen, und bereits vorbehandelter Patienten aus externen Krankenhäusern kam in 10% (n= 8/82) der Fälle vor. Die Primärsymptomatik konnte aufgrund fehlender Dokumentation bei diesen Erkrankten nicht sicher eruiert werden. Anzeichen dekompensierter Leberzirrhose wie hepatische Enzephalopathie und Hypotonie wurden bei 9% (n= 7/82) der Blutungen dokumentiert. Mit jeweils 6% (n= 5/82) führten akute obere gastrointestinale Blutungen als endoskopische Befundangabe, sowie der Zufallsbefund einer Blutung bei Kontrollendoskopien, z.B. im Rahmen einer Primärprävention bei bekannten Ösophagusvarizen oder Kontrolle nach endoskopischer Ligatur, zur

Indikation einer Therapie. In 5% (n= 4/82) der Fälle wurde aufgrund von Aszites therapeutisch interveniert.

2.2 Intensivstation

Das häufigste Erstsymptom bei Therapiebeginn auf Intensivstation bildete mit 45% (n= 19/42) die anhaltende Blutung der von extern verlegten Patienten. Es folgten die Anzeichen der dekompensierten Leberzirrhose mit 14% (n= 6/42), sowie in 12% (n= 5/42) der Fälle Meläna und der zufällige Befund einer akuten Blutung als Endoskopiebefund bei Kontrollendoskopie. In 10% der Fälle (n= 4/42) zeigten sich Hämatemesis, in 5% (n= 2/42) obere gastrointestinale Blutung als endoskopische Befundangabe, gefolgt von Symptomatik einer Aszites in 2% der Fälle (n= 1/42) (Abbildung 13).

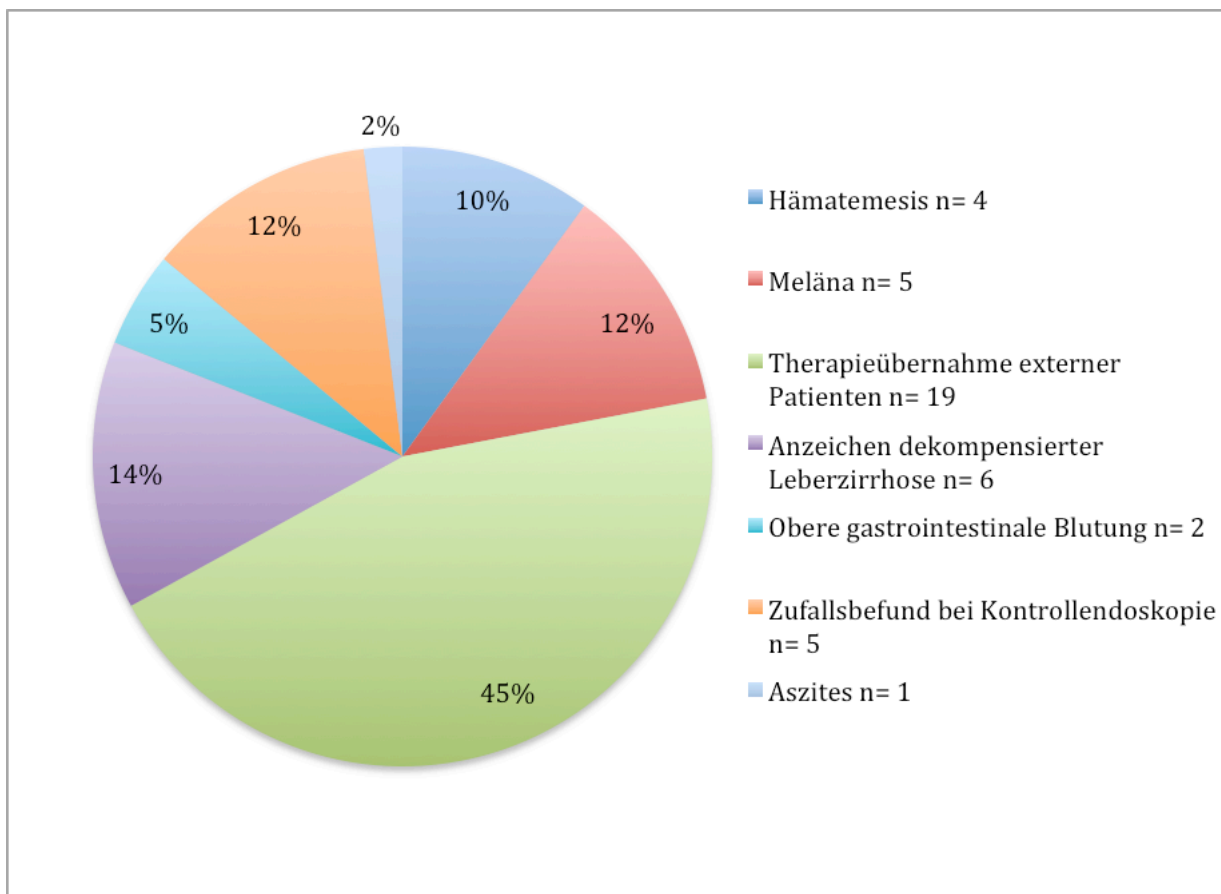


Abb. 13: Primärsymptome bei Therapiebeginn für Patienten der Intensivstation; n= Anzahl

2.3 Normalstation

Zu Beginn der Therapie zeigte sich auf Normalstation die anhaltende Blutung mit 42% (n= 17/40) als häufigstes Erstsymptom, gefolgt von 32% (n= 13/40) mit Meläna und 10% (n= 4/40) mit Zeichen einer Aszites. Weitere Symptome, die zur Therapie führten bildeten mit 8% (n= 3/40) der Zufallsbefund bei einer Kontrollendoskopie (z.B. bei Primärprävention bei bekannten Ösophagusvarizen oder Kontrollendoskopie nach endoskopischer Ligatur), in 5% (n= 2/40) eine obere gastrointestinale Blutung als endoskopische Befundangabe, in 3% (n= 1/40) Anzeichen einer dekompensierten Leberzirrhose wie Hypotonie und hepatische Enzephalopathie. Im Vergleich zur Intensiveinheit kamen auf Normalstation keine Patienten mit Hämatemesis (0%) vor (Abbildung 14).

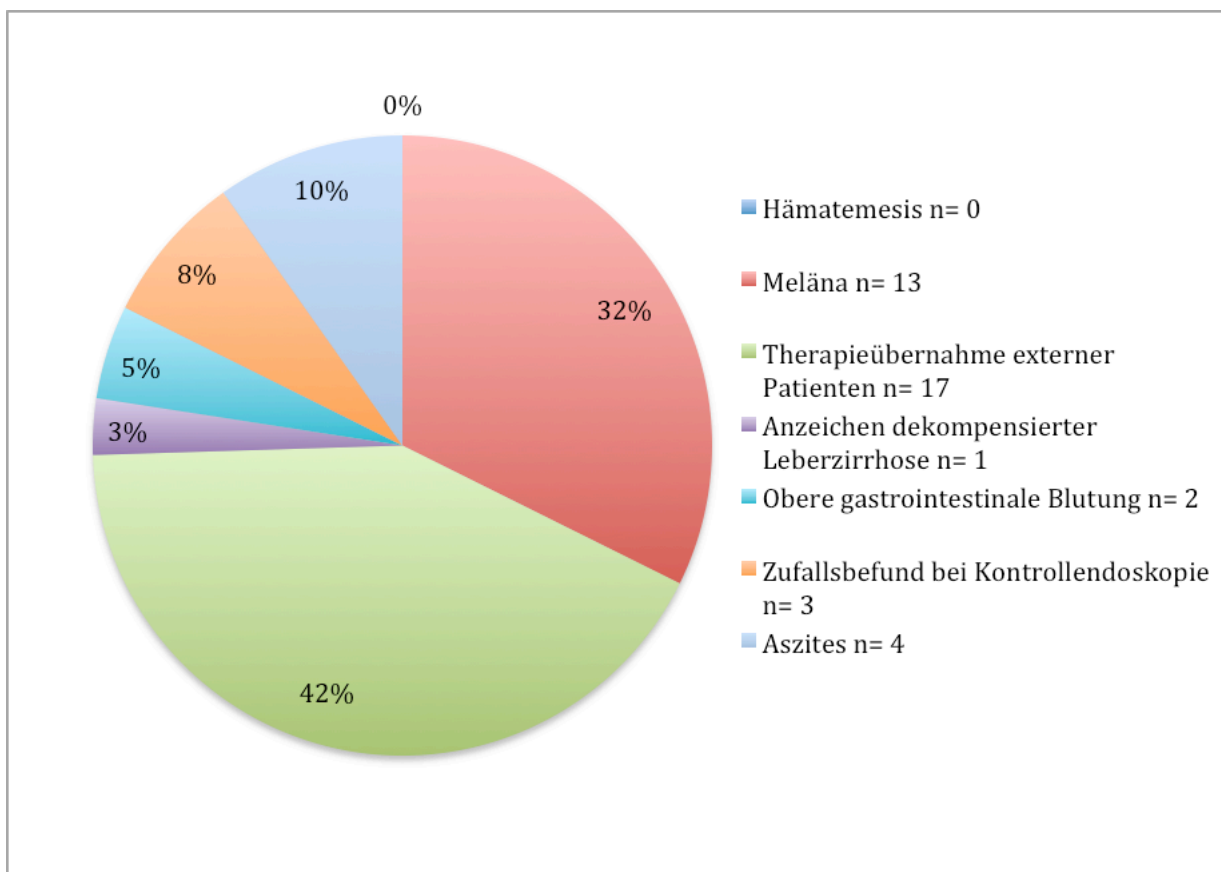


Abb. 14: Primärsymptome bei Therapiebeginn für Patienten der Normalstation; n= Anzahl

2.4 Vergleich der Primärsymptome zwischen Intensiv- und Normalstation

Bzgl. Hämatemesis ($p= 0,046$) und Meläna ($p= 0,024$) zeigten sich signifikante Unterschiede der Symptomatik zwischen Intensiv- und Normalstation (Tabelle 6).

Primärsymptome bei Therapiebeginn	Intensivstation (n= 42)	Normalstation (n= 40)	p- Wert
Hämatemesis	n= 4 (10%)	n= 0 (0%)	0,046
Meläna	n= 5 (12%)	n= 13 (32%)	0,024
Therapieübernahme externer Patienten	n= 19 (45%)	n= 17 (42%)	0,806
Anzeichen dekompensierter Leberzirrhose	n= 6 (14%)	n= 1 (3%)	0,056
Obere gastrointestinale Blutung	n= 2 (5%)	n= 2 (5%)	1
Zufallsbefund bei Kontrollendoskopie	n= 5 (12%)	n= 3 (8%)	0,502
Aszites	n= 1 (2%)	n= 4 (10%)	0,149

Tab. 6: Vergleich der p- Werte der Primärsymptome bei Therapiebeginn von Patienten der Intensiv- und Normalstation; n= Anzahl

Zusammenfassend gab es zwei signifikante Unterschiede im Vergleich der Häufigkeiten der Primärsymptome von Patienten der Intensiv- und Normalstation: Das Leitsymptom Hämatemesis war auf der Intensivstation häufiger ($p= 0,046$), hingegen trat Meläna auf der Normalstation häufiger bei Therapiebeginn auf ($p= 0,024$). Intensivpatienten wiesen häufiger Anzeichen der dekompensierten Leberzirrhose, wie Hypotonie und hepatische Enzephalopathie, sowie dekompensierte Aszites. Auf der Normalstation zeigte sich häufiger der Zufallsbefund einer akuten Blutung bei Kontrollendoskopien als Grund eines Behandlungsbeginnes. Eine obere gastrointestinale Blutung als endoskopische Befundangabe, sowie die Übernahme mit anhaltender Blutung bereits vorbehandelter Patienten aus externen Krankenhäusern fanden sich annähernd gleich häufig in beiden Versorgungseinheiten als Ausgangspunkt der Therapie von ÖVB.

3. Häufigkeiten der Adhärenz bezüglich der Leitlinien zur Ösophagusvarizenblutung im Gesamtkollektiv, sowie auf Intensiv- und Normalstation

Die Abbildungen 15/16 veranschaulichen die Umsetzung der obligaten und optionalen Leitlinientherapie in den drei Gruppen Gesamtkollektiv, Intensivstation und Normalstation.

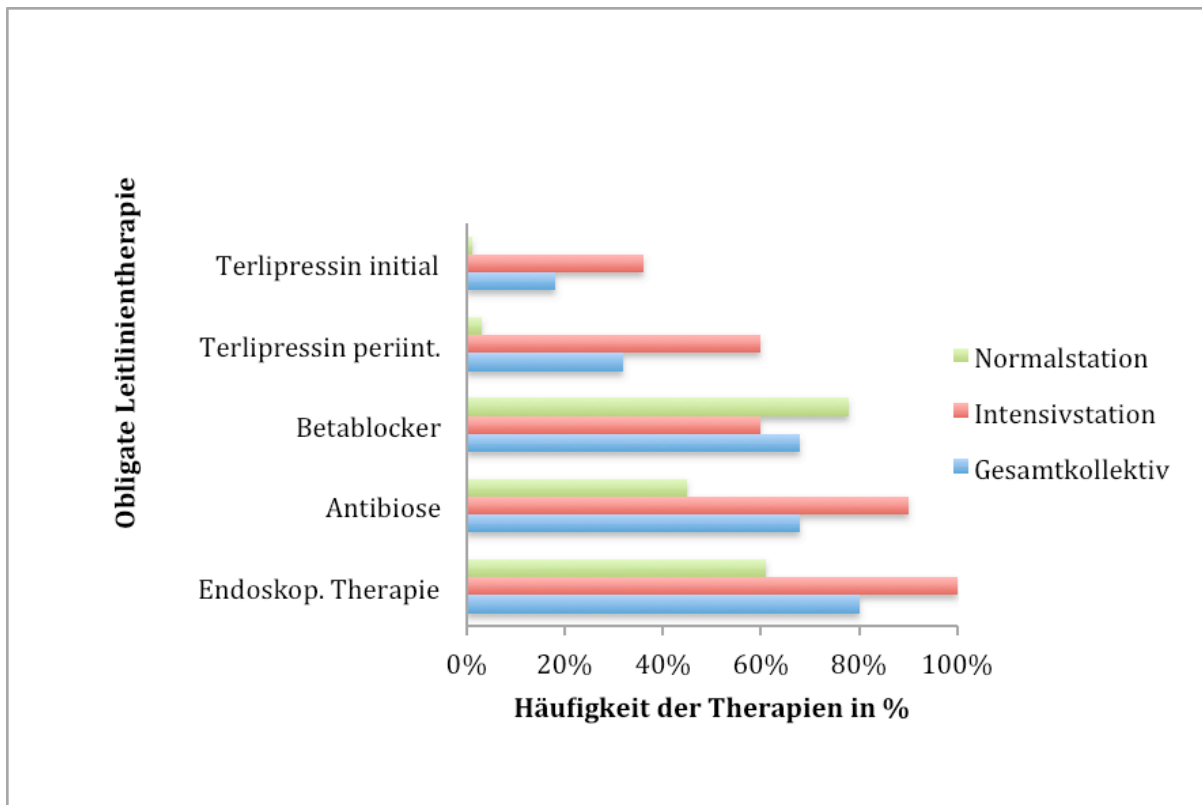


Abb. 15: Überblick der Adhärenz der obligaten Leitlinientherapie für das Gesamtkollektiv, Intensiv- und Normalstation; endoskop.= endoskopisch, periint.= periinterventionell

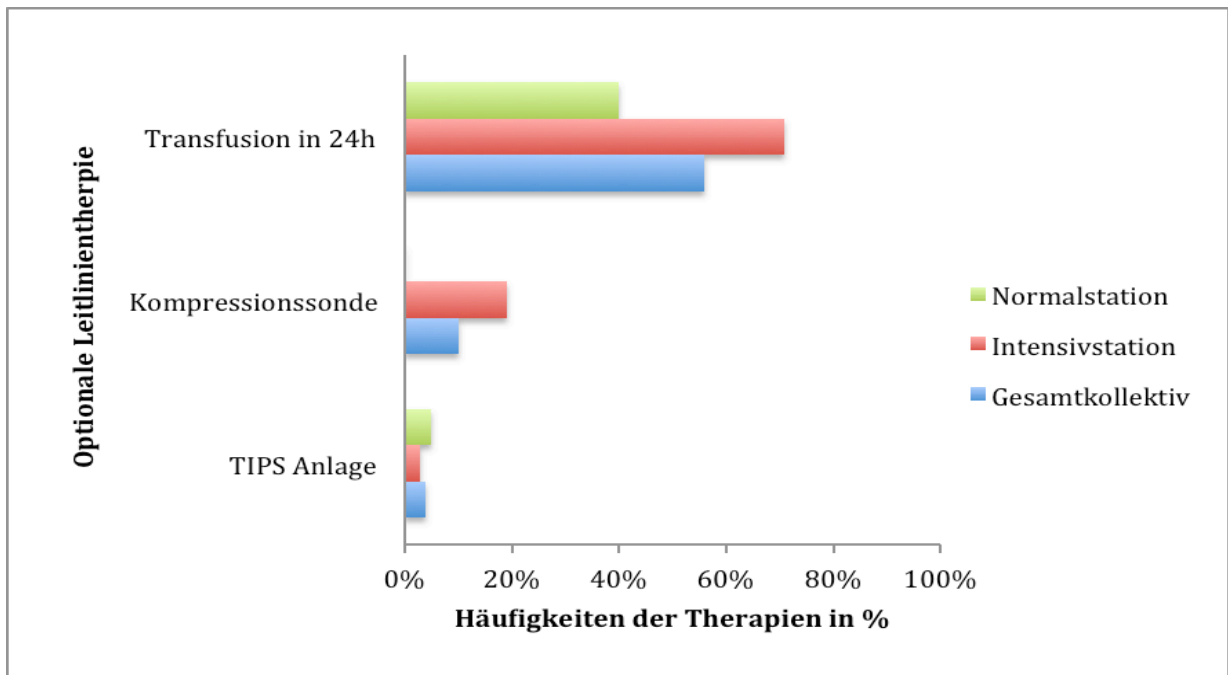


Abb. 16: Überblick der Adhärenz der optionalen Leitlinientherapie für das Gesamtkollektiv, Intensiv- und Normalstation; h= Stunde, TIPS= Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt

3.1 Häufigkeit der initialen Gabe von Terlipressin

Wie Abbildung 17 zeigt, kam Terlipressin im Gesamtkollektiv in 18% (n= 15/82) der Episoden initial zur Anwendung. In 82% (n= 67/82) wurde initial darauf verzichtet. Dazu wurden die initiale Verabreichung von Terlipressin als Bolus bei Endoskopie innerhalb der ersten 48 Stunden ab dem Zeitpunkt Null gezählt.

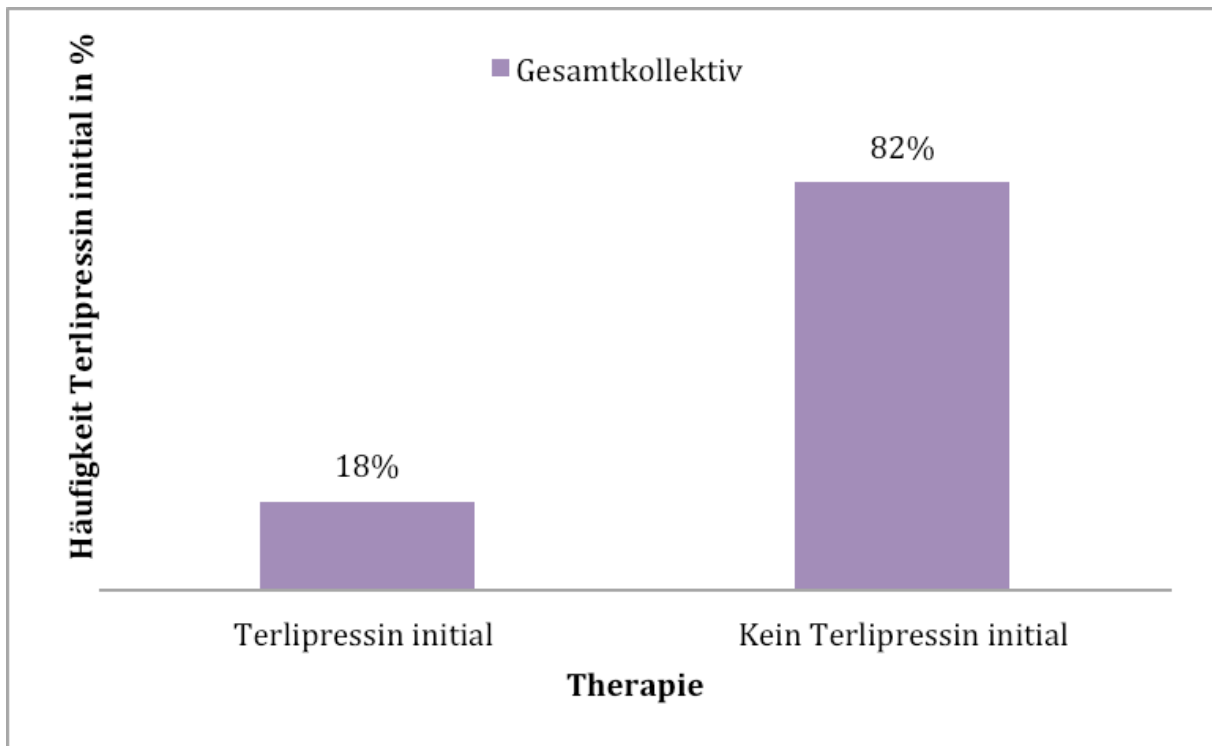


Abb. 17: Häufigkeit der initialen Gabe von Terlipressin im Gesamtkollektiv

Auf der Intensivstation wurden 36% (n= 15/42) der Patienten bei der ersten Endoskopie mit Terlipressin und 64% (n= 7/42) ohne initiale vasoaktive Therapie behandelt. Vergleichsweise fand auf Normalstation in >99% der Fälle diese Therapieempfehlung nicht statt, was zu einem signifikanten Unterschied der beiden Gruppen mit einem $p < 0,001$ führte (Abbildung 18).

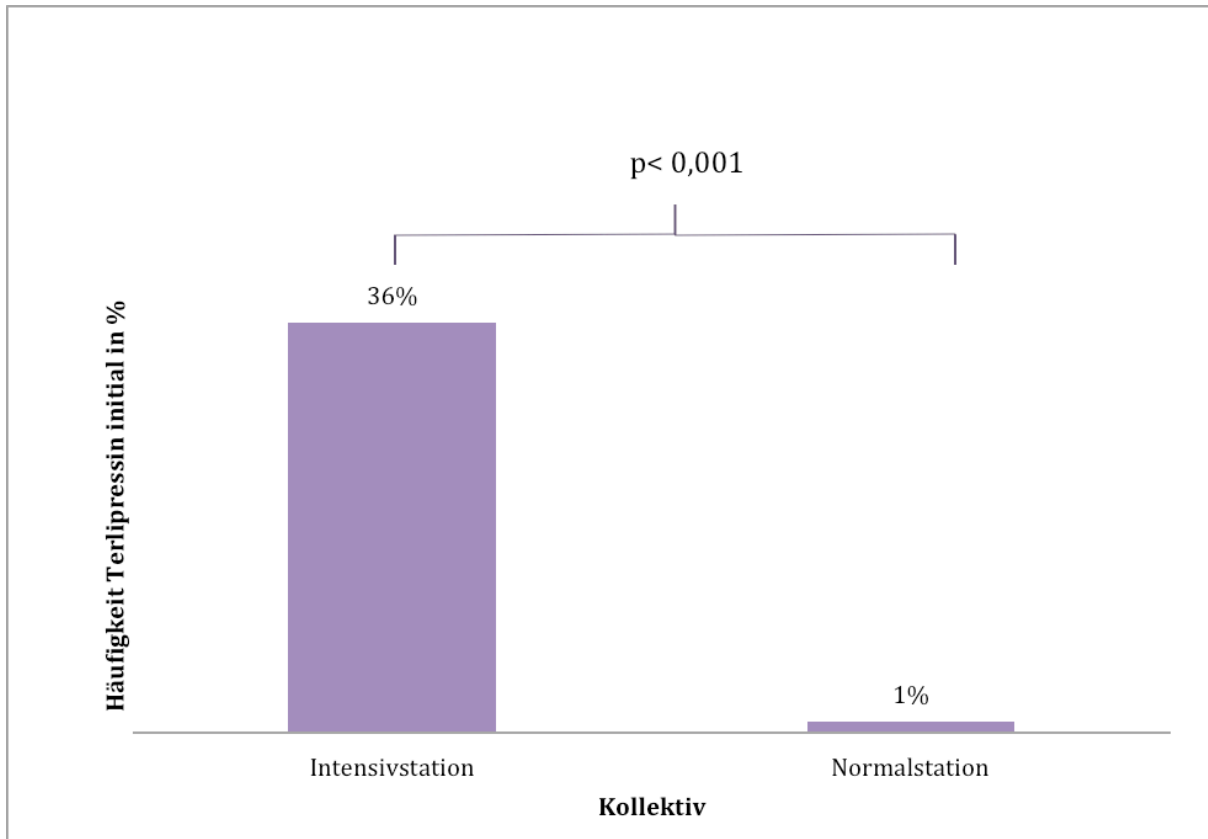


Abb. 18: Häufigkeit der initialen Gabe von Terlipressin für Patienten der Intensiv- und Normalstation

3.2 Häufigkeit der periinterventionellen Gabe von Terlipressin

Insgesamt wurde in 32% (n= 26/82) der Episoden periinterventionell Terlipressin verabreicht, bei 68% (n= 56/82) erfolgte keine dauerhafte Anwendung. Unter periinterventioneller Therapie wurde die Terlipressingabe beginnend ab 48 Stunden nach dem Zeitpunkt Null gewertet (Abbildung 19).

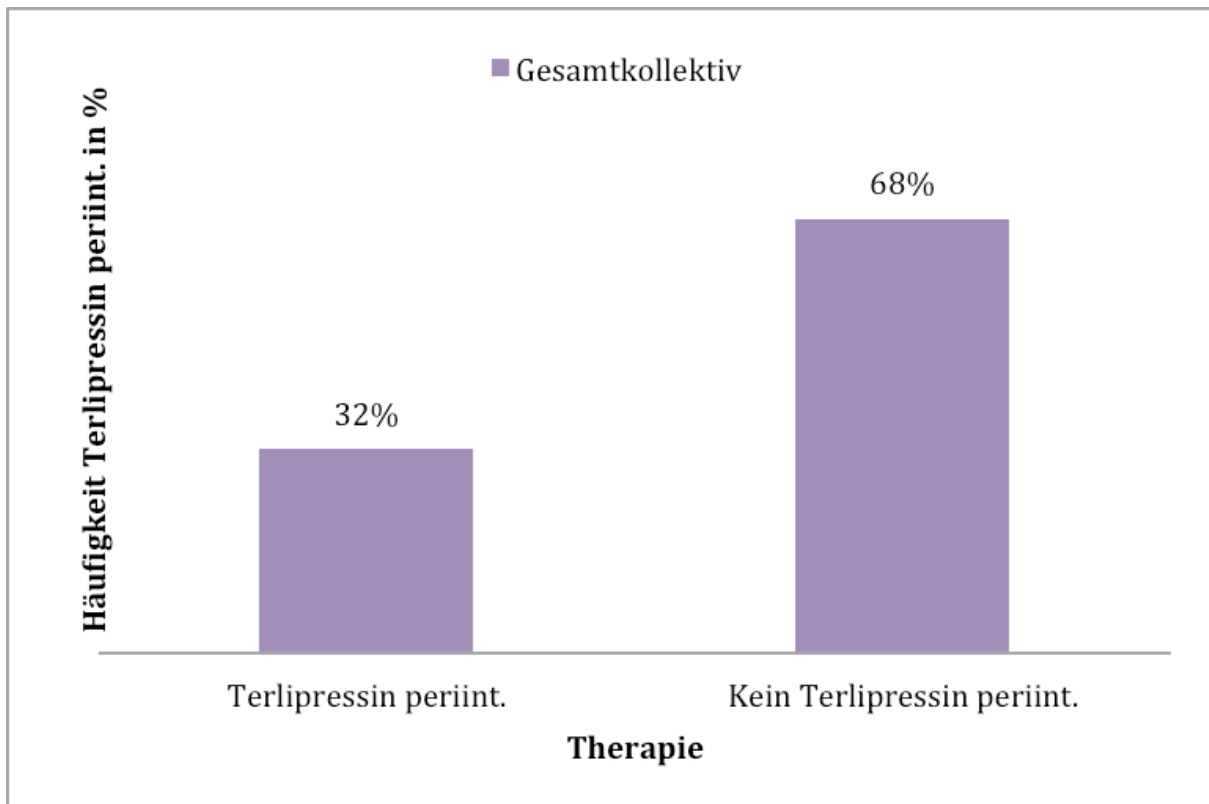


Abb. 19: Häufigkeit der periinterventionellen Gabe von Terlipressin im Gesamtkollektiv; periint.= periinterventionell

Die ICU wies in 60% (n= 25/42) eine periinterventionelle Terlipressingabe auf. In 40% (n= 17/42) der Fälle fand dies nicht statt. Die Normalstation wendete in 2% (n= 1/40) periinterventionell Terlipressin an, in 98% (n= 39/40) wurde diese Therapie nicht durchgeführt. Es resultiert ein signifikanter Unterschied der Häufigkeit der Therapie mit Terlipressin zwischen den Stationen mit einem $p < 0,001$ (Abbildung 20).

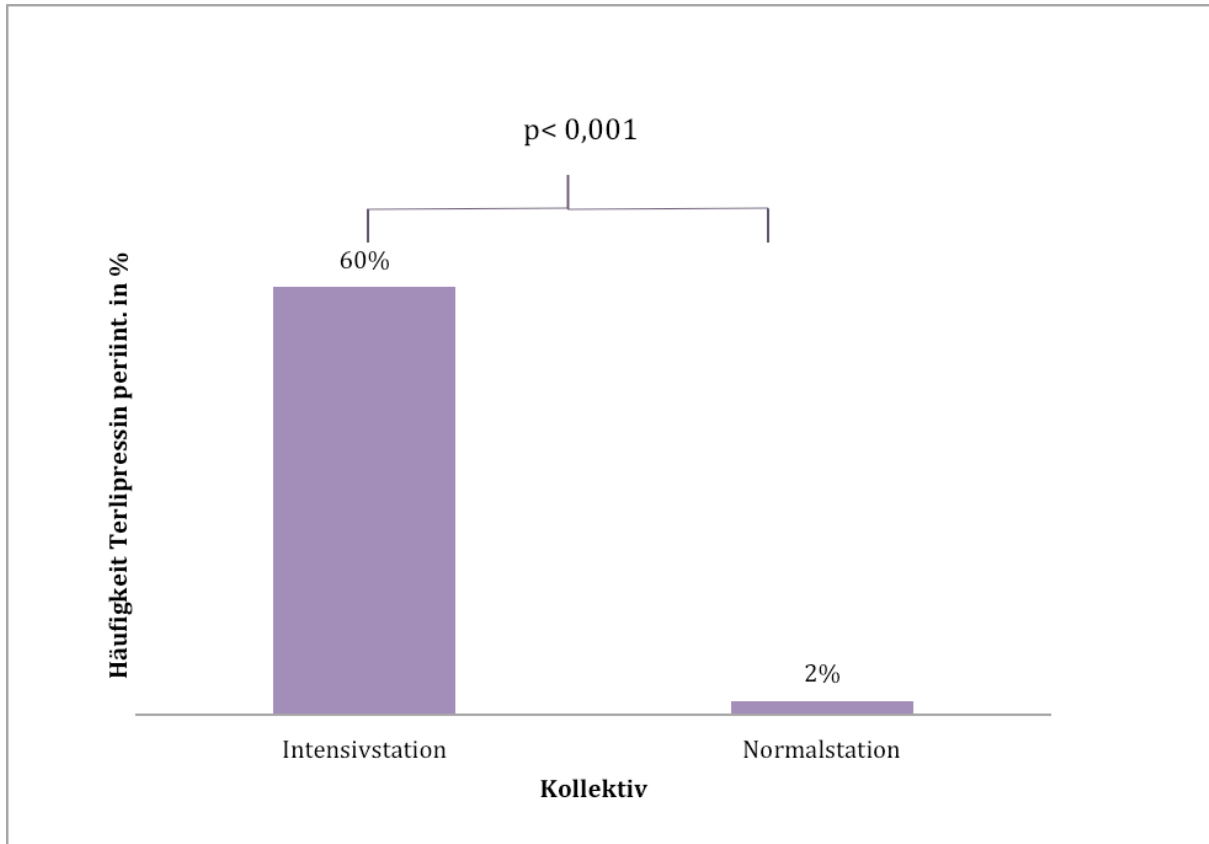


Abb. 20: Häufigkeit der periinterventionellen Gabe von Terlipressin für Patienten der Intensiv- und Normalstation; periint.= periinterventionell

3.3 Häufigkeit des Beginns der Sekundärprophylaxe mittels unselektivem Betablocker

In 82 Episoden wurden bei 68% der Patienten (n= 56/82) als Beginn der Sekundärprophylaxe leitliniengerecht unselektive Betablocker verabreicht, in 32% (n= 26/82) wurde die Leitlinienempfehlung nicht angewendet (Abbildung 21).

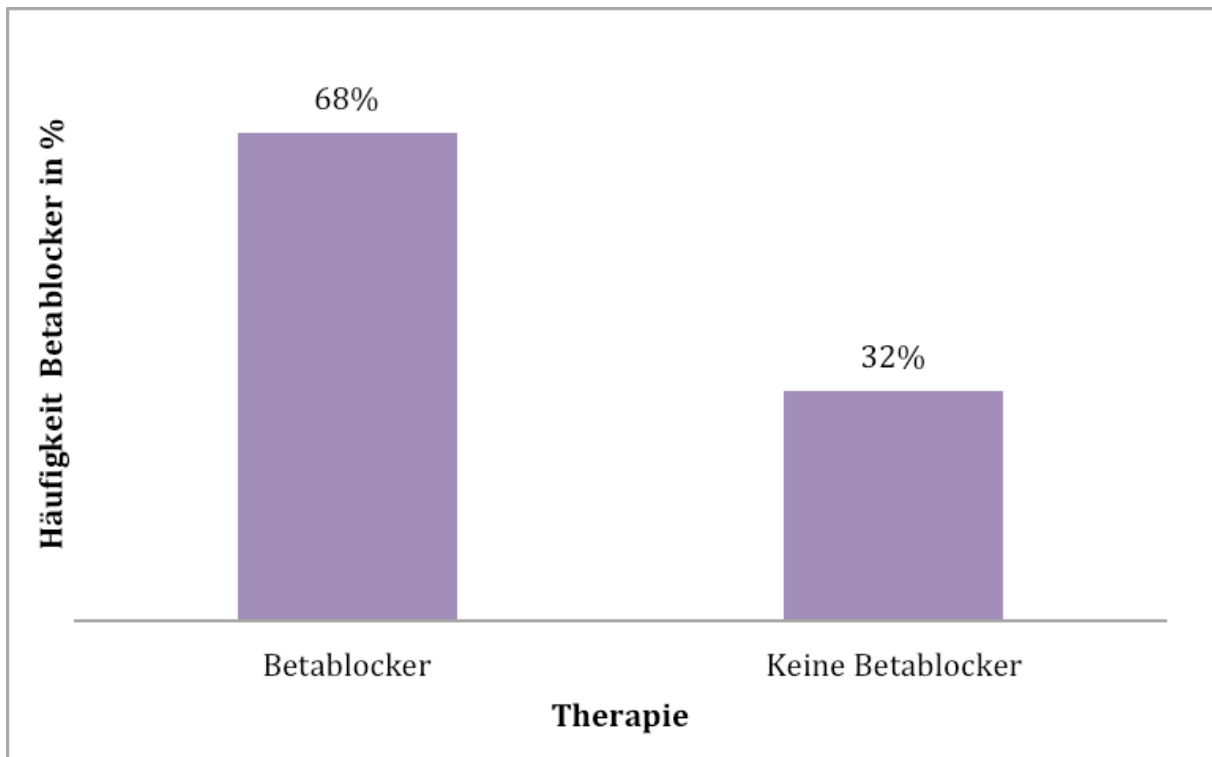


Abb. 21: Häufigkeit des Beginns der Sekundärprophylaxe mittels unselektivem Betablocker im Gesamtkollektiv

In 60% (n= 25/42) der intensivpflichtigen Fälle wurde mit unselektivem Betablocker therapiert, in 40% (n= 17/42) nicht. In der Einheit Normalstation erfolgte in 78% (n= 31/40) eine solche Therapie und in 22% (n= 9/40) keine. Der nicht signifikante Unterschied zeigte sich mit einem p- Wert von 0,080 (Abbildung 22).

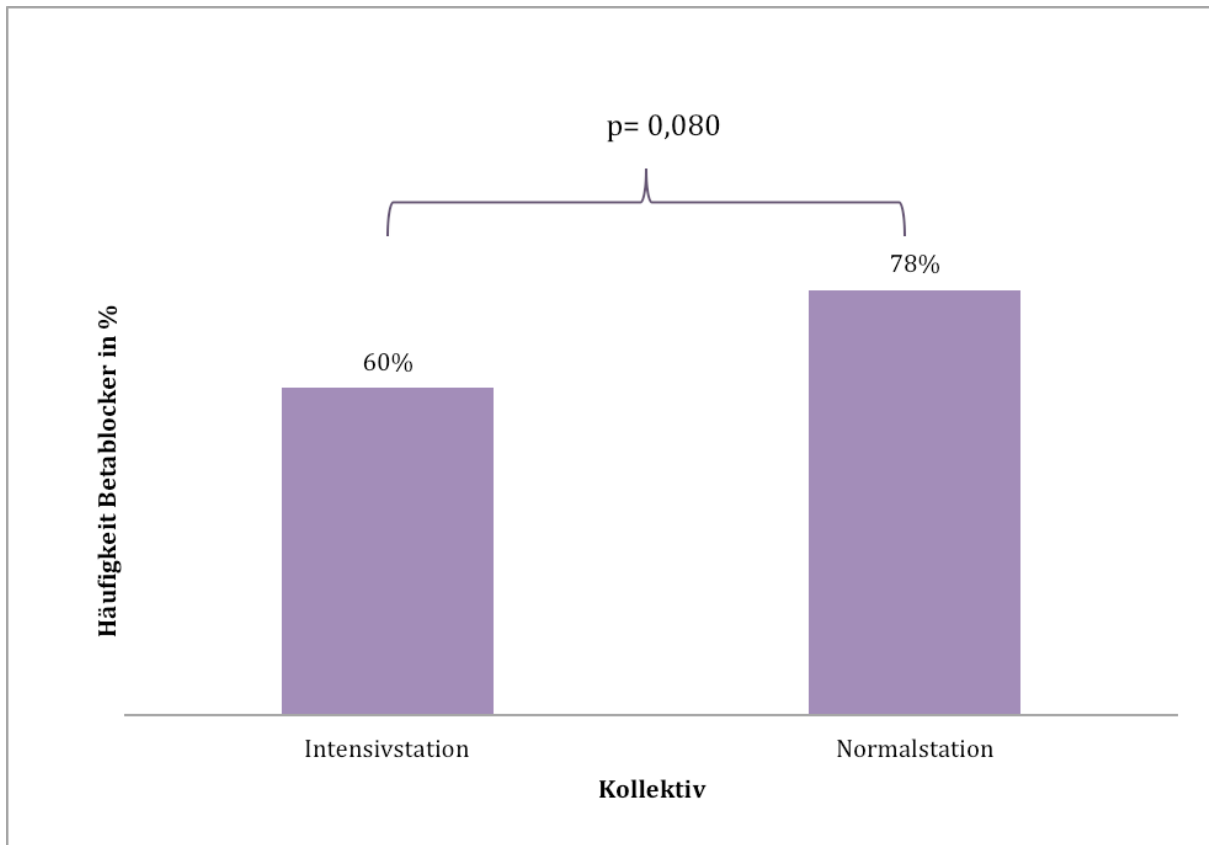


Abb. 22: Häufigkeit des Beginns der Sekundärprophylaxe mittels unselektivem Betablocker für Patienten der Intensiv- und Normalstation

3.4 Häufigkeit der Antibiotikaprofylaxe

Die von den Leitlinien empfohlene Antibiotikaprofylaxe wurde insgesamt bei 68% (n= 56/82) angewendet und bei 32% (n= 26/82) nicht (Abbildung 23).

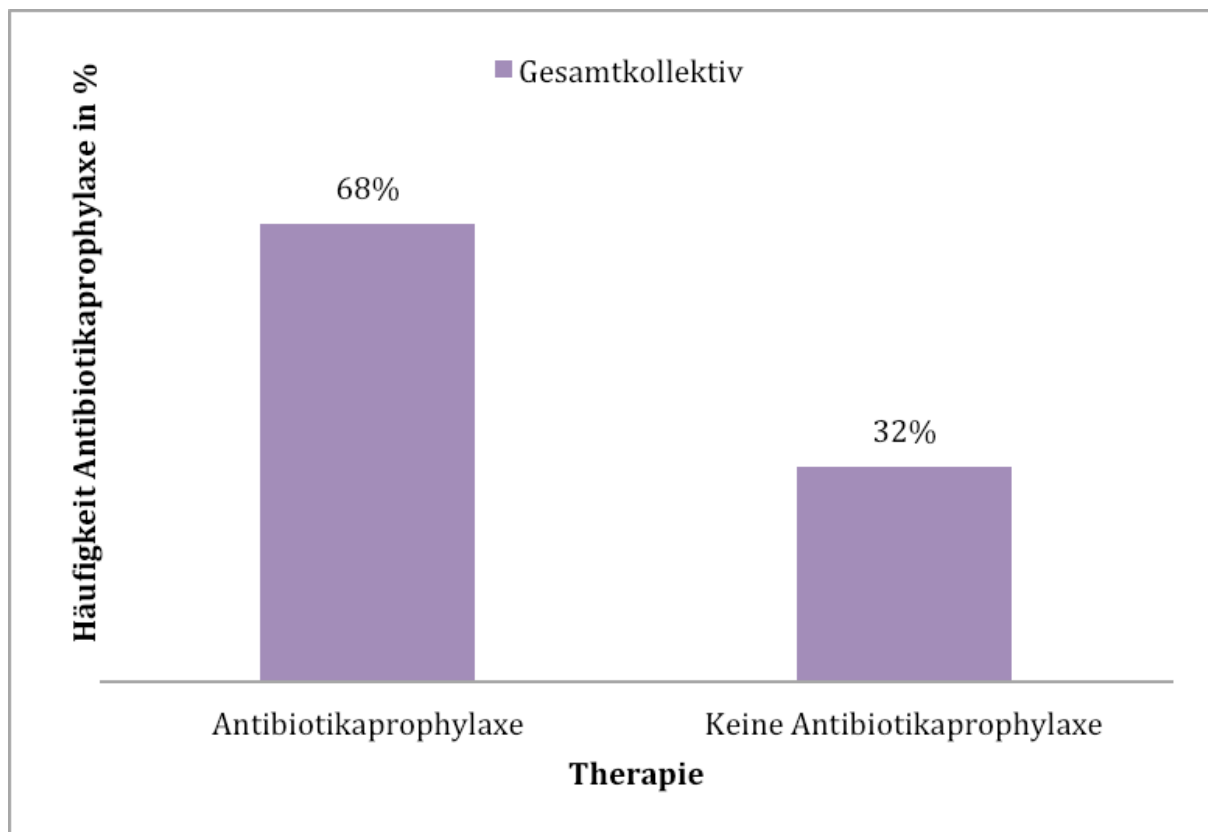


Abb. 23: Häufigkeit der Antibiotikaprofylaxe im Gesamtkollektiv

Auf der Intensivstation erhielten 90% (n= 38/42) eine leitliniengerechte Antibiose und in 10% (n= 4/42) der Fälle erfolgte diese nicht. Hingegen wurden auf Normalstation 45% der Patienten (n= 18/40) mit Antibiotika therapiert und 55% (n= 22/40) nicht. Es resultiert ein signifikanter Unterschied zwischen den Stationen mit einem $p < 0,001$ (Abbildung 24).

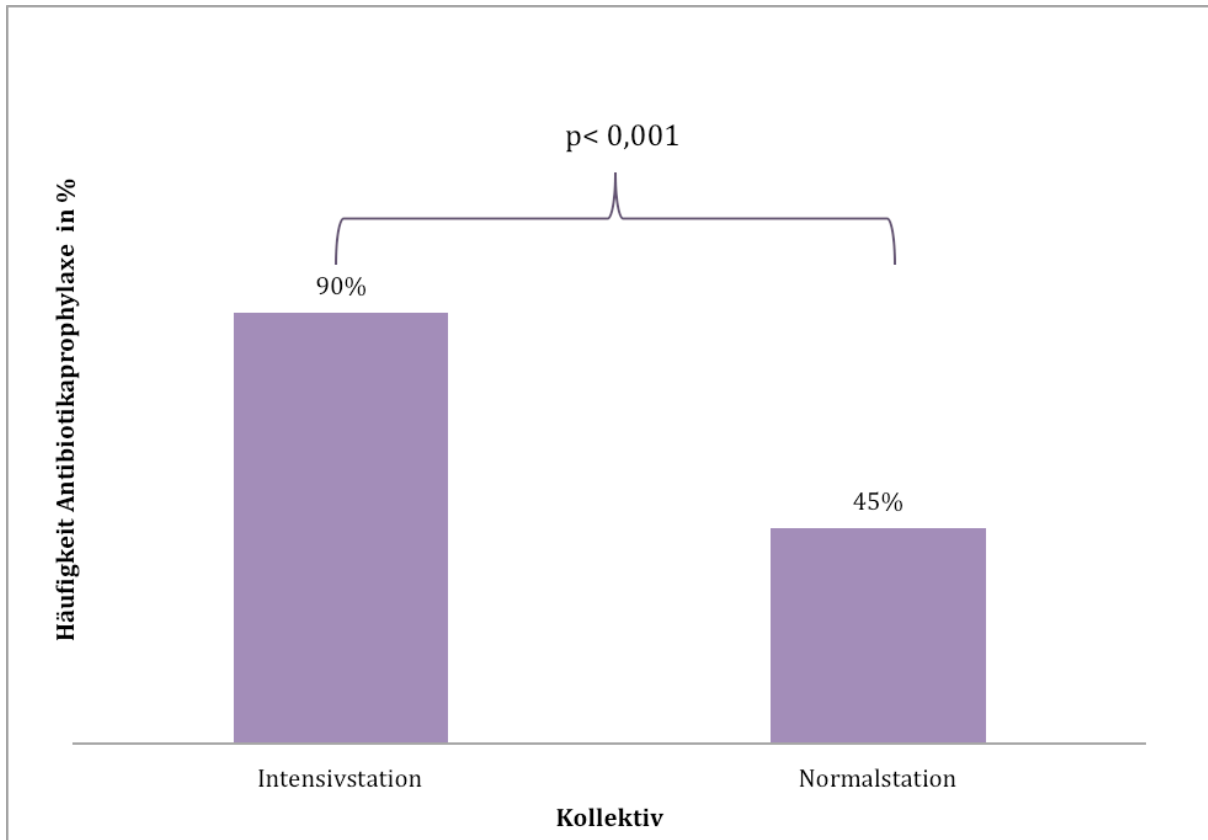


Abb. 24: Häufigkeit der Antibiotikaprohylaxe für Patienten der Intensiv- und Normalstation

3.5 Häufigkeit der Transfusion binnen 24 Stunden

Bei 82 Episoden wurde in 56% (n= 46/82) der Fälle innerhalb von 24 Stunden transfundiert, in 44% (n= 36/82) der Fälle fand keine Transfusion statt (Abbildung 25).

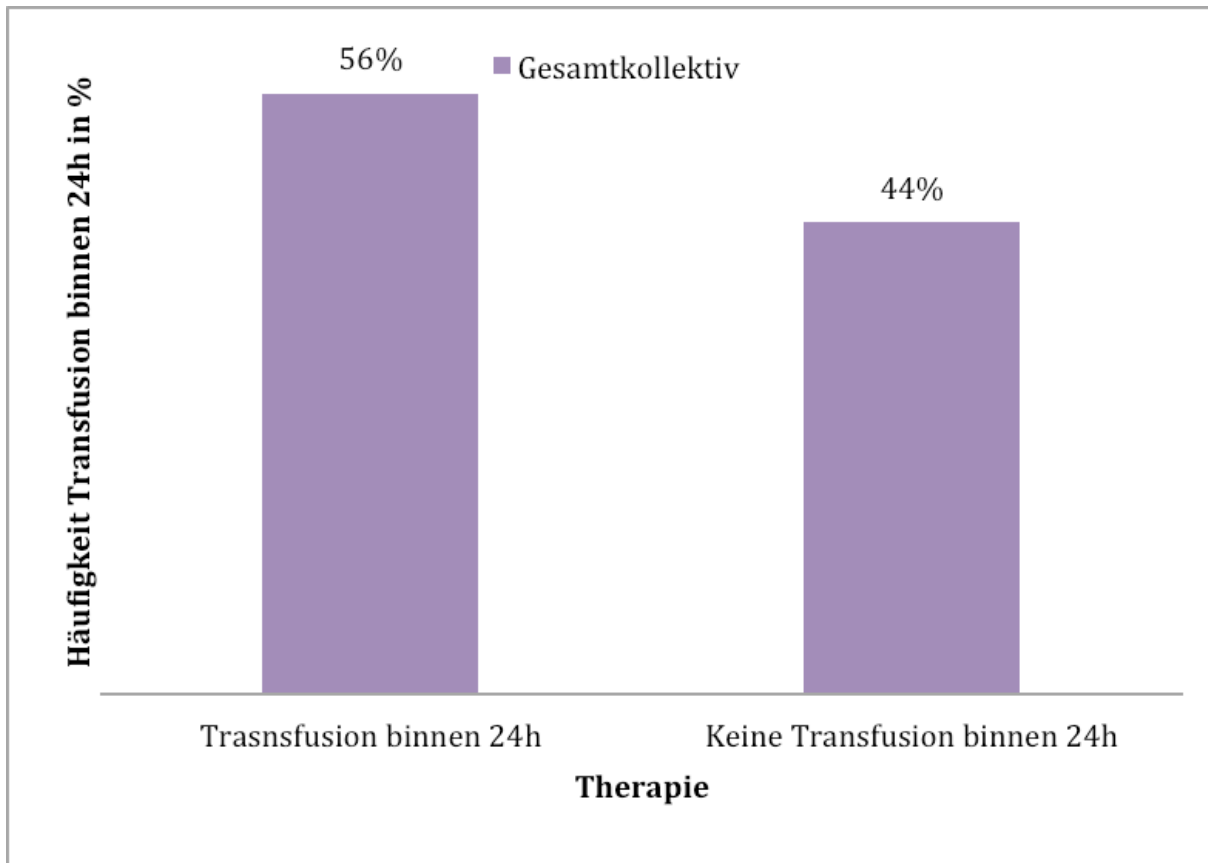


Abb. 25: Häufigkeit der Transfusion binnen 24 Stunden im Gesamtkollektiv; h= Stunde

In der ICU wurde bei 71% der Patienten (n= 30/42) innerhalb von 24 Stunden transfundiert und bei 29% (n= 12/42) nicht. Die Normalstation führte in 40% der Fälle (n= 16/40) eine Transfusion durch, in 60% (n= 24/40) erfolgte diese nicht. Mit einem p-Wert von 0,004 besteht ein signifikanter Unterschied (Abbildung 26).

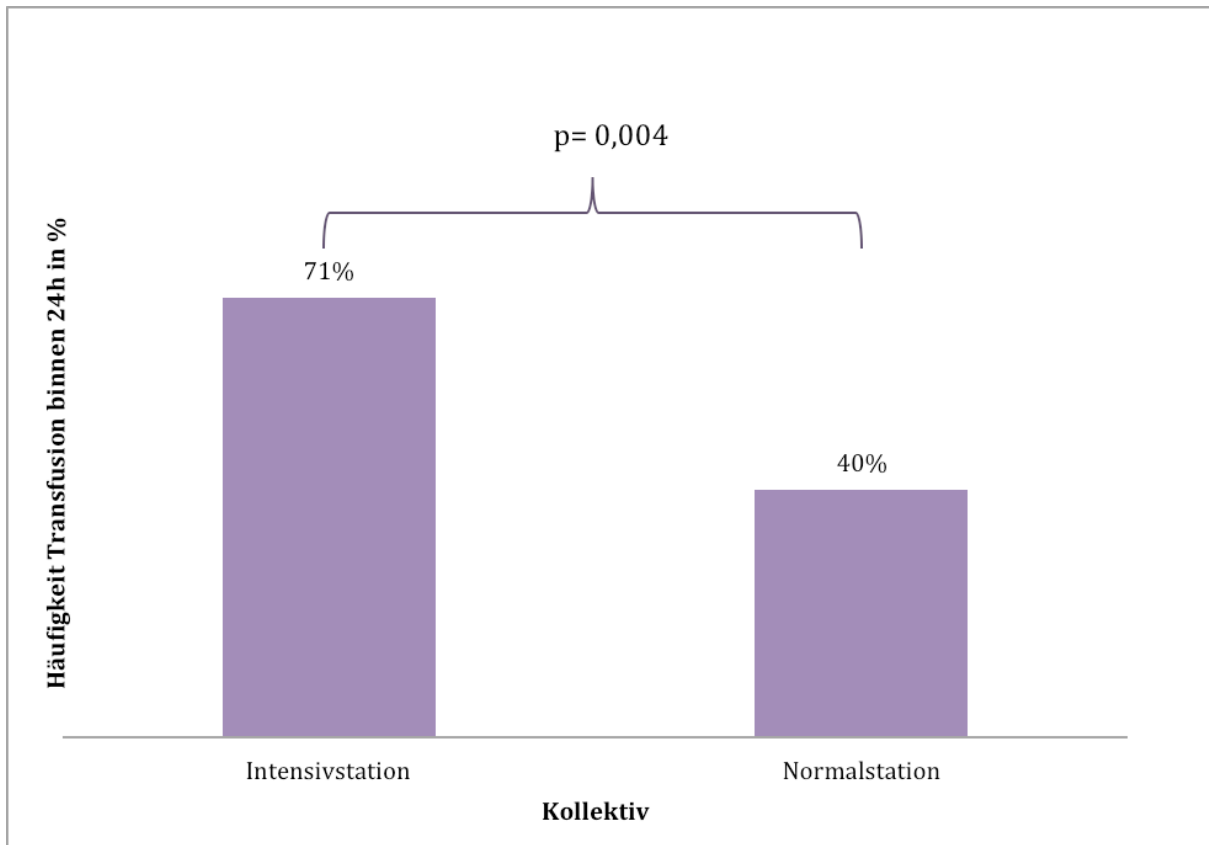


Abb. 26: Häufigkeit der Transfusion binnen 24 Stunden für Patienten der Intensiv- und Normalstation; h= Stunde

3.6 Häufigkeit der Anlage der Kompressionssonde

Im Gesamtkollektiv erfolgte in 10% der Fälle (n= 8/82) eine Blutstillung mittels Anlage einer Kompressionssonde, in 90% (n= 74/82) der Episoden fand diese Therapie keinen Einsatz (Abbildung 27).

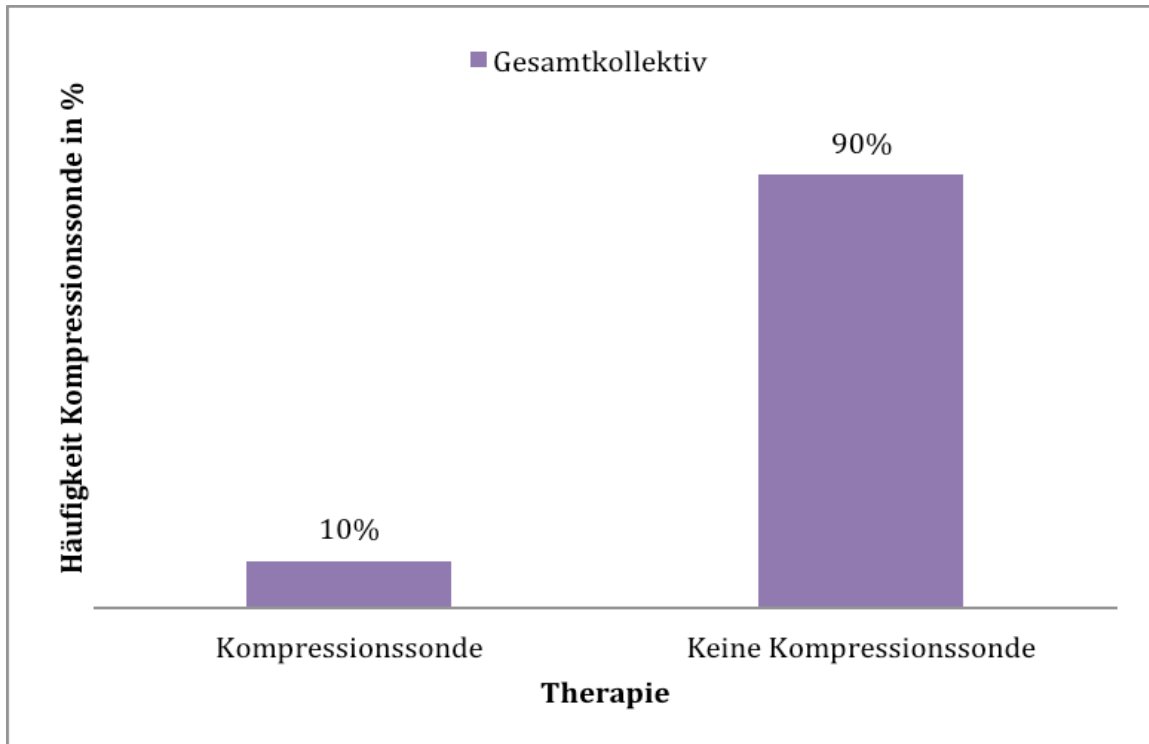


Abb. 27: Häufigkeit der Anlage der Kompressionssonde im Gesamtkollektiv

Auf Intensivstation wurde in 19% der Episoden ($n= 8/42$) eine Kompressionssonde angelegt, in 81% ($n= 34/42$) wurde anders therapiert. Auf Normalstation wurde bei keinem Patienten eine Sondenanlage durchgeführt, es folgt ein signifikanter Unterschied mit einem p- Wert von 0,004 (Abbildung 28). Dieses Gefälle ist dadurch zu erklären, dass die Anlage einer Sonde ausschließlich auf Intensivstation erfolgte, da dort eine entsprechende Überwachung während der Anlage und eventueller Komplikationen gewährleistet werden konnte.

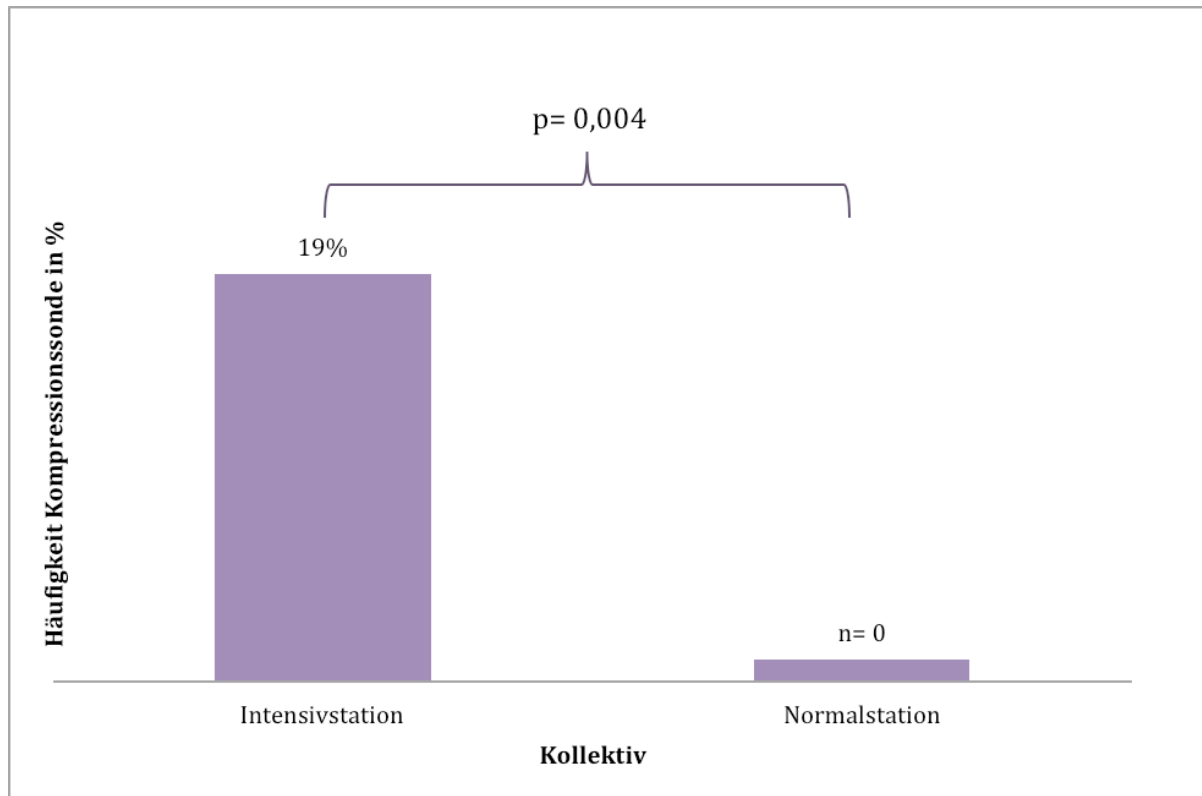


Abb. 28: Häufigkeit der Anlage der Kompressionssonde für Patienten der Intensiv- und Normalstation, $n=$ Anzahl

3.7 Häufigkeit der TIPS Anlage

Insgesamt fand die Therapie durch TIPS Anlage in 4% der Fälle (n= 3/82) eine Anwendung, in 96% (n= 79/82) der Episoden nicht (Abbildung 29).

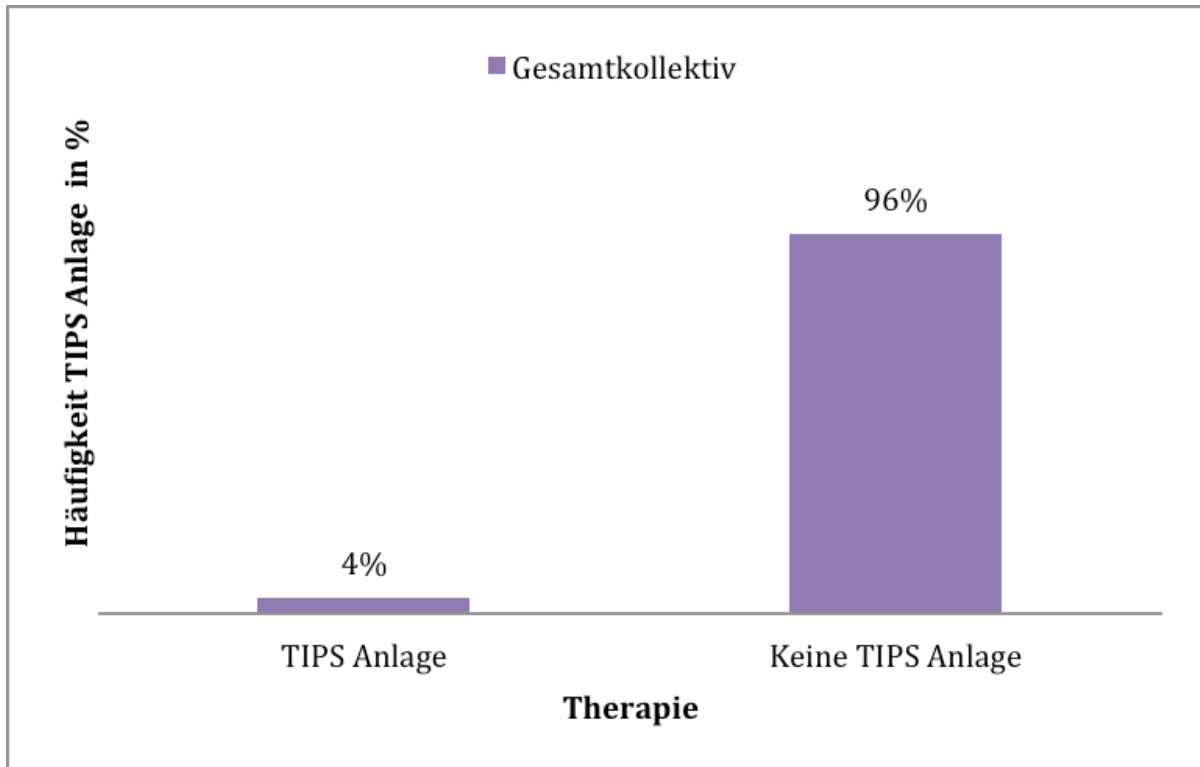


Abb. 29: Häufigkeit der TIPS Anlage im Gesamtkollektiv; TIPS= Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt

Auf der ICU wurde bei 5% der Patienten (n= 2/42) eine TIPS Anlage durchgeführt, bei 95% (n= 40/42) nicht. Auf Normalstation erfolgte diese Art der Therapie bei 2% der Patienten (n= 1/40) und bei 98% (n= 39/40) nicht. Dies ergab keinen signifikanten Unterschied der Therapie zwischen den beiden Gruppen (p= 0, 583) (Abbildung 30). Die Ergebnisse zeigen, dass eine TIPS Anlage nicht zwangsläufig einen Intensivaufenthalt bedingte.

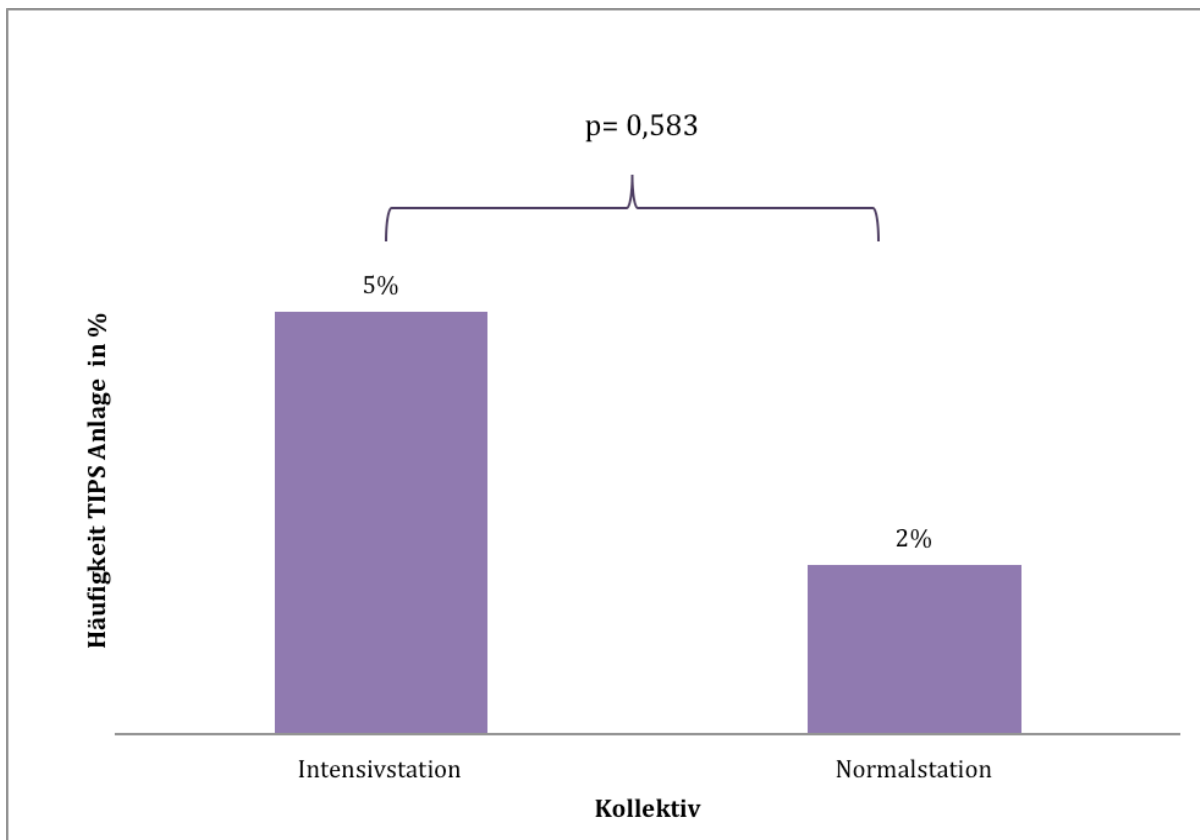


Abb. 30: Häufigkeit der TIPS Anlage für Patienten der Intensiv- und Normalstation; TIPS= Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt

3.8 Häufigkeit der endoskopischen Therapie

Im Gesamtkollektiv wurde in 43% der Fälle (n= 35/82) eine Ligatur zur Blutstillung angewendet, in 24% (n= 20/82) eine Sklerosierung vorgenommen und in 13% (n= 11/82) wurde eine Kombination aus Ligatur und Sklerosierung durchgeführt. Bei 20% der Fälle (n= 16/82) wurde keine endoskopische Therapie zur Blutstillung angewendet (Abbildung 31).

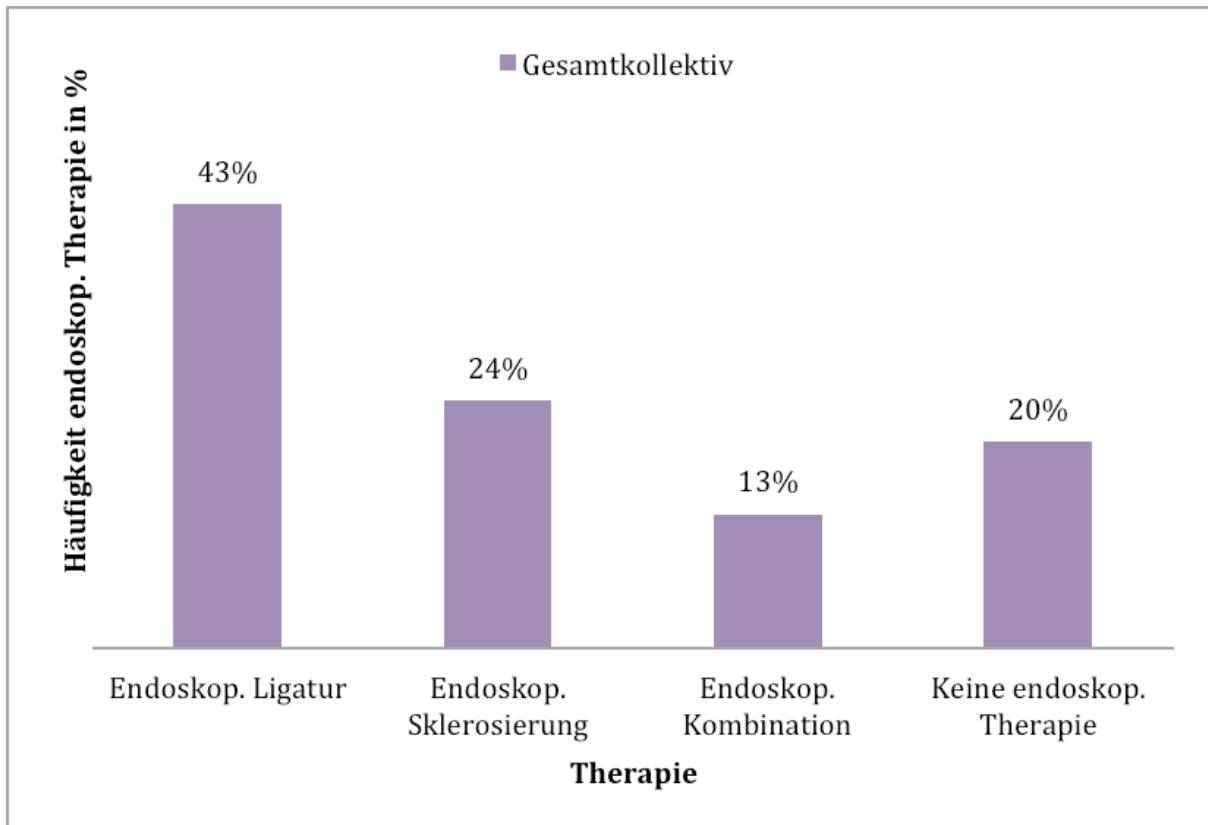


Abb. 31: Überblick der Häufigkeit der endoskopischen Therapie im Gesamtkollektiv; endoskop.= endoskopisch

Auf der Intensivstation wurde in 55% der Blutungsepisoden (n= 23/42) eine Therapie mittels endoskopischer Ligatur durchgeführt, in 0% der Fälle (n= 0/42) fand keine Behandlung mittels endoskopischer Ligatur statt. Im Vergleich wurde auf Normalstation bei 30% (n= 12/40) eine Ligatur zur Blutstillung verwendet, 40% (n= 16/40) wurden nicht endoskopisch versorgt. Der Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen war mit $p= 0,045$ signifikant (Abbildung 32).

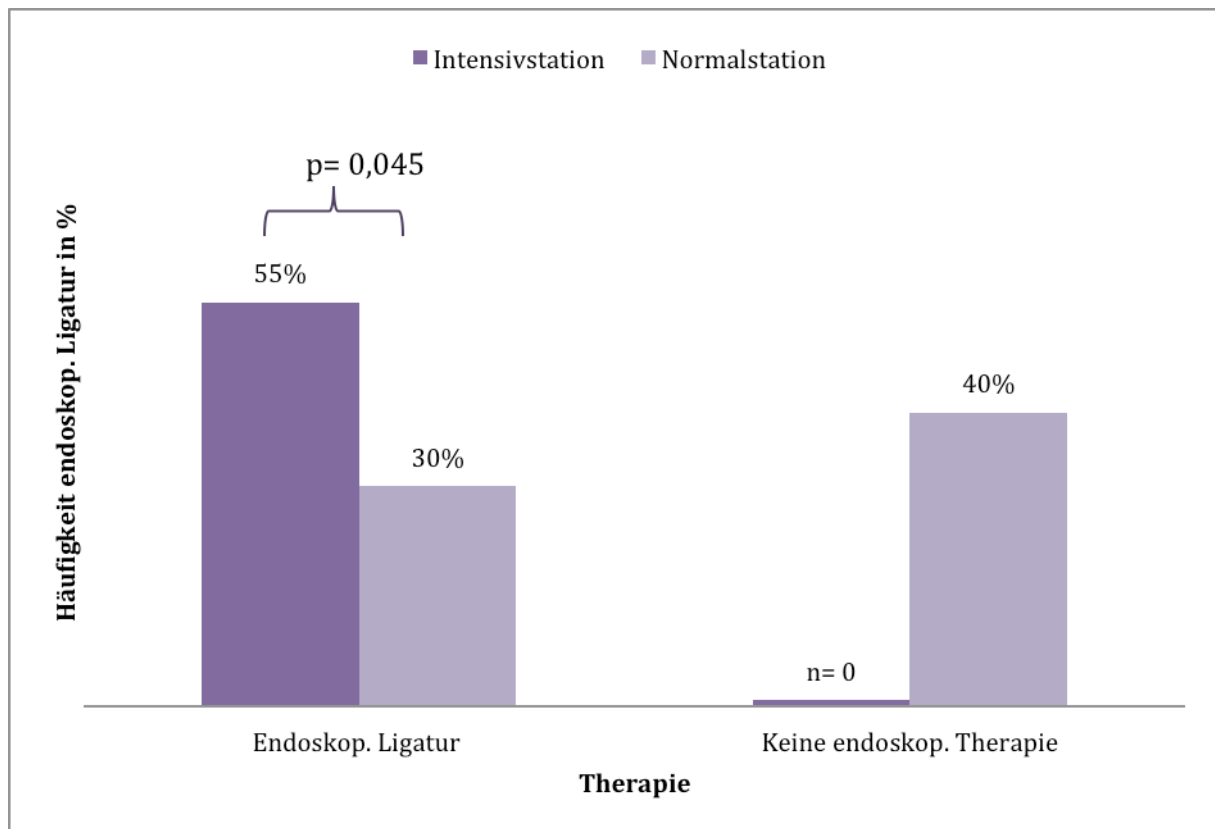


Abb. 32: Häufigkeit der endoskopischen Ligatur für Patienten der Intensiv- und Normalstation; endoskop.= endoskopisch, n= Anzahl

Auf ICU erfolgte bei 31% (n= 13/42) eine Therapie mittels Sklerosierung und bei 0% (n= 0/42) wurde keine endoskopische Therapie angewendet. Jeder Intensivpatient wurde entweder endoskopisch ligiert oder sklerosiert. Auf der Normalstation wurde bei 17% der Patienten (n= 7/40) die Therapie mit endoskopischer Sklerosierung angewendet, bei 40% (n= 16/40) gar nicht endoskopisch, also weder mittels Ligatur noch Sklerosierung, therapiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Intensiv- und Normalstation festgestellt werden (p= 0,135) (Abbildung 33).

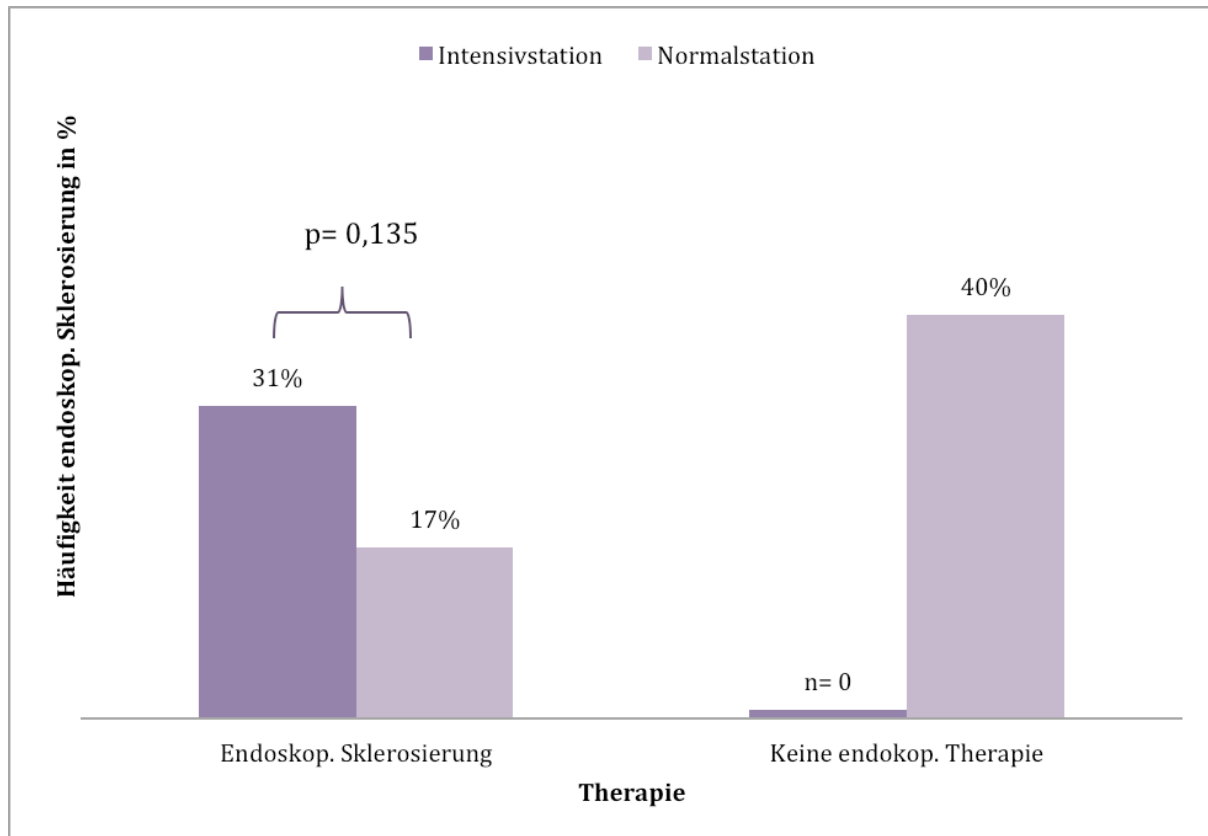


Abb. 33: Häufigkeit der endoskopischen Sklerosierung für Patienten der Intensiv- und Normalstation; endoskop.= endoskopisch, n= Anzahl

Bei 14% der Blutungsepisoden (n= 6/42) auf Intensivstation kam es zur Anwendung einer kombinierten Ligatur- und Sklerosierungstherapie, bei 0% (n= 0/42) wurde ohne Endoskopie behandelt. Patienten der Normalstation wurden in 13% (n= 5/40) der Blutungsepisoden mit einer Kombinationstherapie versorgt, in 40% (n= 16/40) kam keine endoskopische Therapie zur Anwendung. Der Unterschied in der Therapie war nicht signifikant (p= 0,862) (Abbildung 34).

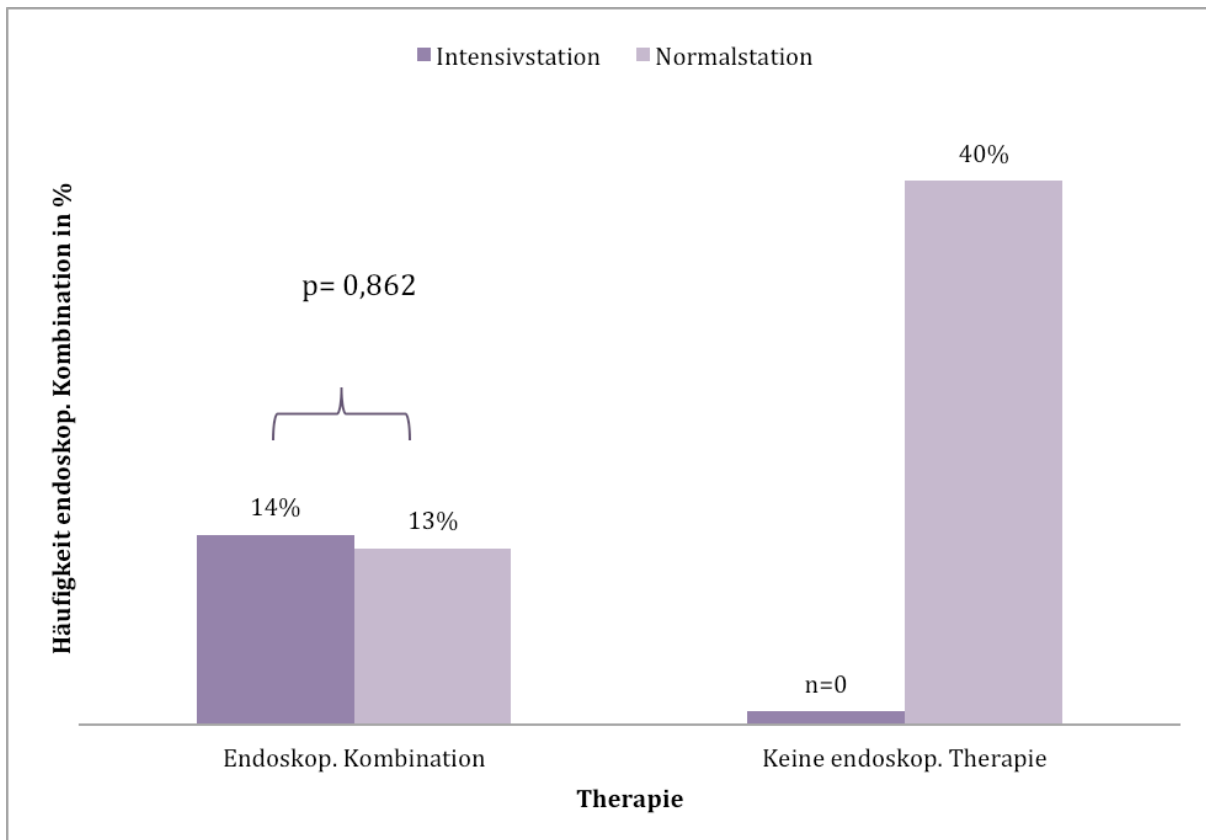


Abb. 34: Häufigkeit der endoskopischen Kombination für Patienten der Intensiv- und Normalstation; endoskop.= endoskopisch, n= Anzahl

Zusammenfassend war die Adhärenz auf der Intensivstation besser als auf der Normalstation. Signifikant häufiger waren die initiale und die periinterventionelle Terlipressingabe, die Antibiotikaprophylaxe, die Transfusion binnen 24 Stunden, die Anlage einer Kompressionssonde und die endoskopische Ligatur. Eine Erklärung hierfür könnte die höhere Morbidität der Intensivpatienten und das damit verbundene erhöhte Risiko für die Entwicklung von Komplikationen sein. Auf Normalstation erfolgte hingegen häufiger die Verabreichung unselektiver Betablocker, wahrscheinlich weil die vermehrt kreislauf- und blutungsinstabilen Patienten der ICU eher mit Vasopressoren behandelt wurden. Die Kreislaufinstabilität der ICU Patienten stand der frühen

Betablockertherapie im Weg. Die TIPS Anlage konnte jedoch auch auf Normalstation gut durchgeführt werden.

4. Häufigkeiten der Zielpunkte des Outcomes Mortalität, Reblutung und Neuinfektion auf Intensiv- und Normalstation

Vorab ist auf die Heterogenität des Patientenkollektivs hinzuweisen. Die insgesamt schwerer erkrankten Patienten der Intensivstation zeigten erwartungsgemäß ein schlechteres Outcome hinsichtlich auftretender Komplikationen, bzw. schloss sich dann eine Intensivverlegung an. Die Triage der Erkrankten funktionierte folglich in einem sinnvollen Maße.

4.1 Häufigkeit der Zielgröße Mortalität

Auf ICU verstarben 33% der Patienten (n= 14/42), 67% (n= 28/42) überlebten. Im Vergleich betrug die Mortalität auf Normalstation 5% (n= 2/40), während 95% (n= 38/40) überlebten. Dies ergab einen signifikanten Unterschied im Outcome mit einem $p= 0,001$ (Abbildung 35). Wie erwartet scheint die Triage, die dem Zweck dient, besonders gefährdete Patienten herauszufiltern und auf die ICU zu verlegen, adäquat zu sein.

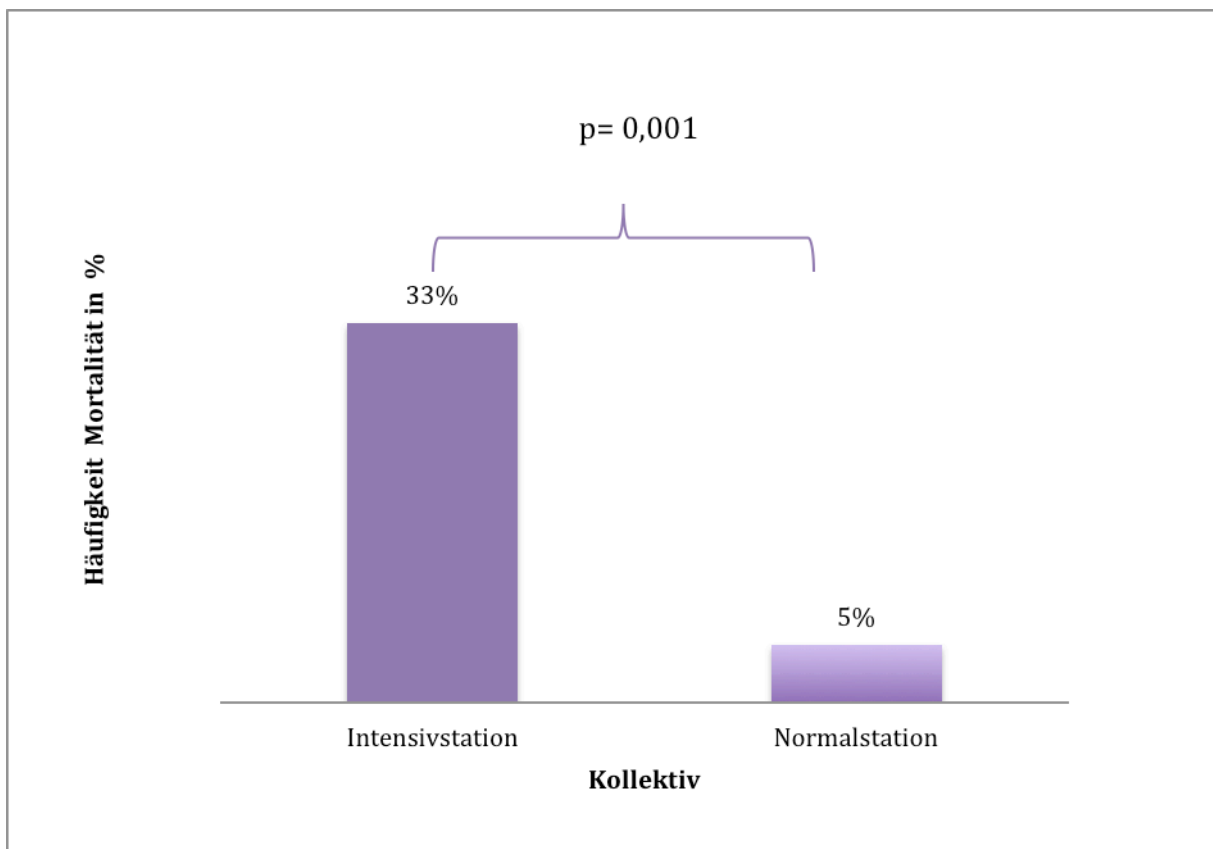


Abb. 35: Häufigkeit der Zielgröße Mortalität für Patienten der Intensiv- und Normalstation

4.2 Häufigkeit der Zielgröße Reblutung

Auf Intensivstation traten in 36% (n= 15/42) der Episoden eine Reblutung auf, in 64% (n= 27/42) der Fälle zeigte sich diese Komplikation nicht. Im Vergleich hatten auf Normalstation 15% (n= 6/40) eine Reblutung und 85% (n= 34/40) nicht. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied bzgl. dieses Zielwertes mit einem p- Wert von 0,034 (Abbildung 36). Dies spricht für eine erfolgreiche Erfassung der Risikopatienten für eine Reblutung, und deren Verlegung auf Intensivstation.

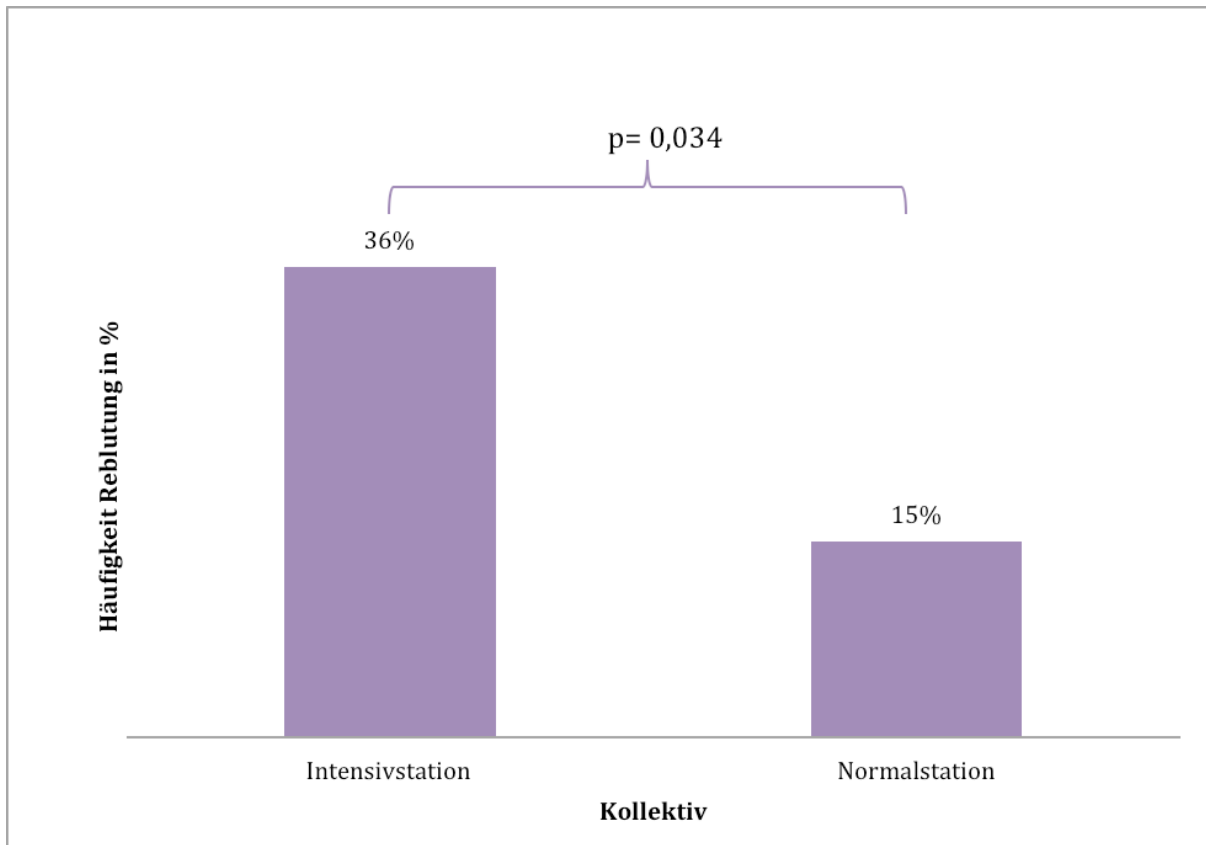


Abb. 36: Häufigkeit der Zielgröße Reblutung für Patienten der Intensiv- und Normalstation

4.3 Häufigkeit der Zielgröße Neuinfektion

Auf der ICU entwickelte sich in 43% der Episoden (n= 18/42) eine neue Infektion, in 57% (n= 24/42) trat diese Zielgröße des Outcomes nicht auf. Auf Normalstation wurde in 15% (n= 6/40) eine Infektion neu diagnostiziert, 85% (n= 34/40) der Fälle blieben frei von Infektion. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied im Ausmaß des Auftretens von Neuinfektionen während des Klinikaufenthaltes mit einem p- Wert von 0,006 (Abbildung 37). Auch hier zeigte sich die Risikoerfassung hinsichtlich dieser Komplikation als richtig und entsprach den Erwartungen hinsichtlich des stärker erkrankten ICU- Kollektivs.

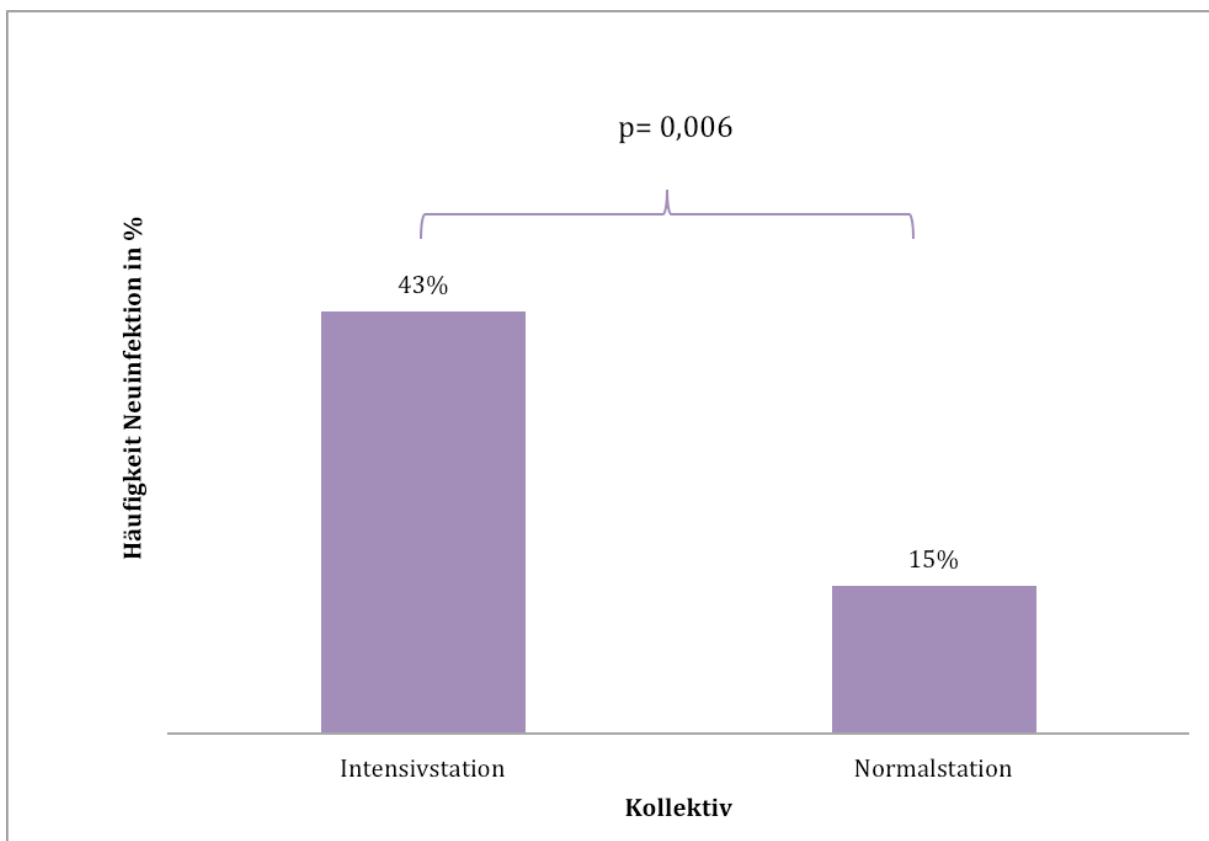


Abb. 37: Häufigkeit der Zielgröße Neuinfektion für Patienten der Intensiv- und Normalstation

Insgesamt war das Outcome der ICU signifikant schlechter (Mortalität: ICU 33%/Normalstation 5%; Reblutung: ICU 36%/Normalstation 15%; Neuinfektion: ICU 43%/Normalstation 15%).

5. Prädiktoren für die Ösophagusvarizenblutung hinsichtlich des Gesamtkollektivs für die Zielgrößen Reblutung und Neuinfektion

Prädiktive Faktoren für das Outcome der Therapie von Ösophagusvarizen wurden auf das Gesamtkollektiv von 82 Blutungsepisoden bzgl. der Endpunkte Reblutung und Neuinfektion evaluiert. Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse dargestellt.

5.1 Zielgröße Reblutung

5.1.1 Univariate Korrelation

Ein weiterer, wesentlich zu betrachtender Endpunkt dieser Studie war die Reblutung und deren Prädiktoren. In den 82 Blutungsepisoden kam es in 28% der Fälle ($n= 21/82$) zu einer Reblutung, 72% der Episoden ($n= 61/82$) verliefen ohne erneute Blutung (Abbildung 38).

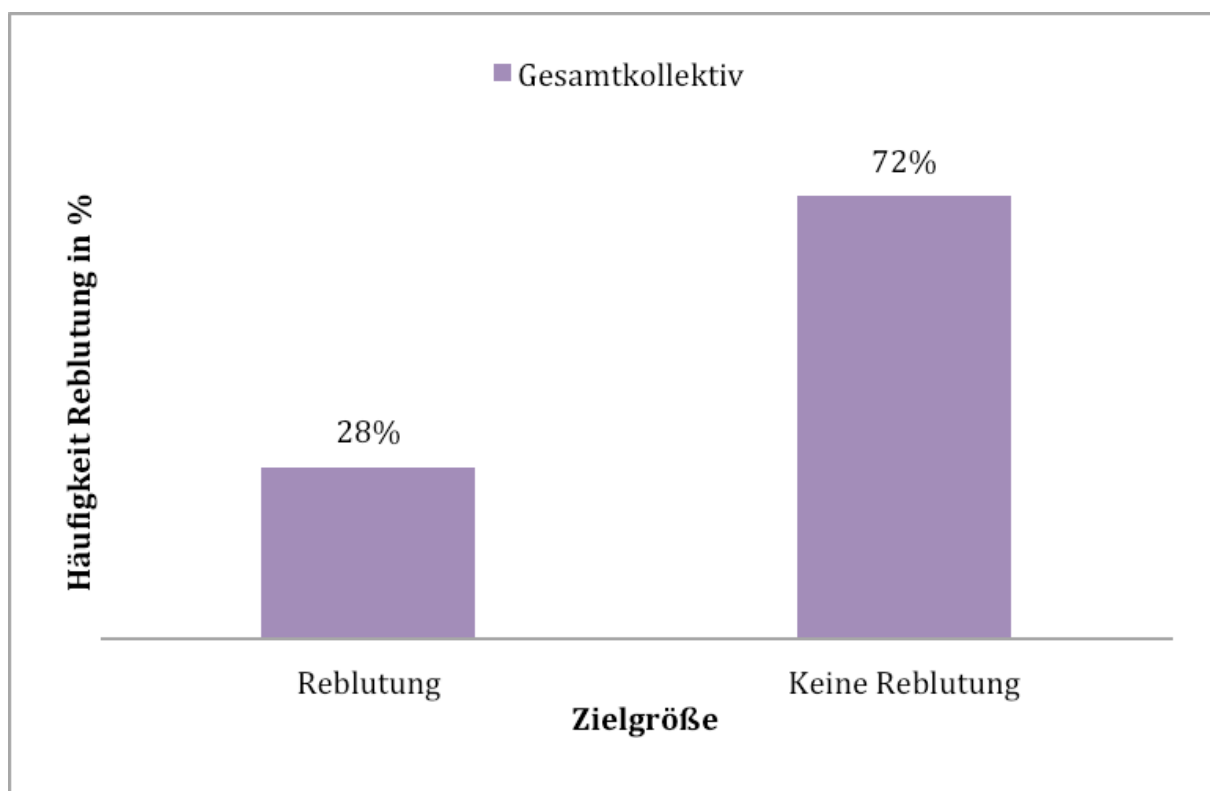


Abb. 38: Häufigkeit der Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv

Um den Zusammenhang der unterschiedlichen Parameter hinsichtlich dieses Endpunktes zu untersuchen, wurden mittels univariater Korrelationen (Spearman) bzw. Mann Whitney U Test für kontinuierliche Faktoren, folgende signifikante Assoziationen berechnet: Patienten mit Reblutung verfügten mit $22,4 \pm 11,8$ über einen signifikant höheren MELD- Score als Patienten ohne Reblutung mit $14,2 \pm 6,9$ ($p < 0,001$; Korrelationskoeffizient (= KK): 0,365) (Abbildung 39).

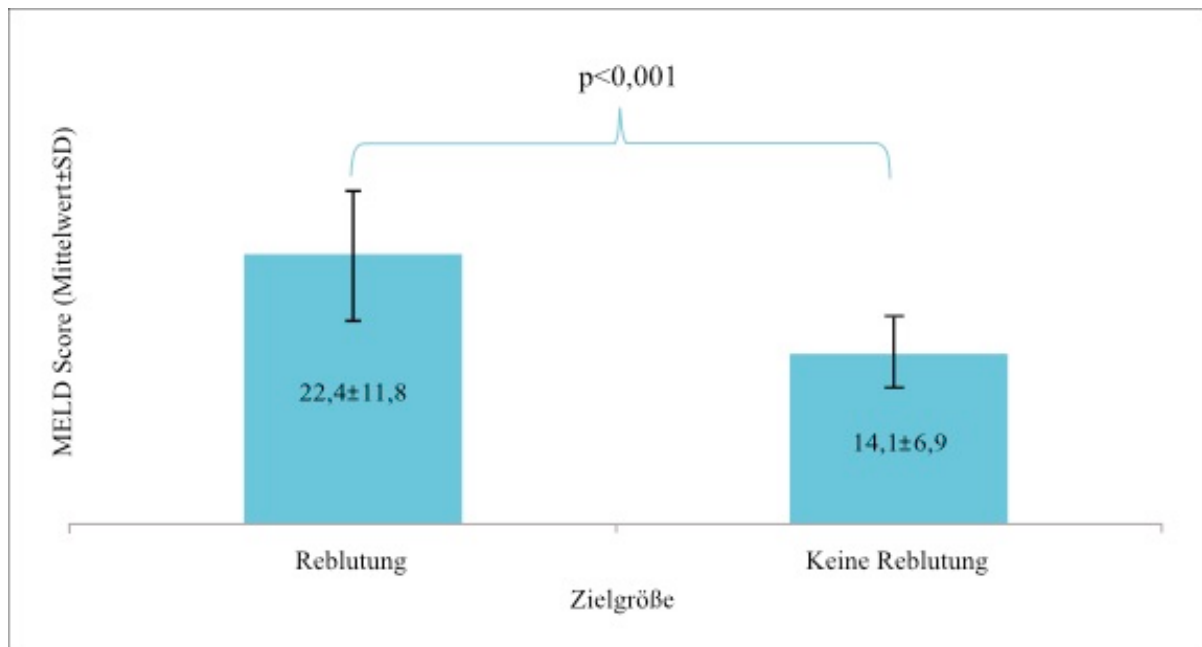


Abb. 39: Einflussgröße MELD- Score (Mittelwert±SD) versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv; MELD= Model of End Stage Liver Disease, SD= Standardabweichung

Zudem war die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Blutung mit einem niedrigeren diastolischen Blutdruck von $40,5 \pm 16,8$ mmHg größer, als bei Patienten mit einem höheren diastolischen Blutdruck von $56,6 \pm 18,3$ mmHg ($p < 0,001$; KK: $-0,468$) (Abbildung 40).

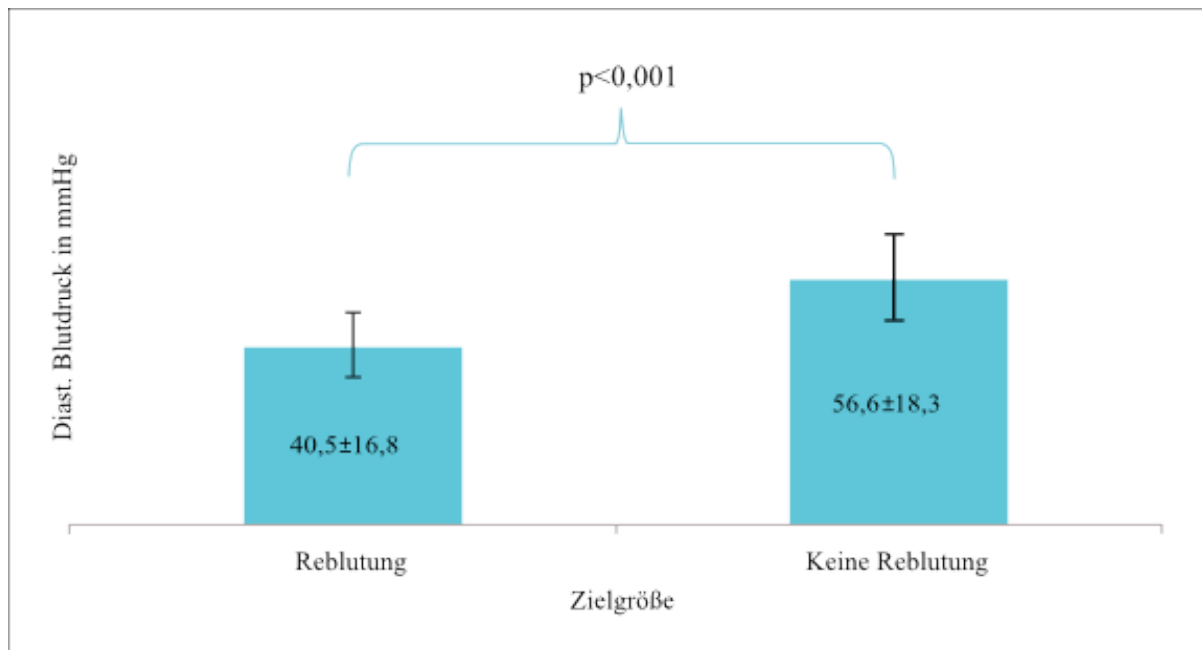


Abb. 40: Einflussgröße diastolischer Blutdruck in mmHg (Mittelwert \pm SD) versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv; diast.= diastolisch, SD= Standardabweichung

Nach Spearman bzw. Chi Quadrat Test für kategoriale Parameter ergaben sich für den Endpunkt Reblutung folgende Assoziationen:

Patienten mit Reblutung hatten signifikant häufiger den Nachweis einer aktiven Blutung bei initialer Gastroskopie (13/21 Reblutungen), als Patienten ohne Reblutung (1/61 keine Reblutung) ($p = 0,019$; KK: 0,259) (Abbildung 41).

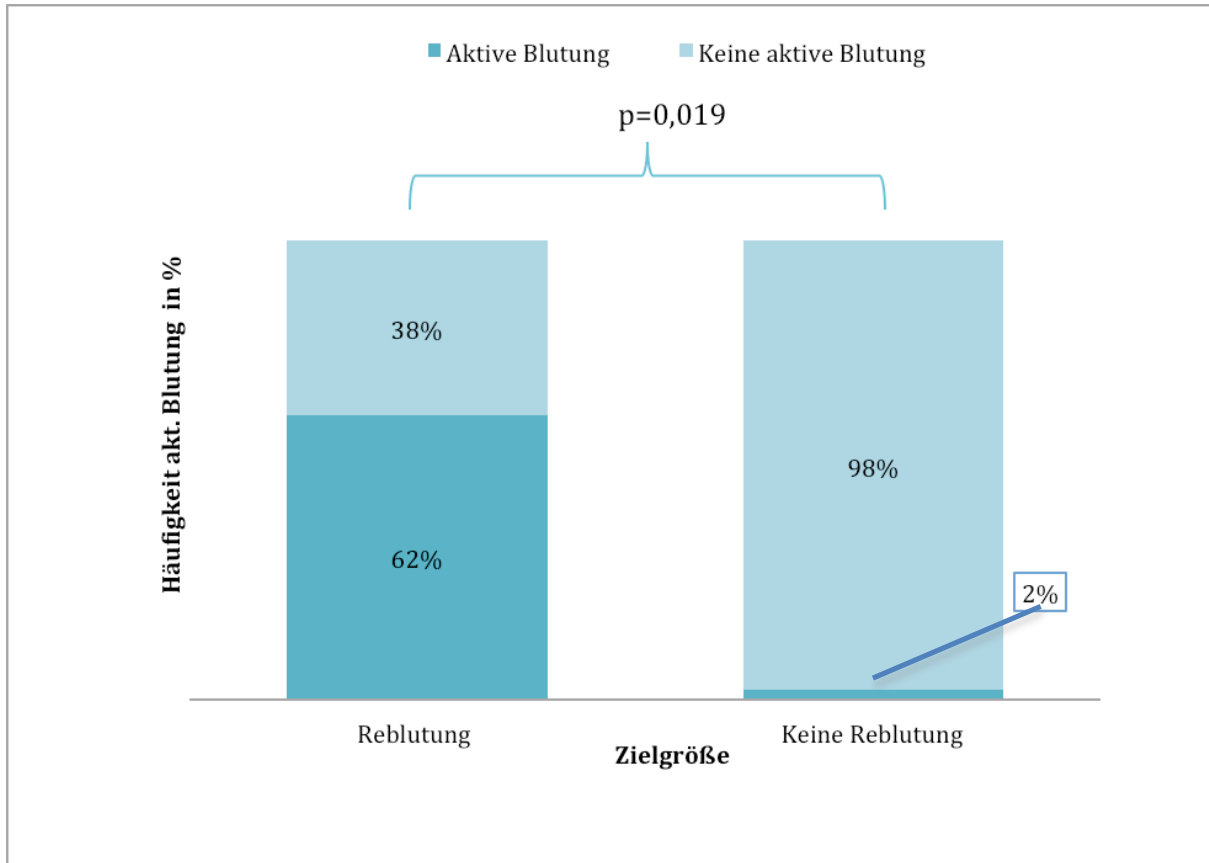


Abb. 41: Einflussgröße aktive Blutung bei initialer Gastroskopie der Ösophagusvarize in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv; akt.= aktiv

Statistisch signifikant zeigte sich, dass bei Vorliegen einer Reblutung signifikant häufiger die Aufnahme auf die Intensivstation (18/21 Reblutungen) erfolgte als bei Patienten ohne Reblutung (24/61 keine Reblutung) ($p < 0,001$; KK: 0,401) (Abbildung 42). Dies lässt sich damit erklären, dass Intensivpatienten insgesamt schwerer erkrankt waren und folglich häufiger diese Komplikation entwickelten.

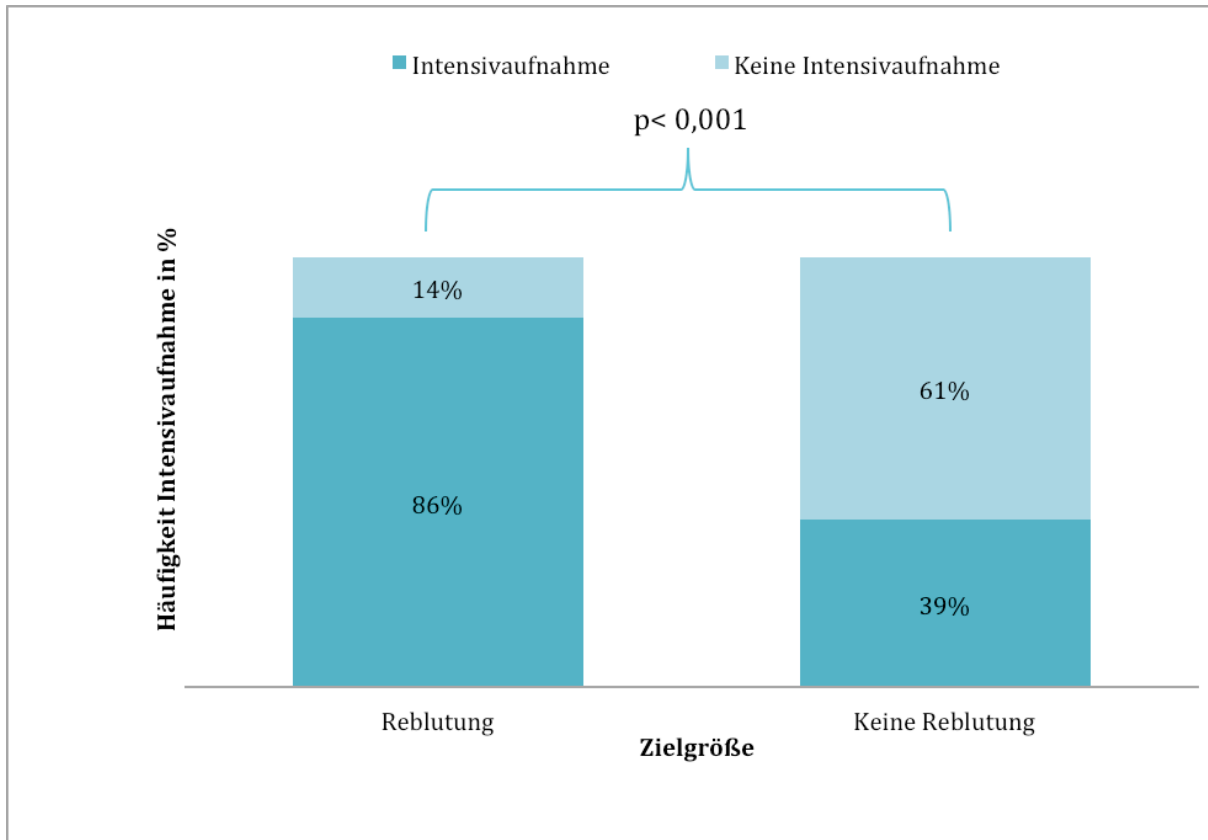


Abb. 42: Einflussgröße Intensivaufnahme in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv

Zwischen Reblutung und endoskopischer Therapie konnte eine negative Korrelation nachgewiesen werden. Patienten mit Reblutung erhielten signifikant seltener eine Therapie mittels endoskopischer Ligatur (7/21 Reblutungen) als Erkrankte ohne Reblutung (43/61 keine Reblutung) ($p = 0,002$; KK: -0,332) (Abbildung 43).

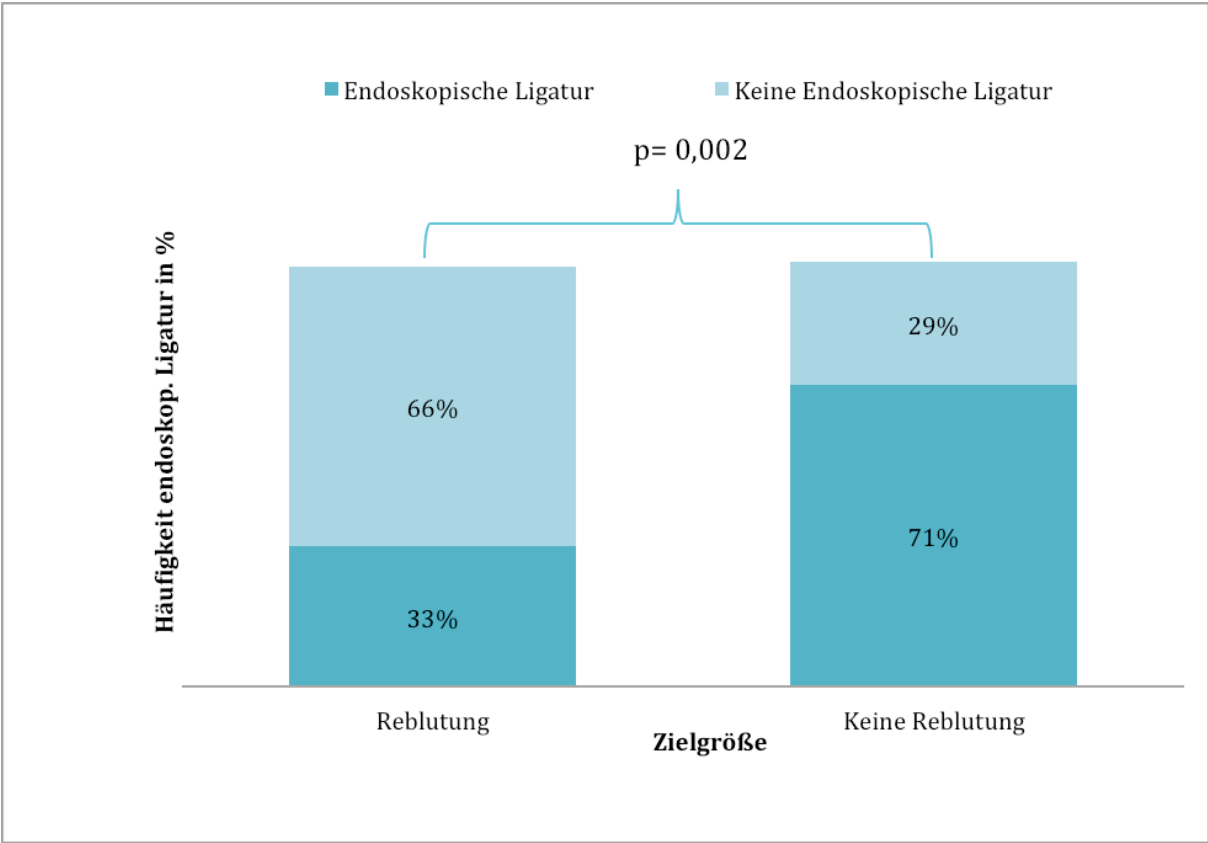


Abb. 43: Einflussgröße endoskopische Ligatur in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv; endoskop.= endoskopisch

Patienten die unter periinterventioneller Terlipressin Therapie standen, entwickelten signifikant häufiger eine Reblutung (10/21 Reblutungen) als Patienten ohne Reblutung (5/61 keine Reblutung) ($p < 0,001$; KK: 0,445) (Abbildung 44). Auch an dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass Terlipressin im Erhebungszeitraum 2004- 2010 im klinischen Alltag vor allem als „Rescue- Therapiemaßnahme“ bei frustraner anderweitiger Blutstillung angewendet wurde. Folglich betraf dies auch Patienten mit grundsätzlich schwerer Blutung der Ösophagusvarizen und erklärt evtl. das zunächst paradoxe Ergebnis.

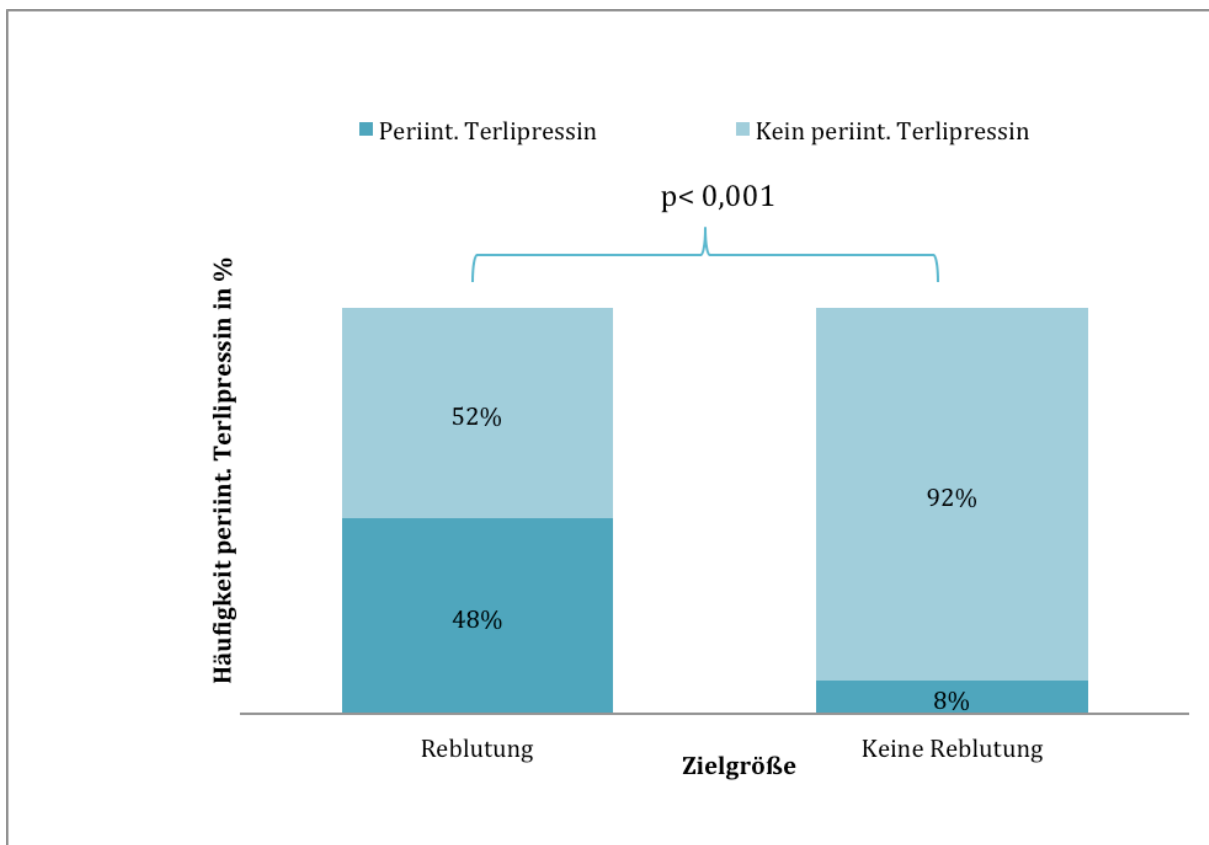


Abb. 44: Einflussgröße periinterventionelles Terlipressin in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv; periint.= periinterventionell

Zur Betrachtung der Assoziation zweier Zielgrößen zueinander, erfolgte die Berechnung der Neuinfektion als Einflussfaktor für die Zielgröße Reblutung. Patienten mit Reblutung hatten signifikant mehr Neuinfektionen (13/21 Reblutungen) als Erkrankte ohne Reblutung (11/61 keine Reblutung) ($p < 0,001$; KK: 0,421) (Abbildung 45).

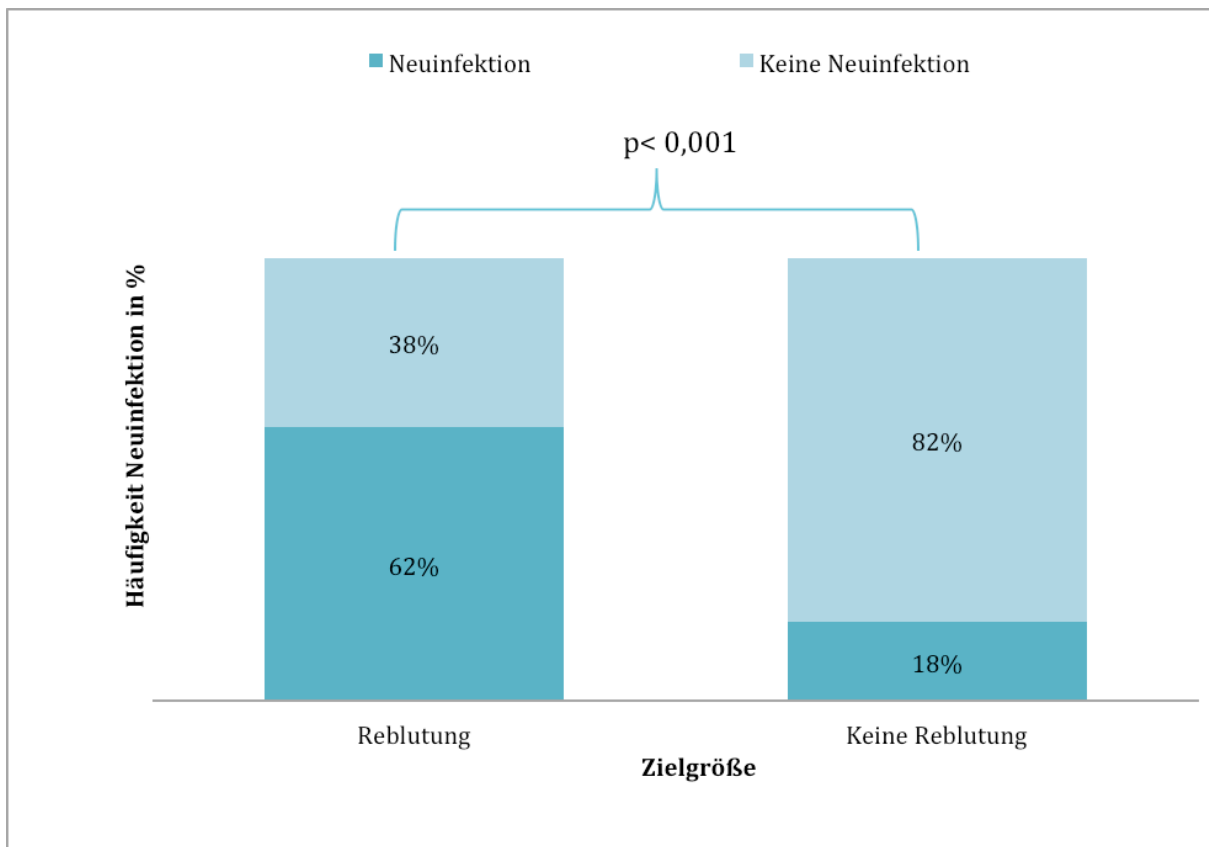


Abb. 45: Einflussgröße Neuinfektion in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv

Aus diesen Ergebnissen lässt sich zusammenfassen: Je höher der MELD- Score und je niedriger der diastolische Blutdruck, desto höher war das Risiko einer Reblutung. Zudem korrelierten das Vorliegen einer aktiven Blutung bei initialer Gastroskopie, Aufnahme auf die Intensivstation, periinterventioneller Therapie mit Terlipressin, fehlender Therapie mittels endoskopischer Ligatur und Auftreten einer Neuinfektion direkt signifikant mit einem vermehrten Auftreten der Komplikation Reblutung. Die Assoziation einer periinterventionellen Therapie mit Terlipressin, einer Aufnahme auf die Intensiveinheit, sowie mit einer erhöhten Reblutungsrate kann evtl. durch die Tatsache erklärt werden, dass im Betrachtungszeitraum 2004- 2010 hauptsächlich schwerer erkrankte Patienten unter intensivmedizinischer Behandlung leitliniengerecht mit Terlipressin versorgt wurden.

5.1.2 Binäre Regression

Um die Zusammenhänge der unterschiedlichen, analysierten Variablen bzgl. der Zielgröße Reblutung zu identifizieren, wurden Parameter mit signifikanter, univariater Korrelation, bzw. hinsichtlich ihrer hohen Plausibilität für einen ursächlichen Zusammenhang mit der Komplikation Reblutung, in eine binäre Regression (backward Wald) eingeschlossen.

Nachfolgende Variablen zeigten keine Assoziation mit der Zielgröße Reblutung: Die Verabreichung einer periinterventionellen Therapie mit Terlipressin ($p= 0,006$; Regressionskoeffizient (= RK): 1,920), gefolgt von einem höheren MELD- Score ($p= 0,031$; RK: 0,070). Auch hier sei darauf hingewiesen, dass die leitliniengetreue Behandlung mit Terlipressin im Erfassungszeitraum vor allem schwerer erkrankten Patienten vorbehalten war, welche per se ein höheres Risiko für eine Reblutung hatten.

Eine indirekte Regression konnte für die Therapie mittels endoskopischer Ligatur nachgewiesen werden. Somit war die Möglichkeit der endoskopischen Ligatur unabhängig mit einer Senkung des Risikos einer Reblutung verbunden (p - Wert= 0,051; RK: -1,207). Die Variablen endoskopische Sklerosierung, kombinierte endoskopische Therapie, initiale Gabe von Terlipressin, Vorliegen einer aktiven Blutung bei initialer Gastroskopie, Aufnahme auf die Intensivstation, Varizengröße, Alter, sowie ein niedriger diastolischer Blutdruck bei Aufnahme waren nicht unabhängig mit dem Auftreten einer Reblutung assoziiert. Ebenfalls zeigte sich die Neuinfektion, um Assoziationen zwischen den beiden Endpunkten zu untersuchen, als Einflussgröße auf die Zielgröße Reblutung als nicht unabhängig.

5.2 Zielgröße Neuinfektion

5.2.1 Univariate Korrelation

Eine weitere Zielgröße, auf die sich das Augenmerk des Outcomes der Ösophagusvarizenblutung bezog, war die Komplikation der Neuinfektion. Das Gesamtkollektiv wies in 29% der Episoden ($n= 24/82$) eine Neuinfektion während des Krankenhausaufenthaltes auf, in 71% ($n= 58/82$) der Fälle trat diese nicht auf (Abbildung 46).

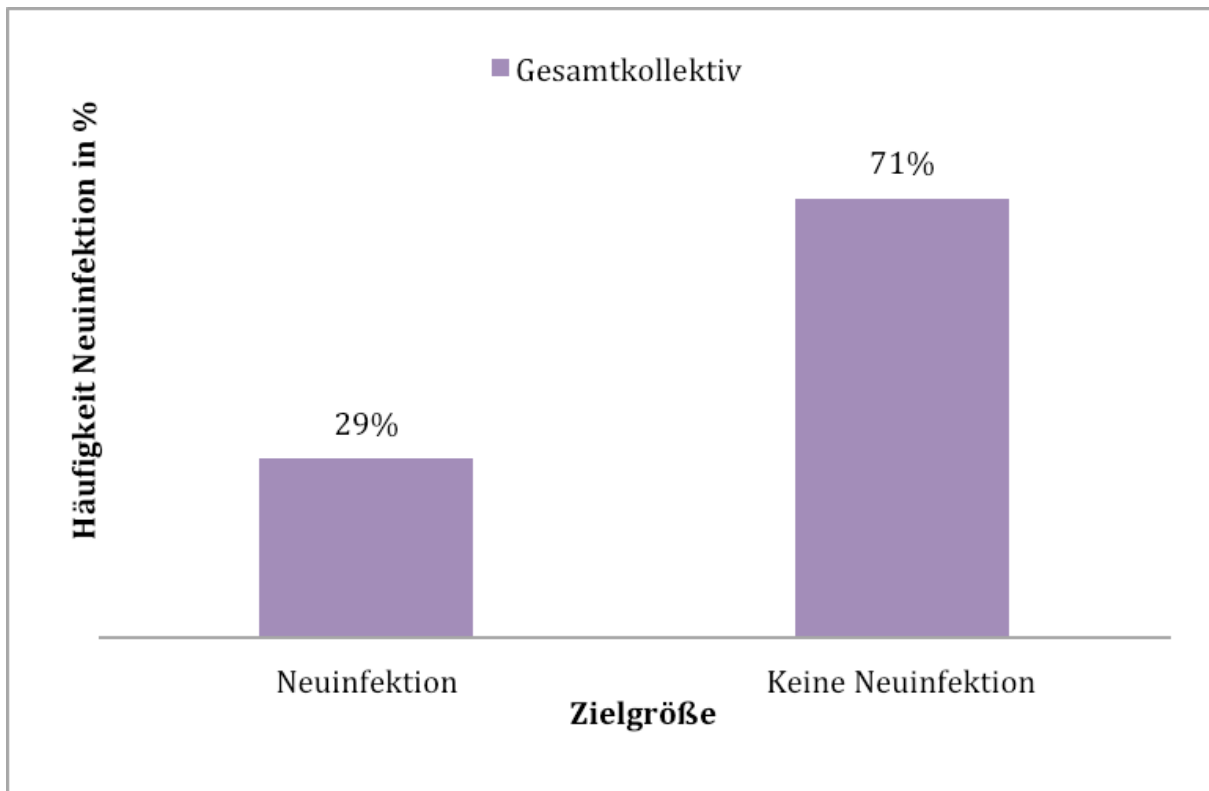


Abb. 46: Häufigkeit der Zielgröße Neuinfektion im Gesamtkollektiv

Um Faktoren hinsichtlich dieses Endpunktes und deren Erklärungsgehalt für klinische, sowie patientenspezifische Zusammenhänge zu untersuchen, erfolgte zunächst auch hier eine univariate Korrelation (Spearman), bzw. ein Mann Whithney U Test für kontinuierliche Variablen. Es zeigte sich die folgende, signifikante Assoziation: Patienten die eine Neuinfektion entwickelten, hatten mit $19,9 \pm 9,6$ einen signifikant höheren MELD- Score als Erkrankte ohne neu aufgetretene Infektion mit $14,7 \pm 8,5$ ($p = 0,004$; KK: 0,313) (Abbildung 47).

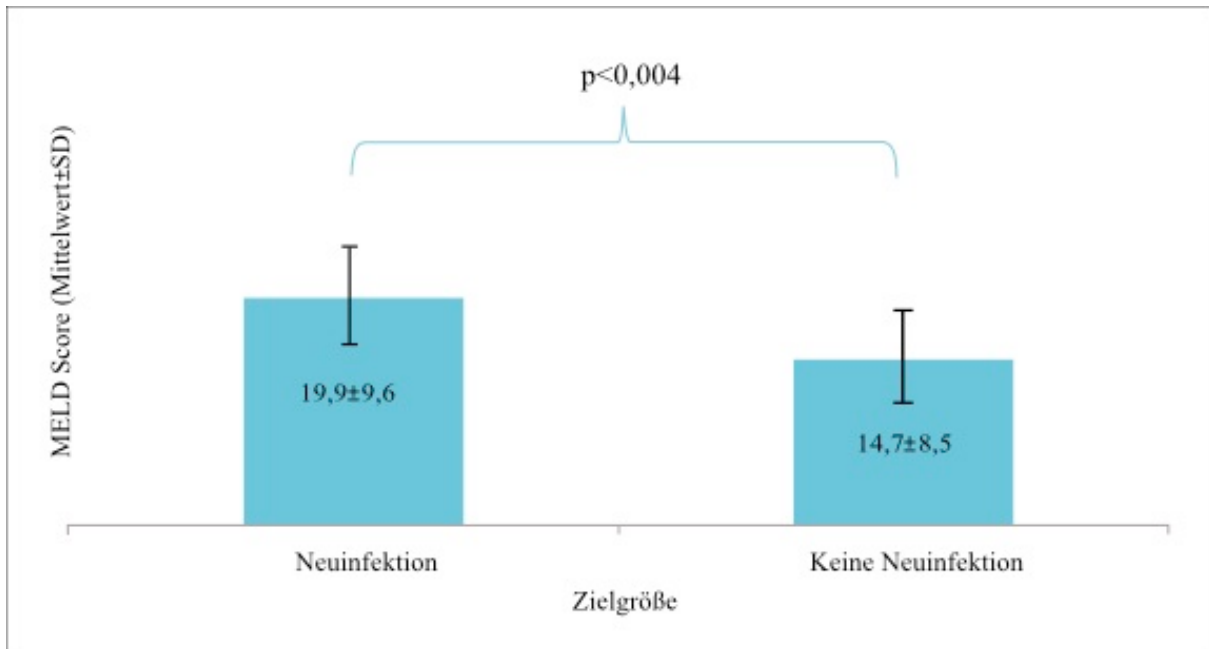


Abb. 47: Einflussgröße MELD- Score (Mittelwert±SD) versus Zielgröße Neuinfektion im Gesamtkollektiv; MELD= Model of End Stage Liver Disease, SD= Standardabweichung

Nach Spearman, bzw. nach dem Chi Quadrat Test für kategoriale Variablen ergaben sich folgende, univariate Assoziationen: Im Fall einer Neuinfektion lag bei statistischer Signifikanz häufiger eine Antibiotikaphylaxe vor (23/24 Neuinfektionen) als bei Patienten ohne Neuinfektion (33/58 nicht Neuinfektionen) ($p < 0,001$; KK: 0,381) (siehe auch Abbildung 48).

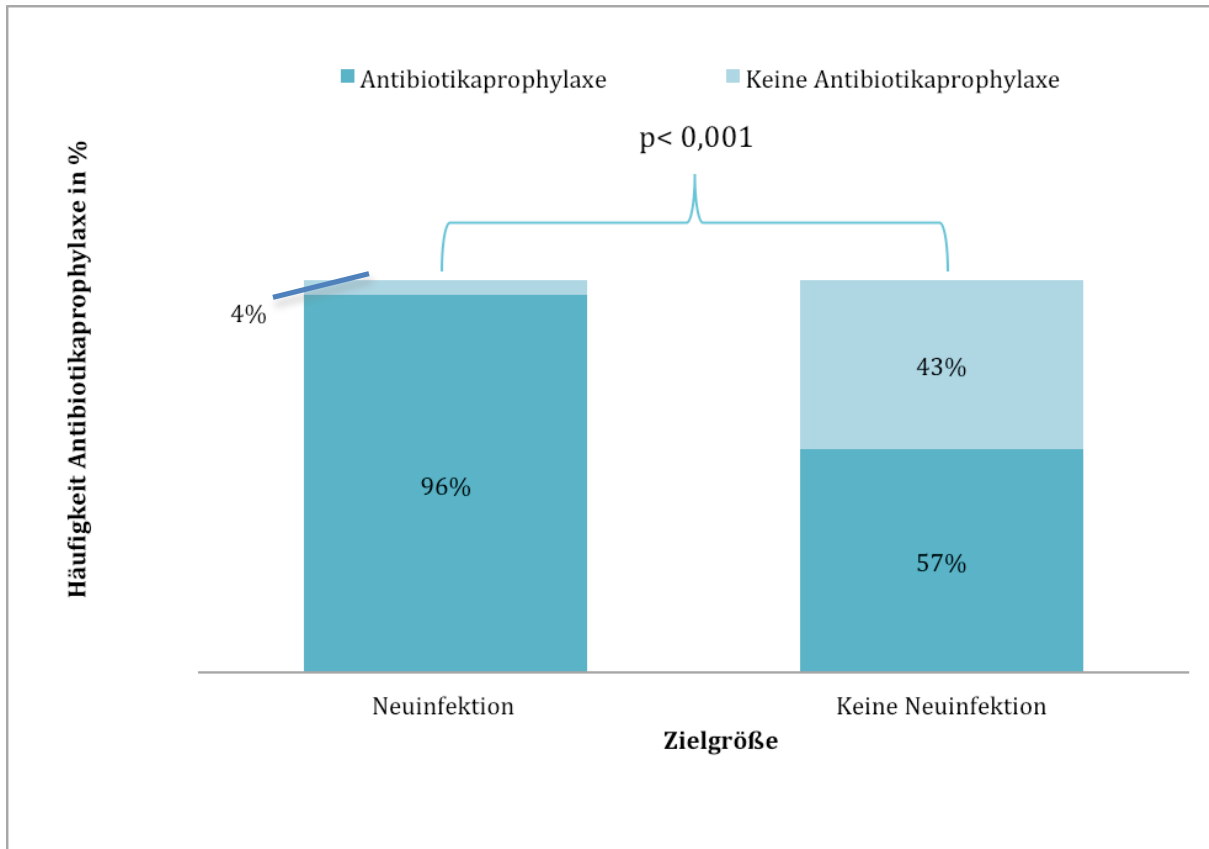


Abb. 48: Einflussgröße Antibiotikaphylaxe in % versus Zielgröße Neuinfektion im Gesamtkollektiv

Dieses Ergebnis legt nahe, dass bei schwerer erkrankten Patienten häufiger eine adjuvante Antibiotikaphylaxe verabreicht wurde. Diese war leitliniengerecht mit Cephalosporinen der III. Generation und Gyrasehemmern. Gegebenenfalls waren die vorliegenden Erreger vor allem aus dem weniger erfasstem gramnegativem Spektrum. Darin kann evtl. ein Erklärungsansatz für das zunächst paradoxe Ergebnis gesehen werden. Das Risiko einer Neuinfektion war bei Patienten, die auf Intensivstation aufgenommen werden mussten, signifikant höher (18/24 Neuinfektionen) als bei Patienten ohne Aufnahme auf ICU (24/58 nicht Neuinfektionen) ($p = 0,005$; KK: 0,306) (Abbildung 49).

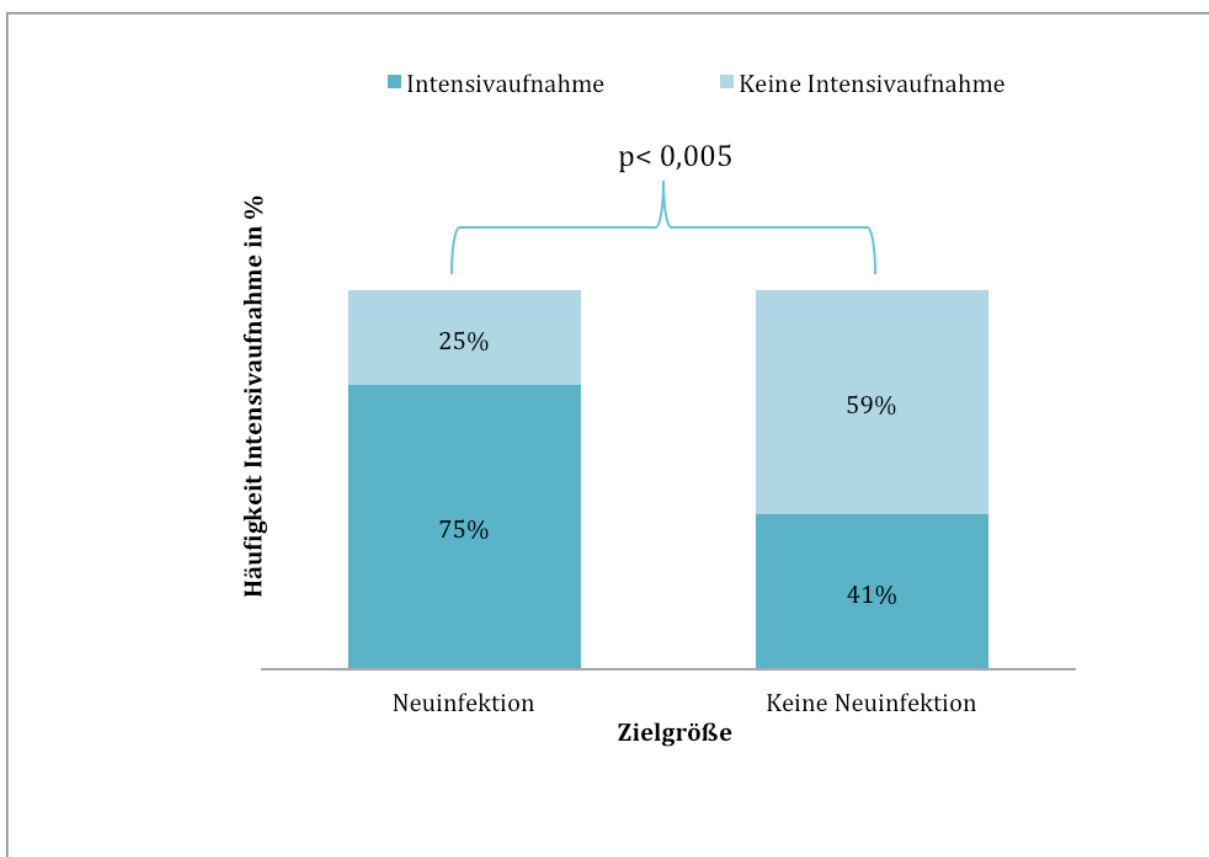


Abb. 49: Einflussgröße Intensivaufnahme in % versus Zielgröße Neuinfektion im Gesamtkollektiv

Die Variablen diastolischer Blutdruck bei Aufnahme, Varizengröße und Patientenalter erreichten das Signifikanzniveau nicht.

Somit korreliert die Wahrscheinlichkeit, eine Neuinfektion zu entwickeln direkt signifikant mit einem höheren MELD- Score, einer Behandlung mittels Antibiotikaprohylaxe und einer Aufnahme auf die Intensivstation. Der Zusammenhang zwischen einer Antibiotikatherapie, sowie einer Behandlung auf der Intensivstation und einer Neuinfektion kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass im Erfassungszeitraum vor allem die insgesamt schwerer erkrankten Patienten der ICU Einheit gemäß Leitlinientherapie mit einer Antibiose behandelt wurden. Zudem lag das Zielspektrum der leitliniengerechten Antibiose (s.o.) evtl. nicht im vorliegenden Erregerspektrum.

5.2.2 Binäre Regression

Auch hier wurden aufgrund univariater signifikanter Ergebnisse bzw. für den ursächlichen Zusammenhang wichtige Faktoren als Einflussgrößen bzgl. des Endpunktes Neuinfektion in eine binäre Regression aufgenommen. Von diesen erwies sich nur die Verabreichung einer Antibiotikaprohylaxe als unabhängig mit der Zielgröße Neuinfektion assoziiert ($p= 0,007$; RK: 2,858). Eine Aufnahme auf die Intensivstation, der MELD- Score, der diastolische Blutdruck bei Aufnahme, die Varizengröße und das Patientenalter waren von keiner statistischen Signifikanz als unabhängige Variablen der Zielgröße Neuinfektion. Dieses Ergebnis liegt evtl. darin begründet, dass überwiegend deutlich kränkere Patienten im Erfassungszeitraum antibiotisch therapiert wurden, die generell für die Entwicklung von Neuinfektionen anfälliger waren. Zudem war die Art der verabreichten Antibiotika (leitliniengerecht mit Cephalosporinen der III. Generation und Gyrasehemmern) evtl. nicht ausreichend wirksam gegen die vorliegenden Erreger, da ihr Wirkspektrum verstärkt auf grampositive Keime ausgelegt ist.

V. DISKUSSION

1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ösophagusvarizen treten im Krankheitsverlauf bei über 90% der Patienten mit einer Leberzirrhose auf. Die akute ÖVB stellt eine schwere und lebensbedrohliche Komplikation dar. Als Goldstandard ihrer Therapie gilt gegenwärtig die Kombination aus Endoskopie und Pharmatherapie (Garcia- Tsao 2007).

Trotz aller Fortschritte der Behandlung in den vergangenen 25 Jahren ist das Outcome insgesamt mit einer Gesamtmortalität von 33- 50%, einer Komplikationsrate mit Reblutung von 60% und einer Neuinfektionsrate von 25- 66%, unbefriedigend. Hinsichtlich der Umsetzung der Therapie, sowie der Prädiktoren für das Outcome in der klinischen Routine gibt es gegenwärtig nur sehr wenig aktuelle Daten (Laine 1991; Carbonell 2004).

Im Jahrzehnt der evidence based medicine lag der primäre Endpunkt dieser Studie auf der Adhärenz der Leitlinien zur ÖVB für Intensiv- und Normalstation und deren Outcome hinsichtlich Mortalität, Reblutung und Neuinfektion. Der zweite Teil der Arbeit betraf die genauere Evaluation der Prädiktoren bzgl. Reblutung und Neuinfektion für das Gesamtkollektiv, um die Schwere der Erkrankung und deren Verlauf besser einschätzen zu können.

Die explorative, retrospektive Datenerhebung erfolgte am Universitätsklinikum rechts der Isar München im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2010 für 82 Episoden einer akuten Ösophagusvarizenblutung. Die umfangreichen Patientendaten wurden in einer Exceltabelle erfasst und anschließend mittels deskriptiver Statistik, sowie univariater Korrelation und binärer Regression analysiert. Insgesamt gab es hinsichtlich der obligaten und optionalen leitliniengerechten Therapie der ÖVB sechs signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven:

Sowohl die initiale (ICU 36%/Normalstation <1%) als auch die periinterventionelle (ICU 60%/Normalstation 2%) Gaben von Terlipressin wurden auf der Intensivstation deutlich häufiger durchgeführt. Eine Erklärung für den vermeintlich negativen Einfluss der Verabreichung von Terlipressin liegt darin, dass zum Erhebungszeitraum 2004-2010 neue Leitlinien herausgegeben wurden und dadurch Terlipressin im klinischen Alltag überwiegend bei schwer beherrschbaren Blutungen nach Versagen anderer

Behandlungsansätze als „Rescue- Medikament“ verabreicht wurde. Somit war die Verabreichung auch vom Ermessen und der Kompetenz des endoskopierenden Arztes abhängig.

Eine Antibiotikaphylaxe erfolgte auf der Intensivstation mit 90% im Vergleich zur Normalstation mit 45% deutlich häufiger bei einem p- Wert von $<0,001$. Zudem erhielten Intensivpatienten häufiger Transfusionen binnen 24 Stunden ($p= 0,004$). Erklärend könnte die höhere Morbidität der Patienten der Intensiveinheit sein, welche zudem häufiger behandlungsbedürftige Infektionen entwickelten. Ferner erfolgte die Zuverlegung von Normalstation bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, sowie bei Hb- wirksamen Blutungen. Zudem war eine Kompressionssondentherapie auf Normalstation nicht längerfristig durchführbar.

Mehr als die Hälfte der Intensivpatienten (55%) wurden mit endoskopischer Ligatur behandelt im Vergleich zu 30% auf der Normalstation. Evtl. wurden akute Blutungen bei Aufnahme auf die Intensivstation zeitnaher mit der Kombination aus Frühdiagnostik und Behandlung therapiert.

Erwähnenswerte, nicht signifikante Unterschiede der Leitlinientherapie waren der Beginn einer Sekundärprophylaxe mit unselektiven Betablockern (ICU 60%/Normalstation 78%). Ursächlich könnte die vermehrte Häufigkeit von Kreislaufinstabilität und erhöhter Blutungsgefährdung bei Intensivpatienten sein.

Intensivpatienten wurden vorzugsweise mit Vasopressoren wie Noradrenalin und Terlipressin behandelt. Positiv zu werten ist die Tatsache, dass eine TIPS Anlage sowohl auf Normal- als auch auf Intensivstation möglich war, also eine Verlegung des Patienten nicht zwingend erforderlich war ($p= 0,583$).

Zusammenfassend konnte der erste Teil dieser Studie belegen, dass die Adhärenz bzgl. der leitliniengerechten Therapie von ÖVB auf Intensivstation, trotz des zu erwartenden signifikant schlechteren Outcomes der ICU Patienten, besser war (Mortalität: ICU 33%/Normalstation 5%; Reblutung: ICU 36%/Normalstation 15%; Neuinfektion: ICU 43%/Normalstation 15%). Bemerkenswert ist weiterhin, dass insgesamt jede Komplikationsrate niedriger oder zumindest im unteren Tertial der Vergleichsdaten aus aktuellen Studien lag. Der Hauptgrund für das ungünstigere Outcome der Intensivpatienten ist offenbar die adäquate Vorselektion/Triage, welche Vergleiche zwischen dem deutlich kränkeren Intensivkollektiv und den Patienten der

Normalstation schwierig machte. Eine Interpretation der univariaten Ergebnisse muss daher vorsichtig erfolgen.

Positiv zu werten ist die nachweislich funktionierende Risikoerfassung bzgl. einer Verlegung von Patienten mit erhöhtem Sterbe-, Reblutungs- und Neuinfektionsrisiko, sowie eine nachweislich bessere leitliniengerechtere Therapie auf der Intensivstation. Zudem ist anzumerken, dass die AASLD Leitlinien zur Therapie von ÖVB im Jahr 2002 erschienen sind (American Association for the Study of Liver Diseases 2013). Dadurch fanden sie vor allem bei Patienten mit höherer Morbidität Anwendung, welche per se häufiger Komplikationen entwickelten, die mit einem schlechteren Outcome assoziiert waren.

Die zweite Fragestellung der vorliegenden Studie war die Charakterisierung von Prädiktoren für Reblutung und Neuinfektion im Gesamtkollektiv. Die Zielgröße Reblutung trat insgesamt in 28% der Fälle auf. Prädiktoren mit einem p-Wert von jeweils $<0,001$ waren ein niedriger diastolischer Blutdruck bei Aufnahme, Neuinfektion, Intensivaufnahme und periinterventionelle Gabe von Terlipressin sowie ein erhöhter MELD-Score ($p=0,001$).

Die drei angegebenen Faktoren wirken zunächst paradox. Jedoch lieferte die Heterogenität des Kollektivs eine Erklärung für diesen Zusammenhang: Einerseits entwickelten die meist schwerer erkrankten Intensivpatienten häufiger Komplikationen, andererseits wurde die Verabreichung von Vasopressoren zum Erhebungszeitraum der Studie eher als „Rescue-Medikation“ bei schwieriger Blutstillung angewendet, die wiederum ein schlechteres Outcome mit sich brachten.

Die Ligatur einer akuten ÖVB ist fast ausschließlich bei guter Sicht während der Untersuchung möglich. Folglich war die fehlende Durchführbarkeit dieser Therapie ein guter Prädiktor für das Auftreten einer erneuten Blutung ($p=0,002$).

Im multivariaten Modell der binären Regression konnten als unabhängige Prädiktoren für die Reblutung die periinterventionelle Verabreichung von Terlipressin ($p=0,006$), der höhere MELD-Score ($p=0,031$) und das Fehlen der endoskopischen Ligatur ($p=0,051$) bestätigt werden. Ein erhöhter MELD-Score bedeutete im Allgemeinen auch ausgeprägte Grunderkrankungen des Patienten, was häufig eine erhöhte Mortalität bedingte. Unsere Studie bestätigte diesen objektiv berechneten Wert ebenfalls als guten

Prädiktor für eine Reblutung. Eine detailliertere Erklärung für den Einfluss von Terlipressin wurde bereits weiter oben gegeben.

Der Zielpunkt Neuinfektion trat in 29% der Fälle auf. Univariat assoziiert waren eine Behandlung auf Intensivstation ($p= 0,005$), ein erhöhter MELD- Score ($p= 0,004$) und die Verabreichung einer Antibiotikaphylaxe ($p<0,001$). Diese Ergebnisse unterstreichten erneut, dass morbidere Patienten ein erhöhtes Risiko hatten, Komplikationen zu entwickeln. In der multivariaten Analyse der Neuinfektion war nur die Gabe einer Antibiotikaphylaxe unabhängig mit dieser Zielgröße verbunden ($p= 0,007$). Das paradoxe Ergebnis erklärte sich möglicherweise durch die leitliniengerechte Gabe von Gyrasehemmern und Cephalosporinen der III. Generation, welche im gegenwärtigen Patientengut evtl. zu wenig Wirkung im grampositiven Erregerspektrum hatten und somit die Entstehung bzw. Verschlechterung einer Infektion nicht adäquat abwenden konnten.

Positiv zu vermerken ist die sinnvolle Triage der untersuchten Patienten und deren Verlegung auf Intensivstation ($p= 0,005$). Die aufgezeigten Ergebnisse betonten nochmals die Brisanz der genaueren Analyse der Adhärenz der Leitlinien zur ÖVB. Für eine noch detailliertere Aussage ist eine Studie mit homogeneren oder größeren Patientengruppen empfehlenswert, um die Ursachenforschung des Outcomes der ÖVB voranzutreiben. Hinsichtlich neuer Prädiktoren kann eine prospektive Arbeit über die bisher wenig untersuchten Zielpunkte Reblutung (z.B. ein nicht transfusionsabhängiger Score als Prädiktor) und Neuinfektion (z.B. das Spektrum der Antibiotikaphylaxe) weitere Fortschritte in der Therapie zur Vermeidung schwerer Verläufe bringen.

Die Mortalität wird häufig als wichtiger Endpunkt von klinischen Studien angesehen. Allerdings ist diese insbesondere bei retrospektiven Arbeiten anfällig für fehlerhafte Zusammenhänge wie Ausschlusskriterien, die bei prospektiven Studien festgelegt werden (z.B. limitierte Therapie, „do not resuscitate“, etc.) und können bei retrograder Betrachtung oft nicht mehr nachvollzogen werden. Im Hinblick darauf und auf die zugrundeliegende Patientenzahl wurde in unserer Studie auf die Regression der Mortalität verzichtet.

2. Adhärenz bezüglich der Leitlinien zur Ösophagusvarizenblutung in der klinischen Routine auf Intensiv- und Normalstation, sowie deren Outcome hinsichtlich der Zielgrößen Mortalität, Reblutung und Neuinfektion

Bei der Therapie der ÖVB gab es in den letzten 30 Jahren viele Neuerungen und Fortschritte, die in einer Vielzahl von Studien genauer eruiert wurden (Nidegger 2003; Castaneda 2001; Fernandez 2006; D'Amico 2003).

Carbonell et al. konnten mit ihrer großen Langzeitanalyse verschiedener Kliniken über den Zeitraum von 20 Jahren, einen deutlichen Rückgang der Mortalität der ÖVB (abhängig vom Child Stadium 0- 32%) aufgrund von Verbesserungen der Behandlung und Kombination von pharmakologischer und endoskopischer Therapie nachweisen. El-Serag und Everhart et al. analysierten jeweils zwei Gruppen von insgesamt 4975 Patienten über je sechs Jahre hinsichtlich Reblutung und Mortalität. Die endoskopische Sklerotherapie konnte als positiver Einfluss bzgl. des Outcomes aufgezeigt werden. Ebenfalls eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Fortschritte der Therapie in den letzten 40 Jahren von 65% auf 40% konnte durch McCormick und O'Keefe et al. festgestellt werden. Diese Arbeitsgruppe analysierte hierzu 28 vergleichbare Studien zum Thema Therapie und Outcome von ÖVB (Carbonell 2004; El-Serag 2000; McCormick 2001). Bei all den Weiterentwicklungen der Therapie, sowie der Vielzahl von publizierten Studien bleiben die Mortalität mit 33- 50%, die Reblutungsrate mit 12- 60% und die Entwicklung von Neuinfektionen mit 25- 60% jedoch weiterhin hoch (Laine 1991; Gatta 1994; Le Moine 1992; Chen 2011; Merli 2003; Chavez- Tapia 2010; Gonzalez 2008).

Tabelle 7 gibt einen Überblick aktueller Studien hinsichtlich der Therapie von ÖVB.

Autor	Anzahl Patienten	Therapie	Mortalität	Reblutung	Infektion	Schlussfolgerung
Nidegger 2003	314	Medik. und endoskop. Therapie	RD 18%	KA	KA	Sofortiger Beginn von medik. und endoskop. Therapie reduziert Mortalität
Chavez 2010	1242	Antibiotika	R 79%	R 53%	R 36%	Sofortiger Beginn von Antibiose reduziert Mortalität, Reblutung, Infektion
Carbonell 2004	295	Medik. und endoskop. Therapie	Abhängig von Child Stad. RD 0%-32%	Abhängig von Child Stad. RD 0%-24%	RD 14%	Sofortiger Beginn von medik. und endoskop. Therapie reduziert Mortalität, Reblutung, Neuinfektion
Bernard 1999	534	Antibiose	RD 91%	KA	RD 68%	Sofortiger Beginn von Antibiose reduziert Infektions- und Mortalitätsrate
Gonzales 2008	1860	Betablocker und endoskop. Therapie	KA	R 68%	KA	Betablocker kombiniert mit endoskop. Therapie reduziert Reblutungsrate mehr als alleinige Therapie
Levacher 1995	76	Vasoaktive Substanz	KA	RD 54%	KA	Vasoaktive Therapie reduziert Reblutungsrate

Tab. 7: Überblick wichtiger Literatur über die Therapie der Ösophagusvarizenblutung; akt.= aktiv, KA= keine Angaben, endoskop.= ensoskopisch, medik.= medikamentös, Stad.= Stadium, R= relatives Risiko, RD= Risikodifferenz

Oben genannte Daten geben Anlass dazu, sich erneut mit diesem Thema auseinanderzusetzen, neue Untersuchungen mit neuen Ansatzpunkten zur Ursachenforschung durchzuführen und gegebenenfalls durch ein strikteres Umsetzen der Leitlinien, den Verlauf sowie das Outcome der Patienten zu verbessern.

Erstmalig wurde in unserer Studie die Adhärenz der gesamten, und nicht nur einzelner, Leitlinienpunkte zur ÖVB in der klinischen Routine auf Intensiv- und Normalstation untersucht. Zusätzlich erfolgte hierzu die Betrachtung des Outcomes hinsichtlich der Zielgrößen Mortalität, Reblutung und Neuinfektion für Intensiv- und Normalstation.

2.1 Initiale und periinterventionelle Gabe von Terlipressin als obligate Leitlinie

In der Therapie der ÖVB dient die initiale und periinterventionelle Verabreichung von Terlipressin als obligate Maßnahme zur Reduktion des Pfortaderdruckes und Minimierung des intrahepatischen Gefäßwiderstandes (Garcia- Tsao 2007). Im vorliegenden Studienkollektiv wurden nur 36- 60% der Intensivpatienten und 1- 3% der Patienten auf Normalstation adäquat initial bzw. periinterventionell mit Terlipressin behandelt. In beiden Fällen war der Unterschied mit $p < 0,001$ signifikant. Allerdings waren sowohl die Sterbewahrscheinlichkeit (ICU 33%/Normalstation 5%) als auch die Reblutungsrate (ICU 36%/Normalstation 15%) niedriger als in anderen Studien (s.o.). Erklärungen, warum die Intensiveinheit trotz besserer Adhärenz ein schlechteres Outcome aufwies, wurde an anderen Stellen dieser Arbeit bereits erläutert. In der Literatur werden zum Teil ein besseres Outcome hinsichtlich Mortalität und Reblutung durch unmittelbare Verabreichung vasoaktiver Medikamente belegt (Levacher 1995; Carbonell 2004; Nidegger 2003). Levacher et al. führten eine prospektive Doppelblindstudie bei 76 Patienten mit 86 Blutungsepisoden durch. Die Patientengruppe mit vasoaktiver Therapie wurde mit einer Placebogruppe ohne entsprechende Behandlung verglichen. Das Outcome wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb von 4 Stunden bis zu 42 Tagen reevaluiert. In der Gruppe mit Terlipressin konnte eine signifikant niedrigere Reblutungsrate (Reduktion um 54%, $p = 0,034$), sowie ein deutlicher Trend zur Minderung der Mortalität ($p = 0,06$), nachgewiesen werden (Levacher 1995). D'Amico et al. belegten, dass Vasopressoren in der Akuttherapie sogar wichtiger sind als endoskopische Blutstillung. In einer Metaanalyse

der Datenbanken Medline und Cochrane Library für den Zeitraum von 1986 bis 2002 wurden 15 Studien, die die Sklerotherapie mit der vasoaktiven Therapie verglichen, erneut analysiert. Hinsichtlich Mortalität, Reblutung, Blutungskontrolle und Bluttransfusion war die Verabreichung von Substanzen wie Terlipressin der endoskopischen Sklerotherapie überlegen. Deshalb sollte so früh wie möglich mit deren Gabe begonnen werden und nicht erst zu Beginn der Komplikation (D'Amico 2003). Gonzales et al. sowie Levacher et al. konnten nachweisen, dass die Kombination von endoskopischer mit vasoaktiver Therapie die Reblutungsrate nochmals um 68%, bei Levacher et al. das Gesamtrisiko um 54% senkte. Langfristig würde dieser Einsatz somit auch zu einer Kostenreduktion führen (Gonzalez 2008; Levacher 1995). Zur Ursache des geringen Einsatzes von Vasopressoren sei darauf verwiesen, dass die Leitlinienempfehlung im Erhebungszeitraum 2004- 2010 neu war und im klinischen Alltag hauptsächlich als „Rescue- Medikament“ bei schwer beherrschbaren Blutungen und Versagen anderer Therapieoptionen eingesetzt wurde. Möglicherweise kam es aufgrund von Unsicherheit bzgl. der Dosierung und des Ausmaßes an Nebenwirkungen zu einem verhaltenen Einsatz. Zudem war die Steuerung durch hämodynamisches Monitoring auf Normalstation limitiert. Die Qualität und Verfügbarkeit der Endoskopie nahmen ebenfalls Einfluss auf das Outcome.

In der vorliegenden Arbeit mit einem Patientenkollektiv, das am Universitätsklinikum rechts der Isar behandelt wurde, war die endoskopische Expertise als sehr hoch anzunehmen. Folglich trägt dies positiv zum vergleichsweise besseren Abschneiden unserer Studie bzgl. Mortalität und Reblutung bei. Dennoch bleibt das Bestreben, diese Endpunkte und die Adhärenz weiter zu optimieren. Wichtig ist daher nicht nur eine frühestmögliche, sondern auch eine spezifische, leitliniengerechte Therapie der Varizenblutung (u.a. mit Vasopressoren), um die Mortalität und Reblutung zu reduzieren. Nidegger et al. zeigten dadurch eine Senkung der Sterblichkeit abhängig vom Child Stadium um bis zu 18%, Carbonell et al. um bis zu 32%, sowie eine Minderung der Reblutungsrate von 47 auf 13% (Nidegger 2003; Carbonell 2004).

2.2 Beginn der Sekundärprophylaxe mittels unselektivem Betablocker als obligate Leitlinie

Zur Reduktion des HVPG wird die Anwendung unselektiver Betablocker als Sekundärprophylaxe obligat empfohlen. In vorliegender Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Adhärenz bei der Betablockertherapie zwischen den beiden Einheiten, jedoch erfolgte mit 60% auf ICU und 78% auf Normalstation insgesamt eine vergleichsweise gute Umsetzung in unserer Arbeit. Der Häufigkeitsunterschied ließ sich evtl. dadurch erklären, dass zur vasoaktiven Therapie auf Intensivstation tendenziell eher Wirkstoffe wie Terlipressin oder Noradrenalin (s.o.) eingesetzt wurden, welche auf Normalstation aufgrund der Nebenwirkungen und Kosten vermindert angewendet wurden. Zudem waren Intensivpatienten häufiger blutungsgefährdet sowie kreislaufinstabil, weshalb folglich seltener mit Betablockern therapiert wurde.

Feut et al. zeigten bei 69 Patienten einer prospektiven Studie über 28 Monate, dass durch Verabreichung von Propanolol nach einer ÖVB die Senkung der Reblutungsrate und des HVPG um ein Drittel bewirkt werden konnten (Feu 1995). Ebenso konnte das Team von D'Amico et al. nachweisen, dass unselektive Betablocker das Risiko für Mortalität und Reblutung reduzierten, äquivalent zu einer endoskopischen Therapie sind und die Kombination beider sogar synergetisch wirkte (D'Amico 1999).

Die Häufigkeit der Umsetzung der Leitlinientherapie im vorliegenden Kollektiv war evtl. mit verantwortlich für die, im Vergleich zu früheren Publikationen (30- 50% Mortalität), deutlich geringere Sterblichkeit mit nur 20% (ICU 33%/Normalstation 5%) (Laine 1991; Chen 2011; Le Moine 1992; Gatta 1994). Trotzdem ist die Sterberate weiterhin hoch. Eine mögliche Ursache könnte die verbesserungswürdige Adhärenz bzgl. Betablockern sein, welche zu einer Senkung der Mortalität um 42- 43% führten (Bosch 2003; D'Amico 1999).

2.3 Beginn der Antibiotikaphylaxe als obligate Leitlinie

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Umsetzung der Antibiotikaphylaxe. Während auf Intensivstation mit 90% eine fast vollständige Anwendung erfolgte, wurden auf Normalstation nur 45% der Patienten leitliniengerecht therapiert ($p < 0,001$). Trotzdem traten auf Intensivstation mit 43% signifikant mehr Neuinfektionen auf als auf Normalstation mit 15% ($p = 0,006$).

Nach gegenwärtiger Literatur ist es entscheidend, dass die Antibiotikaphylaxe vor allem zur Vorbeugung dient und nicht erst zur Therapie wenn bereits Symptome einer Infektion vorliegen (Garcia- Tsao 2007; Bernard 1999; Chavez- Tapia 2010). Unterstützt wird diese Aussage durch die Untersuchungen von Hou et al. Über 25 Monate wurden 59 Patienten mit Antibiotikaphylaxe im Vergleich zu 61 Patienten, die erst bei beginnender Symptomatik einer Infektion eine Antibiose erhielten, analysiert. Mit einem p- Wert von 0,002 traten bei prophylaktischer Gabe signifikant weniger Neuinfektionen auf (2/59) als bei Erkrankten, denen erst bei Anzeichen einer Neuinfektion eine Antibiose verabreicht wurden (16/61). Zudem verringerte sich die Reblutungsrate und Zahl der Bluttransfusionen (Hou 2004). Bernard et al. untersuchten in einer Metaanalyse 270 Patienten mit prophylaktischer Antibiose gegenüber 264 Erkrankten ohne entsprechende Behandlung. Es zeigte sich eine signifikante Senkung der Rate an Neuinfektionen auf 32% ($p < 0,001$), sowie eine verbesserte Überlebensrate von 9,1% ($p = 0,004$). Das Team Chavez et al. betrachtete in einer Metaanalyse die Daten von 1242 Patienten, unterteilt in Gruppen mit Antibiotikaphylaxe vs. ohne Antibiotikaphylaxe bzw. Placeboverabreichung. Durch die Antibiose konnte eine Reduktion des relativen Risikos der Mortalität um 79%, der Reblutung um 53% und der Neuinfektion um 36% gezeigt werden (Chavez- Tapia 2010). Das Risiko für Neuinfektionen in anderen Veröffentlichungen lag zwischen 25% bei Fernandez et al. bis hin zu 66% bei Hou et al. (Bernard 1999; Soriano 1992; Pauwels 1996; Hou 2004; Chavez- Tapia 2010; Fernandez 2006).

Aus heutiger Sicht erscheint die Assoziation, dass eine Antibiotikaphylaxe mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit mit Neuinfektionen verbunden ist, paradox. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass zum Erfassungszeitraum unserer Studie (2004-2010) die neuen AASLD Leitlinien vor allem schwerer erkrankten Patienten vorbehalten war, welche an sich ein höheres Risiko für Komplikationen aufwiesen und somit ein

schlechteres Outcome resultierte. Ferner wurde durch die Gabe von Cephalosporinen der III. Generation und Gyrasehemmern das tatsächlich vorherrschende Keimspektrum ggf. zu wenig erreicht. Eine Umstellung der Wirkstoffklasse an Stelle von strenger Leitlinien-treue wäre evtl. effektiver zur Minimierung der Erreger gewesen. Ein weiterer Grund für die Diskrepanz könnte die Heterogenität des Patientengutes sein, welches auf Intensivstation deutlich kränker war. Zudem werden Patienten mit Zustandsverschlechterung, wie bei einer neuen Infektion, eher auf Intensivstation verlegt, als weiterhin auf Normalstation eine Behandlung zu erhalten. Positiv zu vermerken ist die offensichtlich sinnvoll funktionierende Triage, welche Erkrankte mit höherer Infektionsgefahr identifizierte und eine Intensivbetreuung gewährleistete.

All diese Studienergebnisse sowie die Erkenntnisse unserer Arbeit konnten die Wirksamkeit der Prophylaxe belegen und zeigten gleichzeitig auch die Wichtigkeit der konsequenten Umsetzung der Leitlinien für eine Verbesserung des Outcomes. Vor allem muss auf einen sofortigen Beginn der Prophylaxe geachtet und das Abwarten von Symptomen als Indikation für einen Therapiebeginn verhindert werden. Die Infektionsgefahr ist bereits bei der Klinikeinweisung erhöht. Überdies sollten weitere Auswirkungen einer Antibiotikatherapie auf den Transfusionsbedarf, Reblutung und somit Mortalität zukünftig untersucht werden. Ein weiterer Ansatz ist, die Wahl des Antibiotikums an das vorliegende Patientenspektrum anzupassen.

2.4 Endoskopische Therapie als obligate Leitlinie

Eine hohe Anwendungszahl sowohl in der Intensiveinheit als auch auf Normalstation zeigte sich für die endoskopische Therapie. Auf der ICU wurde jeder Patient mittels Gastroskopie behandelt. Dabei kam es in 55% zur endoskopischen Ligatur, in 31% zur Sklerosierung und in 14% zur Kombinationstherapie. Auf Normalstation wurden 30% mit Ligatur, 17% mit Sklerosierung und 13% mit einer Kombination therapiert, in 40% der Fälle erfolgte hier keine endoskopische Therapie. Allein bei der Therapie mittels Ligatur zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Patientenkollektiven ($p=0,045$). Die gute Umsetzung dieser obligaten Empfehlung der Leitlinien könnte eine weitere Erklärung für das im Vergleich zu anderen Studien relativ gute Outcome hinsichtlich Mortalität (ICU 33%/Normalstation 5%), Reblutung (ICU 36%/Normalstation 15%) und Neuinfektion (ICU 43%/Normalstation 15%) sein. Die

Wirkung bzgl. Mortalität und Reblutung wurde in mehreren Studien deutlich belegt (Garcia- Tsao 2007; Nidegger 2003; El- Serag 2000; Fleig 1996; Bacon 2009). Gonzales et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse 23 Studien mit 1860 Patienten hinsichtlich der Kombination von endoskopischer und pharmakologischer Therapie. Das relative Risiko der Reblutung konnte durch die zeitgleiche Anwendung von unselektiven Betablockern um 68% vermindert werden (Gonzalez 2008). Überdies zeigten Carbonell et al. in der retrospektiven Analyse von 295 Patienten, dass sich das Sterberisiko und die Reblutung im Zeitraum von 1980 bis 2000 durch die frühe Kombinationstherapie aus Endoskopie, Vasopressoren und Antibiotikaprophylaxe um das Dreifache reduziert hat ($p= 0,05$). Zudem fiel die Rate an Neuinfektionen von 38% auf 14% (Carbonell 2004). Ein Grund für diese 100%ige Adhärenz auf ICU könnte die Kombination aus sicherer Diagnostik und unmittelbar effektiver Therapie sein. Zudem sind die Qualität und Verfügbarkeit der endoskopischen Expertise auf der ICU hoch. Darin kann auch eine Ursache für die geringere Anwendung auf Normalstation gesehen werden. Im Vergleich wurde am häufigsten mittels Ligatur behandelt. Diese bietet, bei ausreichender Sicht und genügender Erfahrung des Untersuchers, eine Primär- und gleichzeitig Sekundärprophylaxe zusätzlich zu einer effektiven Akuttherapie. Eine Sklerosierung wurde deutlich weniger angewendet, da diese eher bei schlechter Sicht zum Einsatz kommt und nicht als gleichzeitige Prophylaxe dienen kann. Die Kombination beider Therapieformen dient ebenfalls zur zusätzlichen Absicherung wenn eine Ligatur nicht ausreichend erscheint (Carbonell 2004; Laine 1991).

Somit spiegelte die vorliegende Verteilung der drei Varianten endoskopischer Therapien die in der Literatur beschriebene Vorgehensweise wider. Im Hinblick auf die Umsetzung der kompletten Leitlinienempfehlungen sollte jedoch nochmals betont werden, dass die alleinige endoskopische Therapie ein schlechteres Outcome gerade in Bezug auf Mortalität, Reblutung und Neuinfektion aufwies. Zukünftiges Ziel sollte es auch sein, allen Erkrankten eine qualitativ ausreichende endoskopische Versorgung zu sichern.

2.5 Transfusion binnen 24 Stunden als optionale Leitlinie

Die optionale Empfehlung zur adäquaten Transfusion innerhalb von 24 Stunden wurde auf ICU in 71%, auf Normalstation nur in 40% der Fälle angewendet ($p= 0,004$). Der Einsatz von Transfusionen wird in den Leitlinien aufgrund der wichtigen

hämodynamischen Stabilisierung zur Verhinderung des Anstiegs der portalen Hypertension empfohlen, um somit das Risiko einer Reblutung sowie die Mortalität zu mindern (Castaneda 2001; Kravetz 1986). In einer experimentellen Studie an Ratten mit Leberzirrhose konnte Castaneda et al. aufzeigen, dass ein teilweiser Ersatz des Blutverlustes nach einer ÖVB einen positiven Einfluss auf Reblutung und Mortalität hat, die Transfusion zum Ausgleich des kompletten Blutverlustes das Outcome hingegen verschlechtert (Castaneda 2001; Garcia- Tsao 2001). Andere Publikationen geben sogar Reblutungsraten von bis zu 60% an (D'Amico 1999; Groszmann 1990).

Der signifikante Unterschied bei der Transfusionstherapie zwischen Intensiv- und Normalstation, kann mit dem offensichtlich rechtzeitig erkannten, größeren Schweregrad der Erkrankung bei ICU- Patienten erklärt werden. Zudem kam es in Folge der Risikoerfassung bei Hb- wirksamen Blutungen vermehrt zur Aufnahme auf die Intensivstation. Allerdings bleibt es fraglich, ob Patienten zum Teil erst aufgrund einer nicht rechtzeitigen Transfusion und daraus resultierender hämodynamischer Instabilität auf Normalstation intensivpflichtig wurden, bzw. ob sich deren Outcome erst durch die verspätete Therapie verschlechterte. Letztlich bleibt es wichtig, das Augenmerk zusätzlich auf eine adäquate und nicht vollständige Bluttransfusion zu richten, um Mortalität und Reblutung zu senken. Effekte auf Neuinfektionen sind bisher nicht beschrieben.

2.6 Anlage der Kompressionssonde als optionale Leitlinie

In 19% der Fälle auf ICU und in <1% der Fälle auf Normalstation wurde eine Kompressionssonde angelegt ($p= 0,004$). Die effektive Blutstillung durch die Kompressionssonde konnte in vergangenen Arbeiten belegt werden. Sie dient weiterhin zur Behandlung von absoluten Notfällen mit starker, aktiver Blutung, obwohl die Anwendung mit ca. 20% Mortalität verbunden ist (Garcia- Tsao 2007; Avgerinos 1994). Nach der AASLD gilt sie als optionale Therapie bei unkontrollierbarer Blutung (Garcia- Tsao 2007).

Möglicher Grund für diese Differenz zwischen den beiden Kollektiven ist, dass die Blutungen der Intensivpatienten von Grund auf schwerwiegender waren und somit eine drastischere Therapie erforderten. So traten auch alle 8 Episoden ($n= 8/82$) unstillbarer Blutungen bei Intensivpatienten auf, bzw. schloss sich im Falle von anhaltenden

Blutungen die Intensiveinweisung an. Insgesamt ist dieser Punkt der Leitlinien wenig untersucht. Die Ergebnisse unserer Studie erklärten die Verteilung der Häufigkeit und zeigten bei 19% Anwendungen die deutliche Notwendigkeit der Verfügbarkeit für den Fall einer gewissen Blutungssituation. Deshalb wäre eine konkretere Betrachtung der Nebenwirkungen dieser Methode und deren Minimierung in zukünftigen Studien sinnvoll. Aufgrund der Heterogenität der Patientenkollektive ist die Abschätzung des tatsächlichen Einflusses der Sondenanlage auf die Mortalität schwierig. Auch dieser Aspekt könnte in einer prospektiven Studie genauer eruiert werden.

2.7 TIPS Anlage als optionale Leitlinie

Eine wirkungsvolle Anwendung bei pharmakologischen und endoskopischen Therapieversagern ist die TIPS Anlage (Garcia- Tsao 2007), welche in den beiden Untergruppen des vorliegenden Patientengutes bei 5% der Patienten auf ICU und 3% der Patienten auf Normalstation angewendet wurde. Diese Haltung der Ärzte am Klinikum rechts der Isar wird durch eindringliche Studienergebnisse von Monescillo et al. bestärkt: Der positive Einfluss einer TIPS Anlage ist vor allem bei Hochrisikopatienten mit einem HVPg >20mmHg nachgewiesen, die über einen längeren Zeitraum vor der akuten Blutung bereits unter ärztlicher Betreuung standen (Monescillo et al. 2004). Aktuell konnten Saugel et al. neben einer therapierefraktären Aszites und einem hepatorenalem Syndrom, eine Niereninsuffizienz sowie verminderte kardiale Vorlast und Pumpfunktion als neue Indikationen aufzeigen (Saugel et al. 2012). Die relativ geringe Anwendungshäufigkeit lässt sich darauf zurückführen, dass diese Therapie im klinischen Alltag eher als Ultima ratio eingesetzt wird. Positiv kann das ungefähr gleichwertige Ergebnis der beiden Einheiten gewertet werden, da die TIPS Anlage keine Verlegung auf ICU erforderte, allerdings TIPS Anlagen von Normalstation eher „elektiv“ waren.

Zusammenfassend unterstreichten die Ergebnisse unserer Studie die Dringlichkeit zur genaueren Analyse der Adhärenz der Leitlinien im klinischen Alltag. So hat der Fortschritt in der Therapie bereits zu einer Minderung von Mortalität, Reblutung und Neuinfektion in unserem Patientenkollektiv geführt. Zielsetzung bleibt jedoch, diese Entwicklung weiter voran zu treiben. Es ist durchaus möglich, dass ein strikteres Anwenden der Empfehlungen ein noch besseres Outcome der ÖVB hervorrufen könnte.

Mit dieser Studie konnte aufgezeigt werden, dass der neue Ansatzpunkt der Ursachenforschung an der Adhärenz der kompletten Leitlinientherapie zu setzen ist. Für eine effektivere und deutlichere Aussage wird eine prospektive Studie mit größerer Patientenzahl empfohlen.

3. Charakterisierung von Prädiktoren für das Outcome der Ösophagusvarizenblutung des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Zielgrößen Reblutung und Neuinfektion

Im zweiten Teil dieser retrospektiven Arbeit wurde für das gesamte Patientengut (82 Blutungsepisoden) gleichzeitig auf die Prädiktoren der Reblutung und der Neuinfektion eingegangen. Anlass hierfür war die aktuelle Studienlage hinsichtlich Einflussfaktoren für diese Endpunkte, welche bisher kaum bzw. gar nicht wissenschaftlich analysiert wurden.

3.1 Prädiktoren der Reblutung

Zwei Drittel der Patienten mit ÖVB erleiden innerhalb der ersten zwei Jahre eine erneute Blutung (Merli 2003; Garcia- Tsao 2007). Trotz der Innovationen in der Therapie findet sich auch die Komplikation der Rezidivblutung zwischen 12,3% und 60% (Chen 2001; Hou 2004; Chavez- Tapia 2010; Gonzalez 2008; Bernard 1999; Majid 2009). Das Outcome der ÖVB ist unter anderem maßgeblich abhängig von Entstehung und Therapie etwaiger Komplikationen (Laine 1991; Carbonell 2004). Demnach waren Prädiktoren der Reblutung zum Zeitpunkt der Erhebung unserer Studie in der Literatur bislang nur unbefriedigend untersucht worden.

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv am Klinikum rechts der Isar traten in 28% der 82 Blutungsepisoden eine Rezidivblutung der Varizen auf, im Vergleich zur aktuellen Studienlage also relativ selten. Es war ein wesentliches Ziel dieser Arbeit, frühe Prädiktoren zu identifizieren und somit die Anzahl an Reblutungen weiter zu verringern.

Als Prognosefaktoren konnten ein ansteigender MELD- Score ($p= 0,031$), eine periinterventionelle Gabe von Terlipressin ($p= 0,006$) und ein Fehlen endoskopischer Ligaturen ($p= 0,051$) aufgezeigt werden.

Der MELD- Score wurde im Jahr 2000 zur Einschätzung der 3- Monatsmortalität für die Listung zur Lebertransplantation eingeführt. Im Unterschied zum Child- Pugh- Score entfällt jede subjektive Bewertung, da der MELD- Score eine prospektiv mathematische Evaluation darstellt. Bereits univariat konnte er in unserem Patientenkollektiv als signifikanter Einflussfaktor identifiziert werden. Das Resultat der multiplen Analyse am Klinikum rechts der Isar konnte den MELD- Score als Prognosefaktor bestätigen. Mit hoher statistischer Signifikanz hatten Patienten mit Reblutung mit 22,4 einen deutlich höheren MELD- Score als Erkrankte ohne Reblutung mit 14,06 ($p= 0,001$). Mehrere Studien belegen, dass die Prognose der Patienten mit Leberzirrhose und der MELD- Score miteinander korrelieren. Je höher der Score, desto höher die Reblutungsrate und Mortalität (Muller 2008; Altamirano 2009; Bambha 2008; Chen 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam das Team von Bambha et al. Unter 256 Patienten erlitten 37 (15%) eine Reblutung, als deren signifikanter Prädiktor ein MELD- Score unter oder gleich 18 war ($p= 0,010$) (Bambha 2008).

Folglich bestärkten unsere Resultate oben aufgeführte Ergebnisse. Vor allem in der klinischen Routine sollte mit der Erhebung dieses Score bei Patienten mit ÖVB verstärkt auf das Risiko einer Reblutung geachtet werden. An dieser Stelle muss dennoch auf eine Schwachstelle des Scores hingewiesen werden. So besteht bei seiner Erhebung eine gewisse Abhängigkeit bzgl. der Flüssigkeitsbilanzierung und Transfusionstherapie der Patienten (siehe Material und Methoden). Sowohl der INR also auch das Serumkreatinin in mg/dl können evtl. durch eben genannte Behandlungen einer Bias unterliegen, folglich auch die prognostische Aussagekraft des MELD- Score für die Reblutung. Für zukünftige Studien könnte die Identifizierung oder Erstellung eines Scores, der von dieser Therapieform unabhängig ist, interessant sein.

Des Weiteren fanden sich in vorliegender Arbeit univariat und in anschließender Regression Hinweise, dass das Fehlen der Therapie mittels endoskopischer Ligatur ein ungünstiger Prognosefaktor für das Outcome war ($p= 0,051$). Jedoch musste bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass eine Ligatur nur bei ausreichenden Sichtverhältnissen, die meist mit einer kontrollierbaren Blutung einhergingen, anwendbar war. Solche Blutungen hatten per se ein geringeres Risiko erneut zu bluten als jene, die mittels Sklerotherapie oder endoskopischer Kombination behandelt wurden. Diese konnten weder in univariater noch in binärer Regression als signifikante Prädiktoren bestehen. Die Untersucher unserer Patienten besaßen zudem eine hohe

endoskopische Expertise, welche zu einer erfolgreichen Minderung der Reblutung durch eine Therapie mittels Banding beitrug. Diese neue Erkenntnis betonte nochmals die Gewichtung der Endoskopie, auch in Hinblick auf die immer stärker an Einfluss gewinnende pharmakologische Therapie. Wie bereits weiter oben bei der Betrachtung der Adhärenz der gesamten Leitlinien beschrieben, ist der Synergismus der unterschiedlichen Ansatzpunkte der Therapie entscheidend. Neue Behandlungen können nicht zwangsläufig eine andere ersetzen, vielmehr sollten sie sich ergänzen (Carbonell 2004; Gonzalez 2008; Levacher 1995).

Als dritter in univariater Korrelation und in binärer Regression als signifikant bestätigter, ungünstiger Prognosefaktor erwies sich die periinterventionelle Verabreichung von Terlipressin. Studien belegen, dass sowohl in der akuten, als auch in der längerfristigen Therapie eine effektive Senkung des Pfortaderdruckes bei annähernder Freiheit von Nebenwirkungen erreicht werden kann (Garcia- Tsao 2001; Bacon 2009; Garcia- Tsao 2007; Carbonell 2004).

Demnach erscheint unsere Assoziation zunächst paradox. Sie könnte jedoch darauf zurückgeführt werden, dass die Gabe von Vasopressoren zum Betrachtungszeitraum (2004- 2010) eher als „Rescue- Medikation“ bei vorzugsweise kreislaufinstabileren und blutungsgefährdeteren Patienten angewendet wurde. Es ist davon auszugehen, dass diese wiederum mit einer höheren Reblutungsrate assoziiert waren. Ferner war im Vergleich die initiale Behandlung mit Terlipressin bereits bei univariater Analyse nicht signifikant mit einer erhöhten Reblutungsrate assoziiert. Diese Tatsache unterstützte oben aufgeführte Erklärung der unerwarteten Assoziation. Deshalb sollte die periinterventionelle Gabe von Terlipressin als Prädiktor trotz Signifikanz kritisch gesehen werden.

Neben den oben diskutierten Hauptergebnissen bzgl. der Prognose der Reblutung soll im Folgenden auf interessante, nicht signifikante, bzw. unerwartete Resultate eingegangen werden. Das Vorliegen einer aktiven Blutung bei initialer Endoskopie zeigte sich univariat als signifikant prädiktiv für eine Reblutung, konnte jedoch in der binären Analyse nicht bestehen. Majid et al. untersuchten in einer vierjährigen Studie 382 Patienten bzgl. Faktoren, die die Reblutungsrate der ÖVB determinierten. Mittels multivariater Regressionsanalysen konnte das Team bei einer Reblutungsrate von 12,3% die Begleiterkrankung Diabetes mellitus, ein Serumbilirubin >3mg/dl und das Vorliegen einer aktiven Blutung bei initialer Gastroskopie als signifikante Prädiktoren

nachweisen (Majid 2009). Vielleicht erklärt sich unser Resultat anhand der geringeren Fallzahl (n= 82) sowie der Tatsache, dass unsere Studie sich nicht auf einer langfristigen Betrachtung des einzelnen Patientenverlaufs basierte. Des Weiteren konnte eine Behandlung auf ICU in der Regression trotz univariater Signifikanz nicht als unabhängiger Prädiktor für eine Reblutung bestätigt werden. Bisher fehlen in der Literatur bzgl. dieser Einflussgröße vergleichbare Aussagen. Ein möglicher Grund für unsere Beobachtung könnte die insgesamt bessere Adhärenz der ICU im Vergleich zur Normalstation sein (s.o.), welche eine Assoziation der Intensivpatienten mit einer erhöhten Rate von Reblutungen trotz höherer Morbidität verhinderte. Obwohl sich ein niedriger diastolischer Blutdruck bei Aufnahme univariat als Einflussfaktor für eine Reblutung erwies ($p < 0,001$), zeigte er sich in anschließender Variablenselektion nicht als unabhängig assoziiert. Erklärend hierfür könnte die zu geringe Studienfallzahl sein. Diese Tendenz sollte jedoch in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

In der vorgelegten Arbeit sollten neue Prädiktoren identifiziert werden. Daher wurde auf eine erneute Untersuchung des bereits ausführlich analysierten Einflusses einer Antibiotikaphylaxe verzichtet. So zeigten bereits Pohl et al. in einer retrospektiven Studie bei 221 Patienten eine signifikante Verminderung der Reblutungsrate von 32,6 auf 17,5% ($p < 0,001$) durch frühzeitige Antibiose (Pohl 2004). Ebenso wurde dadurch im Kollektiv der 1241 Patienten von Chavez et al. die Reduktion des relativen Risikos um 53%, bei Hou et al. mit einem p- Wert von 0,002 die Senkung der erneuten Blutungen durch eine Antibiotikaphylaxe erreicht (Chavez- Tapia 2010; Hou 2004).

Die Analyse früherer Arbeiten verdeutlicht nochmals die Bedeutung der Ergebnisse der vorliegenden Studie. So konnten zusammenfassend als unabhängige Prädiktoren für eine Reblutung ein ansteigender MELD- Score bestätigt, und erstmalig das Fehlen endoskopischer Ligaturen aufgezeigt werden. Diese Erkenntnisse sollten diesbezüglich Ansatz für weitere Studien darstellen. Zudem stellte die Reblutung selbst einen der wichtigsten Prädiktoren der Mortalität dar, ein Endpunkt der hier aus oben genannten Gründen nicht weiter analysiert wurde. Die Identifikation der Prognosefaktoren einer Rezidivblutung waren folglich auch eng mit dem Verlauf der Mortalität verbunden (Hou 2004; Bernard 1999) und somit entscheidend für den Verlauf der Erkrankung.

Im Folgenden fasst Tabelle 8 die wichtigsten Erkenntnisse in der Literatur bzgl. Prädiktoren für eine Reblutung der ÖVB zusammen.

Autor	Anzahl Patienten	Prädiktor	p- Wert	Reblutung
Clason 1986	326	>60 Jahre, Hb<8g/dl, Nachweis endoskopischer Blutungsstigmata	0,020	50%
Chen 2011	128	MELD- Score	0,001	15,6%
Majid 2009	382	Diab. mell., akt. Blutung bei initialer Gastroskopie, Billirubin >3mg/dl	0,003	13%
Storey 1980	292	Endoskopisch sichtbare Gefäße	0,010	56%
Feu 1995	69	Reduktion HVPG >20%	0,001	4- 60%
Chavez 2010	1241	Antibiotikaprophylaxe	0,035	43%
Hou 2004	172	Antibiotikaprophylaxe	0,002	21%

Tab. 8: Überblick wichtiger Literatur der Prädiktoren für die Reblutung von Ösophagusvarizenblutung; akt.= aktiv, Diab. mell.= Diabetes mellitus, Hb= Hämoglobin, HVPG= Hepatic Venous Pressure Gradient, KA= keine Angaben, MELD= Model of End Stage Liver Disease

3.2 Prädiktoren der Neuinfektion

Weitere, mit besonderem Interesse untersuchte Prädiktoren, waren jene für den Endpunkt Neuinfektion. Die Infektion ist eines der Hauptprobleme der Patienten mit ÖVB. Zunächst ist ihre Frequenz selten so niedrig wie bei Carbonell et al. mit 14%, sondern bewegt sich meist in Bereichen ab 28% bis hin zu 66% bei Hou et al. (Bernard 1999; Soriano 1992; Pauwels 1996; Hou 2004; Chavez- Tapia 2010; Fernandez 2006; Carbonell 2004). Weiterhin ist sie mit einer erhöhten Rate von Reblutung (Hou 2004; Pohl 2004), Mortalität (Bernard 1999; Vivas 2001; Soares- Weiser 2002; Blaise et al. 1994) und unkontrollierbarer Blutung assoziiert (Vivas 2001). Somit war es interessant, mögliche Indikatoren für die Entwicklung von Infektionen zu finden. Bisläng wurden wenig zuverlässige Prädiktoren in der Literatur beschrieben.

Zur Prophylaxe empfehlen die AASLD Leitlinien Cephalosporine der III. Generation sowie Gyrasehemmer. Als Prädiktor nach univariater und multipler Analyse zeigte sich allein der Einsatz einer Antibiotikaphylaxe signifikant mit der Rate an Neuinfektionen assoziiert ($p < 0,001$). Die Rate der durchgeführten Antibiotikaphylaxe war mit 68% akzeptabel, jedoch noch ausbaufähig. Wahrscheinlich war dieser Prozentsatz auch der Hauptgrund für die insgesamt relativ niedrige Neuinfektionsrate von 29%.

In der Literatur ist die frühzeitige und konsequente Antibiotikaphylaxe nach wie vor das wirksamste Mittel gegen Infektionen bei Patienten mit ÖVB. Entscheidend ist deren Verabreichung vor dem Auftreten erster Symptome einer Entzündung, da dies nachweislich auch die Reblutungsrate und Mortalität signifikant reduziert (Fernandez 2006; Chavez- Tapia 2010; Pohl 2004; Soares- Weiser 2002; Vivas 2001; Bernard 1999).

Folglich erscheint unser Ergebnis zunächst paradox. Zur Findung der Ursache für diesen Zusammenhang bedarf es einer genaueren Betrachtung des vorliegenden Gesamtkollektivs und seiner heterogenen Zusammensetzung an Patienten von Intensiv- und Normalstation. Zuerst kann festgehalten werden, dass die Triage von Patienten, die eine intensivere Behandlung aufgrund einer Neuinfektion bedurften, gut funktioniert hat. So hatten 43% der Intensivpatienten eine Neuinfektion, hingegen nur 15% der Patienten auf Normalstation. Auf ICU erfolgte in 90% die leitliniengerechte Therapie mit Cephalosporinen der III. Generation und Gyrasehemmern, auf Normalstation jedoch nur in 45% der Fälle. Es ist offensichtlich, dass das Kollektiv der ICU kränker war. Hiermit

könnte sich erklären lassen, dass auf Intensivstation trotz häufigerer Antibiose, signifikant mehr Neuinfektionen auftraten ($p= 0,006$). Schwerer erkrankte Patienten hatten an sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, Komplikationen zu entwickeln und somit ein schlechteres Outcome. Aufgrund dieser Zusammenhänge sollte die Antibiotikaprophylaxe als Prognosefaktor für Infektionen kritisch und differenziert gesehen werden.

Aus der aktuellen Literatur können hier exemplarisch folgende Arbeiten zum Beleg der Effektivität einer Antibiose dargestellt werden: Das Team Soriano untersuchte in einer prospektiven Studie die Wirkung von Antibiotika bei 119 Erkrankten mit ÖVB. 60 Patienten erhielten Norfloxacin im Gegensatz zu 59 Patienten, welche nicht mit dem empfohlenen Antibiotikum therapiert wurden. Das Kollektiv mit Antibiose zeigte eine signifikant niedrigere Infektionsrate mit 10,2% im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 37,2% ($p= 0,001$), sowie eine geringere Mortalität (6,6% versus 11,8%). Auch Pauwels et al. bewiesen bei ihren 119 Patienten die prophylaktische Gabe von Antibiotika als sehr effektive Prävention von Infektionen (Pauwels 1996). Zudem konnte in einer großen randomisierten Studie für den Betrachtungszeitraum von 1980 bis 2001 ein besseres Outcome durch den Einsatz von Antibiotika bei ÖVB für Neuinfektionen und somit Reblutungen und Mortalität bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit der Medikamente gezeigt werden (Soares- Weiser 2002). Jedoch bleibt die Frage, ob die Wahl des Antibiotikums auch einen Einfluss auf unsere vorliegende Assoziation hatte. Möglicherweise wurden die vorliegenden Erreger dadurch zwar leitliniengerecht, aber nicht adäquat behandelt, bzw. war die Wirksamkeit im grampositiven Bereich ggf. zu gering.

Unterstützt wird diese Vermutung durch eine prospektive Studie des Teams von Fernandez et al. 1369 Patienten wurden über vier Jahre in zwei Gruppen unterteilt, eine erhielt Norfloxacin oral, die andere Ceftriaxon intravenös zur Prophylaxe. Es zeigten sich die Wahl des Antibiotikums, der Transfusionsbedarf und die unkontrollierbare Blutung als unabhängige Prädiktoren (Fernandez 2006). Patienten, die mit Ceftriaxon intravenös behandelt wurden, entwickelten seltener Neuinfektionen. Die Leitlinien sollten hinsichtlich dieses Antibiotikatyps genauer hinterfragt werden. Zudem ist es wichtig, dass aktuelle Keimspektren jeweils in die Wahl des Antibiotikums mit einbezogen werden.

Ein weiterer Einflussfaktor unserer zunächst paradoxen Assoziation könnte auch ein verzögerter Beginn der antibiotischen Therapie sein. Hinsichtlich ökonomischer Gesichtspunkte sei an dieser Stelle nochmals darauf verwiesen, dass die zum Anfang der Studie noch neuen AASLD Leitlinien bzgl. pharmakologischer Therapie mit Antibiotika möglicherweise, auch zur Minderung von Kosten, erst bei Anzeichen von Symptomen verabreicht wurden anstatt konsequent bei Diagnosestellung. Langfristig gesehen zeigte sich jedoch ein Kostenersparnis bei früher adäquater Therapie. So waren bei Soriano et al. in der Patientengruppe, der eine antibiotische Therapie bei Therapiebeginn verabreicht worden war, die Gesamtkosten insgesamt um 62% geringer (Soriano 1992).

Um bisher nicht untersuchte Prädiktoren der Neuinfektion zu identifizieren, bezogen wir u.a. den MELD- Score und eine Intensivpflichtigkeit in unsere univariate Berechnungen ein. Beide zeigten sich zunächst als signifikant, verpassten in der multivariaten Analyse aber knapp das Signifikanzniveau. Diese bisher völlig unbekannte Tendenz sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Der MELD- Score berechnet das Mortalitätsrisiko bei Lebererkrankungen und zeigte sich in unserer Studie als Prädiktor für eine Reblutung (s.o.). Folglich war es naheliegend, dass er auch mit einer erhöhten Rate an Infektionen assoziiert war. Auf ICU traten insgesamt mehr Neuinfektion auf (43% ICU/15% Normalstation), weshalb auch hier die Vermutung angestellt wurde, dass es sich um keine zufällige Häufigkeit handelte. In einem Kollektiv mit größerer Fallzahl und einem längeren Zeitraum für die Nachbetrachtung der Patienten sollten deshalb diese möglichen Prognosefaktoren genauer analysiert werden.

Ein niedriger diastolischer Blutdruck, das Alter und die Varizengröße zeigten keine statistische Signifikanz.

Aktuelle Studien belegten eine Reblutung als Prognosefaktor der Neuinfektion, weshalb diese in unserer Arbeit nicht erneut untersucht wurde. Trotzdem sollen diese für die Vollständigkeit und aufgrund ihrer Wichtigkeit nachstehend dargelegt werden. Eine retrospektive, dreijährige Studie unterteilte das Kollektiv in eine Reblutungsgruppe (n= 14) und Patienten ohne erneutes Blutungsereignis (n= 83). Beide waren zu Beginn frei von Symptomen einer Infektion. In der Reblutungsgruppe traten signifikant mehr Neuinfektionen ($p= 0,043$) somit die Notwendigkeit einer endoskopischen Therapie auf ($p= 0,042$) (Lee et al. 2009). Folglich stellte eine erneute Blutung der Patienten einen Prädiktor für die Entwicklung einer Infektion dar. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam

eine andere Studie dieser Gruppe. Für 36 Monate wurden 97 Patienten retrospektiv wiederum in zwei Gruppen unterteilt und miteinander verglichen. Das Kollektiv der Verstorbenen zeigte signifikant mehr Neuinfektionen und Reblutungen (60% versus 21%, 70% versus 8%). Somit wurde auch hier die Reblutung als Risikofaktor für Infektionen nachgewiesen (Lee et al. 2010). Tabelle 9 gibt nochmals einen Überblick zur Datenlage bzgl. Prädiktoren für die Neuinfektion.

Autor	Anzahl Pat.	Prädiktor	p- Wert	Infektion
Fernandez 2006	1369	Art des Antibiotikums, Transfusionsmenge, unkontrollierbare Blutung	0,030	33- 11%
Lee 2010	97	Reblutung	0,042	60- 21%
Lee 2009	97	Reblutung	0,043	14%
Soriano 1992	60	Antibiotiakprophylaxe	0,001	37,2- 10,2%
Pauwels 1996	119	Antibiotikaprophylaxe	0,001	52,9- 18,2%
Soares 2002	864	Antibiotikaprophylaxe	0,038	R 51- 40%

Tab. 9: Überblick wichtiger Literatur der Prädiktoren für die Neuinfektion von Ösophagusvarizenblutung; Pat.= Patient, R= relatives Risiko

Zusammenfassend zeigte sich paradoxerweise eine Assoziation einer Antibiotikaprophylaxe mit dem erhöhten Risiko für Neuinfektionen. Dies sollte jedoch aufgrund der oben diskutierten Zusammenhängen kritisch betrachtet werden. Die Resultate bzgl. des MELD- Scores sowie bzgl. einer Intensivaufnahme können ein Ansatz für weitere Untersuchungen zur Identifikation neuer Prädiktoren sein. Die aufgezeigten Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer sachgerechten Interpretation statistischer Analysen zur Therapieadhärenz der ÖVB. Nur eine große multizentrische Studie mit höheren Fallzahlen kann für die Vielzahl von Einflussfaktoren und Confoundern ausreichend sicher korrigieren und ggf. zu der Entwicklung neuer Scores für Prädiktion, Therapie- Optimierung und letztlich auch Organ- Allokation beitragen.

4. Einschränkungen dieser Studie

Die Gesamtzahl von 82 Blutungsepisoden war relativ gering, was die statistische Aussagekraft für die Gesamtpopulation einschränkte.

Die Adhärenz der Therapie der Ösophagusvarizen im Vergleich der beiden Untereinheiten Intensiv- und Normalstation wurde durch den Bias aufgrund der Heterogenität der Patientenkollektive erschwert.

Die retrospektiv erhobenen Daten bezogen sich auf den Zeitraum von 2004 bis 2010. Die in dieser Zeit erfolgten Änderungen der Datendokumentation (Wechsel der befundenden Pathologen, subjektive Beurteilung durch den endoskopierenden Arzt, Dokumentation in den Akten, pathologische Berichte, Digitalisierung der Akten) flossen als mögliche Fehlerquellen in die Datenauswertung ein. Zudem waren die 2002 eingeführten AASLD Leitlinien zum Erhebungszeitraum sehr neu und wurden zunächst vor allem bei schwer Erkrankten angewendet.

5. Ausblick für zukünftige Arbeiten

Die aufgezeigten Ergebnisse betonen nochmals die Wichtigkeit der genaueren Analyse der Therapieadhärenz der ÖVB. Für eine effektivere und deutlichere Aussage wird eine Studie mit einem größeren Patientenkollektiv empfohlen. Hinsichtlich neuer Prädiktoren kann eine prospektive Arbeit mit Analysen auch in Bezug auf bisher wenig untersuchte Zielpunkte wie Reblutung und Neuinfektion weitere Erkenntnisse zur Therapie und Verhinderung schwerer Verläufe bringen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ösophagusvarizen treten im Krankheitsverlauf bei über 90% der Patienten mit Leberzirrhose auf. Die akute Ösophagusvarizenblutung (= ÖVB) stellt eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Als Goldstandard ihrer Therapie gilt gegenwärtig die Kombination aus Endoskopie und Pharmatherapie. Trotz vielversprechender Daten unter Studienbedingungen sind die Gesamtmortalität von 33- 50% sowie die Inzidenz einer Rezidivblutung von 60% und jene von Neuinfektionen von 25- 66% weiter unbefriedigend. Für die Umsetzung der Therapie und Prädiktoren in der klinischen Routine gibt es gegenwärtig nur sehr wenig Daten (Laine 1991). Daher evaluierte vorliegende Studie die Adhärenz bzgl. der Leitlinien zur ÖVB und ihren Komplikationen auf Intensiv- und Normalstation. Ferner wurden Prädiktoren hinsichtlich Reblutung und Neuinfektion untersucht. Die explorative retrospektive Datenerhebung erfasste in sieben Jahren (2004- 2010) 82 ÖVB- Episoden.

Hinsichtlich der Leitlinien Adhärenz gab es mehrfach signifikante Unterschiede zwischen Intensiv- und Normalstation: Sowohl eine initiale (ICU 36%/Normalstation <1%) als auch eine periinterventionelle (ICU 60%/Normalstation 2%) Gabe von Terlipressin wurde auf Intensivstation häufiger durchgeführt. Ursache für diesen Unterschied war evtl. die Tatsache, dass zum Erhebungszeitraum 2004- 2010 neue Leitlinien eingeführt wurden, und Terlipressin im klinischen Alltag überwiegend bei schwer beherrschbaren Blutungen bei morbideren Patienten und nach Versagen anderer Behandlungen als „Rescue- Medikament“ verabreicht wurde. Die Verabreichung einer Antibiotikaphylaxe wurde auf der Intensivstation mit 90% im Vergleich zu 45% auf der Normalstation ($p < 0,001$) deutlich häufiger angewendet. Zudem erhielten Intensivpatienten häufiger Transfusionen binnen 24 Stunden ($p = 0,004$), was mit dem, offensichtlich rechtzeitig erkannten, höheren Schweregrad der Erkrankung bei ICU-Patienten erklärt werden kann. Zudem kam es nahezu ausschließlich auf ICU zur Verwendung von Kompressionssonden, wahrscheinlich aufgrund von besseren Überwachungsmöglichkeiten. Mehr als die Hälfte der Intensivpatienten (55%) wurden mit endoskopischer Ligatur behandelt (30% auf Normalstation). Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Leitlinientherapie ergaben sich bzgl. dem Beginn einer Sekundärprophylaxe mit unselektiven Betablockern (ICU 60%/Normalstation 78%). Auch die Häufigkeit einer TIPS Anlage war auf Normal- und Intensivstation nicht

signifikant unterschiedlich ($p= 0,583$), was belegt, dass die Maßnahme häufig elektiv eingesetzt wurde und nicht zwingend einen Intensivaufenthalt erforderte.

Zusammenfassend konnte der erste Teil der Studie belegen, dass die Adhärenz der leitliniengerechten Therapie von ÖVB auf Intensivstation besser war. Trotzdem war das Outcome der offensichtlich schwerer erkrankten ICU- Patienten erwartungsgemäß signifikant schlechter (Mortalität: ICU 33%/Normalstation 5%; Reblutung: ICU 36%/Normalstation 15%; Neuinfektion: ICU 43%/Normalstation 15%). Erfreulicherweise war das Outcome hinsichtlich aller untersuchten Endpunkte insgesamt besser, oder zumindest im oberen Tertial im Vergleich zur aktuellen Literatur. Ursache für das ungünstigere Outcome der Intensivpatienten kann in der offenbar adäquaten Triage gesehen werden, welche Vergleiche zwischen den beiden Kollektiven schwierig macht. Die Interpretation der univariaten Ergebnisse muss vorsichtig erfolgen. Positiv zu werten war die nachgewiesene effektive Risikoerfassung hinsichtlich einer Verlegung von Patienten mit erhöhtem Sterbe-, Reblutungs- und Neuinfektionsrisikos, sowie eine nachweislich bessere leitliniengerechte Therapie auf Intensivstation. Zudem ist anzumerken, dass die AASLD Leitlinien zur Therapie von ÖVB im Jahr 2002 erschienen. Sie fanden zunächst vor allem bei morbideren Patienten Anwendung, welche häufiger Komplikationen entwickelten, was mit einem schlechteren Outcome assoziiert war.

Die zweite Fragestellung der vorliegenden Studie waren die Prädiktoren für Reblutung und Neuinfektion im Gesamtkollektiv. Die Zielgröße Reblutung trat insgesamt in 28% der Fälle auf. Univariante Einflussgrößen mit einem p - Wert von jeweils $<0,05$ waren ein niedriger diastolischer Blutdruck bei Aufnahme, eine periinterventionelle Gabe von Terlipressin, ein erhöhter MELD- Score ($p= 0,001$) sowie eine Intensivaufnahme ($p= 0,005$). ICU- Aufnahme und Verabreichung von periinterventionellem Terlipressin sind, wie oben bereits erwähnt, nur mit Vorsicht als Risikofaktoren zu werten. Zudem wurden Vasopressoren im Erhebungszeitraum bei schwieriger Blutstillung nach Versagen oder Nicht- Durchführbarkeit (Ligatur) anderer Maßnahmen angewendet. Die Ligatur einer akuten ÖVB ist fast ausschließlich bei guter Sicht während der Untersuchung möglich. Folglich war die fehlende Durchführbarkeit dieser Therapie vermutlich ein guter Prädiktor für das Auftreten einer Reblutung ($p= 0,002$). Im multivariaten Modell der binären Regression konnten als unabhängige Prädiktoren einer Reblutung die periinterventionelle Verabreichung von Terlipressin ($p= 0,006$), ein höherer MELD-

Score ($p= 0,031$) und das Fehlen einer endoskopischen Ligatur ($p= 0,051$) bestätigt werden. Eine detailliertere Erklärung für den vermeintlich negativen Einfluss von Terlipressin wurde bereits weiter oben gegeben.

Der Endpunkt Neuinfektion trat in 29% der Fälle auf. Univariat assoziiert waren eine Behandlung auf Intensivstation ($p= 0,005$), ein erhöhter MELD- Score ($p= 0,004$) und die Verabreichung einer Antibiotikaprophylaxe ($p<0,001$), was wiederum dadurch erklärt werden kann, dass morbidere Patienten ein erhöhtes Risiko haben, Komplikationen zu entwickeln. In der multivariaten Analyse der Neuinfektion war nur die Gabe einer Antibiotikaprophylaxe unabhängig mit dieser Zielgröße verbunden ($p= 0,007$). Das paradoxe Ergebnis erklärt sich vielleicht durch die leitliniengerechte Gabe von Gyrasehemmern und Cephalosporinen der III. Generation, welche im gegenwärtigen Patientengut eine zu geringe Wirkung im grampositiven Erregerspektrum hatten und somit die Entstehung bzw. Verschlechterung einer Infektion nicht adäquat abwenden konnten. Die Mortalität wird häufig als wichtiger Endpunkt von klinischen Studien gesehen. Allerdings ist diese insbesondere bei retrospektiven Arbeiten anfällig für fehlerhafte Zusammenhänge, wie Ausschlusskriterien, die bei prospektiven Studien festgelegt werden können (z.B. limitierende Therapie, „do not resuscitate“, etc.). Um einen Bias zu vermeiden und im Hinblick auf die zu geringe Patientenzahl, wurde in unserer Studie auf die Regression der Mortalität verzichtet.

Die aufgezeigten Ergebnisse betonen die Wichtigkeit einer sachgerechten Interpretation statistischer Analysen zur Adhärenz bzgl. der Leitlinien zur ÖVB. Nur eine große multizentrische Studie mit höheren Fallzahlen kann für die Vielzahl von Einflussfaktoren und Confoundern ausreichend sicher korrigieren und ggf. neue Scores für Prädiktion, Therapie- Optimierung und letztlich auch Organ- Allokation entwickeln.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Akute, spritzende Blutung einer Ösophagusvarize.....	7
Abb. 2: Endoskopische Einteilung der Varizengröße: linkes Bild, kleine und gerade Varizen; mittleres Bild, vergrößerte und verdrehte Varizen; rechtes Bild, große und geringelte Varizen.....	15
Abb. 3: Schema über die Therapie der Ösophagusvarizenblutung.....	18
Abb. 4: Schema über die endoskopische Ligatur einer Ösophagusvarize.....	23
Abb. 5: Altersverteilung in Jahren im Gesamtkollektiv.....	32
Abb. 6: Altersverteilung in Jahren für Patienten der Intensivstation.....	33
Abb. 7: Altersverteilung in Jahren für Patienten der Normalstation.....	33
Abb. 8: Boxplot zum Vergleich des MELD- Scores für 1= Gesamtkollektiv, 2= Intensivstation, 3= Normalstation.....	34
Abb. 9: Boxplot zum Vergleich des diastolischen Blutdrucks in mmHg für 1= Gesamtkollektiv, 2= Intensivstation, 3= Normalstation.....	35
Abb. 10: Ätiologie der Leberzirrhose im Gesamtkollektiv.....	36
Abb. 11: Vergleich von Ätiologie der Leberzirrhose für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	37
Abb. 12: Primärsymptom bei Therapiebeginn im Gesamtkollektiv.....	38
Abb. 13: Primärsymptom bei Therapiebeginn für Patienten der Intensivstation.....	39
Abb. 14: Primärsymptom bei Therapiebeginn für Patienten der Normalstation.....	40
Abb. 15: Überblick der Adhärenz der obligaten Leitlinientherapie für das Gesamtkollektiv, Intensiv- und Normalstation.....	42
Abb. 16: Überblick der Adhärenz der optionalen Leitlinientherapie für das Gesamtkollektiv, Intensiv- und Normalstation.....	43
Abb. 17: Häufigkeit der initialen Gabe von Terlipressin im Gesamtkollektiv.....	44
Abb. 18: Häufigkeit der initialen Gabe von Terlipressin für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	45
Abb. 19: Häufigkeit der periinterventionellen Gabe von Terlipressin im Gesamtkollektiv.....	46
Abb. 20: Häufigkeit der periinterventionellen Gabe von Terlipressin für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	47
Abb. 21: Häufigkeit des Beginns der Sekundärprophylaxe mittels unselektivem Betablocker im Gesamtkollektiv.....	48
Abb. 22: Häufigkeit des Beginns der Sekundärprophylaxe mittels unselektivem Betablocker für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	49
Abb. 23: Häufigkeit der Antibiotikaprophylaxe im Gesamtkollektiv.....	50
Abb. 24: Häufigkeit der Antibiotikaprophylaxe für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	51
Abb. 25: Häufigkeit der Transfusion binnen 24 Stunden im Gesamtkollektiv.....	52
Abb. 26: Häufigkeit der Transfusion binnen 24 Stunden für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	53
Abb. 27: Häufigkeit der Anlage der Kompressionssonde im Gesamtkollektiv.....	54
Abb. 28: Häufigkeit der Anlage der Kompressionssonde für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	55
Abb. 29: Häufigkeit der TIPS Anlage im Gesamtkollektiv.....	56
Abb. 30: Häufigkeit der TIPS Anlage für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	57
Abb. 31: Überblick der Häufigkeit der endoskopischen Therapie im Gesamtkollektiv.....	58
Abb. 32: Häufigkeit der endoskopischen Ligatur für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	59

Abb. 33: Häufigkeit der endoskopischen Sklerosierung für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	60
Abb. 34: Häufigkeit der endoskopischen Kombination für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	61
Abb. 35: Häufigkeit der Zielgröße Mortalität für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	63
Abb. 36: Häufigkeit der Zielgröße Reblutung für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	64
Abb. 37: Häufigkeit der Zielgröße Neuinfektion für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	65
Abb. 38: Häufigkeit der Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv.....	66
Abb. 39: Einflussgröße MELD- Score (Mittelwert±SD) versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv.....	67
Abb. 40: Einflussgröße diastolischer Blutdruck in mmHg (Mittelwert±SD) versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv.....	68
Abb. 41: Einflussgröße aktive Blutung bei initialer Gastroskopie der Ösophagusvarize in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv.....	69
Abb. 42: Einflussgröße Intensivaufnahme in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv.....	70
Abb. 43: Einflussgröße endoskopische Ligatur in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv.....	71
Abb. 44: Einflussgröße periinterventionelles Terlipressin in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv.....	72
Abb. 45: Einflussgröße Neuinfektion in % versus Zielgröße Reblutung im Gesamtkollektiv.....	73
Abb. 46: Häufigkeit der Zielgröße Neuinfektion im Gesamtkollektiv.....	75
Abb. 47: Einflussgröße MELD- Score (Mittelwert±SD) versus Zielgröße Neuinfektion im Gesamtkollektiv.....	76
Abb. 48: Einflussgröße Antibiotikaphylaxe in % versus Zielgröße Neuinfektion im Gesamtkollektiv.....	77
Abb. 49: Einflussgröße Intensivaufnahme in % versus Zielgröße Neuinfektion im Gesamtkollektiv.....	78

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der portalen Hypertension.....	12
Tab. 2: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv und Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	31
Tab. 3: MELD- Score im Vergleich im Gesamtkollektiv und Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	34
Tab. 4: Diastolischer Blutdruck in mmHg im Vergleich im Gesamtkollektiv und Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	35
Tab. 5: Vergleich der p- Werte von Ätiologie der Leberzirrhose für Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	37
Tab. 6: Vergleich der p- Werte der Primärsymptome bei Therapiebeginn von Patienten der Intensiv- und Normalstation.....	41
Tab. 7: Überblick wichtiger Literatur über die Therapie der Ösophagusvarizenblutung....	85
Tab. 8: Überblick wichtiger Literatur der Prädiktoren für die Reblutung von Ösophagusvarizenblutung.....	98
Tab. 9: Überblick wichtiger Literatur der Prädiktoren für die Neuinfektion von Ösophagusvarizenblutung.....	102

Literaturverzeichnis

- Abraldes, J. G., Tarantino, I., Turnes, J., Garcia- Pagan, J. C., Rodes, J., Bosch, J. Hemodynamic Response to Pharmacological Treatment of Portal Hypertension and Long- Term Prognosis of Cirrhosis. *Hepatology* 37 (2003) 902- 8
- Altamirano, J., Zapata, L., Agustin, S., Muntaner, L., Gonzalez- Angulo, A., Ortiz, A. L., Degiau, L., Garibay, J., Camargo, L., Genesca, J. Predicting 6- Week Mortality after Acute Variceal Bleeding: Role of Classification and Regression Tree Analysis. *Ann Hepatol* 8 (2009) 308- 15
- American Association for the Study of Liver Diseases. 2013, About Us (<http://www.aasld.org/aboutus/Pages/default.aspx>), Stand:17.01.2013
- Avgerinos, A., Armonis, A. Balloon Tamponade Technique and Efficacy in Variceal Haemorrhage. *Scand J Gastroenterol Suppl* 207 (1994) 11- 6
- Bacon, B. R., Klugewitz, K., Somasundaram, R. Gastrointestinale Erkrankungen. In:"Harrisons Innere Medizin",Harrision, T. R., Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz M. (Hrsg.), McGraw- Hill, ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, 2009, 17, 2, 2434- 60
- Bambha, K., Kim, W. R., Pedersen, R., Bida, J. P., Kremers, W. K., Kamath, P. S. Predictors of Early Re- Bleeding and Mortality after Acute Variceal Haemorrhage in Patients with Cirrhosis. *Gut* 57 (2008) 814- 20
- Beppu, K., Inokuchi, K., Koyanagi, N., Nakayama, S., Sakata, H., Kitano, S., Kobayashi, M. Prediction of Variceal Hemorrhage by Esophageal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 27 (1981) 213- 8
- Bernard, B., Grange, J. D., Khac, E. N., Amiot, X., Opolon, P., Poynard, T. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Bacterial Infections in Cirrhotic Patients with Gastrointestinal Bleeding: A Meta- Analysis. *Hepatology* 29 (1999) 1655- 61
- Blaise, M., Pateron D., Trinchet J. C., Levacher S., Beaugrand M., Pourriat J.L. Systemic Antibiotic Therapy Prevents Bacterial Infection in Cirrhotic Patients with Gastrointestinal Hemorrhage. *Hepatology* 20 (1994) 34- 8
- Bosch, J., Abraldes, J. G., Groszmann, R. Current Management of Portal Hypertension. *J Hepatol* 38 Suppl 1 (2003) S54- 68
- Bosch, J., Garcia- Pagan, J. C. Prevention of Variceal Rebleeding. *Lancet* 361 (2003) 952- 4
- Carbonell, N., Pauwels, A., Serfaty, L., Fourdan, O., Levy, V. G., Poupon, R. Improved Survival after Variceal Bleeding in Patients with Cirrhosis over the Past Two Decades. *Hepatology* 40 (2004) 652- 9
- Castaneda, B., Morales, J., Lionetti, R., Moitinho, E., Andreu, V., Perez- Del- Pulgar, S., Pizcueta, P., Rodes, J., Bosch, J. Effects of Blood Volume Restitution Following a Portal Hypertensive- Related Bleeding in Anesthetized Cirrhotic Rats. *Hepatology* 33 (2001) 821- 5
- Chavez- Tapia, N. C., Barrientos- Gutierrez, T., Tellez- Avila, F. I., Soares- Weiser, K., Uribe, M. Antibiotic Prophylaxis for Cirrhotic Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* (2010) CD002907
- Chen, W. C., Hou, M. C., Lin, H. C., Lee, F. Y., Yeh, Y. Y., Chang, F. Y., Lee, S. D. Feasibility and Potential Benefit of Maintenance Endoscopic Variceal Ligation in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Acute Esophageal Variceal Hemorrhage: A Controlled Trial. *Gastrointest Endosc* 54 (2001) 18- 23
- Chen, W. T., Lin, C. Y., Sheen, I. S., Huang, C. W., Lin, T. N., Lin, C. J., Jeng, W. J., Huang, C. H., Ho, Y. P., Chiu, C. T. MELD- Score Can Predict Early Mortality in Patients with Rebleeding after Band Ligation for Variceal Bleeding. *World J Gastroenterol* 17 (2011) 2120- 5

- D'Amico, G., De Franchis, R. Upper Digestive Bleeding in Cirrhosis. Post- Therapeutic Outcome and Prognostic Indicators. *Hepatology* 38 (2003) 599- 612
- D'Amico, G., Morabito, A. Noninvasive Markers of Esophageal Varices: Another Round, Not the Last. *Hepatology* 39 (2004) 30- 4
- D'Amico, G., Pagliaro, L., Bosch, J. Pharmacological Treatment of Portal Hypertension: An Evidence- Based Approach. *Semin Liver Dis* 19 (1999) 475- 505
- D'Amico, G., Pietrosi, G., Tarantino, I., Pagliaro, L. Emergency Sclerotherapy Versus Vasoactive Drugs for Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Cochrane Meta- Analysis. *Gastroenterology* 124 (2003) 1277- 91
- De Franchis, R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Journal of hepatology* 43 (2005) 167- 76
- De Franchis R., Baveno V Faculty. Revising Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Journal of Hepatology* Volume 53 (2010) 762–68
- Denk, H., Dienes, H. P., Jochum, W., Schirmacher, P., Trauner, M. Leber und Intrahepatische Gallenwege. In:"Pathologie", Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H. (Hrsg), Urban&Fischer Verlag Elsevier GmbH, München, 2008, 4, 775- 807
- El- Serag, H. B., Everhart, J. E. Improved Survival after Variceal Hemorrhage over an 11- Year Period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 95 (2000) 3566- 73
- Fernandez, J., Ruiz del Arbol, L., Gomez, C., Durandez, R., Serradilla, R., Guarner, C., Planas, R., Arroyo, V., Navasa, M. Norfloxacin Vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients with Advanced Cirrhosis and Hemorrhage. *Gastroenterology* 131 (2006) 1049- 56
- Feu, F., Garcia- Pagan, J. C., Bosch, J., Luca, A., Teres, J., Escorsell, A., Rodes, J. Relation between Portal Pressure Response to Pharmacotherapy and Risk of Recurrent Variceal Haemorrhage in Patients with Cirrhosis. *Lancet* 346 (1995) 1056- 9
- Fleig, W. Ösophagusvarizen. In:"Klinische Gastroenterologie", Hahn, E. G., Riemann, J. F., Demling, L. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996, 3, 2, 63- 80
- Gana, J. C., Turner, D., Mieli- Vergani, G., Davenport, M., Miloh, T., Avitzur, Y., Yap, J., Morinville, V., Brill, H., Ling, S. C. A Clinical Prediction Rule and Platelet Count Predict Esophageal Varices in Children. *Gastroenterology* 141 (2011) 2009- 16
- Garcia- Tsao, G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 120 (2001) 726- 48
- Garcia- Tsao, G., Sanyal, A. J., Grace, N. D., Carey, W. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Hepatology* 46 (2007) 922- 38
- Gatta, A., Merkel, C., Amodio, P., Bellon, S., Bellumat, A., Bolognesi, M., Borsato, L., Butto, M., Casson, F. F., Cavallarini, G. Development and Validation of a Prognostic Index Predicting Death after Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Liver Cirrhosis: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 89 (1994) 1528- 36
- Gerok, W., Blum, H. E. Krankheiten Der Leber und des Biliären Systems. In:"Die Innere Medizin", Gerok, W., Huber, C., Meinertz, Th., Zeidler, H. (Hrsg.), Schattauer GmbH, Stuttgart, New York, 2007, 11, 558- 678
- Gonzalez, R., Zamora, J., Gomez- Camarero, J., Molinero, L. M., Banares, R., Albillos, A. Meta- Analysis: Combination Endoscopic and Drug Therapy to Prevent Variceal Rebleeding in Cirrhosis. *Ann Intern Med* 149 (2008) 109- 22

- Grace, N. D., Groszmann, R. J., Garcia- Tsao, G., Burroughs, A. K., Pagliaro, L., Makuch, R. W., Bosch, J., Stiegmann, G. V., Henderson, J. M., de Franchis, R., Wagner, J. L., Conn, H. O., Rodes, J. Portal Hypertension and Variceal Bleeding: An Aasld Single Topic Symposium. *Hepatology* 28 (1998) 868- 80
- Groszmann, R. J., Bosch, J., Grace, N. D., Conn, H. O., Garcia- Tsao, G., Navasa, M., Alberts, J., Rodes, J., Fischer, R., Bermann, M. Hemodynamic Events in a Prospective Randomized Trial of Propranolol Versus Placebo in the Prevention of a First Variceal Hemorrhage. *Gastroenterology* 99 (1990) 1401- 7
- Groszmann, R. J., Garcia- Tsao, G., Bosch, J., Grace, N. D., Burroughs, A. K., Planas, R., Escorsell, A., Garcia- Pagan, J. C., Patch, D., Matloff, D. S., Gao, H., Makuch, R. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 353 (2005) 2254- 61
- Herold, G. "Innere Medizin", Herold, G., Köln, 2010, 528- 540
- Hou, M. C., Lin, H. C., Liu, T. T., Kuo, B. I., Lee, F. Y., Chang, F. Y., Lee, S. D. Antibiotic Prophylaxis after Endoscopic Therapy Prevents Rebleeding in Acute Variceal Hemorrhage: A Randomized Trial. *Hepatology* 39 (2004) 746- 53
- Kim, T., Shijo, H., Kokawa, H., Tokumitsu, H., Kubara, K., Ota, K., Akiyoshi, N., Iida, T., Yokoyama, M., Okumura, M. Risk Factors for Hemorrhage from Gastric Fundal Varices. *Hepatology* 25 (1997) 307- 12
- Kleber, G., Sauerbruch, T., Ansari, H., Paumgartner, G. Prediction of Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A Prospective Follow- up Study. *Gastroenterology* 100 (1991) 1332- 7
- Kraus, U., 2013, Ösophagusvarizen (<http://www.lebertransplantation.eu/oesophagusvarizen/Page-5.html>), Stand:22.01.2013
- Kravetz, D., Sikuler, E., Groszmann, R. J. Splanchnic and Systemic Hemodynamics in Portal Hypertensive Rats During Hemorrhage and Blood Volume Restitution. *Gastroenterology* 90 (1986) 1232- 40
- Laine, L. Upper Gastrointestinal Tract Hemorrhage. *West J Med* 155 (1991) 274- 9
- Le Moine, O., Adler, M., Bourgeois, N., Delhaye, M., Deviere, J., Gelin, M., Vandermeeren, A., Van Gossum, A., Vereerstraeten, A., Vereerstraeten, P. Factors Related to Early Mortality in Cirrhotic Patients Bleeding from Varices and Treated by Urgent Sclerotherapy. *Gut* 33 (1992) 1381- 5
- Lee, S. W., Lee T. Y., Chang C. S. Independent Factors Associated with Recurrent Bleeding in Cirrhotic Patients with Esophageal Variceal Hemorrhage. *Dig Dis Sci* 54 (2009) 1128- 34
- Lee, S. W., Lee T. Y., Chang C. S., Ko C. W., Yeh H. Z., Yang S. S. Independent Factors Associated with Early Outcome in Chinese Cirrhotic Patients after Cessation of Initial Esophageal Variceal Hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 44 (2010) e123- 7
- Levacher, S., Letoumelin, P., Pateron, D., Blaise, M., Lapandry, C., Pourriat, J. L. Early Administration of Terlipressin Plus Glyceryl Trinitrate to Control Active Upper Gastrointestinal Bleeding in Cirrhotic Patients. *Lancet* 346 (1995) 865- 8
- Majid, S., Azam, Z., Shah, H. A., Salih, M., Hamid, S., Abid, S., Jafri, W. Factors Determining the Clinical Outcome of Acute Variceal Bleed in Cirrhotic Patients. *Indian J Gastroenterol* 28 (2009) 93- 5
- McCormick, P. A., O'Keefe, C. Improving Prognosis Following a First Variceal Haemorrhage over Four Decades. *Gut* 49 (2001) 682- 5
- Menke, D., Witzigmann, H., Wehrmann, T., Uhlmann, D., Hauss, J. Ösophagusvarizenblutung. In: "Therapie Gastroenterologischer

- Krankheiten", Caspary, W. F., Mössner, J., Stein, J. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag Heidelberg, Heidelberg, 2005, 1, 49- 62
- Merli, M., Nicolini, G., Angeloni, S., Rinaldi, V., De Santis, A., Merkel, C., Attili, A. F., Riggio, O. Incidence and Natural History of Small Esophageal Varices in Cirrhotic Patients. *Journal of hepatology* 38 (2003) 266- 72
- Monescillo, A., Martínez-Lagares F., Ruiz-del-Arbol L., Sierra A., Guevara C., Jiménez E., Marrero J. M., Buceta E., Sánchez J., Castellot A., Peñate M., Cruz A., Peña E. Influence of Portal Hypertension and Its Early Decompression by Tips Placement on the Outcome of Variceal Bleeding. *Hepatology* 40 (2004) 793- 801
- Muller, M. H., Moubarak, P., Wolf, H., Kuchenhoff, H., Jauch, K. W., Hartl, W. H. Independent Determinants of Early Death in Critically Ill Surgical Patients. *Shock* 30 (2008) 11- 6
- Nidegger, D., Ragot, S., Berthelemy, P., Masliah, C., Pilette, C., Martin, T., Bianchi, A., Paupard, T., Silvain, C., Beauchant, M. Cirrhosis and Bleeding: The Need for Very Early Management. *J Hepatol* 39 (2003) 509- 14
- Pauwels, A., Mostefa- Kara, N., Debenes, B., Degoutte, E., Levy, V. G. Systemic Antibiotic Prophylaxis after Gastrointestinal Hemorrhage in Cirrhotic Patients with a High Risk of Infection. *Hepatology* 24 (1996) 802- 6
- Pohl, J., Pollmann, K., Sauer, P., Ring, A., Stremmel, W., Schlenker, T. Antibiotic Prophylaxis after Variceal Hemorrhage Reduces Incidence of Early Rebleeding. *Hepatogastroenterology* 51 (2004) 541- 6
- Polio, J., Groszmann, R. J., Reuben, A., Sterzel, R. B., Better, O. S. Portal Hypertension Ameliorates Arterial Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Hepatol* 8 (1989) 294- 301
- Reynaert, H., Thompson, M. G., Thomas, T., Geerts, A. Hepatic Stellate Cells: Role in Microcirculation and Pathophysiology of Portal Hypertension. *Gut* 50 (2002) 571- 81
- Sanyal, A. J., 2010, General Principles of the Management of Variceal Hemorrhage(http://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-the-management-of-variceal-hemorrhage?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=general+principles+of+variceal+hemorrhage&search=general+principles+of+variceal+hemorrhage&selectedTitle=1%7E150&provider=google), Stand:19.11.2010
- Sanyal, A. J., Freedman, A. M., Luketic, V. A., Purdum, P. P., Shiffman, M. L., Tisnado, J., Cole, P. E. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts for Patients with Active Variceal Hemorrhage Unresponsive to Sclerotherapy. *Gastroenterology* 111 (1996) 138- 46
- Sarin, S. K., Lahoti, D. Management of Gastric Varices. *Baillieres Clin Gastroenterol* 6 (1992) 527- 48
- Saugel, B., Phillip V., Gaa J., Berger H., Lersch C., Schultheiss C., Thies P., Schneider H., Höllthaler J., Herrmann A., Schmid R. M., Huber W. Advanced Hemodynamic Monitoring before and after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Implications for Selection of Patients- - a Prospective Study. *Radiology* 262 (2012) 343- 52
- Schepis, F., Camma, C., Niceforo, D., Magnano, A., Pallio, S., Cinquegrani, M., D'Amico, G., Pasta, L., Craxi, A., Saitta, A., Raimondo, G. Which Patients with Cirrhosis Should Undergo Endoscopic Screening for Esophageal Varices Detection? *Hepatology* 33 (2001) 333- 8

- Soares- Weiser, K., Brezis, M., Tur- Kaspas, R., Leibovici, L. Antibiotic Prophylaxis for Cirrhotic Patients with Gastrointestinal Bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* (2002) CD002907
- Soriano, G., Guarner, C., Tomas, A., Villanueva, C., Torras, X., Gonzalez, D., Sainz, S., Anguera, A., Cusso, X., Balanzo, J. Norfloxacin Prevents Bacterial Infection in Cirrhotics with Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology* 103 (1992) 1267-72
- The North Italian Endoscopic Club for Study and treatment of Esophageal Varices. Prediction of the First Variceal Hemorrhage in Patients with Cirrhosis of the Liver and Esophageal Varices. *N Engl J Med* 319 (1988) 983- 89
- Villanueva, C., Aracil, C., Colomo, A., Hernandez- Gea, V., Lopez- Balaguer, J. M., Alvarez- Urturi, C., Torras, X., Balanzo, J., Guarner, C. Acute Hemodynamic Response to Beta- Blockers and Prediction of Long- Term Outcome in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. *Gastroenterology* 137 (2009) 119- 28
- Vivas, S., Rodriguez, M., Palacio, M. A., Linares, A., Alonso, J. L., Rodrigo, L. Presence of Bacterial Infection in Bleeding Cirrhotic Patients Is Independently Associated with Early Mortality and Failure to Control Bleeding. *Dig Dis Sci* 46 (2001) 2752-7
- Vlavianos, P., Gimson, A. E., Westaby, D., Williams, R. Balloon Tamponade in Variceal Bleeding: Use and Misuse. *BMJ* 298 (1989) 1158
- Weigand, K. , Dussinger, R. Gastrointestinale Blutungen - Im Einsatz Immer Ein Notfall. retten!- Das Fachmagazin für den Rettungsdienst 2 (2012) 139- 45
- Wiesner, R. H., McDiarmid, S. V., Kamath, P. S., Edwards, E. B., Malinchoc, M., Kremers, W. K., Krom, R. A., Kim, W. R. MELD- and Peld: Application of Survival Models to Liver Allocation. *Liver Transpl* 7 (2001) 567- 80
- Wongcharatrawee, S., Groszmann, R. J. Diagnosing Portal Hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14 (2000) 881- 94
- Yu, A. S., Ahmed, A., Keeffe, E. B. Liver Transplantation: Evolving Patient Selection Criteria. *Can J Gastroenterol* 15 (2001) 729- 38

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Huber für die Überlassung des Themas, seinen Erfahrungsschatz, die angenehme Zusammenarbeit, das Vertrauen und die Möglichkeit zur nationalen und internationalen Präsentation. Die Diskussionen und Anregungen haben die Zeit meiner Promotion für mich außerordentlich lehrreich gestaltet.

Herrn Prof. Dr. Roland M. Schmid danke ich für seine Einwilligung zur Durchführung der Studie und für seine Unterstützung im Studienverlauf.

Bedanken möchte ich mich zudem bei den Ärzten und dem Pflegepersonal der Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, die mich gut in ihr Team aufgenommen und mich stets tatkräftig unterstützt haben. Ebenso gilt mein Dank dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für die Begleitung meiner Studie.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders herzlich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken. Sie haben mir die Freiheit, die Werte und die Unterstützung gegeben meinen Weg zu gehen.