



Medizinische Fakultät

aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

Die häufigsten intensivpflichtigen Komplikationen der Leberzirrhose
Gastrointestinale Blutung und hepatische Enzephalopathie an Hand der
Studies on End Stage Liver Disease And Transplantation (SENSATION)

Christian Lucas Alexander Fricke

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 18.09.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.04.2014 angenommen.

Für Manuel, Giulio und Peter

Inhaltsangabe

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| Abstract | 9 |
| 1 Einleitung | 10 |
| 1.1 Leberzirrhose | 10 |
| 1.2 Gastrointestinale Blutung | 14 |
| 1.2.1 Ösophageale Varizen und Fundusvarizen | 16 |
| 1.2.2 Peptische Ulcusblutung | 19 |
| 1.3 Hepatische Enzephalopathie | 21 |
| 2 Fragestellung | 24 |
| 3 Patienten und Methoden | 28 |
| 3.1 Studienart | 28 |
| 3.2 SENSATION | 30 |
| 3.3 Population | 31 |
| 3.4 Studienablauf | 31 |
| 3.5 Statistische Auswertung | 32 |
| 3.6 Datenerfassung | 32 |
| 4 Ergebnisse | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 4.1 Patientencharakteristika | 36 |
| 4.1.1 Patientencharakteristika GI-Blutung | 36 |
| 4.1.2 Patientencharakteristika HE | 41 |
| 4.2 Charakteristika der Komplikationen | 45 |
| 4.2.1 Charakteristika der GI-Blutung | 45 |
| 4.2.1.1 <i>Therapie der GI-Blutung</i> | 45 |
| 4.2.1.2 <i>Vergleich Varizenblutung und Ulcusblutung</i> | 46 |
| 4.2.2 Charakteristika der HE | 49 |
| 4.2.2.1 <i>Stadien und Serumammoniak</i> | 49 |
| 4.2.2.2 <i>HE mit und ohne GI-Blutung</i> | 49 |
| 4.3 Outcome | 51 |
| 4.3.1 Patienten mit GI-Blutung: Outcome | 51 |
| 4.3.1.1 <i>Vergleich Restkollektiv</i> | 51 |
| 4.3.1.2 <i>Prädiktoren für das Überleben bei GI-Blutung</i> | 53 |
| 4.3.2 HE: Outcome | 58 |
| 4.3.3 HVC und LVC | 58 |
| 4.4 Listung | 61 |
| 5 Diskussion | 63 |
| 5.1 Fallzahlen und Patientencharakteristika | 64 |
| 5.1.1 GI-Blutung | 65 |
| 5.1.2 HE | 66 |

| | |
|--|-----------|
| 5.2 Komplikationen: Charakteristika & Therapie | 67 |
| 5.2.1 GI-Blutung | 67 |
| 5.2.2 HE | 70 |
| 5.3 Outcome und Prädiktoren | 72 |
| 5.3.1 GI-Blutung | 72 |
| 5.3.2 HE | 75 |
| 5.4. Erhöhte Sterberate in LVC | 76 |
| 5.5 Listung | 78 |
| 5.6 Limitationen der Studie | 79 |
| 5.7 Fokus Folgestudien | 81 |
| 6 Zusammenfassung | 84 |
| 7 Bibliografie | 86 |
| 8 Danksagung | 96 |
| 9 Anhang | 97 |
| 9.1 Anhang 1: Child-Pugh-Klassifikation | 97 |
| 9.2 Anhang 2: West-Haven Klassifikation | 98 |
| 9.3 Anhang 3: Fragebogen und Scores | 99 |
| 9.4 Anhang 4: Abbildungen und Tabellen | 110 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-----------------|--|
| APACHE II-Score | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (Acute Physiology Score) + (Age Points) + (Chronic Health Points) |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DRG | Diagnosis Related Groups |
| EK | Erythrozyten-Konzentrat |
| ESLD | End Stage Liver Disease |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| GABA | γ -Aminobuttersäure |
| γ -GT | γ -Glutamyltransferase |
| GI-Blutungen | Gastrointestinale Blutungen |
| GOT/ASAT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / Aspartat-Aminotransferase |
| GPT/ALAT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase / Alanin-Aminotransferase |
| Hb | Hämoglobin |
| HE | Hepatische Enzephalopathie |
| HRS | Hepatrenales Syndrom |
| HVC | High Volume Centre |
| INR | International Normalized Ratio |
| IS = ICU | Intensivstation = Intensive Care Unit |
| LVC | Low Volume Centre |
| MCH | Mean Corpuscular Hemoglobin, Hämoglobingehalt eines Erythrozyten |
| MCV | Mean Corpuscular Volume, Volumen eines Erythrozyten |
| MELD | Model for End-stage Liver Disease |
| NP | Nephropathie |
| mHE | Minimale hepatische Enzephalopathie |
| ÖGD = EGD | Ösophagogastroduodenoskopie = Esophagogastroduodenoscopy |
| PPI | Protonenpumpeninhibitor |
| PTT | Partial Thromboplastin Time, partielle Thromboplastinzeit |
| ROC | Receiver Operating Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve |
| SAPS | Simplified Acute Physiology Score |
| SENSATION | Studies on End Stage Liver Disease and Transplantation |
| SOFA | Sequential Organ Failure Assessment |
| TIPS | Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Abstract

Die Leberzirrhose, das irreversible Endstadium verschiedener chronischer Lebererkrankungen oder chronisch einwirkender Noxen, ist in Deutschland ein häufiges (Sauerbruch 2005, S.818) und „im Vergleich mit anderen westeuropäischen Ländern relativ stark verbreitetes“ Krankheitsbild (Gesundheitsberichterstattung 1998). Die Dekompensation der Leberzirrhose kann zu verschiedenen Komplikationen führen, die eine akute Lebensbedrohung darstellen und häufig intensivmedizinisch versorgt werden müssen. Zu den auf der Intensivstation (IS) am häufigsten behandelten Komplikationen der Leberzirrhose zählen gastrointestinale Blutungen (GI-Blutungen) und die hepatische Enzephalopathie (HE), deren Auslöser und klinischen Verläufe in dieser Arbeit an Hand von 97 Patienten aus dem Großraum München untersucht werden.

Die Datenerhebung zu Epidemiologie und Prognose der genannten Komplikationen erfolgte prospektiv und zielte unter anderem auf die Beantwortung folgender Fragen ab: Wie lässt sich eine Risikopopulation frühzeitig identifizieren und einer Vorsorge zuführen? Inwiefern divergiert hierzulande die Therapie der Komplikationen von der Lehrbuch- und Studienmeinung? Unterscheiden sich Zentren mit höheren Fallzahlen studienrelevanter Patienten, und damit größerer Expertise, hinsichtlich Diagnostik und Therapieerfolg von Krankenhäusern mit weniger spezialisierter Ausrichtung? Haben die relevanten Patienten unabhängig vom behandelnden Zentrum zuverlässig Zugang zu Spenderorganen?

Es konnte herausgefunden werden, dass sich die Patienten mit den genannten Komplikationen hinsichtlich ihrer baseline-Daten nicht signifikant vom Restkollektiv unterscheiden und eine Früherkennung vor Dekompensation damit nicht möglich ist. Zwei Prädiktoren bezüglich des Überlebens waren bei Aufnahme auf IS auszumachen: eine signifikant höhere Letalität fand sich erstens bei Patienten mit einem SAPS II Score > 40 und zweitens bei Patienten mit Episoden der akuten oder chronischer Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte. Außerdem konnten verbesserte Behandlungsergebnisse in Relation zu der Frequenz der Fälle nachgewiesen werden. In nahezu allen Zentren ähnlich alarmierend, da im Widerspruch zu den Leitlinien, ist das (nicht) vorgefundene Listungsverhalten.

1 Einleitung

1.1 LEBERZIRRHOSE

Mit einer Inzidenz von 250/100 000 (Almdal et al. 1991) in Europa und den USA gehört die Leberzirrhose zu den wichtigsten Volkskrankheiten, die trotz einer positiven Entwicklung der Therapieerfolge (Koulaouzidis et al. 2009) (Sandhu et al. 2005) nach wie vor mit einer hohen Letalität behaftet sind (Vass 2001). Die Prävalenz der Leberzirrhose unterliegt auf Grund der hohen Dunkelziffer divergierenden Schätzungen: sie wird weltweit auf 1% (Schuppan et al. 2008), in den USA klinisch auf 0,15% (Bethesda 1994) und in Deutschland auf 0,5 % (Sauerbruch 2005, S.818) geschätzt. Optimierungspotential, und damit Handlungsbedarf, finden sich dabei in allen Phasen der Therapie: in der primären wie in der sekundären Prävention, in der Akutbehandlung der Komplikationen sowie in der einzigen kausalen Therapie, der Lebertransplantation.

Die ätiologische Verteilung, bei der der Alkoholabusus (50%) vor den Virushepatitiden (45%) und selteneren Ursachen (Autoimmunhepatitis, Primär biliäre Zirrhose und Primär sklerosierende Cholangitis, Stoffwechselerkrankungen, Kardiale Zirrhose, Budd-Chiari-Syndrom, Tropenerkrankungen) rangiert (Roulot et al. 2011), deutet auf mangelnde primäre Prävention hin, welche durch gesundheitspolitische Maßnahmen verschiedenster Art verbessert werden könnten.

Die frühzeitige Diagnose und sekundäre Prävention hingegen werden durch den häufig symptomarmen Verlauf der Lebererkrankung erschwert, der im kompensierten Stadium verhältnismäßig wenig wegweisend ist: während die reduzierte Leistungsfähigkeit und Oberbauchbeschwerden zwar häufig, jedoch als Allgemeinsymptome unspezifisch sind, besitzen die pathognomonischen Hautzeichen wie Spider naevi, Caput medusae, Palmarerythem und Lackzunge sowie die hormonell bedingten Störungen wie Bauchglatze oder Gynäkomastie eine geringe Penetranz. Die definitive Diagnose wird bislang ausschließlich durch eine Leberbiopsie gestellt, der aber in der vielversprechenden sonographischen Fibroscan, auch Elastometrie genannt, künftig eine nicht-invasive Alternative zur Seite gestellt wird (Myers et al. 2011). Hier könnten flächendeckende sonographische Früherken-

nung und Überweisung an dafür eingerichtete hepatologische Zentren von entscheidendem Nutzen sein, um den im Folgenden genannten, häufig rezidivierenden, Komplikationen vorzubeugen und damit die Sekundär- und Tertiärprävention zu verbessern.

Bis zu 50% der Patienten mit Leberzirrhose erleiden nämlich laut internationalen Studien lebensbedrohliche Dekompensationen (D'Amico et al. 1995), von denen wiederum bis zu 60% tödlich verlaufen (Song et al. 2009). Diese Komplikationen der Leberzirrhose, lassen sich vier verschiedenen und zum Teil wechselwirkenden Pathomechanismen zuschreiben:

1. *Verminderte Syntheseleistung*: da die Leber für die Produktion verschiedener Serumproteine verantwortlich ist und bei der Zirrhose das Parenchym durch teilweise knotiges Bindegewebe ersetzt ist, können einige Symptome dem Mangel an bestimmten Proteinen zugeschrieben werden. Fehlen die in der gesunden Leber gebildeten Faktoren des Hämostasesystems (II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, Antithrombin III, Protein C, Protein S) sowie Thrombopoetin, tritt meist eine Blutungsneigung auf, die bei portaler Hypertonie und folglichem Hypersplenismus durch Thrombozytopenie noch erschwert wird. In seltenen Fällen jedoch überwiegt die Einschränkung der Synthese von Antithrombin III, Protein C oder Protein S gegenüber den prothrombotischen Faktoren, was zu Thrombophilie, einer erhöhten Thromboseneigung, führt. Über die gestörte Hämostase hinaus ist im hepatopathischen Patienten in fortgeschrittenen Stadien auch die Produktion von Albumin vermindert, welches für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks im Blut (und die Bindung schwer löslicher Moleküle wie Bilirubin, Gallensäuren sowie vieler Medikamente) zuständig ist. Bei vermindertem Serumalbumin findet sich daher unter anderem ein Hang zur Flüssigkeitseinlagerung in das Gewebe (Ödeme) und Körperhöhlen (Pleuraergüsse, Aszites). In schweren Fällen spricht man von hydropischer Dekompensation. Gleichzeitig führen verminderte Akute-Phase-Proteine auch zu einer Infektneigung und begünstigen das Auftreten einer Infektion des Bauchraums durch Bakterien der Darmflora, die im Aszitespunktat nachgewiesen werden können, der spontanbakteriellen Peritonitis. Diese wiederum ist eine der Ursachen der Sepsis in Patienten mit Leberzirrhose. Zur Beurteilung der Syntheseleistung der Leber eignen sich in der Praxis die Faktoren II (Fibrinogen), V und Antithrombin III,

wobei als unspezifischer aber screeningtauglicher Parameter häufig der Quick-Wert herangezogen wird.

2. Verminderte Entgiftungsleistung: die mangelnde Verstoffwechslung von schädlichen, auch körpereigenen, Substanzen führt zu deren Akkumulation mit pathomonischen Folgen. Lagert sich Bilirubin, ein Abbauprodukt des Hämoglobins, mit steigenden Serumspiegeln auch im Gewebe ein, zeigt sich zuerst eine Gelbfärbung der Skleren und später der Haut; man spricht dabei von Ikterus. Hohe Serumbilirubinspiegel können von Juckreiz begleitet werden. Ein weiteres häufiges Krankheitsbild ist in diesem Zusammenhang die hepatische Enzephalopathie, welche bei mangelnder Elimination von für das zentrale Nervensystem (ZNS) toxischen Stoffen wie Ammoniak, Mercaptanen, Phenolen, Fettsäuren oder GABA auftritt und in Kapitel 1.3 erläutert wird. Reichern sich hingegen gefäßerweiternde Substanzen wie Stickoxid im Blut an, kann es zu einer vermehrten Durchblutung der Lungenkapillaren kommen; das Missverhältnis von Luft und Blut in der Lunge beeinträchtigt den Gasaustausch und damit zuerst den Sauerstoffgehalt. Diese respiratorische Insuffizienz wird auf Grund ihrer engen Korrelation mit dem Leberversagen hepatopulmonales Syndrom genannt.

3. Portale Hypertonie: Durch die knotige Vernarbung der Leber ist die Durchblutung gestört; der Blutstau vor der Leber erhöht den Druck in der Pfortader über den Normbereich (3-6 mmHg). Ab circa 12 mmHg lassen sich Ösophagusvarizen nachweisen (Piper 2006), die einen Teil eines Umgehungskreislaufs darstellen. Rupturieren diese, kommt es zu einer ausgeprägten gastrointestinalen Blutung, welche im Kapitel 1.2 genauer beschrieben wird. Hypersplenismus als Folge von portaler Hypertonie wurde im Zusammenhang mit der gestörten Hämostase bei verminderter Syntheseleistung bereits erwähnt, gleiches gilt für Aszites bei Albuminmangel. Komplexer ist hingegen die Pathogenese des Hepatorenalen Syndroms: die gängige Hypothese spricht von einer Vasodilatation der Arterien im Splanchnicusgebiet in Folge des erhöhten Drucks in der Pfortader, welches durch den Volumenmangel in den Nierenarterien ein prärenales Nierenversagen zur Folge hat.

4. Primäres Leberzellkarzinom als Spätfolge. Diese Komplikation der Leberzirrhose, der Vollständigkeit halber angeführt, ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Die Einteilung des Stadiums der Leberzirrhose erfolgt nach dem Child-Pugh-Score (Child et al. 1964; Pugh et al. 1973), der damit eine Prognose für die 1-Jahres-Überlebensrate aufstellt (A=100%, B=80%, C=45% (Infante-Rivard et al. 1987), siehe Anhang 1) und dabei Albumin im Serum und den Quickwert als Syntheseparameter, Bilirubin und Hepatische Enzephalopathie für den Stoffwechsel und den sonographisch abgeschätzten Aszites zum Erkennen eines portalen Hypertonus berücksichtigt (3-15 Punkte).

Die Therapie der Leberzirrhose beinhaltet die absolute Karenz aller potentiell lebertoxischen Substanzen inklusive Alkohol, die eventuelle Substitution von Vitaminen und Eiweiß und die Behandlung der Grundkrankheit sowie der Komplikationen.

Die Transplantation ist die einzig kurative Therapie dieser Erkrankungen, welche im Stadium der Zirrhose irreversibel sind und deren Endstadium durch das Auftreten von Komplikationen definiert ist (man spricht dann von End Stage Liver Disease, ESLD). Zur Allokation der Spenderorgane dient in Europa seit Dezember 2006 der MELD-Score (Model for End Stage Liver Disease, (Malinchoc et al. 2000)), der Bilirubin, International Normalized Ratio (INR) und Serumkreatinin in einer Formel zusammen fasst und die 3-Monats-Überlebensrate akkurater abschätzt (Wiesner et al. 2003). Die 1-Jahres-Mortalität gelisteter Patienten wurde dadurch signifikant gesenkt (Ravaioli et al. 2006), doch noch immer konnten von den 2442 Patienten, die 2008 auf eine Leber warteten, wegen mangelnder Spenderlebern nur 1688 transplantiert werden (Eurotransplant 2008). Auf Grund der Diskrepanz zwischen verfügbaren Spenderlebern und Patienten mit ESLD müssen mehr als 30% der Patienten über 24 Monate mit Transplantationsindikation überleben - 2007 starben 435 bereits für eine Transplantation gelistete Patienten (Eurotransplant 2008), die bei ausreichender Versorgungslage an Spenderorganen noch am Leben sein könnten. Diese inakzeptabel hohe Sterberate der gelisteten Patienten bedingte sowohl den Bundeskabinettsbeschluss eines Entwurfs von 06.06.2011 zur Änderung des Transplantationsgesetzes (BMG 2011) als auch die Notwendigkeit, das Management der Komplikationen der ESLD weiter zu verbessern.

Nach Transplantation bei Zirrhose ist, bei tragbarer Kosten-Nutzen-Relation (Bambha et al. 2003), die 3-Monats-Überlebens-Rate mit 94% und die 5-Jahres-Überlebens-Rate mit 73% gut (Berg et al. 2009); das Problem liegt aber im Mangel an Spenderorganen. Und da 2008 nur 61,3% der 1855 Spender, aber 79,8% der Empfänger im Eurotransplant-Gebiet aus Deutschland kamen (Eurotransplant 2008), ist das Inkrafttreten des neuen Transplantationsgesetzes 2012 und der schriftliche Aufruf zur Entscheidung ab 2013 zu begrüßen.

1.2 GASTROINTESTINALE BLUTUNG

Obere gastrointestinale Blutungen (GI-Blutungen) betreffen ca. 100/100 000 Erwachsene pro Jahr (Lanas et al. 2005; Longstreth 1995) und enden heute nur noch in ca. 10% letal (10-15% bei Varizenblutungen, anderenfalls 5%)(Carbonell et al. 2004; Marmo et al. 2011; Myers et al. 2009); sie betreffen Männer doppelt so häufig wie Frauen und ihre Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter (Longstreth 1995). Die Diagnose wird bei anamnestischem Teerstuhl oder Erbrechen von Blut gestellt, bei gleichzeitiger Therapiemöglichkeit endoskopisch gesichert und nur selten, bei negativer oder misslungener Endoskopie, durch eine Computertomographie herbeigeführt (Geffroy et al. 2011). GI-Blutungen treten, wenn symptomatisch, bei Varizenblutungen häufig als Hämatemesis und auch als Hämatochezie, bei Ulcusblutungen eher als Melaena auf.

Die ätiologische Verteilung ist Gegenstand einer Vielzahl von Studien, deren Ergebnisse abhängig vom Studiendesign, der Population und dem Fortschritt der medikamentösen Prophylaxe variierten. So überwogen 2011 bei einer großen endoskopischen Studie in einer Pekinger Notaufnahme Ulcusblutungen mit 60,8% vor Varizenblutungen mit 14,5% (Suo et al. 2011) als Ursache der oberen GI-Blutung, während gleichzeitig in Kairo bei ähnlicher Patientenzahl (n=1000) 70,1% Varizenblutungen verzeichnet wurden (Elwakil et al. 2011). In einer Notaufnahme in Los Angeles führte laut einer Studie von 1996 das peptische Ulcus mit 55% vor ösophagogastralen Varizen mit 14% (Jutabha et al. 1996), während der Rückgang des peptischen Ulcus in neueren Studien (Boonpongmanee et al. 2004; Loperfido et al. 2009) dieser Divergenz widerspricht und der immer weiter verbreiteten Ulcusprophylaxe Rechnung trägt. Bei Patienten mit Leberzirrhose wird davon ausgegangen, dass in bis zu 50-90% Varizen die Blutungsquelle darstellen (Buccino et al. 1990;

Dave et al. 1983; Odelowo et al. 2002; Schoppe et al. 1983). Seltener, nicht mit Leberzirrhose vergesellschaftete Ursachen der oberen GI-Blutung wie Mallory-Weiss-Risse, Dieulafoy-Läsionen, Tumore, Angiodysplasien oder Hämangiome und ihre Therapie sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

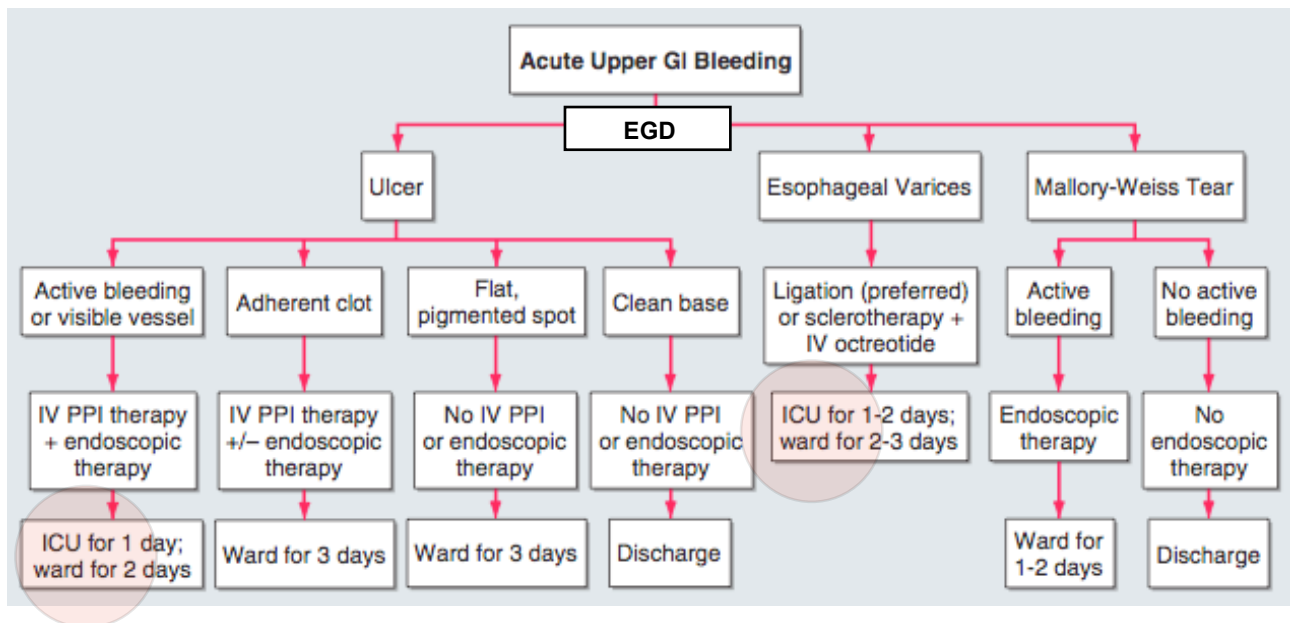
Festzuhalten bleibt, dass trotz des medizinischen Fortschritts (Carbonell et al. 2004) jede Episode der Varizenblutung noch immer mit einer Letalitätsrate von 15-20% behaftet ist (Chalasanani et al. 2003; D'Amico et al. 2006; El-Seraq et al. 2000) und die Varizenblutung zusammen mit der peptischen Ulcusblutung die beiden häufigsten Ursachen für GI-Blutungen insgesamt darstellt - und beide Komplikationen, über die Koagulopathie und den portalen Hypertonus, durch die Leberzirrhose mit bedingt werden.

Bei klinisch relevanten GI-Blutungen jedweder Genese wird eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), eine Aufnahme auf IS (siehe Abb. 1) und eine antibiotische Prophylaxe (Chavez-Tapia et al. 2011) mit 1g Ceftriaxon i.v. empfohlen (Bajaj et al. 2011); therapeutischer Standard ist zudem die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK's) gemäß der Leitlinien der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer 2010). Diese sehen in der Regel erst ab einem Hb-Wert von 7,0 g/dl eine Transfusion vor.

Bei endoskopisch gesicherten Ulcusblutungen sind zur Prophylaxe einer Nachblutung Protonenpumpeninhibitoren (PPI's) zum Schutz der Magenschleimhaut indiziert (Leontiadis et al. 2005), bei Varizenblutungen primärprophylaktisch β -Blocker zur Senkung des portalen Drucks (Sharma et al. 2007). Bei eingeschränkter Hämostase werden häufig Vitamin K und Transfusionen von Fresh Frozen Plasma (FFP's) gegeben, wobei die Effektivität letzterer wegen der gleichzeitigen Volumenbelastung in Frage gestellt wird (Youssef et al. 2003). Eine weitaus geringere Volumenbelastung weist Prothrombinkonzentrat (PPSB) auf, wodurch es eine gute Alternative zu FFP's darstellt.

Da nur die Hälfte der oberen GI-Blutungen spontan sistieren (Sanyal 2010), die spezifische endoskopische Therapie sich nach der Ursache richtet (siehe Abb. 1), abhängig von dem behandelnden Arzt variieren kann und lange Zeit außer dem Gebot der Blutstillung keine einheitlichen Leitlinien existierten, soll in Kapitel 1.2.1 und 1.2.2 besonders auf die Studienlage und im Ergebnisteil auf die Praxis der Therapievarianten eingegangen werden.

1.2.1 ÖSOPHAGEALE VARIZEN UND FUNDUSVARIZEN



Entscheidungsbaum zum Management von oberen GI-Blutungen. Abb. 1

Varizen des Ösophagus (siehe Abb. 2) und des Magenfundus entwickeln sich zunächst asymptomatisch auf dem Boden eines portalen Hypertonus und stellen die bedrohlichste der portocavalen Anastomosen dar. Über Venae gastricae, Venae oesophageales, Vena azygos und Vena hemiazygos gelangt Blut aus dem Splanchnicusgebiet, welches bis zu einem Viertel des Herzminutenvolumens ausmacht, unter Umgehung der Leber in die V. cava superior. Die Venenwände sind für dieses Volumen zu zart gebaut und daher gefährdet zu rupturieren. Die daraus resultierende Blutung kann, da sie sich im gastrointestinalen Lumen nicht selbst tamponiert, zu einem hämorrhagischen Schock führen und damit lebensbedrohlich werden, wobei Patienten in schweren Fällen häufig mit blutigem Erbrechen imponieren und damit wenigstens ein deutliches Warnzeichen erhalten. Die Hämostase wird im Rahmen der ESLD bei einer verminderten Syntheseleistung der Leber durch verminderte Gerinnungsfaktoren und gestörte Thrombozytenzahl und -funktion erschwert. Langsame Blutverluste hingegen äußern sich höchstens als Meläna, sind aber wegen dem Hb-Abfall und der möglichen Komplikation HE, umgangssprachlich Leberkoma genannt, nicht ungefährlich. Der Rückgang der Krankenhausmortalität der akuten Varizenblutung in einem hepatologischen Zentrum in Paris von 42,6% im Jahr 1980 auf 14,5%

im Jahr 2000 (Carbonell et al. 2004) belegt die positive Entwicklung der Prophylaxe und Therapiemodalitäten:

Zur kosteneffektiven Sekundärprophylaxe, der Blutungsverhinderung bei bestehenden Varizen, werden häufig nicht-kardioselektive β -Blocker, zum Beispiel Propranolol, gegeben, die den Pfortaderdruck durch Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet um 20-40% senken (Renz-Polster et al. 2008). Trotz dieser eindrucksvollen Zahl ist diese Therapie im Akutfall allein nicht ausreichend und der Kombination mit einer endoskopischen Behandlung unterlegen (Gonzalez et al. 2008).

In der Akutbehandlung stehen die endoskopisch interventionelle und die medikamentöse Therapie, häufig in Kombination, sowie in Sonderfällen die radiologisch-interventionelle Option des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stentshunts (TIPS) zur Verfügung.

Bei ersterer muss zusätzlich zu der Vorbeugung der HE (siehe Kapitel 1.3) immer eine antibiotische Prophylaxe erfolgen, wobei die Wahl des Antibiotikums nach lokaler Resistenzlage und Kosten erfolgt (Chavez-Tapia et al. 2011). Darüber hinaus müssen je nach Notwendigkeit häufig Blutbestandteile transfundiert werden, deren Verwendung in der Auswertung der Daten dieser Studie als Indikator für die Einschränkung der Kreislaufstabilität heran gezogen wurde. Die Anzahl der notwendigen EK's wurde als Parameter für das Ausmaß der Blutung und die Effektivität der spezifischen Behandlung gesehen, da sie sowohl den Erfolg der primären Hämostase als auch die Nachblutungsprophylaxe invers proportional spiegelt. Eher als Indikator für die verbleibende Syntheseleistung der Leber steht transfundiertes FFP; gegen eine erfolgreiche Blutungsstillung spricht ein hoher Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten, welche auch je nach Gerinnungsparametern indiziert sein können. Endoskopisch therapiert werden blutende Varizen meist durch:



Varizen des Ösophagus (Fauci 2008) **Abb. 2**

- Gummibandligatur, auch *banding* genannt. Dabei wird die Varize in eine durchsichtige Hülle an der Spitze des Gastroskops eingesaugt und ein Gummiring über die Basis der nun polypenförmigen Varize abgestreift. Das abgebundene Gewebe stirbt in der Folge unter Narbenbildung ab, die Narbe soll durch mechanische Stabilität einer erneuten Varizenbildung entgegen wirken. Banding kann besonders bei anti-koagulierten Patienten als Sekundärprophylaxe verwendet werden (Bajaj et al. 2011).
- Sklerotherapie, bei der endoluminal gespritztes Polidocanol eine Thrombosierung und Verödung der Vene herbeiführt. Die Ulcus- und Narbenbildung ist massiver als nach Ligatur, Studien zum Vergleich mit der Gummibandligatur bezüglich Nachblutungs- und Mortalitätsraten sehen Vorteile beim *banding* (Laine et al. 1995; Lo et al. 1997; Simadibrata et al. 2011; Stiegmann et al. 1992).
- Die Okklusionssklerotherapie mit dem Gewebekleber n-Butyl-2-Cyanoacrylat (Histoacryl®) im Gemisch mit Lipiodol wird vor allem bei gastrischen Varizen verwendet, da der Blutfluss in diesen relativ hoch ist und sie nicht sicher mit Gummibandligatur behandelt werden können (Sarin et al. 2010).

Zur medikamentösen Therapie, die wie bereits erwähnt häufig mit der Endoskopischen kombiniert wird, sind neben dem Somatostatin-Analogen Octreotid, Vasopressin und vor allem sein Analogon Terlipressin wirksam und zugelassen. Dabei sorgt die Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet dafür, dass weniger Blut zur Pfortader und den pathologischen Kollateralen gelangt, wodurch der Druck in den Varizen sinkt und die Blutung leichter therapiert werden kann bzw. in 83% spontan sistiert (D'Amico et al. 2003). Dabei werden Octreotid und Vasopressin als adjuvante Therapie bei Bandligatur als gleichwertig (Abid et al. 2009) gesehen, Terlipressin wegen seinem nachgewiesenen positiven Effekt auf die Überlebensraten, der länger andauernden Wirkung und der einfacheren Applikation aber allgemein bevorzugt.

Als Alternative kann ein TIPS eingesetzt werden, der Blut aus dem Splanchnikusgebiet am Leberparenchym vorbei zur V. cava Inferior leitet. Dabei werden die Umgehungskreisläufe entlastet. Dies jedoch auf Kosten der umgangenen metabolischen Funktion der Leber und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten einer HE (Zheng et al. 2008), wobei

das Ausmaß beider Effekte mit dem Durchmesser des Stents steigt und dadurch beeinflusst werden kann. Studien hinsichtlich Mortalität zeigen, dass bei früher Indikationsstellung und Durchführung innerhalb von 24 Stunden einer akuten Varizenblutung für Patienten mit TIPS an Stelle einer endoskopischen Therapie die 1-Jahresüberlebensrate signifikant erhöht ist (Garcia-Pagan et al. 2010). Vor allem bei wiederholten Episoden der Varizenblutung ist die 4-Jahres Überlebensrate bei Behandlung mit TIPS signifikant höher (Popovic et al. 2010). Da diese technisch aufwendige Intervention aber an vielen der untersuchten Zentren nicht durchgeführt wird, liegt der Fokus dieser Studie auf der transfusionsmedizinischen, endoskopischen und medikamentösen Therapie.

Eine Option für das Notfallmanagement bietet die Ballontamponade (Sengstaken et al. 1950). Bei dieser Methode wird, bei Versagen oder mangels Verfügbarkeit der endoskopischen Optionen, die Blutung durch direkte Kompression mittels aufblasbarer Ballons gestoppt. Sengstaken-Blakemore-Sonden (Doppelballonsonde) werden für Ösophagusvarizen verwendet, Linton-Nachlas-Sonden (Einballonsonde) für Varizen des Magenfundus.

1.2.2 PEPTISCHE ULCUSBLUTUNG

Als *Ulcus ventriculi* oder Magengeschwür wird eine umschriebene Schleimhautläsion des Magens definiert, die die *Lamina muscularis mucosae* überschreitet. Auch im an den Magen anschließenden Teil des Dünndarms finden sich Geschwüre, die dort *Ulcerata duodeni* genannt werden und eine weitere Ursache oberer GI-Blutungen darstellen. Die Inzidenz der ulcerabedingten Krankenhausaufnahmen ist rückläufig (Wang et al. 2010). Symptomatische und asymptomatische *Ulcerata* finden sich heute bei 32,7% von 243.427 durchgeführten, Varizenblutungen ausschließenden, ÖGD's, wobei gastrische *Ulcerata* häufiger waren als duodenale (54,4% vs. 37,1%) (Enestvedt et al. 2008). Klinisch zeigen sich letztere häufig durch einen „Nüchternschmerz“ - im Gegensatz zu Magengeschwüren, deren Symptomatik vorrangig mit Übelkeit, Völlegefühl und Schmerzen während der Nahrungsaufnahme beschrieben wird. Blutungen eines solchen *Ulcus* können endoskopisch unterschiedlich imponieren und werden durch die Forrest-Klassifikation eingeteilt: dabei entspricht Grad I einer spritzenden (Ia) oder sickernden (Ib) Blutung, Grad II einer stattgehabten Blutung mit sichtbarem Gefäßstumpf (IIa, siehe Abb. 3), Koagel (IIb) oder hämatinbe-

deckter Läsion (IIc) und Grad III einem Ulcus ohne Stigmata einer vorausgegangen Blutung („clean base“) (Forrest et al. 1974). Faktoren, die zu einer Ulcuserkrankung führen, sind vor allem die Infektion mit *Helicobacter pylori* (Marshall et al. 1984), die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika, „Stress“ und erhöhte Magensäuresekretion. Auch Durchblutungsstörungen der Magen- oder Darmwand können ein Geschwür begünstigen. Eine seltene aber schwerwiegende Komplikation einer Ulcusblutung stellt die Perforation mit folglich Peritonitis dar. Eine eigene Entität unter den blutenden Magenulcera stellt das Magenkarzinom da, welches sowohl vermehrt auf dem Boden eines chronischen Ulcus entsteht als auch selbst als blutendes Ulcus imponieren kann.

Blutende Ulcera („high risk ulcera“) können mit verdünntem Suprarenin unterspritzt und mit Fibrinkleberdepots aufgefüllt, sichtbare Gefäßstümpfe per Endoclippping nachhaltig verschlossen werden. Die Thermokoagulation, die in den USA bereits große Popularität genießt, verspricht eine sichere Blutungsprophylaxe bei Ulcera und sollte auf Grund einfacher Handhabung gerade in kleineren Zentren eine Erweiterung darstellen, wobei eine Kombination der genannten endoskopischen Therapiemöglichkeiten mit medikamentöser Therapie zu besseren Ergebnissen führt als letztere alleine (Bleau et al. 2002). Empfohlen wird bei Patienten mit Leberzirrhose auch hier eine antibiotische Therapie (Soriano et al. 1992), die bei bioptischem Nachweis des *Helicobacter pylori* auf eine Eradikations-Therapie erweitert werden muss. Therapeutische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI), welche bei Forrest I kontinuierlich intravenös verabreicht werden (während Patienten mit niedrigerem Risiko früh mit oralen PPI entlassen werden können) verringern die Nachblutungsrate, ohne jedoch einen nachgewiesenen Effekt auf die Mortalität zu haben (Leontiadis et al. 2005). Besonders in der Sekundärprophylaxe und der Therapie der Ulcera finden sie Anwendung, und sind zusammen mit einer eventuellen *Helicobacter*-Eradikationstherapie und dem Absetzen von nicht-steroidalen Antirheumatika dringend anzuraten.



Ulcus duodenalis, Gefäßstumpf (Fauci 2008). Abb. 3

1.3 HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIE

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine neuropsychiatrische, potenziell reversible, Komplikation, die in 30-45% der Leberzirrhosepatienten (Poordad 2007) und bei akutem Leberversagen fester Bestandteil dessen diagnostischer Definition ist (Bernuau et al. 1986). Andere unabhängige neurologische oder metabolische Pathologien müssen zur Diagnosestellung ausgeschlossen werden; durch die Reversibilität der Symptome bei erfolgreicher Korrektur der metabolischen Entgleisung wird sowohl der kausale Zusammenhang untermauert als auch die Diagnose gesichert. Abzugrenzen davon ist die latente oder minimale hepatische Enzephalopathie (mHE), die dem Stadium 0 der West Haven Kriterien (Anhang 2, 9.2) entspricht und nur durch psychometrische Tests erfassbar ist. Ätiologisch können drei verschiedene Formen der HE klassifiziert werden: HE bei akutem Leberversagen (Typ A), iatrogen verursacht beziehungsweise in Kauf genommen nach Anlage eines TIPS (Typ B) und bei Zirrhose mit portaler Hypertension (Typ C).

Bei nicht ausreichender Entgiftung ZNS-toxischer Stoffe durch die Leber, entweder durch Parenchym- und Funktionsverlust bei Zirrhose und/oder durch Minderdurchblutung bei portocavalen Anastomosen, kommt es zu Ausfällen der zentralnervösen Leistungen. Pathophysiologisch steht eine Schwellung von Astrozyten mit nachfolgendem Hirnödem im Vordergrund, welches vor allem bei erhöhtem Ammoniakspiegel im Blut und inflammatorischen Prozessen auftritt. Abhängig von der Ammoniakkonzentration bauen Astrozyten Glutamat zu Glutamin ab, welches jedoch osmotisch wirksam ist und zu Zellschwellung und Hirnödem führt. In vielen Fällen ist das Auftreten der HE auf einen auslösenden Faktor wie die Ammoniaklevel erhöhende GI-Blutung, erhöhte Proteinaufnahme, hypokalämische Alkalose, Obstipation oder auf eine Einnahme von Sedativa zurückzuführen (Dasarathy et al. 1998; Plauth et al. 2000). Auch erhöhter Zellumsatz wie z.B bei Therapie eines Tumorleidens kann zu erhöhten Ammoniakkonzentrationen führen, während es bei der häufigeren akuten GI-Blutung vor allem Darmbakterien sind, die das Blut im Magen-Darm-Trakt abbauen und zu einer erhöhten Aufnahme von Aminosäuren führen.

Weitere Auslöser der HE werden diskutiert, darunter Mercaptane (Fauci 2008, S.1979), oxidativer Stress (Gorg et al. 2010), endogene Benzodiazepine (Basile et al. 1991) und

Oxindol, ein Tryptophanmetabolit (Moroni et al. 1998). Es wird vermutet, dass häufig verschiedene Auslöser zusammen wirken.

Die HE wird nach dem klinischen Erscheinungsbild in vier Stadien eingeteilt (Anhang 2), wobei häufig (Gad et al. 2011) schon bei asymptomatischen Patienten mittels psychometrischer Tests eine mHE diagnostiziert werden kann. Diese Patienten können durch den Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), einen Bedside Test, erfasst werden. Patienten mit mHE sind in vielen Fällen als Fahrer eine Gefahr für den Strassenverkehr (Gad et al. 2011), haben funktionelle Schwierigkeiten im Alltag (Groeneweg et al. 1998) und weisen eine signifikant höhere Mortalität auf (Dhiman et al. 2010).

In Stadium I zeigt sich ein vermehrtes Schlafbedürfnis mit Minderung der Bewusstseinslage, Asterixis, ein verlangsamter Bewegungsablauf mit Antriebsstörung und Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit und eine auffällig gestörte Feinmotorik mit Veränderung des Schriftbilds; in höheren Stadien ist das Bewusstsein weiter eingeschränkt, bis hin zur Bewusstlosigkeit ohne Reaktion auf Schmerzreize (Stadium IV).

Die Therapie der HE folgt den Theorien der ursächlichen Substanz, allen voran sollten eventuelle Veränderungen im Elektrolyt- und Hydrierungsstatus ausgeglichen werden; auf Grund der häufigen Infektassoziation der HE (Fauci 2008, S.1979) kann auch eine empirische Antibiotikagabe erwogen werden. Der bei weitem verbreitetste Standard erschließt sich aus der Ammoniakhypothese, da dieses im Serum typischerweise erhöht ist (Fauci 2008, ebd.). Grundsätzlich zielt die Behandlung daher auf eine Verminderung der intestinalen Resorption, eine Erhöhung der renalen Exkretion oder eine verminderte Passage der Bluthirnschranke ab. Die letzteren beiden lassen sich durch eine Korrektur einer eventuellen Hypokaliämie und der damit vergesellschafteten Alkalose erreichen, da Kaliummangel die renale Ammoniakproduktion fördert und das bei Alkalose ungeladene Ammoniak die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Der gleiche Effekt wird auch im Darm genutzt: Katabolisierte Lactulose protoniert das Ammoniak, die Ammonium-Ionen werden nicht resorbiert. Auch durch erhöhte Stuhlfrequenz führt Lactulose zu einer verminderten Resorption und stellt damit zusätzlich zum therapeutischen Einsatz eine effektive Option zur Sekundärprophylaxe dar (Leontiadis et al. 2005). Neben weiteren Konzepten spielt auch die proteinarme aber ausreichende Kalorienzufuhr und die Beeinflussung der Colonflora durch Antibiotika wie z.B. Vancomycin (Tarao et al. 1990) und Probiotika (Shukla et al. 2011) eine in Studien erwiesene Rolle. Zur Sekundärprophylaxe bei oberen GI-Blutungen können

schwer resorbierbare Antibiotika wie Neomycinsulfat oder Paramomycin gegeben werden (Sauerbruch 2005, S.822). Rifaximin scheint weniger Nebenwirkungen zu haben als Laktulose (Bucci et al. 1993) und ist wirksamer in der Aufrechterhaltung der Remission der HE als Placebo (Bass et al. 2010), ist aber in Deutschland für diese Indikation noch nicht zugelassen.

Flumazenil als Antidot für Benzodiazepine und Antwort auf die GABA-Hypothese, die sich auf eine erhöhte Dichte von Benzodiazepinrezeptoren stützt, hat bei den Patienten mit schlechter Prognose nur vorübergehende Effekte und stellt keine Routinetherapie dar (Als-Nielsen et al. 2001). Andere Ansätze wie Zink und Melatonin haben keinen nachgewiesenen Effekt, tierexperimentelle Therapien wie z.B. L-Carnitine und Opiodantagonisten sind nicht ausreichend erforscht.

2 Fragestellung

Bei einer Inzidenz der Leberzirrhose von 250/100 000 /Jahr und einer Dekompensation in der Hälfte aller Leberzirrhotiker ergäbe sich auf die Studiendauer von 100 Tagen gesehen eine Fallzahl von 34,25/100 000. Aus der eingeschlossenen Population von mehr als 4.400.000 Personen, einer infrastrukturell bedingten angenommenen Erfassung von 70% und unvollständigen Akten in 10% resultiert eine erwartete Fallzahl von 949,4 Patienten mit einer Komplikation einer Leberzirrhose, welche aber nicht notwendigerweise auf einer IS behandelt werden mussten.

Da die Hälfte der chronischen Lebererkrankungen auf Alkoholkonsum zurückzuführen ist (Health 2006) und Bayern entgegen dem Klischee im bundesweiten Vergleich die niedrigste Rate an alkoholassoziierten Todesfällen hat (DESTATIS 2007), war eine regionale Verifizierung der Statistik von Interesse; ausschlaggebend für die Initiation der SENSATION (Studies on end stage liver disease and transplantation) jedoch waren zwei Gründe: zum einen war die Validität bisheriger Studien entweder durch die Fallzahl oder durch eine mangelnde Repräsentativität bei auf High Volume Centres (HVC) begrenzten Studien limitiert, und zum anderen fehlen Daten über das intensivmedizinische Patientenaufkommen und Management der Komplikationen der Leberzirrhose. Ziel und Mehrwert dieser Arbeit sind somit

1. die Erfassung epidemiologischer Daten zur Inzidenz der Komplikationen der Leberzirrhose, insbesondere der GI-Blutung und der HE, sofern diese zu einer Aufnahme auf eine IS führten
2. die Gewinnung von Erkenntnissen bezüglich Auslöser, Therapie und Outcome, sowie Prädiktoren dafür, in Bezug auf
 - a) GI-Blutung und
 - b) HE
3. die Datenakquise zum Leistungsverhalten für Organtransplantation und der Vergleich mit den Leitlinien
4. die Möglichkeit eines Vergleichs von HVC und LVC

Zu 1.: Aus der Inzidenz der Dekompensationen erschließen sich die damit verbundenen sozioökonomischen Effekte und die Kosten-Nutzen-Relation eines möglichen flächendeckenden Vorsorgeprogramms. Dabei sollen jedoch nicht nur Fallzahlen erhoben werden, sondern nach Möglichkeit auch Einflussfaktoren wie Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme, Labordaten und Details zu der jeweiligen Komplikation, die zu der Aufnahme auf eine IS führten.

In dieser Arbeit ist der Fokus auf die beiden häufigsten intensivpflichtigen Komplikationen der ESLD gelegt, die GI-Blutung und die HE. Dabei interessiert die relative Häufigkeit, die Patientencharakteristika, Therapie, Outcome und die Eignung der jeweiligen Scores als Prädiktoren dafür.

Zu 2.a): Das Patientengut der GI-Blutungen wird auf Auffälligkeiten in den in ‚Zu 1.‘ genannten Einflussfaktoren untersucht und der situative Kontext der Blutung - wer hat wo, wann und warum geblutet? Durch eine Erkennung von Warnzeichen oder Risikogruppen und -situationen können besonders gefährdete Patienten frühzeitig einer sekundären Prophylaxe zugeführt werden - ohnehin sollte bei sonographischem oder klinischem Verdacht auf Leberzirrhose eine Endoskopie zur Varizenabklärung durchgeführt werden (Fauci 2008, S.1976). Aus den erhobenen Daten lässt sich möglicherweise ein Hinweis generieren, mit welcher ‚number needed to treat‘ sich eine akute obere GI-Blutung verhindern lässt. Bezüglich der Therapie wird die Praxis mit den Studienerkenntnissen verglichen, und der Effekt von EK's untersucht, für welche die Transfusionsrichtlinien (Bundesärztekammer 2006) genau befolgt werden sollten: zum Teil wurden erhöhte Sterberaten unter den transfundierten Patienten (Relatives Risiko = 5,4) (Duggan 2009; Jairath et al. 2010; Salvador Anez et al. 1990) und bezüglich des eine Transfusion indizierenden („triggern- den“) Hb-Werts signifikante Unterschiede zwischen Ärzten in verschiedenen Institutionen (Jairath et al. 2011) gefunden. An Hand des vorliegenden Patientenguts sollen Zusammenhänge zwischen der Hämoglobinkonzentration (Hb) bei Aufnahme, der Anzahl der transfundierten EK's und dem Überleben bzw. der Liegedauer auf der IS untersucht werden.

Weiter ist das Outcome, gemessen an den Endpunkten Tod und Liegedauer auf der IS, der Patienten mit GI-Blutung von Interesse, da vor allem Patienten mit Varizenblutungen zum einen aus teilweise klinisch unauffälligem Zustand dekomensieren und auf Grund

dessen von einer weniger fortgeschrittenen Leberfunktionsstörung und höheren Lebenserwartung ausgegangen werden könnte, zum anderen aber durch die Blutung kurzfristig eine drastisch schlechtere Prognose haben. Besonderes Augenmerk soll auf der Frage liegen, welcher der Scores MELD, SAPS (Simplified Acute Physiology Score), APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) diese gegensätzlichen Einflussgrößen auf die Prognose bei den beiden behandelten Komplikation am besten wiedergeben. Zudem soll auch auf Unterschiede zwischen Patienten mit Ulcusblutung und Patienten mit Varizenblutung und deren jeweiligen Überlebensraten eingegangen werden, da angenommen werden kann, dass die ausgeprägtere Symptomatik bei letzterer zu einer rascheren Behandlung führt, obwohl erstere möglicherweise einen höheren Blutverlust erlitten haben.

Zu 2.b): Zur Vorbeugung der HE ist das Wissen um die Verteilung der auslösenden Faktoren notwendig. Dabei wird besonderes Augenmerk auf begleitende inflammatorische Geschehen sowie die Ammoniakspiegel im Serum gelegt. Nach Möglichkeit sollen Ursachen für diese erhöhten Spiegel gefunden werden und insbesondere die Assoziationsrate mit der GI-Blutung betrachtet werden, woraus sich Hinweise auf den Erfolg der Prophylaxe der HE bei GI-Blutung ergeben könnten. Da sich der Zweifel an der Ammoniakhypothese und damit die Suche nach anderen ursächlichen Faktoren der HE auf die uneinheitlich wiedergegebene Korrelation der HE-Stadien nach West-Haven und das Serumammoniak gründet (Ong et al. 2003; Wang et al. 2003), vor allem bezüglich der Stadien 0 bis 2 (Ong et al. 2003), soll auch in der vorliegenden Studie dieser Zusammenhang überprüft werden.

Zu 3.: Zusätzlich gilt es herauszufinden, ob der Anschluss von ESLD-Patienten an die Transplantationsliste gewährleistet ist. Auf Grund einer möglichen Stigmatisierung von Erkrankungen, die mit einem Risikoverhalten einhergehen, erhalten diese eventuell nicht das volle Spektrum an Therapieoptionen inklusive Transplantation. Diese Gefahr besteht unter anderem bei alkoholischer oder Hepatitis C bedingter Zirrhose. Da der MELD-Score als Basis für die Transplantationsindikation die Frage der Eigenverantwortlichkeit nicht mit einschließt, würde eine solche Voreingenommenheit inkorrektes und unethisches ärztliches Verhalten darstellen. Eine frühzeitige Diagnose und konsequente Überweisung an ein Transplantationszentrum könnte da Abhilfe schaffen.

Zu 4.: Neben der rein epidemiologischen Datenerhebung und den in dieser Arbeit behandelten akuten Komplikationen liegt der Fokus der SENSATION auch auf dem Vergleich von LVC/HVC und der Leistung zur Transplantation. Ein sogenannter ‚hospital volume benefit‘ (Verbesserte Behandlungsergebnisse in Relation zu der Frequenz der Fälle) konnte bisher bereits für verschiedene chirurgische Maßnahmen nachgewiesen werden, u.a. für Operationen an Leber (Eppsteiner et al. 2008) und Herz (Birkmeyer et al. 2002) und dem Management der akuten Pankreatitis (Singla et al. 2009). Da auch bei der endoskopischen Behandlung von GI-Blutungen die Erfahrung des Therapeuten und das technische Equipment von Bedeutung sind, ist ein Nutzen durch hohe Fallzahlen in größeren Zentren auch hier anzunehmen. Ob dieser auch der Realität entspricht, soll in dieser Studie untersucht werden. Auch soll versucht werden, etwaige Unterschiede in Therapiestandards in HVC im Vergleich zu den anderen Zentren mit dem Outcome zu korrelieren; unter anderem soll ein möglicher negativer Effekt vom Zeitraum zwischen Aufnahme und Endoskopie, der in Studien für Endoskopien innerhalb von 24 Stunden verneint wird (Bjorkman et al. 2004; Sarin et al. 2009; Tsoi et al. 2009), regional quantifiziert werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 STUDIENART

In der Zeit limitierter Budgets, Fallpauschalen und überforderter Gesundheitssysteme kann über gesundheitspolitische Ansätze wie den Auf- und Ausbau von HVC oder eine Vorsorgeuntersuchung als Kassenleistung nur bei konkretem Wissen über die vorherrschende Epidemiologie und die Prognose einer Patientenpopulation entschieden werden. Für Fallzahlen allein sind dabei die durch DRG-Schlüssel berechneten Statistiken der Krankenkassen ausreichend, alles weitere bedarf jedoch eigens durchgeführter Studien.

Beim Studiendesign der SENSATION, welches auf Konzept und Netzwerk der PROST (Pankreatitis during Oktoberfest Study; Phillip 2009) basiert, handelt es sich um eine klinisch-prospektive Studie zur epidemiologischen Datenerhebung. Klinisch bedeutet hierbei, dass die Patienten von Studienmitarbeitern idealerweise noch während des Krankenhausaufenthalts besucht und befragt wurden, was gemeinsam mit dem Aktenstudium und bei Bedarf Rücksprache mit den behandelnden Ärzten zur Datenerhebung führte. Von einer prospektiven Studie wird gesprochen, wenn der untersuchte Studienzeitraum zeitlich nach dem Beginn der Studie liegt, wenn also nicht bereits existierende Akten als Referenz herangezogen werden, sondern die Daten an neu aufgenommenen Patienten erhoben werden. Dadurch sind die Daten so aktuell wie möglich, fehlende Parameter können nachgefordert werden und der Patientenkontakt erlaubt auch eine klinische Untersuchung und Sozialanamnese. Als epidemiologische Studie darf SENSATION bezeichnet werden, da sie in einem definierten Großraum in einer definierten Zeit alle studienrelevanten Ereignisse zu messen versucht. Daraus ergeben sich die Inzidenzen für die einzelnen Komplikationen und die intensivpflichtigen Ereignisse bei ESLD im Gesamten; zudem erlauben die Ergebnisse einen Vergleich des Patientenaufkommens und -outcomes in HVC und LVC und statistische Daten der Leistung zur Transplantation. Eine Kontrollgruppe ist nicht notwendig. Die teilnehmenden Kliniken erhielten eine Aufwandsentschädigung. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München zugelassen.

Im Genaueren wurden während des Studienzeitraumes folgende Daten prospektiv erhoben:

- 1) Anzahl der Patienten, die wegen mindestens einer der bereits genannten Komplikationen bei gesicherter Leberzirrhose auf eine IS aufgenommen wurden.
- 2) Grund der Aufnahme auf IS
- 3) Ätiologie der Leberzirrhose
- 4) Patientenstatus bei Aufnahme auf IS (Scores)
- 5) Krankheitsverlauf (Liededauer Intensiv- und Normalstation, Komplikationen, Listung, Transplantation, Verlegung, Tod)
- 6) Listungsverfahren im Beobachtungsraum/ Grund für eventuell fehlende Listung

Dabei wurden folgenden Endpunkte definiert:

Primäre Endpunkte:

- 1) Prävalenz, Ätiologie und Mortalität (Intensiv-, 28-Tage-, Krankenhaus-) der ESLD
- 2) Inzidenz, Ätiologie und Mortalität der Komplikationen der ESLD

Sekundäre Endpunkte:

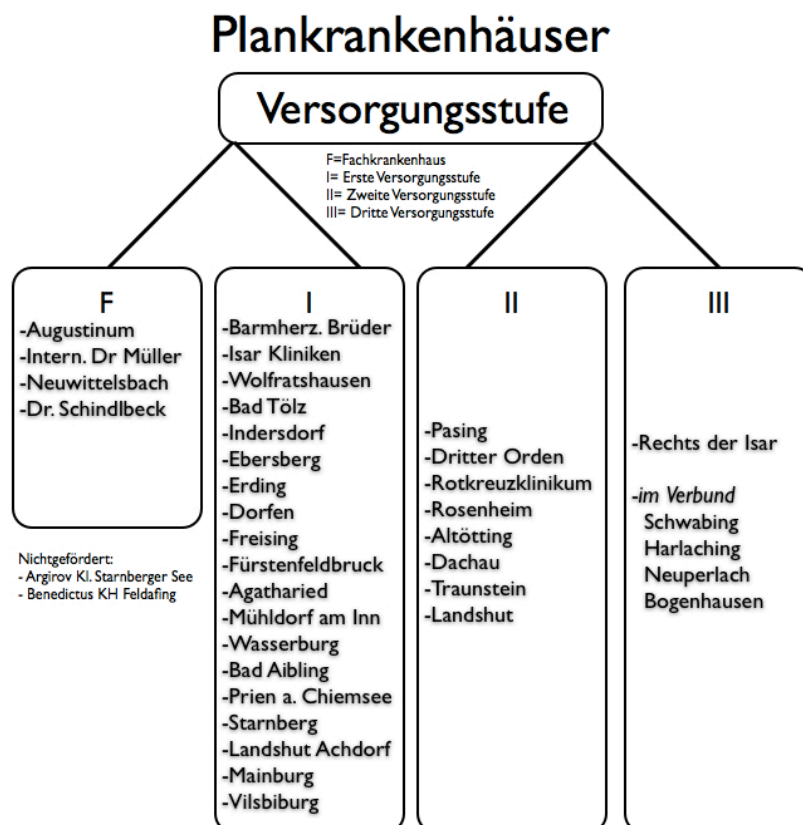
- 1) Outcome der Patienten:
 - Liegezeit auf IS
 - Interventionen
 - Überleben abhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose
- 2) Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Listung zur Lebertransplantation
- 3) Auslöser für Listung
- 4) Therapie der Ursache der Leberzirrhose
- 5) Ursache dafür, dass ein Patient mit ESLD nicht für eine Lebertransplantation gelistet wird
- 6) Häufigkeit der Lebertransplantation
- 7) Häufigkeit der Listung zur Lebertransplantation
- 8) Häufigkeit der Organexplantation
- 9) Sozioökonomische Analysen

Der verwendete Fragebogen ist im Kapitel 9.3 als Anhang angeführt.

3.2 SENSATION

Die **Studies on End Stage Liver Disease and Transplantation** gingen am 1. März 2010 in die 100-tägige Phase der epidemiologischen Datenerhebung. Zusätzlich zur Zahl der Patienten mit ESLD und respektiver Komplikationen wurden die Ätiologie der Leberzirrhose, der Patientenstatus bei Verlegung auf IS und das Listungsverfahren im Beobachtungsraum erfasst. Die Patienten wurden mindestens 28 Tage nach stationärer Aufnahme nachbeobachtet, um den klinischen Verlauf zu erfassen, der durch Überleben und Dauer der krankenhäuslichen Behandlung objektiviert wurde.

Die flächendeckende Datenlage, die kleinere Häuser und ländliche Gebiete einschließt, ist bis dato spärlich. In dieser Studie wurden südbayerische Krankenhäuser aller Versorgungsstufen eingeschlossen (s. Abb. 4), um allgemeingültige epidemiologische Daten zu erhalten, die nicht durch ein selektioniertes Patientengut in Krankenhäusern der Maximalversorgung verfälscht sind.



*Versorgungsstufen der teilnehmenden Krankenhäuser. **Abb. 4***

Primärziel der SENSATION ist die Evaluierung von Epidemiologie, Diagnostik und Prognose der End-Stage-Liver-Disease (ESLD), wobei unter den sekundären Endpunkten besonderes Augenmerk zum einen auf die Lebertransplantation und ihre Indikation, zum anderen auf den Vergleich der therapeutischen Ergebnisse in LVC gegenüber HVC gelegt wird. Hierdurch soll eruiert werden, ob, wie bei anderen Krankheitsbildern (Markar et al. 2011; Singla et al. 2009), Patienten von der Routine in Zentren nachweislich profitieren.

3.3 POPULATION

In den SENSATION wurden Patienten eingeschlossen, die unabhängig von der Studie innerhalb des Studienzeitraums auf einer IS behandelt wurden, nachdem sie eine Komplikation der gesicherten Leberzirrhose erlitten hatten. Ausschlusskriterium war dabei Minderjährigkeit; Einschlusskriterien waren:

1) Gesicherte Diagnose *Leberzirrhose* und eine der folgenden Komplikationen:

- hydropische Dekompensation
- gastrointestinale Blutung (GI-Blutung)
- hepatorenales Syndrom (HRS)
- Sepsis
- akut auf chronisches Leberversagen
- spontan bakterielle Peritonitis
- hepatische Enzephalopathie (HE)
- hepatopulmonales Syndrom
- Sonstige wie Gerinnungskomplikationen, Krampfanfälle

2) Alter ≥ 18 Jahre

3.4 STUDIENABLAUF

Nachdem bis 1.3.2010 die teilnehmenden Kliniken rekrutiert werden konnten, folgte die Datenerhebung, die bei einer Mindestdauer von 51 Tagen bis Erreichen der geforderten Patientenzahl von 228 oder Ablauf von 100 Tagen durchgeführt werden sollte. Am 8.6.2010 wurde der Studienzeitraum geschlossen.

Bei Aufnahme eines studienrelevanten Patienten auf eine IS wurde die Studienzentrale im Regelfall sofort verständigt. Daraufhin besuchte einer der vier Studienbetreuer persönlich die betreffende Klinik und den Patienten, um die erforderlichen Daten zu erheben. Vervollständigt wurde der Fragebogen nach mindestens 28 Tagen durch einen erneuten Besuch. Zusätzlich wurde nach Ablauf der Studiendauer eine rückwirkende Datenbanksuche zur Kontrolle durchgeführt, bei der überprüft wurde, ob alle Fälle der dekompenzierten ESLD erfasst wurden.

3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Alle statistischen Analysen, die das Studiendesign und die Auswertung betreffen, wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Je nach Bedarf wurden statistische Standardtests wie Chi²-Test, Wilcoxon-test oder multiple Regressionsanalysen eingesetzt; Grundlage für die Berechnungen bildete das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie Nachfolgeversionen.

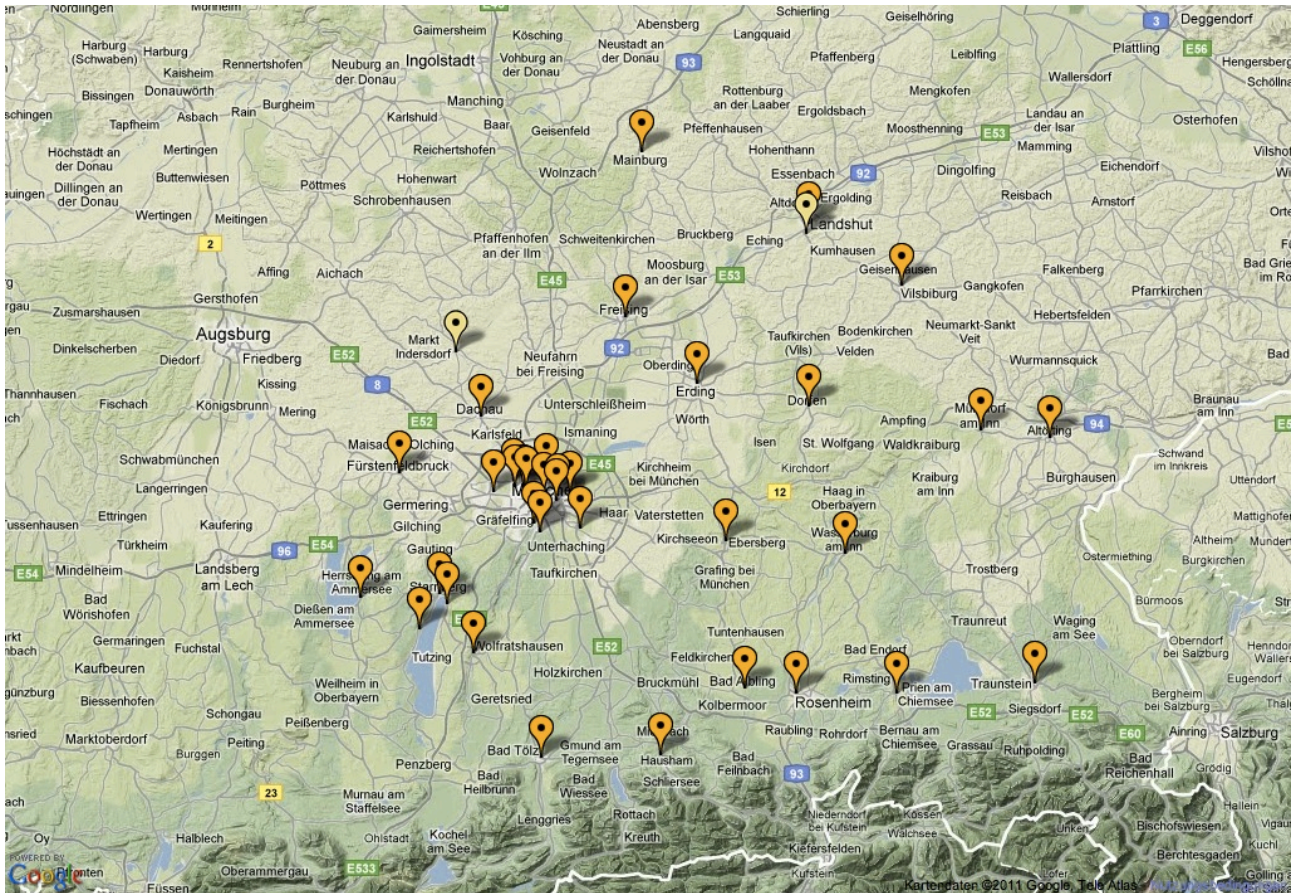
Alle Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben sowie unplausible Werte untersucht. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten (%) einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet. In unvollständigen Teilen des Datensatzes erfolgte die Auswertung an Hand der vorliegenden Daten.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

3.6 DATENERFASSUNG

Teilnehmende Kliniken waren 38 Krankenhäuser in München und Umgebung (siehe Abb. 5) mit internistischer oder interdisziplinärer IS, von denen 27 Kliniken Patienten für den Studienzeitraum melden konnten. Im Großraum München wurden 90% der verfügbaren Akutbetten abgedeckt, zwei große Kliniken mit einem gemeinsamen Transplantationszen-

trum haben nicht teilgenommen. Sieben Kliniken konnten noch nach Studienbeginn für die Studie gewonnen werden, wodurch die Größe der beobachteten Population auf über 4.400.000 Einwohner stieg.



Räumliche Verteilung der teilnehmenden Kliniken. Abb. 5

Der Erfolg der Datenerhebung differierte in den verschiedenen Items des Fragebogens, der in 9.3 zu finden ist, und war abhängig von Überleben, Ansprechbarkeit des Patienten, der Disponibilität von Angehörigen und der Qualität der eingesehenen Akten. Die Grenze für die Validität der Beobachtungen war, sofern nicht anders angegeben, eine Datenvollständigkeit von >75% der theoretisch verfügbaren Daten. Für folgende Items ist die Datenlage relativ zum Patientenkollektiv zu dünn, um interpretierbar zu sein:

- Sozialanamnese
- Angaben zu Alkohol-, Nikotinkonsum und Alkoholentzug

- Diagnosesicherung der Leberzirrhose

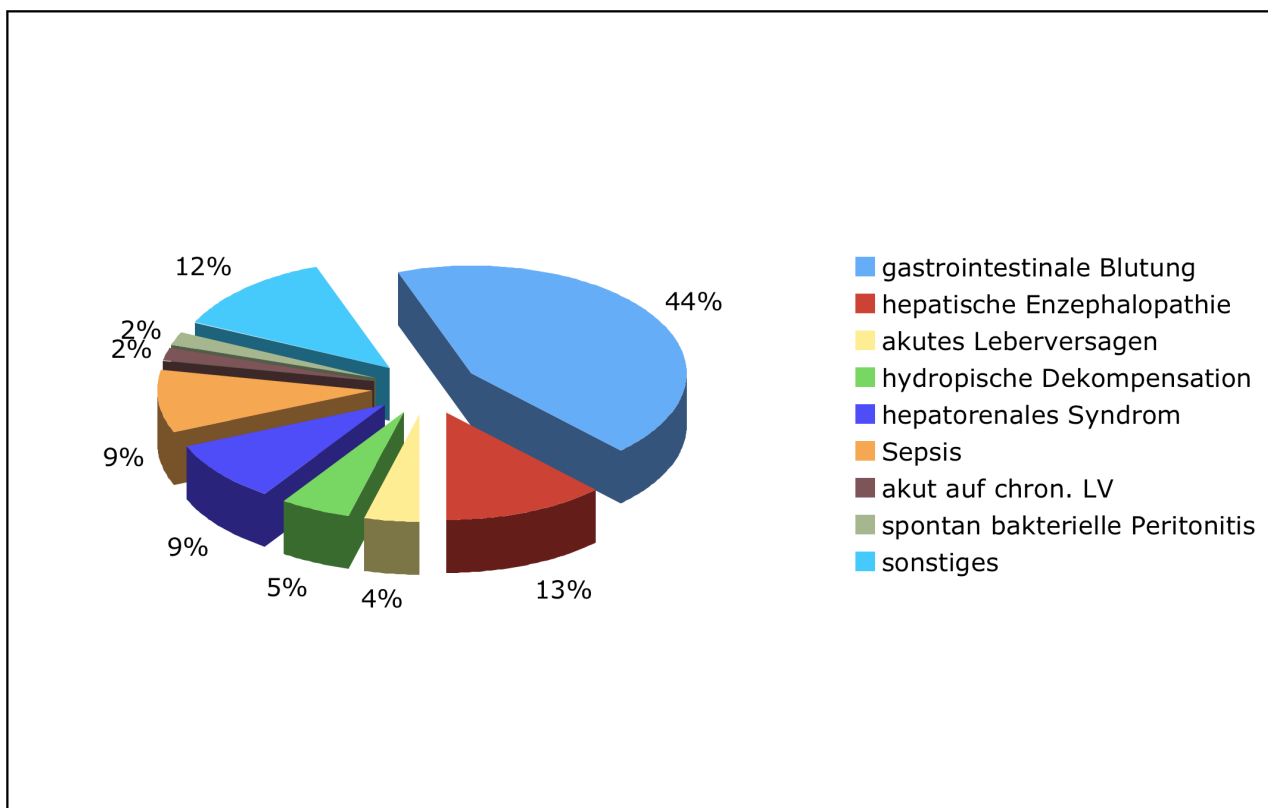
Ausreichende Datenerhebung im Bezug auf das untersuchte Kollektiv konnte dagegen für folgende Items gewährleistet werden:

- Alter und Geschlecht
- 60%<Vollständigkeit<75%: Größe, Gewicht, Familienstand, aktueller Alkoholkonsum
- Vorerkrankungen, Operationen und Medikamentenanamnese
- körperliche Untersuchung
- Leistung
- aktueller Aufenthalt und Aufnahmegrund
- Charakteristika der einzelnen Komplikationen
- Klinische Chemie bei Aufnahme und Scores
- Verlauf und intensivmedizinische Eckdaten

Ausreichend Datenerhebung in Bezug auf das Patientenkollektiv bedeutet hierbei jedoch nur, dass die Daten innerhalb der untersuchten 97 Fälle verglichen werden können. Auch die unter den Erwartungen liegende Fallzahl ermöglicht bei Verwendung des üblichen Signifikanzniveaus von 5% statistische Validität.

4 Ergebnisse

Zwischen dem 1.3.2010 und dem 8.6.2010 wurden 97 Patienten aus 38 teilnehmenden IS gemeldet, die mit einer Dekompensation der Leberzirrhose intensivpflichtig geworden waren und in der Folge in die Studie eingeschlossen wurden, was einer Inzidenz von 7,9/100.000 Einwohner/Jahr entspricht. Davon war bei 42/97 (43%) der Hauptgrund für die Aufnahme eine GI-Blutung, die HE zeichnete für 12/97 (12%) der Aufnahmen verantwortlich, womit dies die beiden häufigsten Komplikationen der Studienergebnisse waren (siehe Abb. 6). Bei 8/97 (8%) Patienten bestand bei einem anderen Aufnahmegrund als der HE eine klinisch manifeste hepatische Enzephalopathie; 2/97 (2%) Patienten hatten bei Aufnahme auf Grund einer anderen Komplikation zusätzlich eine GI-Blutung als Nebendiagnose. Insgesamt wurde bei 64 der 97 (66%) Patienten entweder HE, GI-Blutung oder in 4/97 (4%) Fällen beide Komplikationen diagnostiziert.



Verteilung der Komplikationen der Leberzirrhose in der vorliegenden Studie. **Abb. 6**

4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Zunächst sollen die „baseline“-Daten untersucht werden, welche der Patient bei bzw. schon vor Aufnahme mit sich bringt. Diese beinhalten epidemiologische Daten, Angaben zum klinischen Erscheinungsbild, relevante Vormedikation und Laborparameter bei Aufnahme und werden für GI-Blutung und HE jeweils separat begutachtet.

4.1.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA GI-BLUTUNG

Die häufigste Komplikation der ESLD, die als Hauptdiagnose zu einer Aufnahme auf IS führte, war mit 42 Fällen die gastrointestinale Blutung, die zusammen mit 2 andere Komplikationen begleitenden GI-Blutungen 45% der Patienten betraf.

| | GI-BLUTUNG | Ø GI-BLUTUNG | ALLE | P-WERT |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| PATIENTEN | 44 | 53 | 97 | |
| ALTER Ø / JAHRE | 60,2±13,8 | 63,3±12,7 | 61,9±13,2 | 0,237 |
| GRÖÖE Ø / CM | 172,2±7,2 | 170,9±8,7 | 171,5±8,0 | 0,537 |
| GEWICHT Ø / KG | 82,3±19,1 | 78,2±19,4 | 80,2±19,2 | 0,364 |
| RATIO M:W | 1,59 (27 : 17) | 1,78 (34 : 19) | 1,69 | 0,777 |
| VERHEIRATET | 63,3 % (19/30) | 67,5 % (27/40) | 65,7 % (36/70) | 0,718 |
| ÜBERWEISUNG AUF IS VON NORMALSTATION | 13,6 % (6/44) | 47,1 % (25/53) | 32,0 % (31/97) | <0,001 |
| ABSTINENT | 40,7 % (11/27) | 57,6 % (19/33) | 50 % (30/60) | 0,195 |
| GRUND FÜR FEHLLENDE LISTUNG ALKOHOL | 45,5 % (20/44) | 31,9 % (15/47) | 36,1 % (35/91) | 0,185 |
| LZ VORBEKANNT | 70,4 % (31/44) | 66 % (35/53) | 68,0 % (66/97) | 0,639 |
| ASZITES | 59,1 % (26/44) | 54,7 % (29/53) | 56,7 % (55/97) | 0,663 |
| PPI | 50 % (22/44) | 64,1 % (34/53) | 57,7 % (56/97) | 0,160 |
| BETA-BLOCKER | 43,2 % (19/44) | 34,0 % (18/53) | 38,1 % (37/97) | 0,286 |
| BILIRUBIN / MG/DL | 4,42 | 5,89 | 5,22 | 0,540 |
| ALBUMIN / MG/DL | 2,59 | 2,77 | 2,69 | 0,326 |
| INR | 1,81 | 1,78 | 1,79 | 0,338 |
| HE STADIEN III&IV : I&II | 4 : 5 | 10 : 8 | 14 : 13 | 0,584 |
| CHILD-PUGH-SCORE | 9,8±2,3 | 10,3±2,5 | 10,1±2,4 | 0,381 |

| | GI-BLUTUNG | Ø GI-BLUTUNG | ALLE | P-WERT |
|------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|--------|
| MELD-SCORE | 20,3±7,0 | 22,9±9,5 | 21,8±8,6 | 0,574 |
| SAPS II | 40,0±18,6 | 46,4±16,2 | 43,4±17,6 | 0,011 |
| APACHE II | 17,4±7,1 | 20,1±7,6 | 18,8±7,5 | 0,020 |
| SOFA | 7,4±4,2 | 9,8±4,7 | 8,7±4,6 | 0,014 |
| γ-GT /U/L (MEDIAN) | 250±383,5 (146) | 230,3±293,1 (128) | 238,6±334,4 (139,5) | 0,403 |
| GPT/ALAT /U/L (MEDIAN) | 75,1±172,2 (36) | 117,5±398,1 (31,5) | 99,6±317,4 (33) | 0,779 |
| GOT/ASAT /U/L (MEDIAN) | 138±232,5 (65) | 137,4±236,8 (74,5) | 137,6±233,5 (72) | 0,590 |

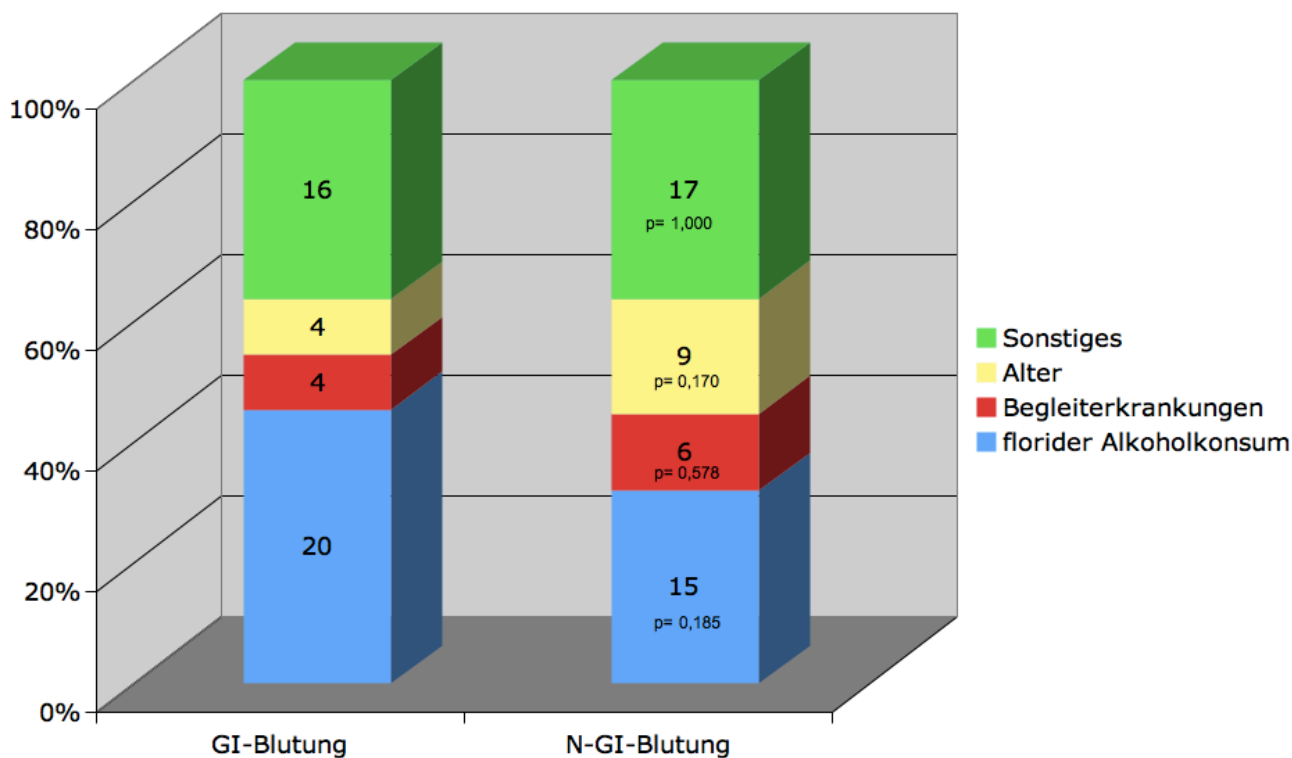
Tab. 1

Patienten mit GI-Blutung waren im Durchschnitt mit 60,2 Jahren 3,1 Jahre jünger als das Restkollektiv ($p=0,237$) und hatten bei einer Größe von 1,72 m und einem Gewicht von 82,3 kg einen Body Mass Index (BMI) von 27,8 kg/m². Im Vergleich dazu waren Patienten ohne GI-Blutung im Schnitt 1,3 cm kleiner ($p=0,537$) und mit 78,2 kg ($p=0,364$) und einem BMI von 26,8 kg/m² weniger übergewichtig.

Die Geschlechterverteilung der beiden Subgruppen war mit 38,7% Frauenanteil der GI-Blutungen und 35,8% im Restkollektiv ähnlich ($p=0,777$). Verheiratet waren bei Patienten mit und ohne GI-Blutung 63,3% respektive 67,5% der Patienten ($p=0,718$).

Patienten mit GI-Blutungen wurden in 86,4% der Fälle bei Krankenhausaufnahme direkt auf eine IS aufgenommen, die anderen Komplikationen signifikant häufiger von einer Normalstation überwiesen (47,1% vs. 13,6%, $p<0,001$).

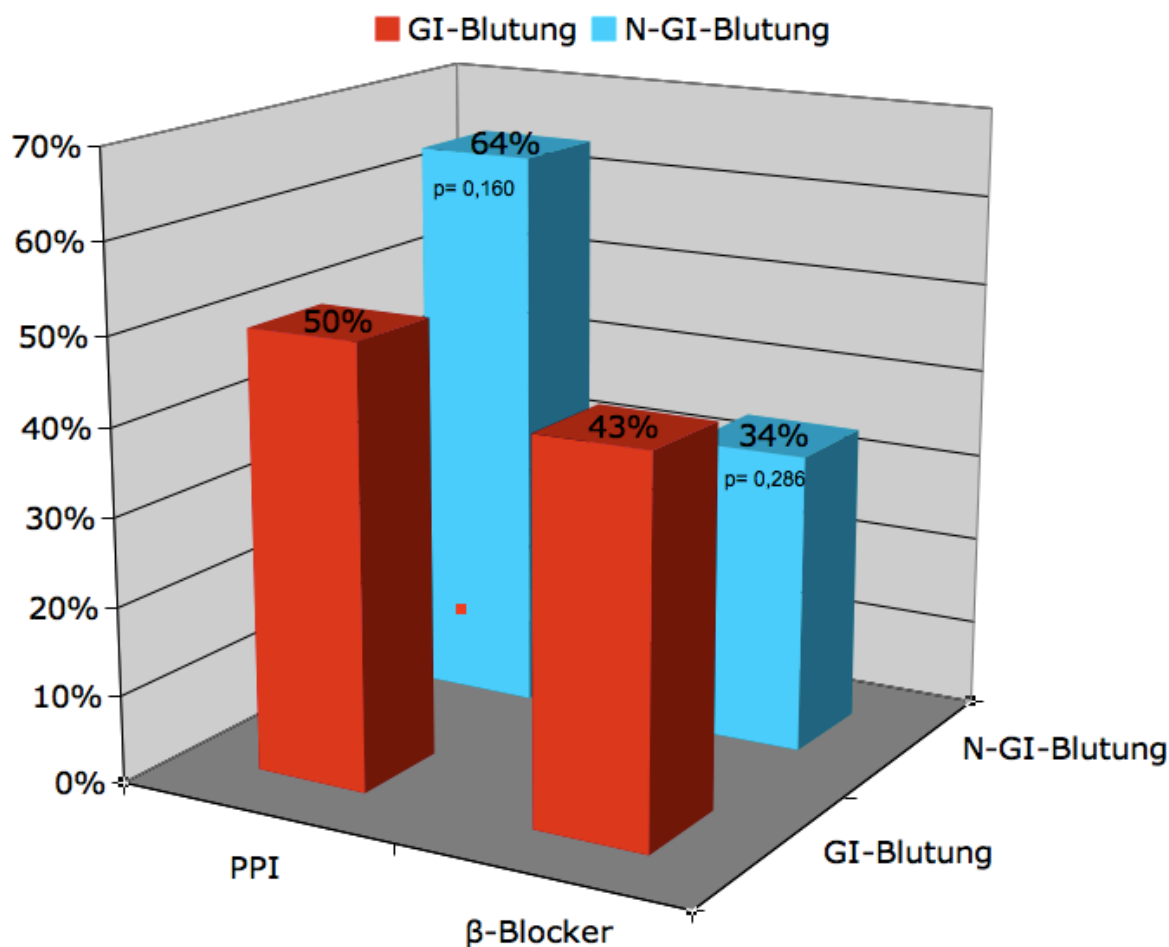
Zu bemerken ist die Begründung der fehlenden Listung im Vergleich der beiden Kollektive (siehe Abb. 7): Bei den gastrointestinalen Blutungen war bei 45,5% (20/44) der Fälle ein florider Alkoholkonsum ausschlaggebend für eine fehlende Listung, während bei den Patienten mit anderen Komplikationen nur bei 31,9% (15/47) der Fälle ein aktueller Alkoholkonsum dokumentiert oder als Grund genannt wurde ($p=0,185$). Nur 40,7% (11/27) der Patienten mit GI-Blutungen gaben, sofern herausfindbar (27/44, 61,4%), an, aktuell keinen Alkohol zu konsumieren, gegenüber 57,6% der Patienten ohne GI-Blutung ($p=0,195$). Die erhobenen Daten zu Lebenszeitalkoholkonsum sind nicht ausreichend, um auf das Kollektiv bezogen eine Aussage zu treffen.



Gründe für fehlende Listung. **Abb. 7**

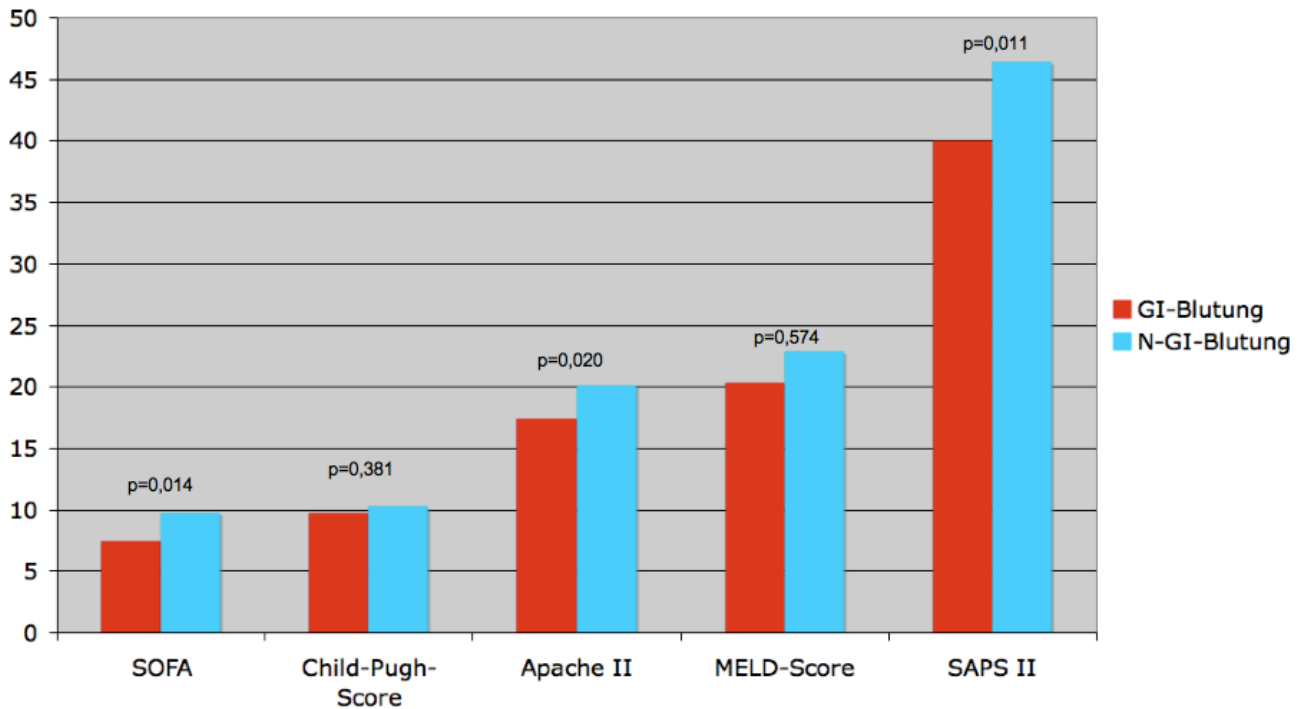
Der höhere Anteil an Patienten mit floridem Alkoholabusus bei GI-Blutungs-Patienten steht im Kontrast zu ihrer geringfügig häufigeren Kenntnis der Leberzirrhose (70,4% vs. 66%, $p=0,639$) und häufiger apparentem Aszites (59,1% vs. 54,7%, $p=0,663$).

Bei der Begutachtung der Vormedikation wurde besonderes Augenmerk auf PPI und β -Adrenozeptorantagonisten (β -Blocker) gelegt, da beiden für GI-Blutungen eine primärprophylaktische Stellung zugeschrieben werden kann, wenn auch über gänzlich unterschiedliche pathophysiologische Ansatzpunkte: PPI's beugen eher den durch Magengeschwüren bedingten Blutungen vor, β -Blocker hauptsächlich den Varizenblutungen. Anzumerken sei, dass die Einnahme von β -Blockern hier nicht zwischen den Indikationen Leberzirrhose und Herz-Kreislaufkrankung differenziert. Vor der Komplikation der ESLD, die zur Aufnahme auf IS führte, nahmen Patienten mit GI-Blutung im Vergleich zum Restkollektiv in der Tat seltener PPI (50,0% vs. 64,1%, $p=0,160$) ein, β -Blocker jedoch häufiger (43,2% vs. 34,0%, $p=0,286$; siehe Abb. 8).



Vormedikation mit PPI und β-Blocker. **Abb. 8**

Weiter wurde den bei Aufnahme errechneten Scores gezielte Beachtung geschenkt, da ihnen als Prädiktoren für das Outcome Bedeutung zugemessen wird. Zuvor musste aber gezeigt werden, dass sie nicht nur im Gesamtkollektiv der Intensivpatienten, sondern auch bei der Subgruppenanalyse der Patienten mit GI-Blutung als Komplikation der ESLD korrelieren und damit den Schweregrad der Erkrankung gleichwertig anzeigen. Dabei ist auch ersichtlich, dass diese Patienten in allen fünf Scores einen niedrigeren Punktwert als das Restkollektiv erzielen (siehe Abb. 9). Im Vergleich der Subgruppen mit und ohne GI-Blutung zeigten sich zwar keine signifikanten Unterschiede für die Punkte des Child-Pugh sowie den MELD-Score, jedoch für Erstere signifikant niedrigere Punktwerte bei Erhebung des SAPS II ($p=0,011$), APACHE II ($p=0,020$) und SOFA ($p=0,014$).



Vergleich der Scores von Patienten mit und ohne GI-Blutung. **Abb. 9**

Die erfragten Parameter zum Ausmaß der Schädigung des Leberparenchyms zeigen in den beiden Subgruppen eine große Streuung, wie am Vergleich der Mittelwerte und Mediane in Tabelle 1 ersichtlich. Die Standardabweichung der beiden Subgruppen lag für die γ -GT bei 393,7 U/L respektive 287,4 U/L, für die GPT bei 176,4 respektive 390,5 und für die GOT bei 237,2 U/L beziehungsweise 233,0. Bezüglich der Transaminasen und γ -GT konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne GI-Blutungen nachgewiesen werden.

Die Subgruppe der GI-Blutungen wies mit einem durchschnittlichen Hb-Wert von 8,6 g/dl, einem mittleren korpuskulären Volumen (MCV) von 98,2fl und einem mittleren korpuskulärem Hämoglobin (MCH) von 33,1pg das Bild einer makrozytären normochromen Anämie auf, wobei eine normozytäre normochrome Anämie das typische Bild einer akuten Blutung wäre. Hb und Hämatokrit waren dabei signifikant niedriger als bei Patienten ohne GI-Blutung ($p < 0,001$), das MCV signifikant erhöht ($p = 0,039$).

| | GI-BLUTUNG | OHNE GI-BLUTUNG | ALLE | P-WERT |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|
| HF/RRSYST | 0,90±0,44 | 0,82±0,36 | 0,85±0,41 | 0,750 |
| HB / G/DL | 8,6±2,2 | 13,8±14,6 | 11,4±11,1 | < 0,001 |
| HKT / % | 25,3±6,3 | 36,9±36,1 | 31,7±27,5 | < 0,001 |
| MCV / FL | 98,2±10,1 | 93,9±7,8 | 95,9±9,1 | 0,039 |
| MCH / PG | 33,1±3,7 | 38,5±38,9 | 36,0±28,8 | 0,512 |
| EK'S (FÄLLE) | 3,5±2,7 (30/44) | -- | -- | |
| INR | 1,81±0,80 | 1,78±1,00 | 1,79±0,90 | 0,338 |
| PTT / SEC | 45,6±13,3 | 50,8±26,5 | 48,5±21,7 | 0,696 |
| FFP'S (FÄLLE) | 4,4±9,1 (18/44) | 3,5±8,9 (14/53) | 3,9±9,0 (32/97) | 0,131 |

Tab. 2

30 Patienten mit GI-Blutung erhielten im Schnitt 4,6 Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, was bezogen auf die 44 Patienten dieser Subgruppe einen Schnitt von 3,5 ergibt. In der Vergleichsgruppe der ESLD-Patienten ohne GI-Blutung sind hingegen Hb-Wert und MCV normal, das MCH jedoch erhöht, woraus sich eine erniedrigte Erythrozytenzahl ergibt. Diese Werte sind im Gesamtkollektiv jedoch bis auf den Hämatokrit alle im Normbereich,

Die INR, die zu den Syntheseleistungsparametern der Leber gehört, war bei beiden Subgruppen erhöht (1,81 bzw 1,78, $p=0,338$), wobei nur ein Patient mit Marcumar oral antikoaguliert war. Auch die partielle Thromboplastinzeit (pTT) war jeweils erhöht, in der Gruppe ohne GI-Blutung höher als in jener ohne (50,8s vs. 45,6s, $p=0,696$). Die Transfusionsrate von Fresh Frozen Plasma war bei den Patienten mit GI-Blutung mit 40,9% nicht signifikant höher als beim Restkollektiv (26,4%, $p=0,131$).

4.1.2 PATIENTENCHARAKTERISTIKA HE

20 Patienten wurden im beobachteten Zeitraum mit hepatischer Enzephalopathie auf IS aufgenommen, worunter bei 12 die HE als Haupt- und bei 8 als Nebendiagnose gestellt wurde. Diese Patienten waren im Schnitt 3 Jahre älter als das Restkollektiv ($p=0,337$) und waren, bei einer Standardabweichung von 22,9kg, mit 85,2kg 6,2kg schwerer als die Patienten ohne diagnostizierter HE ($p=0,444$). Aus der Durchschnittsgröße von 172,2cm und respektive 171,4cm ($p=0,860$) ergibt sich für erstere ein BMI von 28,8kg/m² (Ohne HE:

27,0kg/m²). Von den HE-Fällen waren 70% männlich (vs. 61%, p=0,458) und 82,7% aktuell verheiratet (vs. 60,4%, p=0,097).

| | HE | OHNE HE | ALLE | P - WERT |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------|
| PATIENTEN | 20 | 77 | 97 | |
| ALTER Ø / JAHRE | 64,9±11,5 | 61,1±13,6 | 61,9±13,2 | 0,337 |
| GRÖÖE Ø / CM | 172,2±7,5 | 171,4 ±8,2 | 171,5±8,0 | 0,860 |
| GEWICHT Ø / KG | 85,2 ±22,9 | 79,0±18,3 | 80,2±19,2 | 0,444 |
| RATIO M:W | 2,33 (14 : 6) | 1,57 (47 : 30) | 1,69 | 0,458 |
| VERHEIRATET | 82,7 % (14/17) | 60,4 % (32/53) | 65,7 % (46/70) | 0,097 |
| ABSTINENT | 45,5 % (5/11) | 51,0 % (25/49) | 50,0 % (30/60) | 0,740 |
| GRUND FÜR FEHLENDE LISTUNG ALKOHOL | 23,5 % (4/17) | 41,8 % (31/74) | 38,5 % (35/91) | 0,160 |
| LZ ÄTHYLTOXISCHER GENESE | 80,0 % (16/20) | 72,7 % (56/77) | 75,8 % (72/97) | 0,507 |
| GI-BLUTUNG | 20,0 % (4/20) | 51,9 % (40/77) | 45,3 % (44/97) | 0,011 |
| AMMONIAK / µg/dl | 217,5±119,9 | 139,7±82 | 162,0±99,6 | 0,012 |
| LEUKOZYTEN / G/L | 9,6±5,7 | 12,1±8,0 | 11,6±7,6 | 0,229 |
| CRP / MG/L | 4,25±0,90 | 4,16±1,02 | 4,18±1,00 | 0,754 |
| NA / MMOL/L | 133,68±7,80 | 134,76±8,14 | 134,28±8,0 | 0,934 |
| K / mmol/l | 4,25±0,91 | 4,27±0,77 | 4,26±0,8 | 0,841 |
| PH | 7,397±0,173 | 7,361±0,338 | 7,369±0,311 | 0,169 |
| CHILD-PUGH-SCORE | 11,2±1,8 | 9,8±2,5 | 10,1±2,4 | 0,337 |
| MELD-SCORE | 21,8±8,7 | 21,7±8,6 | 21,8±8,6 | 0,617 |
| SAPS II | 48,1±17,0 | 42,3±17,6 | 43,4±17,6 | 0,130 |
| APACHE II | 22,9±8,0 | 17,8±7,1 | 18,8±7,5 | 0,003 |
| SOFA | 9,3±4,0 | 8,5±4,8 | 8,7±4,6 | 0,392 |
| γ-GT / U/L | 242,4±348,6 | 179,7±331,4 | 192,7±334,4 | 0,320 |
| GPT/ALAT / U/L | 43,4±262,0 | 47,9±332,3 | 47,0±317,4 | 0,774 |
| GOT/ASAT / U/L | 113,7±222,0 | 96,4±237,8 | 99,9±233,5 | 0,535 |
| BILIRUBIN / MG/DL | 4,5±6,9 | 7,5±16,6 | 7,1±15,3 | 0,837 |

Tab. 3

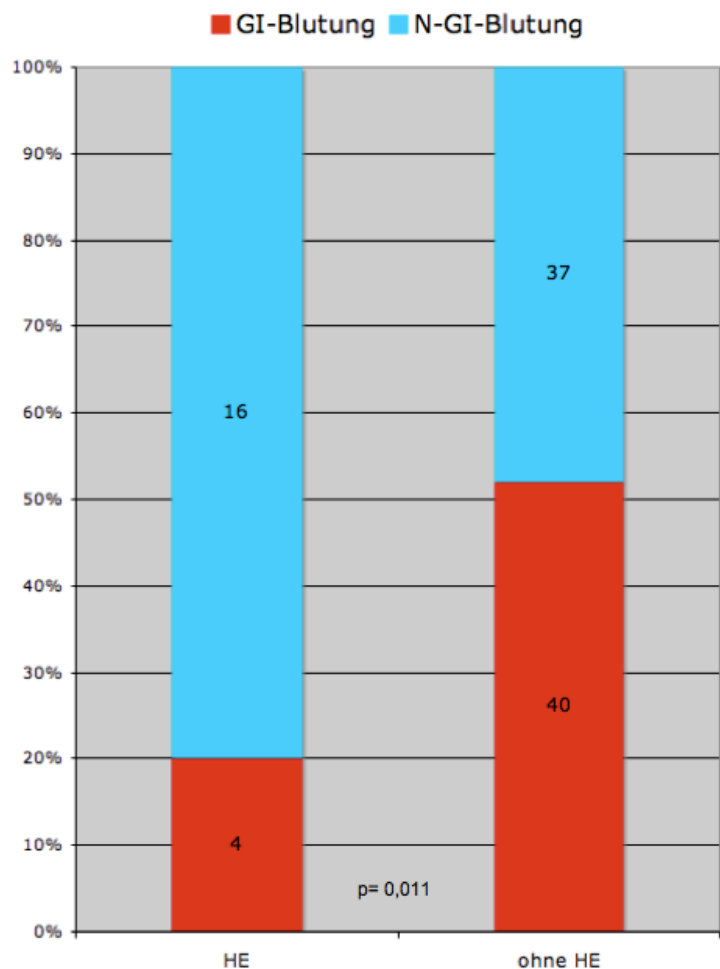
Da die auslösenden Faktoren der HE vielerlei sein können, und außer Ammoniak keines der verantwortlichen Stoffwechselprodukte routinemäßig gemessen wird, wurde für folgende Indikatoren ein Vergleich mit dem Restkollektiv aufgestellt:

- akute Dekompensation (Indizien zum aktuellen Alkoholkonsum als potentieller Auslöser)
- erhöhte Anforderungen an Leberstoffwechsel durch erhöhten Zellumsatz (GI-Blutungen, Infekte)
- Serumkaliumkonzentration und pH

Für eine erhöhte nutritive Proteinaufnahme, eine Obstipation oder eine aktuelle Einnahme von Sedativa konnten keine objektivierbaren Parameter identifiziert oder erhoben werden.

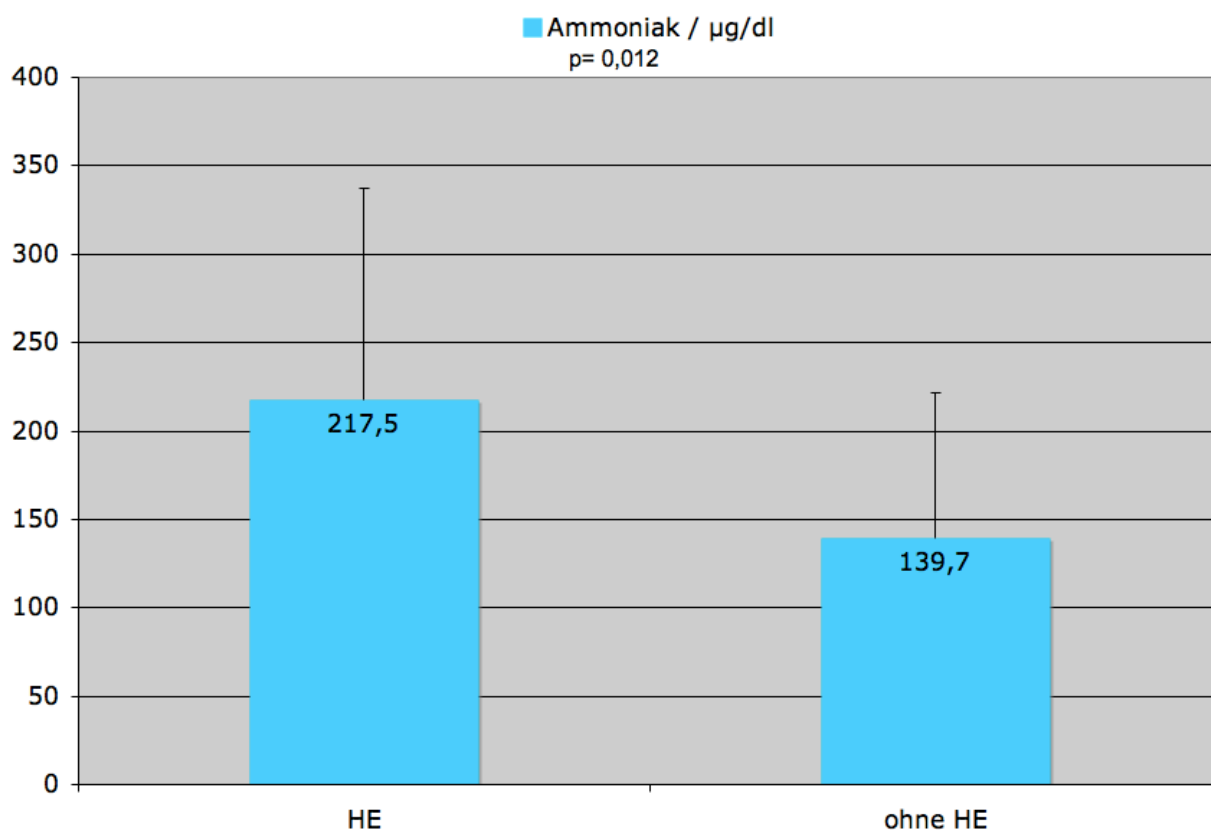
Florider Alkoholabusus wurde zwar, sofern dokumentiert (11/20, 55%), in der HE-Gruppe bei weniger Patienten als Grund für die fehlende Listung angegeben (23,5% vs. 41,8%, $p=0,160$), den Pateintenangaben zufolge waren jedoch in der HE-Gruppe mit 45,5% gegenüber 51% ein geringerer Anteil der Patienten aktuell abstinent ($p=0,740$).

In dem vorliegenden Patientenkollektiv können nur 20% der HE-Fälle auf eine im zeitlichen Zusammenhang erlittene GI-Blutung zurückgeführt werden (siehe Abb. 10), während im Restkollektiv 51,9% (40/77) eine GI-Blutung gehabt hatten ohne eine HE zu entwickeln ($p=0,011$). Ein Vergleich der HE-Patienten mit und ohne akuter GI-Blutung folgt in Kapitel 4.2.2.2.



Komorbidity HE und GI-Blutung. Abb. 10

Die Leukozytenzahl war bei HE-Patienten mit durchschnittlich 9,6 G/l gegenüber dem Restkollektiv mit 12,1 G/l niedriger ($p=0,229$). Auch das C-reaktive Protein (CRP) war umgerechnet auf den Grenzwert 0,5mg/l in der HE Gruppe mit durchschnittlich 4,69mg/l niedriger als bei den übrigen Patienten (6,21mg/l, $p=0,754$). Procalcitonin wurde nur in 21,6% der Fälle gemessen. Die Durchschnittstemperatur war mit 36,6°C in beiden Subgruppen identisch; weitere Angaben zu Infektionen, die nicht septisch verliefen, waren nicht erhoben worden.



Ammoniaklevel im Serum. Abb. 11

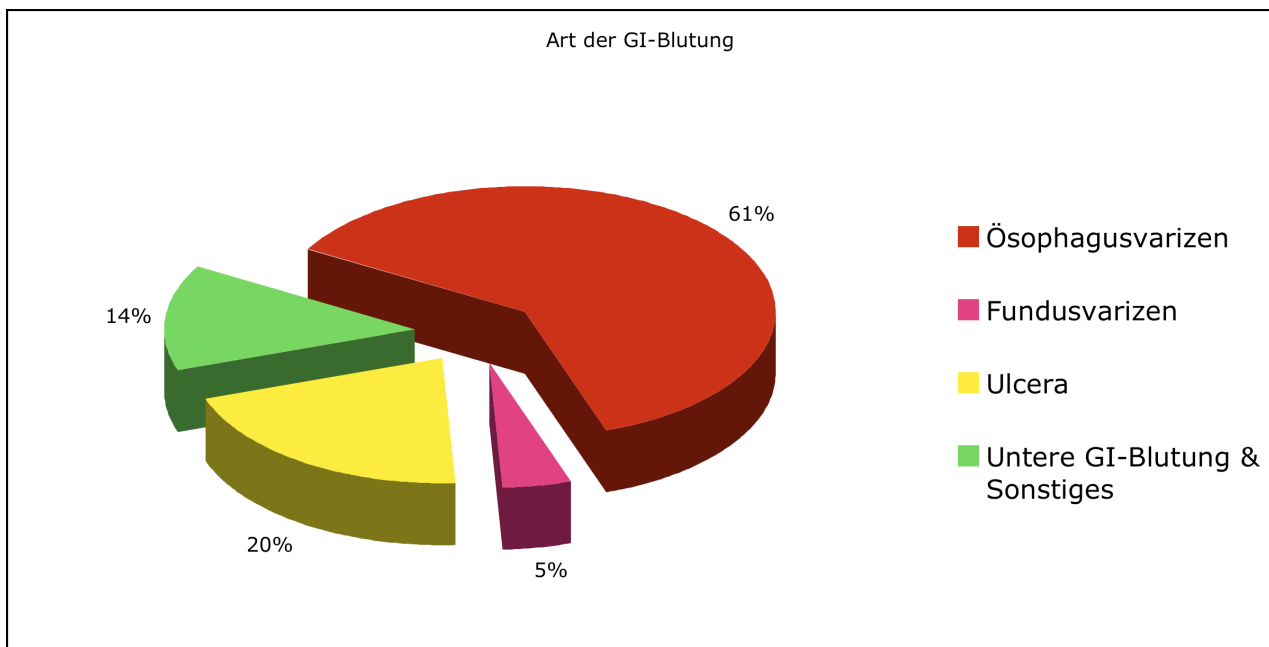
Ammoniak im Serum wurde nur bei 51,5% aller Patienten gemessen. Der Mittelwert für die HE-Patienten lag dabei bei einer Standardabweichung von 119,9 µg/dl bei 217,5 µg/dl, gegenüber 139,7±82 µg/dl im Restkollektiv ($p=0,012$; siehe Abb. 11).

Transaminasen, γ-GT und Bilirubin wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Auch der mit dem Grad der Leberzirrhose sinkende Natriumspiegel im Serum war nicht signifikant unterschiedlich. Bei allen errechneten Scores lagen HE Patienten über dem Vergleichskollektiv; signifikant höher war dabei nur der APACHE II ($p=0,003$).

4.2 CHARAKTERISTIKA DER KOMPLIKATIONEN

4.2.1 CHARAKTERISTIKA DER GI-BLUTUNG

Von 44 intensivpflichtigen Patienten mit ESLD und einer GI-Blutung hatten 29 (66%) eine Varizenblutung erlitten, 9 (20%) eine Blutung eines Ulcus des Magens oder des Duodenums und 6 (14%) eine untere GI- oder nicht identifizierbare Blutung (siehe Abb. 12). Von diesen 44 Patienten erhielten 41 (93%) eine Ösophagoduodenoskopie. Diese diagnostische und therapeutische Maßnahme erfolgte im Schnitt 129 ($\pm 174,2$) Minuten nach Aufnahme auf IS, wobei 70,4% innerhalb der ersten 2 Stunden endoskopiert wurden und der Median bei 65 Minuten lag.



Verteilung der Ursachen der untersuchten GI-Blutungen. **Abb. 12**

4.2.1.1 THERAPIE DER GI-BLUTUNG

16 der 27 (59,2%) Patienten mit Ösophagusvarizenblutungen und eine von zwei Fundusvarizenblutung sowie eine Ulcusblutung wurden laut Endoskopiebericht mit einer Ligatur versorgt. Dabei wurden ein bis sieben und durchschnittlich 4,5 Gummibänder verwendet, der Median lag bei fünf. In sieben Fällen wurde Fibrinkleber verwendet, durchschnittlich 2,3 ml.

Zwei Ulcera sowie eine Ösophagusvarizenblutung wurden geclipped, wobei jeweils zwischen zwei und vier Clips verwendet wurden. Terlipressin intravenös wurde in 16 der 44 Fälle (36,4%) verabreicht, durchschnittlich 5,6 mg bei einer Standardabweichung von 5,0 mg. Eine antibiotische Prophylaxe, begonnen innerhalb der ersten 24 Stunden und über mindestens 3 Tage beziehungsweise bis zu ihrem Tod andauernd, erhielten 69,2%, 7,7% eine Antibiose von weniger als 3 Kalendertagen Dauer und 23,1% der Patienten erhielten keine Antibiose innerhalb der ersten beiden Tage nach Aufnahme auf IS.

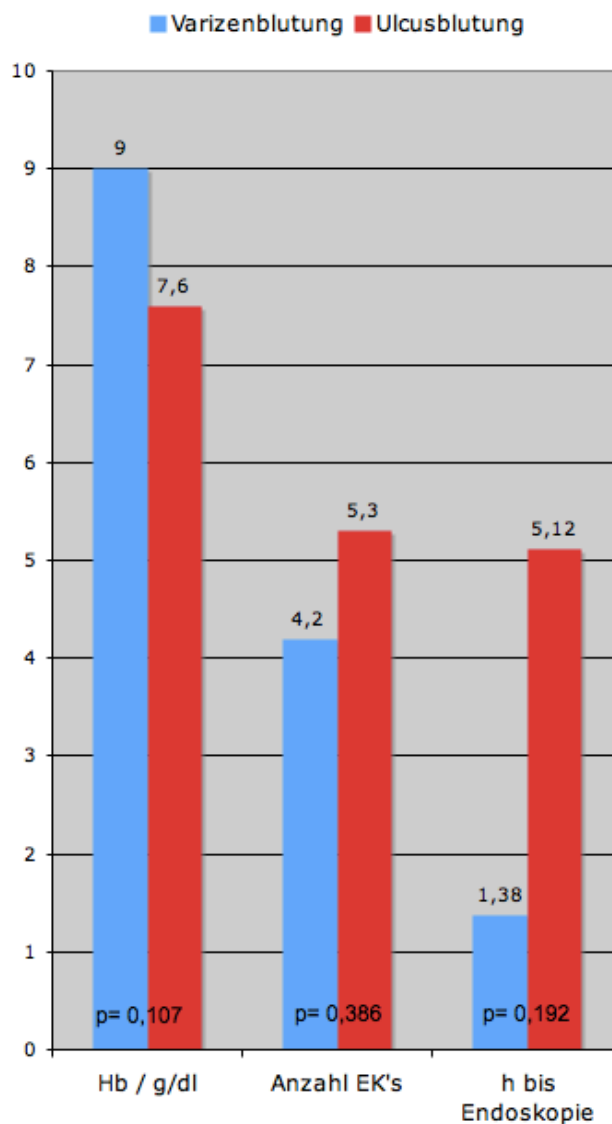
4.2.1.2 VERGLEICH VARIZENBLUTUNG UND ULCUSBLUTUNG

| | VARIZEN- BLUTUNG | ULCUS- BLUTUNG | ALLE GI-B INCL. SONSTIGE | P-WERT |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------|--------|
| HF/RRsyst | 0,88±0,46 | 0,87±0,51 | 0,90±0,44 | 0,497 |
| Hb / G/DL | 9,0±2,4 | 7,6±1,8 | 8,6±2,2 | 0,107 |
| HKT / % | 26,5±6,8 | 22,6±5,0 | 25,3±6,3 | 0,063 |
| MIN BIS ENDOSKOPIE | 83±58,4 | 307±356,3 | 129±174,2 | 0,192 |
| EK's | 62,1 % (18/29) | 77,8 % (7/9) | 68,2 % (30/44) | 0,386 |
| GUMMIBANDLIGATUR | 58,6 % (17/29) | 11,1 % (1/9) | 40,9 % (18/44) | 0,013 |
| SUPRARENIN | 13,8 % (4/29) | 55,5 % (5/9) | 25 % (11/44) | 0,010 |
| CLIPS | 3,4 % (1/29) | 22,2 % (2/9) | 6,8 % (3/44) | 0,068 |
| TERLIPRESSIN | 41,4 % (12/29) | 0 % (0/9) | 29,5 % (13/44) | 0,020 |
| OHNE THERAPIE | 17,2 % (5/29) | 33,3 % (3/9) | 25 % (11/44) | 0,301 |
| VORBEHANDLUNG MIT B-BLOCKER | 51,7 % (15/29) | 44,4 % (4/9) | 45,5% (20/44) | 0,699 |
| VORBEHANDLUNG PPI | 58,6 % (17/29) | 33,3 % (3/9) | 50% (22/44) | 0,185 |
| INR | 1,65±0,61 | 2,32±1,33 | 1,81±0,80 | 0,277 |
| PTT / SEC | 41,9±12,6 | 53,4±15,1 | 45,6±13,3 | 0,025 |
| FFP's | 31% (9/29) | 55,6% (5/9) | 40,9% (18/44) | 0,183 |
| BILIRUBIN/MG/DL | 3,5±2,9 | 8,2±11,2 | 4,4±5,8 | 0,543 |
| KREATININ/MG/DL | 1,5±1,8 | 3,0±1,4 | 1,8±1,7 | 0,001 |
| AMMONIAK/MYG/DL | 177,2±103,5 | 167,2±70,1 | 174,2±91,8 | 0,779 |
| LEUKOZYTEN/G/L | 10,2±4,6 | 14,3±6,6 | 11,2±5,6 | 0,100 |
| HE-FÄLLE | 6,9% (2/29) | 0% (0/9) | 9,3% (4/44) | 0,417 |

Tab. 4

Der Vergleich der stationären Therapie der 29 Patienten mit Varizenblutungen mit den neun Patienten mit Ulcusblutungen ergab einen fast identischen Schockindex (0,88 vs. 0,87, $p=0,497$) bei nicht signifikant niedrigerem Hb-Wert (7,6 g/dl vs. 9,0 g/dl, $p=0,107$) und Hämatokrit (22,6% vs. 26,5%, $p=0,063$) in der zweitgenannten Gruppe.

Als Konsequenz erhielten sieben der neun Ulcuspatienten durchschnittlich 5,3 EK's, 18 der 29 ($p=0,386$) Varizenpatienten wurden durchschnittlich 4,2 EK's transfundiert (siehe Abb. 13). Nur bei vier der acht (50%) endoskopierte Patienten mit Ulcera ist der Zeitpunkt der Maßnahme bekannt, wovon bei drei dieser vier Patienten mehr als 4,5 Stunden zwischen Aufnahme auf IS und Endoskopie vergingen. Dagegen wurden alle Varizenblutungspatienten gespiegelt, durchschnittlich 83 Minuten nach Aufnahme ($p=0,192$); diese wurden signifikant häufiger per Banding therapiert ($p=0,02$), signifikant seltener mit Suprarenin ($p=0,049$), nicht signifikant seltener geclipped (1/29 vs. 2/9, $p=0,068$) und signifikant häufiger mit Terlipressin i.v. behandelt ($p=0,02$). Fünf der Patienten mit Varizenblutung und zwei der Patienten mit Ulcusblutung bedurften keiner Therapie ($p=0,301$).



Hb, Ek's und Zeit bis Endoskopie. **Abb. 13**

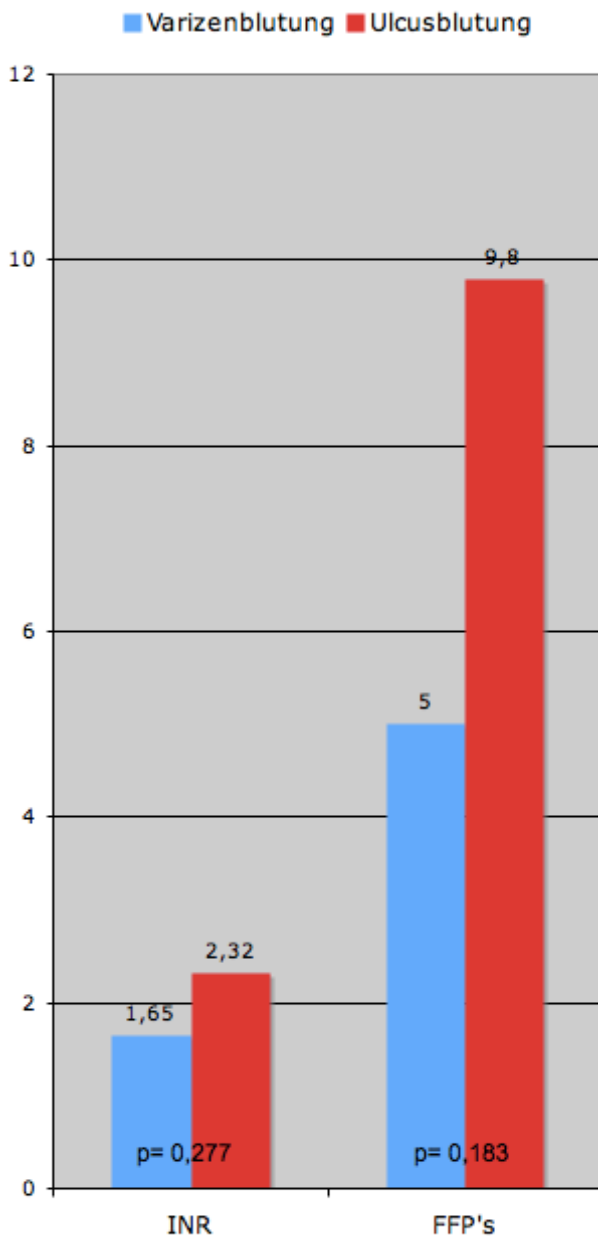


Abb. 14 Gerinnung und FFP's

signifikant höher als bei Patienten mit Varizenblutungen, das Serumammoniak bei Patienten mit Varizenblutung nicht signifikant höher (177,2 µg/dl vs 167,2 µg/dl, p= 0,779). Kreatinin (3,0 mg/dl vs. 1,5 mg/dl, p=0,001) war im Serum von Patienten mit Ulcusblutung signifikant höher.

44,4% in der Ulcusgruppe und 51,7% in der Varizengruppe wurden vor ihrer Dekompensation mit β-Blockern behandelt (p=0,699), PPI's erhielten 33,3% respektive 58,7% (p=0,185).

Nur vier der 44 (9,1%) Patienten mit GI-Blutung wurden bei Aufnahme mit hepatischer Enzephalopathie diagnostiziert, wovon keiner eine Ulcusblutung erlitten hatte und zwei eine Varizenblutung (p=0,417).

Patienten mit Ulcusblutungen wiesen eine höhergradig beeinträchtigte Gerinnung auf als Patienten mit Varizenblutung: Die durchschnittliche INR war mit 2,32 gegenüber 1,65 höher (p=0,277), die PTT mit 53,4 sec (vs. 41,9 sec, p=0,025) sogar signifikant höher. Über die Hälfte dieser Patienten bekamen Fresh Frozen Plasma transfundiert, durchschnittlich 9,8 Konserven; bei den Varizenblutungen erhielten ein knappes Drittel FFP's (p=0,183, durchschnittlich 5 Konserven; siehe Abb. 14). Die Laborwerte Bilirubin (8,2 mg/dl vs. 3,5 mg/dl, p=0,543), und die Leukozytenzahl (14,3 G/l vs. 10,2 G/l, p=0,100) waren bei Patienten mit Ulcusblutungen nicht

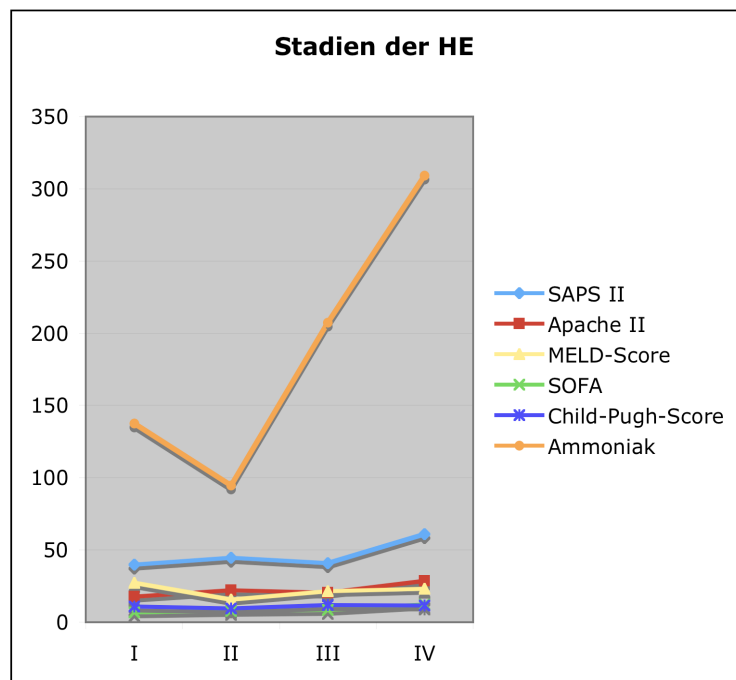
4.2.2 CHARAKTERISTIKA DER HE

4.2.2.1 STADIEN UND SERUMAMMONIAK

Bei 35% der 20 HE-Patienten wurde Stadium IV der HE diagnostiziert, bei 30% Stadium III. Patienten mit HE lagen in allen 5 Scores über dem Restkollektiv, wie in der Tabelle ersichtlich. Obwohl die HE direkt oder durch den GCS in alle Scores außer dem MELD mit eingehen, ist keine klare Korrelation zwischen dem Stadium der HE und den Scores ersichtlich, wohingegen die durchschnittlichen Serumammoniakwerte in Stadium II bis IV mit der Klinik korrelieren (siehe Abb. 15).

Mittelwert und Standardabweichung betragen für das Stadium IV bei 309,0 µg/dl respektive 124,0 µg/dl, für das Stadium III bei 207,3 µg/dl respektive 97,9 µg/dl. Die insgesamt vier Patienten in Stadium I und II lagen mit Mittelwert 116,0 µg/dl und Standardabweichung 34,4 µg/dl unter dem Restkollektiv ohne HE (139,7 µg/dl; 82,0 µg/dl).

Es wurden keine Daten zur Behandlung der hepatischen Enzephalopathie erhoben.



Korrelation von Paraklinik und Stadien der HE.

Abb. 15

4.2.2.2 HE MIT UND OHNE GI-BLUTUNG

Eine GI-Blutung kann Auslöser für das Auftreten der hepatischen Enzephalopathie sein und konnte in der vorliegenden Studie in vier von 20 mit einer HE aufgenommenen-Patienten nachgewiesen werden, womit bei den verbleibenden 16 von einem anderen Auslöser ausgegangen werden muss. Der Vergleich dieser beiden Subgruppen zeigte keine signifikant unterschiedliche Stadienverteilung ($p=0,639$). Unter Patienten mit HE hatten jene mit GI-Blutung außerdem einen signifikant niedrigeren Hb-Wert (8,7 g/dl vs. 10,9 g/dl, $p=0,029$) sowie Hämatokrit (24,5% vs. 32,0%, $p=0,007$) bei vergleichbaren Gerinnungsparametern INR ($p=0,249$) und pTT ($p=0,665$).

| | HE BEI GI-BLUTUNG | HE OHNE GI-BLUTUNG | HE ALLE | P-WERT |
|----------------------------|-------------------|--------------------|-------------|--------|
| FALLZAHL | 4 | 16 | 20 | |
| HE STADIEN III&IV : I&II | 3 : 1 | 10 : 6 | 13 : 7 | 0,639 |
| HB / G/DL | 8,7±0,7 | 10,9±2,0 | 10,5±2,0 | 0,029 |
| HKT / % | 24,5±1,1 | 32,0±5,7 | 30,5±6,0 | 0,007 |
| INR | 1,68±0,23 | 1,62±0,63 | 1,63±0,57 | 0,249 |
| PTT / SEC | 43,3±7,5 | 46,8±20,0 | 46,1±17,9 | 0,665 |
| THROMBOZYTEN/G/L | 129,3±73,9 | 135,3±76,1 | 134,1±73,8 | 0,963 |
| LEUKOZYTEN/G/L | 10,9±9,7 | 9,3±4,7 | 9,6±5,7 | 0,820 |
| KREATININ/MG/DL | 1,6±1,2 | 2,3±1,6 | 2,2±1,5 | 0,494 |
| BILIRUBIN/MG/DL | 3,1±1,9 | 4,9±7,7 | 4,5±6,9 | 0,892 |
| AMMONIAK / µg/DL | 193,4±109,6 | 227,2±128,1 | 217,5±119,9 | 0,839 |
| γ-GT/U/L | 214,5±167,9 | 250,4±384,5 | 242,4±348,6 | 0,885 |
| GOT /U/L | 140,8±105,4 | 106,0±246,8 | 113,7±222,0 | 0,530 |
| GPT /U/L | 52,0±54,5 | 40,9±294,4 | 43,4±262,0 | 0,885 |
| PH | 7,52±0,06 | 7,36±0,18 | 7,39±0,17 | 0,060 |
| CHILD-PUGH-SCORE PUNKTZAHL | 11,8±1,0 | 11,1±2,0 | 11,2±1,8 | 0,477 |
| MELD-SCORE | 19,75±5,6 | 22,3±9,4 | 21,8±8,7 | 0,437 |
| SAPS II | 33,3±15,3 | 52,2±15,6 | 48,1±17,0 | 0,049 |
| APACHE II | 14,8±8,3 | 25,1±6,3 | 22,9±7,8 | 0,037 |
| SOFA | 6,8±3,0 | 10,0±4,0 | 9,3±4,0 | 0,124 |
| ÜBERLEBEN | 100% (4/4) | 43,8% (7/16) | 55% (11/20) | 0,043 |

Tab. 5

Die Leukozytenzahl war bei Patienten mit HE bei GI-Blutung im Durchschnitt nicht signifikant höher (10,9 G/l vs. 9,3 G/l, $p=0,820$), während die Nieren- und Leberfunktionssparameter Kreatinin (1,6 mg/dl vs. 2,3 mg/dl, $p=0,494$), Bilirubin (3,1 mg/dl vs. 4,9 mg/dl, $p=0,892$) und Ammoniak (193,4 µg/dl vs. 227,2 µg/dl, $p=0,839$) bei hepatischer Enzephalopathie anderer Ursachen nicht signifikant niedriger war. Auch die Werte zur Leberschädigung zeigten bei GI-Blutungen im Vergleich zu anderen Ursachen der HE nicht signifikant niedrigere γ -GT-Wert (214,5 U/L vs. 250,4 U/L, $p=0,885$) bei nicht signifikant höheren Aminotransferasen (GOT 140,8 U/L vs. 106,0 U/L, $p=0,530$; GPT 52,0 U/L vs. 40,9 U/L, $p=0,885$).

L, $p=0,885$). Die arterielle pH-Messung wies einen alkalischen Durchschnittswert ($pH=7,52$) für die GI-Blutungen auf, bei normalem Wert in der Vergleichsgruppe ($p=0,060$). Die Betrachtung der Scores erbrachte erhöhte Ergebnisse bei den HE-Patienten ohne nachgewiesene GI-Blutung, insbesondere bei SAPS II (33,3 vs. 52,2, $p=0,049$) und APACHE II (14,8 vs. 25,1, $p=0,037$) fanden sich signifikante Unterschiede. Die Überlebensrate zeigte bei dieser Patientengruppe dementsprechende Ergebnisse: neun von diesen 16 (56,3%) Patienten verstarben, während alle vier HE-Patienten mit GI-Blutung überlebten ($p=0,043$).

4.3 OUTCOME

Zur statistischen Analyse des Outcome der Patienten mit den Komplikationen GI-Blutung respektive HE wurden diese beiden Gruppen jeweils auf definierte Endpunkte untersucht. Diese Endpunkte waren: Mortalität, Liegedauer auf IS und Krankenhausliegedauer. Zusätzlich wurde die Gabe von Katecholaminen sowie invasive Beatmung als Parameter für Kreislauf- und Organversagen untersucht.

4.3.1 PATIENTEN MIT GI-BLUTUNG: OUTCOME

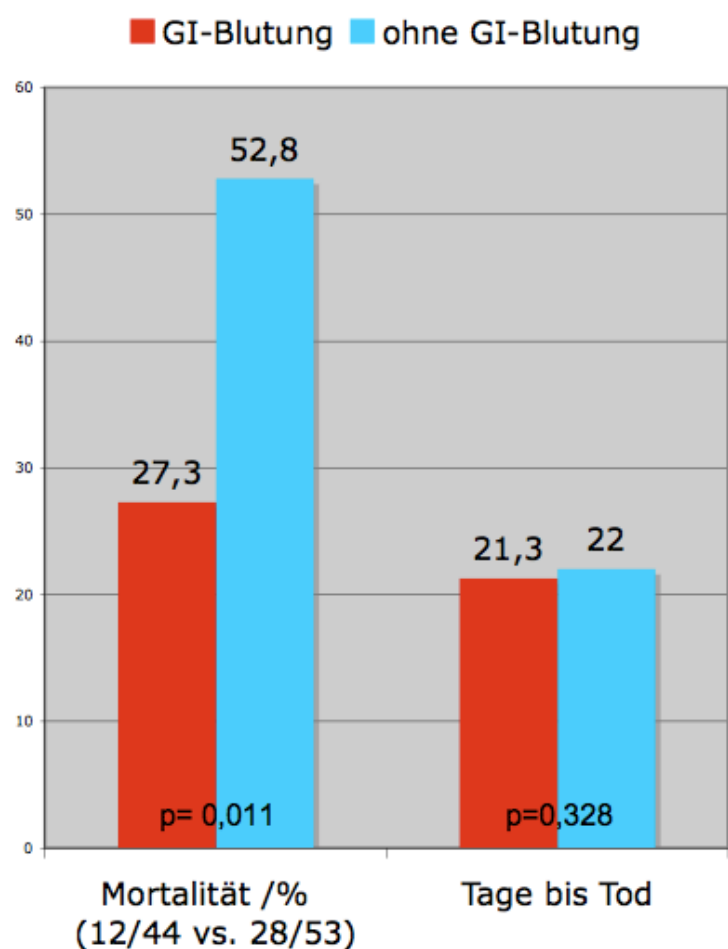
4.3.1.1 VERGLEICH RESTKOLLEKTIV

| | GI-BLUTUNG | OHNE GI-BLUTUNG | P-WERT |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| LETALITÄT | 27,3 % (12/44) | 52,8 % (28/53) | 0,011 |
| DAVON AUF INTENSIV VERSTORBEN | 75 % (9/12) | 78,6 % (22/28) | 0,806 |
| TAGE BIS TOD | 21,3 | 22,2 | 0,328 |
| KATECHOLAMINGABE | 47,7% (21/44) | 52,8% (28/53) | 0,617 |
| DAUER KATECHOLA- MINTHERAPIE /TAGE | 11,6 | 7,2 | 0,599 |
| INVASIVE BEATMUNG | 45,5% (20/44) | 37,7% (20/53) | 0,442 |
| ÜBERLEBEN BEI BE- ATMUNG | 55% (11/20) | 25% (5/20) | 0,053 |
| DAUER INV. BEATM. /TAGE | 13,0±15,5 | 10,1±8,5 | 0,469 |
| LIEGEDAUER IS /TA- GE | 9,1±16,1 | 8,4±7,1 | 0,015 |
| LIEGEDAUER KRAN- KENHAUS /TAGE | 19,6±19,1 | 23,9±17,5 | 0,469 |

Tab. 6

Patienten mit GI-Blutungen verstarben signifikant seltener (siehe Abb. 16) als ESLD-Patienten mit anderen Komplikationen ($p=0,011$). Mit 32 von 44 Patienten überlebten 72,7% Patienten mit einer GI-Blutung; die 12 Verstorbenen hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 21,3 Tagen. 7 von diesen 12 (58,3%) wurden noch mit mindestens einer weiteren Komplikation aufgenommen. Von den verbleibenden fünf lag ein Patient 94 Tage nach Aufnahme auf IS, ein weiterer verstarb eine Woche nach Entlassung. Daraus ist ersichtlich, dass drei von 44 Patienten (6,8%) an den direkten Folgen einer alleinigen GI-Blutung verstarben.

Bei den Patienten ohne GI-Blutung verstarben hingegen 28 von 53 Patienten, also 52,8%, die durchschnittlich 22,2 Tage überlebten ($p=0,328$). Bei dieser Subgruppe lag die Rate an Katecholamingaben niedriger: von 53 Patienten wurden 28 (52,8%; zufälligerweise genauso viele wie die Verstorbenen aber nur teilweise die Selben) der Patienten mit Katecholaminen behandelt, während bei GI-Blutungen 47,7% Katecholamine erhielten ($p=0,617$). Die Dauer der Katecholamingabe unterschied sich nicht signifikant (7,2 Tage vs. 11,6 Tage bei GI-Blutungen, $p=0,599$). Um Daten über die intensivmedizinische Therapie zu gewinnen, wurde als Endpunkt hierbei nicht das Überleben insgesamt herangezogen, sondern die Verlegung auf Normalstation.



Outcome mit und ohne Gi-Blutung. **Abb. 16**

Patienten mit GI-Blutung wurden auch häufiger beatmet (45,5% vs. 37,7%, $p=0,442$), wobei auch die Dauer der Beatmung (13 Tage vs. 10,1 Tage, $p=0,469$) sowie die Liegedauer

im Krankenhaus (19,6 Tage vs. 23,9 Tage, $p=0,369$) keine signifikanten Unterschiede aufweist. Die Liegedauer auf IS war bei Patienten mit GI-Blutung signifikant höher (9,1 vs. 8,4 Tage, $p=0,015$). Die Letalität bei Beatmung war mit 45% bei Patienten mit GI-Blutung nicht signifikant niedriger (vs. 75%, p -Wert 0,053).

Hinsichtlich der Letalität von Patienten mit Varizenblutungen (7/27, 25,9%) und Ulcusblutungen (3/9, 33,3%) finden sich keine signifikanten Unterschiede. Auf Grund der niedrigen Fallzahl der Ulcuspatienten ist die Aussagekraft eingeschränkt, was an Stelle einer Tabelle in Worten erläutert wird: drei der neun Ulcuspatienten starben, wovon einer nur diese eine Komplikation hatte, die anderen beiden jedoch zusätzlich eine akut eingeschränkte Nierenfunktion. Bei den Varizenblutungen allein verstarben mit sieben von 27 Patienten 25,9% der Patienten: nur zwei davon an deren direkten Folgen (7,4%), drei weitere bei renaler Komorbidität (11,1%) und die verbleibenden zwei (7,4%) wie bereits erwähnt nach Entlassung beziehungsweise 94 Tagen.

Die Gabe von EK's war nur bei Patienten mit GI-Blutung untersucht worden. Von den mit EK's transfundierten 30 Patienten mit durchschnittlichem Hb-Wert von 8,0 g/dl überlebten 21 (70%), von den nicht transfundierten 14 Patienten (Hb-Wert: 9,75 g/dl) überlebten 11 (78,6%).

4.3.1.2 PRÄDIKTOREN FÜR DAS ÜBERLEBEN BEI GI-BLUTUNG

Ein Einfluss der aktuellen Abstinenz auf das Überleben konnte nicht nachgewiesen werden. Von 44 Patienten mit GI-Blutung war der Alkoholkonsum bei 27 Patienten (61,3%) eruierbar: unter diesen 27 Patienten waren acht der 20 Überlebenden (40%) und drei der sieben (42,9%) Verstorbenen aktuell abstinent ($p=0,888$).

Die Laborparameter der Leberschädigung zeigten bei den nach GI-Blutung verstorbenen Patienten durchschnittliche nicht signifikant erhöhte γ -GT -Werte (187,2 U/L vs. 167,4 U/L, $p=0,387$) und erhöhte Transaminasen (GPT in U/L: 85,8 vs. 37,1, $p=0,189$; GOT in U/L 158,8 vs. 86,7, $p=0,242$, siehe Tab.7).

| | ÜBERLEBENDE | VERSTORBENE | P-WERT |
|--------------------------|--------------|--------------|--------|
| Fallzahl | 32 | 12 | |
| γ-GT /U/L | 167,4±418,6 | 187,2±233,1 | 0,387 |
| GPT/ALAT /U/L | 37,1±191,2 | 85,8±102,5 | 0,189 |
| GOT/ASAT /U/L | 86,7±257,5 | 158,8±152,7 | 0,242 |
| NEPHROPATHIE (NP) | 4/32 (12,5%) | 7/12 (58,3%) | 0,002 |
| ZUSÄTZLICHE KOMPLIKATION | 7/32 (21,9%) | 6/12 (50%) | 0,068 |
| NP IN VORGESCHICHTE | 4/32 (12,5%) | 6/12 (50%) | 0,008 |

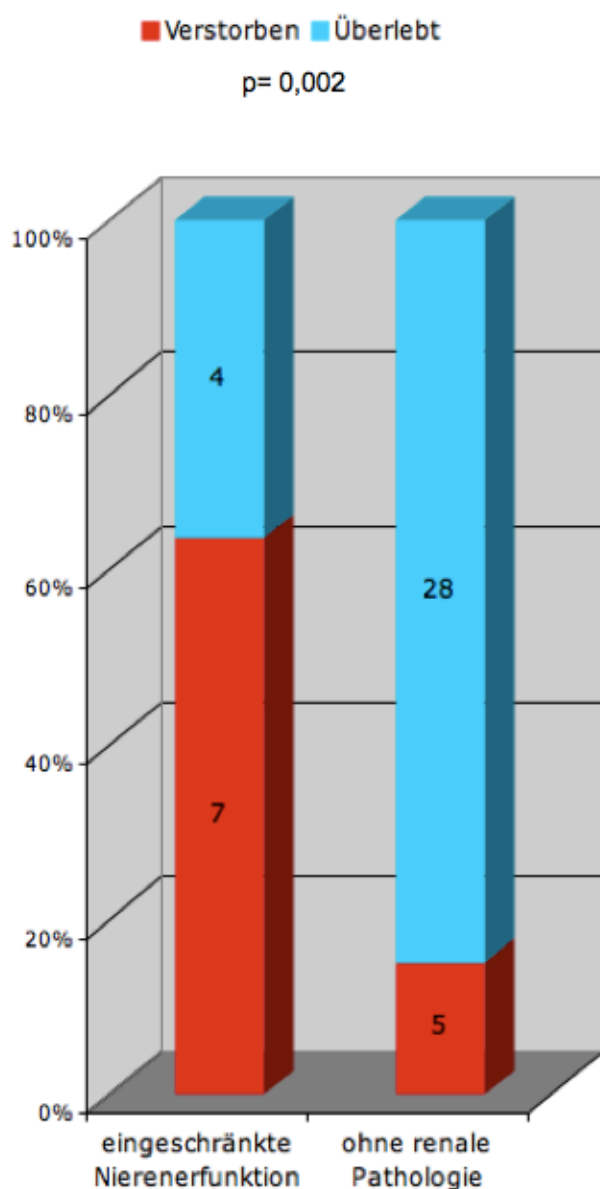


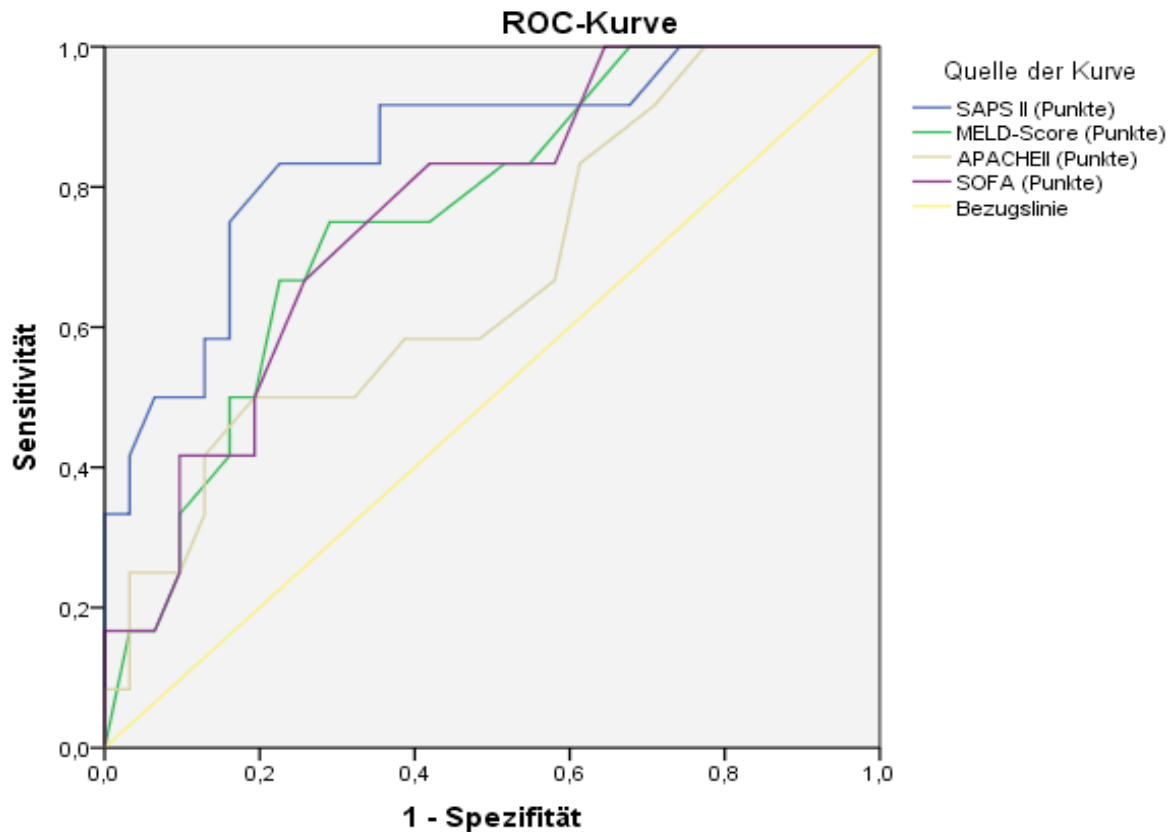
Abb. 17 Korrelation renale Pathologie und Versterben bei Patienten mit GI-Blutung

Tab. 7

Vergleicht man innerhalb der Gruppe der Patienten mit GI-Blutungen die Subgruppe der Überlebenden mit der der Verstorbenen, fällt bei letzteren eine signifikant erhöhte Nierenerkrankungsrate in Form einer Niereninsuffizienz, eines hepatorenalen Syndroms oder eines akuten Nierenversagens auf (7/12 (58,3%) vs. 4/32 (12,5%), p=0,002; siehe Abb. 17); Im Umkehrschluss verstarben sieben von elf nephropathischen Patienten (63,3%) und fünf von 33 (15,1%) der Vergleichsgruppe (p=0,002). Die Frequenz zusätzlicher Komplikationen der Leberzirrhose war hingegen nicht signifikant erhöht (6/12 (50%) vs. 7/32 (21,9%), p=0,068). Bei zwei (16,7%) der Verstorbenen und keinem der Überlebenden war bei Aufnahme ein dialysepflichtiges HRS diagnostiziert worden, auch die Zahl der genannten NP in der Liste der Vorerkrankungen war bei den Verstorbenen signifikant höher (6/12 (50%) vs. 4/32 (12,5%), p=0,008). Aszites

bei der klinischen Untersuchung wurde bei sieben der zwölf Verstorbenen (58,3%) und 19 der 32 der Überlebenden (59,4%) dokumentiert (p=1,000).

Zur Analyse der Aussagekraft der erhobenen Scores SOFA, SAPS II, APACHE II und MELD bezüglich der Mortalität wurde jeweils eine Grenzwertoptimierungskurve (Receiver operating characteristic, ROC) erstellt (siehe Abb. 18).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

| Fläche unter der Kurve | | | | | |
|--|--------|-----------------------------|--|---------------------------------------|------------|
| Variable(n) für Testergebnis | Fläche | Standardfehler ^a | Asymptotische Signifikanz ^b | Asymptotisches 95% Konfidenzintervall | |
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| SAPS II (Punkte) | ,851 | ,067 | ,000 | ,720 | ,982 |
| MELD-Score (Punkte) | ,759 | ,077 | ,009 | ,608 | ,911 |
| APACHEII (Punkte) | ,671 | ,092 | ,086 | ,490 | ,851 |
| SOFA (Punkte) | ,765 | ,076 | ,008 | ,615 | ,914 |
| a. Unter der nichtparametrischen Annahme | | | | | |
| b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5 | | | | | |

ROC-Kurve der erhobenen Scores zur Vorhersage der Letalität bei GI-Blutung. **Abb. 18**

Aus dieser Berechnung ergibt sich für den SAPS II, gemessen an der Fläche unter der Kurve, die höchste Vorhersagekraft für die Mortalität der Patienten mit GI-Blutung. Aus Tabelle 9 wird ersichtlich, dass die größte Summe aus Sensitivität und Spezifität bei einem Grenzwert von 40,5 Punkten erreicht wird, nämlich 0,833 und 0,781. Da bei diesem Score keine halben Punktwerte vergeben werden, bietet sich ein Abrunden auf 40 Punkte an. Für diesen Grenzwert ergibt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Letalität der Patienten mit GI-Blutung: 92,6% der Patienten mit SAPS II \leq 40 und 37,5% der Patienten mit SAPS II $>$ 40 überlebten ($p < 0,001$, siehe Abb. 19), beziehungsweise unter den verstorbenen Patienten mit GI-Blutung hatten 83,3% einen SAPS II $>$ 40, bei den Überlebenden mit GI-Blutung jedoch nur 21,9%.

Patienten mit GI-Blutung

■ Verstorben ■ Überlebt

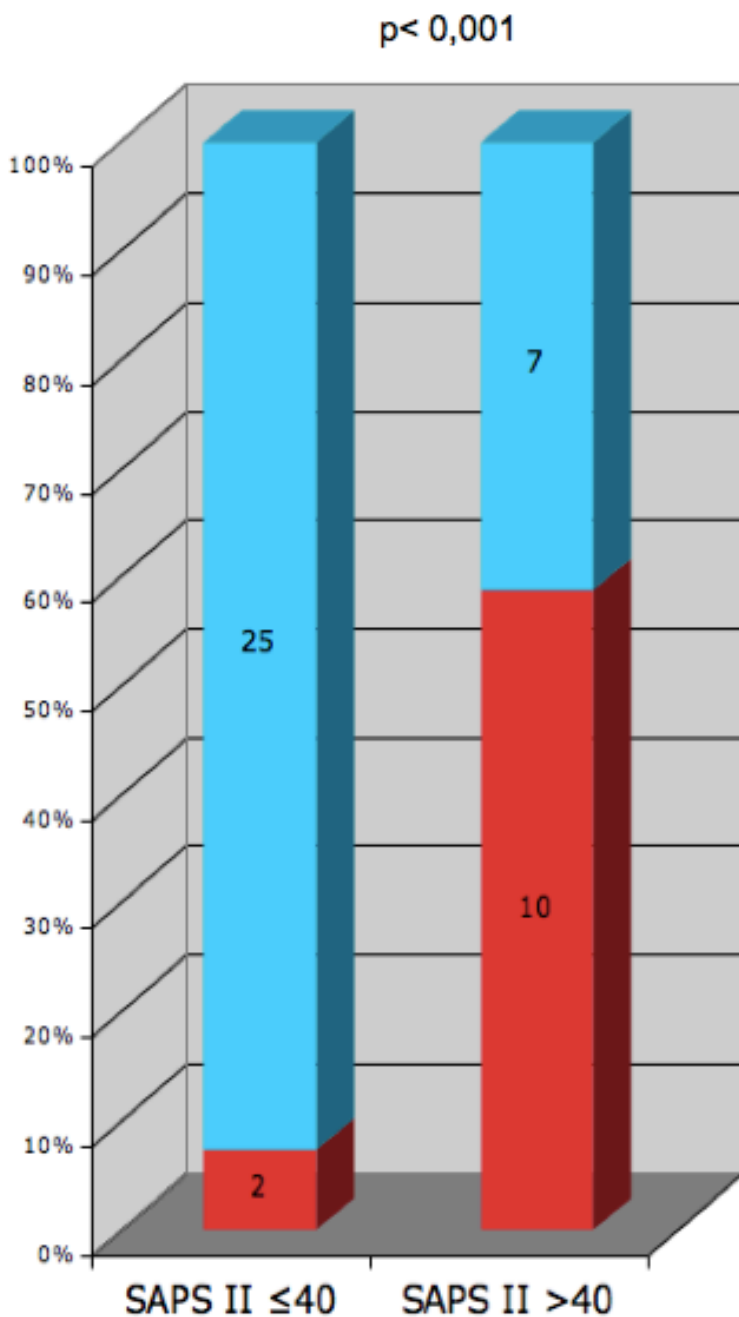


Abb. 19 SAPS II und Letalität.

Koordinaten der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: SAPS II
(Punkte)

| Positiv, wenn größer als | Sensitivität | 1 - Spezifität |
|--------------------------|--------------|----------------|
| 12,00 | 1,000 | 1,000 |
| 15,50 | 1,000 | ,969 |
| 18,50 | 1,000 | ,906 |
| 21,50 | 1,000 | ,875 |
| 24,50 | 1,000 | ,844 |
| 26,00 | 1,000 | ,750 |
| 27,50 | ,917 | ,688 |
| 29,00 | ,917 | ,656 |
| 30,50 | ,917 | ,563 |
| 31,50 | ,917 | ,469 |
| 33,00 | ,917 | ,438 |
| 34,50 | ,917 | ,406 |
| 35,50 | ,917 | ,344 |
| 36,50 | ,833 | ,344 |
| 37,50 | ,833 | ,281 |
| 39,00 | ,833 | ,250 |
| 40,50 | ,833 | ,219 |
| 43,00 | ,750 | ,156 |
| 47,00 | ,583 | ,156 |
| 50,00 | ,583 | ,125 |
| 52,00 | ,500 | ,125 |
| 53,50 | ,500 | ,063 |
| 54,50 | ,417 | ,031 |
| 56,00 | ,333 | ,031 |
| 59,00 | ,333 | ,000 |
| 68,00 | ,250 | ,000 |
| 87,00 | ,167 | ,000 |
| 100,50 | ,083 | ,000 |
| 103,00 | ,000 | ,000 |

Tab. 8

4.3.2 HE: OUTCOME

| | HE | OHNE HE | ALLE | P-WERT |
|-------------------------------|---------------|----------------|----------------|--------|
| LETALITÄT | 45,0 % (9/20) | 40,3 % (31/77) | 41,2 % (40/97) | 0,920 |
| KATECHOLAMINGABE | 45 % (9/20) | 51,9 % (40/77) | 50,5% (49/97) | 0,578 |
| INVASIVE BEATMUNG | 35 % (7/20) | 44,1 % (34/77) | 42,3% (41/97) | 0,458 |
| DAUER INVASIVE BEATMUNG/TAGE | 6,0±4,1 | 10,5±13,1 | 9,7±12,1 | 0,651 |
| LIEGEDAUER IS / TAGE | 6,4±4,5 | 9,3±13,2 | 8,7±12,0 | 0,585 |
| LIEGEDAUER KRANKENHAUS / TAGE | 15,9±12,9 | 22,6±23,3 | 20,2±18,5 | 0,332 |

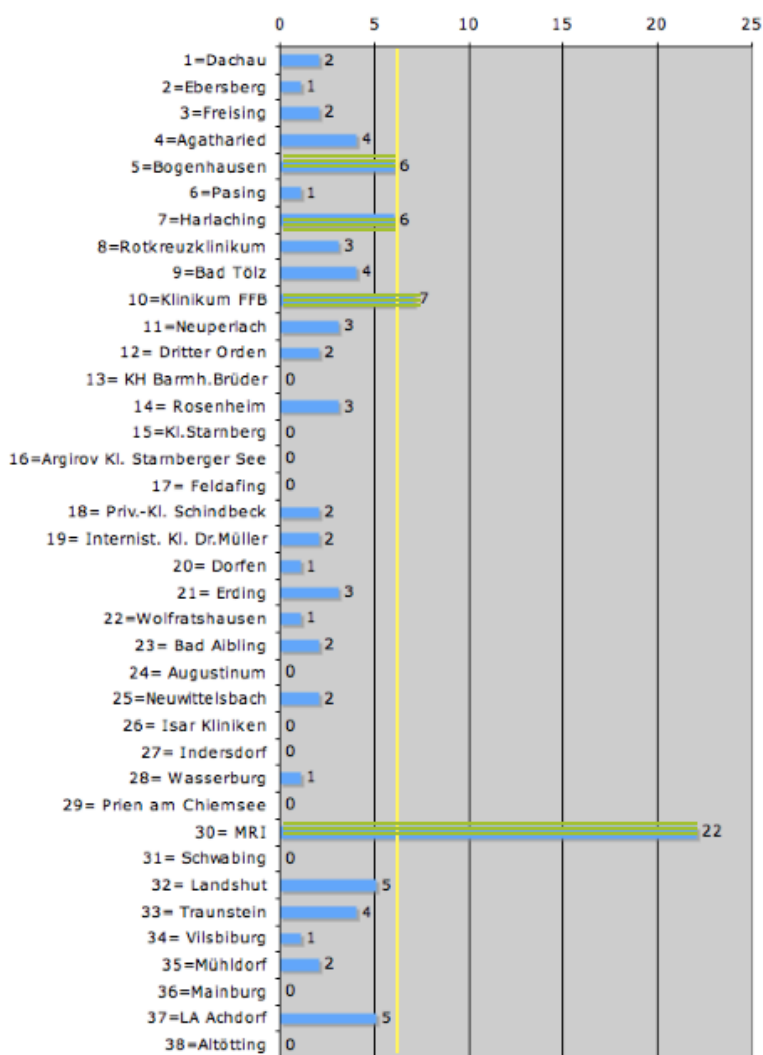
Tab. 9

Patienten mit hepatischer Enzephalopathie verstarben nicht signifikant häufiger (45,0% vs. 39,5%, $p=0,920$) und früher (9 Tage vs. 14,6 Tage) als Patienten ohne Hepatische Enzephalopathie. Dabei lag die Mortalität bei Patienten, bei denen die HE der Hauptaufnahmegrund war, bei 50,0%, während die Patienten mit andere Komplikationen begleitender HE ähnlich wie Patienten ohne HE eine Letalität von 37,5% aufwiesen. Letztere wurden mit 51,9% häufiger und länger (8,1 Tage) mit Katecholaminen behandelt als die Subgruppe der HE-Patienten (45,0%, $p=0,578$, 4,5 Tage). Patienten ohne HE wurden auch häufiger (44,1% vs. 35%, $p=0,458$) und länger (10,5 Tage vs. 6 Tage, $p=0,651$) invasiv beatmet und lagen länger auf IS (9,3 vs. 6,4 Tage, $p=0,651$) und im Krankenhaus insgesamt (13,3 vs. 9,5 Tage, $p=0,332$).

4.3.3 HVC UND LVC

Die teilnehmenden Kliniken unterschieden sich maßgeblich in Fläche (siehe Abb. 5) und Population des Einzugsgebiets. Daher stellt sich die Frage nach der Verteilung der Fälle auf die einzelnen Krankenhäuser und einem verbesserten Behandlungsergebnis in Relation zur höheren Fallzahl, dem sogenannten „high volume benefit“. Um das Patientenkollektiv auf diesen zu untersuchen, wurden die teilnehmenden Zentren mit 6 und mehr in die Studie eingeschlossenen Patienten in 100 Tagen als „HVC“ definiert (siehe Abb. 20) und mit den übrigen Zentren auf Unterschiede in Patientencharakteristika und -outcome, Behandlung, sowie Listungs- und Transfusionsverhalten untersucht, insbesondere hinsichtlich der Patienten mit GI-Blutung.

Neben dem Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, das unter anderem wegen einer strukturellen Anbindung von Patienten mit ESLD mittels hepatologischer Ambulanz 22 studienrelevante Fälle aufnehmen konnte, wurde 3 weitere Zentren als HVC eingestuft. Diese waren das Klinikum Bogenhausen, das Klinikum Harlaching und das Klinikum Fürstenfeldbruck. 23 Kliniken meldeten zwischen einem und fünf Fälle im Studienzeitraum, elf Zentren nahmen zwar Teil, hatten jedoch keine relevanten Fälle vorzuweisen. Auf vier HVC fallen damit 41 von 97 Patienten (42%), die verbleibenden 56 Patienten wurden in 23 LVC. aufgenommen. Bei Patienten mit GI-Blutung in LVC war die Lebererkrankung entweder als Zirrhose, Komplikation in der Anamnese oder portaler Hypertonus signifikant häufiger vorbekannt (6/14 (83,3%) vs. 25/30 (42,9%); $p=0,006$). In HVC war die Komplikation GI-Blutung anteilmäßig seltener als in LVC (14/41 (34,1%) vs. 30/56 (55,4%); $p=0,058$) und dabei häufiger eine Ulcusblutung (5/14 (35,7%) vs. 4/30 (13,3%),



$p=0,086$) und dementsprechend seltener eine Varizenblutung (7/14 (50,0%) vs. 22/30 (73,3%), $p=0,129$). Im klinischen Zusammenhang damit wurden Patienten in HVC später endoskopiert (145 min vs. 75 min) und dabei seltener endoskopisch eingegriffen (7/14 (50,0%) vs. 23/30 (76,7%), p -Wert 0,077); auch eine alternative oder begleitende Therapie mit Terlipressin wurde signifikant seltener eingesetzt (1/14 (7,1%) vs. 12/30 (40,0%), $p=0,026$). Patienten in HVC wussten also signifikant seltener von ihrer Leberzirrhose, wurden signifikant später endoskopiert und signifikant seltener mit Terlipressin behandelt. Außerdem wurden in HVC weniger Patienten mit GI-Blutungen aufgenommen, die seltener endoskopiert wurden, aber anteilmäßig mehr Ulcusblutungen aufwiesen.

Patientenvolumen pro LVC und HVC. **Abb. 20**

| GI-BLUTUNG | HVC | LVC | P-WERT |
|--|----------------|----------------|---------------|
| GI-BLUTUNG | 34,1 % (14/41) | 53,6 % (30/56) | 0,058 |
| LZ VORBEKANT | 42,9 % (6/14) | 83,3 % (25/30) | 0,006 |
| VARIZEN/ULCUS | 50% / 35,7% | 73,3% / 13,3% | 0,129 / 0,086 |
| MINUTEN BIS ENDOSKOPIE | 145 ± 113 | 75 ± 50 | |
| ENDOSKOPISCHE THERAPIE | 50 % (7/14) | 76,7 % (23/30) | 0,077 |
| TERLIPRESSIN | 7,1 % (1/14) | 40 % (12/30) | 0,026 |
| CHILD-PUGH-SCORE | 9,8±2,6 | 9,8±2,2 | 0,233 |
| MELD-SCORE | 21,2±8,3 | 19,8±6,4 | 0,508 |
| SAPS II | 34,3±12,5 | 42,6±20,5 | 0,481 |
| APACHE II | 16,4±7,2 | 17,8±7,1 | 0,179 |
| SOFA | 7,4±3,7 | 7,4±4,6 | 0,012 |
| LISTUNG (IN VORBEREITUNG) | 0 (0) | 0 (2) | 1,000 (0,221) |
| MORTALITÄT | 0 % (0/14) | 40 % (12/30) | 0,006 |
| INVASIVE BEATMUNG | 50% (7/14) | 43,3% (13/30) | 0,680 |
| ÜBERLEBEN BEI BEATMUNG | 100% (7/7) | 30,8% (4/13) | 0,003 |
| LIEGEDAUER IS ÜBERLEBENDE / TAGE | 9,7±11,7 | 4,2±6,0 | 0,058 |
| TRANSFUNDIERT | 64,3 % (9/14) | 66,7 % (20/30) | 0,888 |
| HB-WERT DER MIT EK'S TRANSFUNDIERTEN PATIENTEN | 8,3 g/dl±1,4 | 7,8 g/dl±2,1 | 0,627 |
| EK'S PRO PATIENT | 5,4±2,5 | 4,25±2,8 | 0,183 |

Tab. 10

Keiner der Patienten mit GI-Blutung war für eine Transplantation gelistet, bei 2 Patienten in LVC war die Listung in Vorbereitung. Die Beurteilung der Scores enthält außer bezüglich des SOFA-Scores ($p=0,012$) keine signifikanten Hinweise auf Unterschiede im Patientengut zwischen LVC und HVC, die Letalität der GI-Blutung ist in LVC mit 40% jedoch signifikant erhöht (HVC: 0%, $p=0,006$). Als Parameter für den Behandlungserfolg besonders kritischer Patienten wurde das Outcome bei invasiver Beatmung betrachtet: bei nicht signifikant unterschiedlicher Beatmungsrate in HVC und LVC (50% vs. 43,3%, $p=0,680$) war das Überleben der beatmeten Patienten in HVC signifikant erhöht (100% vs. 30,8%, $p=0,003$).

Begutachtet man hinsichtlich der höheren Mortalität bei niedrigerem SAPS II die Liegedauer der Überlebenden auf IS, so zeigt sich, dass diese im Durchschnitt in LVC weniger als halb so lange lagen (9,7 Tage vs. 4,2 Tage, $p=0,058$) bevor sie auf Normalstation ver-

legt wurden. Drei der zwölf (25%) Patienten mit letalen GI-Blutungen in LVC verstarben auf einer Normalstation, zwei davon innerhalb einer Woche nach Verlegung von der IS.

Das Transfusionsverhalten bei GI-Blutungen in LVC (20/30, 66,7%) und HVC (9/14, 64,3%) unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,888$). Bei einem mittleren Hb-Wert von 8,3 g/dl wurden in HVC im Schnitt 5,4 EK's verabreicht und in LVC (Hb-Wert: 7,9 g/d, $p=0,627$) 4,25 ($p=0,183$), wobei in den LVC bei den Patienten, die nicht überlebten, im Schnitt 6,1 EK's transfundiert wurden.

| HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIE | HVC | LVC | P-WERT |
|----------------------------|---------------|---------------|--------|
| HE | 24,4% (10/41) | 17,9% (10/56) | 0,431 |
| SAPS II | 47,2±21,4 | 49,1±11,8 | 0,481 |
| LETALITÄT | 50% (5/10) | 60% (6/10) | 0,655 |
| MELD-SCORE | 25,7±8,9 | 17,9±11,7 | 0,508 |
| LISTUNG/TRANSPLANTATION | 2/2 | 1/1 | 0,383 |

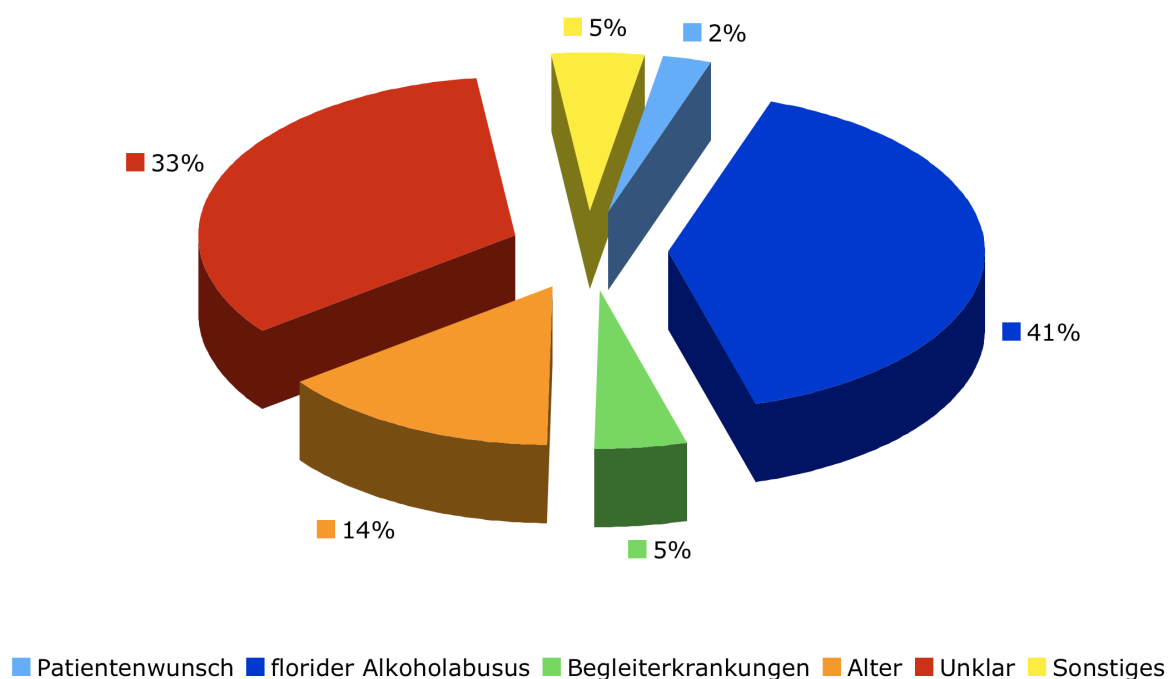
Tab. 11

Jeweils zehn Fälle der hepatischen Enzephalopathie wurden in HVC und LVC aufgenommen. Der mittlere SAPS II lag in beiden Subgruppen über 40 (47,2 respektive. 49,1, $p=0,481$), was wie bei der GI-Blutung mit einer erhöhten Letalität einherging, welche jedoch keinen signifikanten Unterschied aufweist (5/10 (50%) vs. 6/10 (60%); $p=0,644$). Der MELD-Wert war in HVC mit im Durchschnitt 25,7 Punkten höher als in LVC (17,9, $p=0,508$); von den Überlebenden wurden zwei in HVC und ein Patient in LVC lebertransplantiert ($p=0,383$).

4.4 LISTUNG

Von den 97 in die Studie aufgenommenen Patienten waren oder wurden 6 Patienten gelistet. Unter den restlichen 91 hatten 29 (31,9%) mit einem MELD-Score ≥ 25 eine dringliche Listungsindikation; zwölf von diesen 29 Patienten (41,3%) überlebten den ersten Monat. 49 weitere Patienten hatten einen MELD-Score zwischen elf und 24 und hatten eine Indikation zur Listung zur Lebertransplantation (Strassburg et al. 2009). Von ihnen überlebten 30 Patienten (61%), womit insgesamt 42 Patienten mit ausreichendem MELD-Score nicht zur Transplantation gelistet wurden. Die Gründe für die fehlende Listung verteilten sich wie

folgt: ein Patient wurde auf eigenen Wunsch (2%) nicht gelistet, bei 17 konnte ein andauernder Alkoholkonsum (41%) erfragt werden, bei zwei Patienten wurden Begleiterkrankungen (5%), bei weiteren zwei sonstige Gründe (5%) und bei sechs das Alter (14%) als Grund angegeben; bei den verbleibenden 14 konnte kein Grund eruiert (33%) werden. Da das Alter seit der Einführung des MELD-Scores als Transfusionstrigger nicht mehr in die Entscheidung über die Transplantation eingeht, konnte bei mindestens 20 von 42 nicht gelisteten Patienten mit MELD-Score ≥ 11 kein triftiger Grund für die ausbleibende Listung oder Vorbereitung zu dieser erfragt werden. Diese Rate könnte indes noch höher dargestellt werden, wenn man die verstorbenen Patienten mit einbeziehen würde; die Verteilung der Gründe für eine fehlende Listung unter den Überlebenden sind in Abb. 21 dargestellt.



Gründe für fehlende Listung. Abb. 21

Unter diesen 42 Patienten befanden sich 24 Patienten mit GI-Blutung, vier Patienten mit HE sowie drei Patienten mit beiden Komplikationen, was in etwa der Verteilung der Komplikationen insgesamt entspricht.

5 Diskussion

Chronisch leberschädigende Erkrankungen, allen voran Virushepatitiden und Alkoholabusus, fordern jährlich tausende Menschenleben und müssen daher im Fokus von Ärzten und Gesundheitspolitikern stehen. Die bisherigen Studienergebnisse zur Häufigkeit der Leberzirrhose in der westlichen Welt weisen dabei erhebliche Differenzen auf: während Obduktionsstudien aus Dänemark und Finnland von einer Prävalenz von 5-10% ausgehen (Graudal et al. 1991; Savolainen et al. 1992), wird sie klinisch in Deutschland auf 0,5% (Sauerbruch 2005) und in den USA nur auf 0,15% (Bethesda 1994) geschätzt. Diese Zahlen rechtfertigten Überlegungen zu flächendeckenden präventiven Interventionen zur Senkung der Häufigkeit dieser meist letalen chronischen Leberschädigung. Um jedoch eine Grundlage für die Kosten-Nutzen-Relation von gesundheitspolitischen Maßnahmen zu haben, waren genauere Daten zum Vorkommen der akut behandlungsbedürftigen Komplikationen der Leberzirrhose notwendig.

In der epidemiologischen Studie SENSATION konnten Daten zur Inzidenz intensivpflichtiger Komplikationen zur ESLD in Südbayern erfasst werden. Unter den 97 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren die GI-Blutung mit 44 sowie die HE mit 20 Fällen die häufigsten Komplikationen. Die Letalität konnte bei GI-Blutungen am besten durch den SAPS II vorhergesagt werden. Dabei war auch eine Einschränkung der Nierenfunktion sowie eine Aufnahme in ein Krankenhaus mit wenigen ESLD-Patienten als negativer Prädiktor für das Überleben auszumachen.

Eine klinisch epidemiologische Studie wie SENSATION verfolgt zwei Ziele: direkte Erkenntnisse über Verbreitung, Ursachen und Letalitätsrate einer Erkrankung zu erfassen sowie Schwerpunkte für Folgestudien festzulegen. Ersteres dient gesundheitspolitischen Überlegungen wie beispielsweise der Kosten-Nutzen-Relation einer Vorsorgeuntersuchung oder einer flächendeckende Aufklärungskampagne; letzteres hingegen soll therapierelevante Auffälligkeiten herausarbeiten. Daher werden in diesem Kapitel die Ergebnisse auf Störfaktoren, Fallzahl und Signifikanz untersucht. Der Fokus liegt dabei auf der praktischen Relevanz der Ergebnisse: Erkennen von Risikogruppen und Prädiktoren für Komplikation und Letalität, Vor- und Nachteile einzelner Behandlungsoptionen, Häufigkeit einer Abweichung von therapeutischen Standards, Vergleich von Patientengut, Behand-

lung und Outcome in HVC und LVC sowie das Leistungsverhalten bei Patienten mit GI-Blutung oder HE.

5.1 FALLZAHLEN UND PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Die erwartete Fallzahl von 949,4 Patienten mit einer Komplikation der Leberzirrhose wurde mit 97 in die Studie aufgenommenen Patienten deutlich unterschritten. Die in der Fragestellung errechnete zu erwartende Inzidenz von 125/100 000 (Almdal et al. 1991) konnte in dieser Studie (7,9/100 000) nicht bestätigt werden. Gründe hierfür sind:

- die Aufnahme von studienrelevanten Patienten auf Normalstation. Diese wurden folglich nicht an die Studiengruppe gemeldet. Bisherige Daten bezogen sich nur auf Prävalenz und Dekompensationsraten, nicht aber auf die Intensivpflichtigkeit der Komplikationen.
- eine bisherige Überschätzung der Inzidenz der Komplikationen der Leberzirrhose. Da populationsbasierte Studien bislang fehlten, wurden möglicherweise die Prävalenzraten in an Zentren basierten Studien überschätzt.
- die in Bayern mit 13/100 000 (im Vergleich zu 34/100 000 in Mecklenburg-Vorpommern) geringere alkoholassoziierte Sterberate (DESTATIS 2007).
- mangelnde Vollständigkeit der Daten. Der regelmäßige und persönliche Kontakt der Studienbetreuer zu den teilnehmenden Kliniken während der Datenaufnahme vor Ort lässt jedoch auf eine hohe Erfassungsrate schließen.

In Zusammenschau der möglichen Fehlerquellen in der Schätzung wird den beiden erstgenannten Punkten die zahlenmäßig größte Relevanz zugesprochen.

Für eine Einschätzung von Wirtschaftlichkeit und Nutzen primär präventiver Maßnahmen ist neben der Prävalenz auch die Akzeptanz dieser von Seiten der Patienten ausschlaggebend. Bislang bezahlen die gesetzlichen Krankenkassen Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Krebserkrankungen sowie die Gesundheitsuntersuchung („Check-up“). Dieser beinhaltet zwei Blutuntersuchungen, jedoch keine Oberbauchsonographie, und wird selbst bei den über 60-jährigen nur in 20% der Patienten in Anspruch genommen (Streich 2009). Bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose ist im Zuge des Risikole-

bensstils von einer noch geringeren Beteiligung an Vorsorgemaßnahmen auszugehen, was eine flächendeckende Vorsorgeuntersuchung zur Vorbeugung von Komplikationen der Leberzirrhose wenig effizient erscheinen lässt.

Das größte Potential zur Vermeidung der ESLD haben frühzeitige gesundheitsfördernde Maßnahmen und Vorsorgeuntersuchungen: als Ursache der Leberzirrhose wurde in 75% der Fälle „äthyltoxisch“ dokumentiert, welche damit durch Prävention vermeidbar gewesen wären. Darüber hinaus war die Zirrhose in 68% der Komplikationen bereits diagnostiziert gewesen, wodurch die Zielgruppe der präventiven Maßnahmen bekannt gewesen wäre.

Die baseline-Daten, die im folgenden Kapitel für die jeweilige Komplikation gesondert dargestellt werden, wurden erhoben, um eine eventuelle Risikogruppe zu identifizieren. Die Subgruppen werden (GI-Blutung bzw. HE) mit dem jeweiligen Restkollektiv der aufgenommenen Patienten verglichen.

5.1.1 GI-BLUTUNG

Patienten mit GI-Blutung unterschieden sich in Alter, Größe, Gewicht und Familienstand nicht signifikant von den Patienten mit anderen Komplikationen. Der Frauenanteil unter ihnen war nicht signifikant höher als im Restkollektiv und der in der Literatur angegebenen Rate von 1:2 (bezogen auf alle oberen GI-Blutungen) (Longstreth 1995). Bereits hospitalisierte Patienten mit GI-Blutung wurden signifikant seltener (p -Wert $<0,001$) intensivpflichtig als Patienten mit anderen Komplikationen der Leberzirrhose, was den akuten Beginn dieser Komplikation widerspiegelt. Zudem sind alle erhobenen Scores bei den Patienten mit GI-Blutung niedriger als beim Restkollektiv. Dies unterstützt die Theorie, dass diese Patienten vor Erleiden der Komplikation weniger beeinträchtigt beziehungsweise klinisch auffällig waren. Bei Patienten mit GI-Blutung waren SAPS II ($p=0,011$), APACHE II ($p=0,020$) und SOFA ($p=0,014$) signifikant niedriger als bei Patienten mit anderen Komplikationen der Leberzirrhose, was die Prävention der GI-Blutung erschwert.

Bezüglich des Alkoholkonsums ist die Datenlage unzureichend für eine Aussage. Die Leberzirrhose war bei studienrelevanten Patienten mit GI-Blutung seltener vorbekannt ($p=0,639$). Damit fehlen Parameter unter den baseline-Daten, mit denen eine Risikogrup-

pe identifiziert und damit in ein gezieltes Vorsorgeprogramm eingeschlossen werden könnte.

Auch der Effekt der Gabe von β -Blockern und PPI zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer GI-Blutung. Dabei ist jedoch zu beachten, dass der Vergleich nicht anhand von prophylaktischer sondern von therapeutischer Gabe bei bestehenden Komorbiditäten stattfand. Eine prophylaktische Gabe stellt einen Therapieansatz für die Hochrisikogruppe der Patienten mit GI-Blutung bei ESLD dar; diese versterben signifikant häufiger (30%) (Smith et al. 1982) als vergleichbare Patienten ohne ESLD (7%) (Straube et al. 2009).

Die Transaminasen der Subgruppen mit und ohne GI-Blutung wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Hb und Hämatokrit waren bei Patienten mit GI-Blutungen signifikant niedriger als bei jenen mit anderen Komplikationen der Leberzirrhose, was sich durch die Blutung erklärt und daher keinen Prädiktor darstellt. Das bei Ersteren signifikant höhere MCV, welches am ehesten auf einen Vitamin B12- oder Folsäuremangel hinweist, kann bei nicht signifikant unterschiedlichem Alkoholkonsum nicht hinreichend erklärt werden. Möglich wäre sowohl eine Knochenmarksdepression als auch ein statistischer Fehler im Sinne des im Methodenteil erklärten „multiplen Testens“.

5.1.2 HE

Zwölf (12,4%) der 97 Studienpatienten wurden wegen einer hepatischen Enzephalopathie auf eine IS verlegt, insgesamt zeigten 20 (20,6%) aller Patienten bei Aufnahme klinisch eine HE. Vergleichszahlen aus der Literatur liegen nicht vor. Die Patienten dieser Subgruppe waren nicht signifikant älter, schwerer und häufiger männlich als Patienten mit anderen Komplikationen der Leberzirrhose. Gründe für diese nicht signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht und Gewicht könnten in habituell erhöhter Proteinaufnahme, altersbedingter Gefahr der Stoffwechsellage oder vermehrtem Proteinabbau bei Muskelschwund liegen. Die Kombination dieser Risikofaktoren erhöht die Gefahr des Auftretens einer HE, welche mit der Höhe der Ammoniakkonzentration im Serum korreliert.

Die Ammoniakkonzentration im Blut war in 92,6% der HE-Fälle und damit signifikant häufiger als im Restkollektiv über den Normbereich erhöht (ohne HE: 57,1%, p-Wert 0,016). Parameter der Leberzellschädigung waren nicht signifikant unterschiedlich, ebenso der mit dem Grad der Zirrhose indirekt proportional korrelierende Natriumspiegel im Serum. Der APACHE II-hingegen war, als einziger Score, bei Patienten mit HE signifikant höher als bei Patienten mit anderen Komplikationen der Leberzirrhose. Dies empfiehlt ihn als Prädiktor für das Auftreten dieser Komplikation. Da der Ammoniakwert im Serum im Gegensatz zu anderen Scores nicht in die Berechnung des APACHE II eingeht, scheinen die hier erfassten Vitalparameter größere Aussagekraft für das Auftreten der HE zu haben als der im Zusammenhang mit der HE häufig genannte Ammoniakwert. Dieser korreliert erst in den Stadien III und IV der HE mit der klinischen Erscheinung, während er in den frühen Stadien der HE nicht signifikant höher war als im Restkollektiv.

Es gibt in den vorliegenden Ergebnissen keinerlei Hinweise, dass HE-Patienten häufiger an einem Infekt litten. CRP und die Leukozytenzahl bei Patienten mit und ohne HE unterschieden sich nicht signifikant. Die Aussagekraft einer erniedrigten Leukozytenzahl für Infektionsgeschehen ist jedoch bei ESLD eingeschränkt (Perumalswami et al. 2011), was auch für das in der Leber synthetisierte CRP zutrifft.

Nur 20% der HE-Fälle konnten mit einer GI-Blutung in zeitlichen Zusammenhang gebracht werden, Hypokaliämien waren in 15% der Fälle zu finden. Zu weiteren Ursachen wie erhöhte Proteinaufnahme oder Obstipation wurden keine Daten erhoben.

Damit fehlt für die Mehrzahl der Patienten dieser Studie ein greifbarer Auslöser für das Auftreten der HE.

5.2 KOMPLIKATIONEN: CHARAKTERISTIKA & THERAPIE

5.2.1 GI-BLUTUNG

Die Varizenblutung war mit 66% die eindeutig häufigste Ursache der GI-Blutungen im vorliegenden Patientenkollektiv, gefolgt von der Ulcusblutung mit 20%. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie über 137 GI-Blutungen bei Leberzirrhose (62,8% bzw. 18,8%,

(Svoboda et al. 2010)) sowie dem in einem Review geschätzten Anteil von 50-90% Varizenblutungen bei Patienten mit Leberzirrhose (Sanyal 2010). Eine Studie mit 40 Patienten mit ESLD beobachtete Varizen in 70% der Fälle, wobei in 50% aller Fälle eine akute Varizenblutung auftrat (Odelowo et al. 2002).

Die Relevanz der Scores wird in Kapitel 5.3 Outcome & Prädiktoren behandelt.

Die Therapie der GI-Blutung stützt sich im Allgemeinen auf drei Pfeiler: Prophylaxe zur Vermeidung der Folgekomplikation HE, pharmakologische und endoskopische Therapie.

Zur Prophylaxe von Folgekomplikationen wird zum einen, möglichst schon vor der Endoskopie, ein Antibiotikum empfohlen, z.B. Ceftriaxon oder Ciprofloxacin (Bajaj et al. 2011). Von den in SENSATION eingeschlossenen Patienten mit GI-Blutung erhielten nur 69,2% ein Antibiotikum über mindestens 3 Tage, 23,1% der Patienten erhielten entgegen der Empfehlung kein Antibiotikum. Darüberhinaus wird bei Varizenblutungen zur Sekundärprophylaxe ein β -Blocker verordnet (Funakoshi et al. 2010); diese Information wurde im verwendeten Fragebogen nicht erfasst.

Die Studienlage zur medikamentösen Therapie gastrointestinaler Blutungen ist undurchsichtige und zum Teil widersprüchlich, wie ein Review (Bajaj et al. 2011) zitierte:

- Kombinationstherapie von Somatostatin und endoskopischer Therapie sind hinsichtlich Stillung der Blutung besser als letztere allein
- Somatostatin hat keinen Effekt auf Mortalität
- Terlipressin ist effektiver in Blutungsstillung, Nachblutungsprophylaxe und Überleben als Sklerotherapie.
- Terlipressin ist effektiver als Octreotid bzgl Mortalität

Dies geht in vorliegender Studie mit einer pharmakologischen Therapie in nur 41,4% der Varizenblutungen einher. Tatsächlich wird diese in Reviews jedoch empfohlen (Bajaj et al. 2011).

In der endoskopischen Therapie der Varizenblutung sind die Sklerotherapie oder die Gummibandligatur Standard; bei 50% der Patienten sistiert die Blutung jedoch spontan (Prandi et al. 1976). Wie in den Ergebnissen ersichtlich, wurden 72,4% der Patienten en-

doskopisch und 82,8% endoskopisch oder pharmakologisch therapiert, was aber nicht zwingend für eine aktive Blutung spricht: mitunter werden auch statt gehabte Blutungen zur Verhinderung einer Nachblutung mit therapeutischen Maßnahmen versorgt. Daten zur spontanen Blutungsstillung wurden nicht erhoben. Unter den endoskopisch therapierten Ösophagusvarizen wurde mit 84,2% der Großteil per banding versorgt, 10,5% sowie die beiden blutenden Magenfundusvarizen hingegen mit Fibrinkleber. Dies entspricht den Empfehlungen der Literatur unter Berücksichtigung von Abweichungen auf Grund von Vorlieben und Expertise des Endoskopeurs.

Von den neun Ulcusblutungen wurden fünf durch mindestens Suprarenin behandelt, eine geclipped und bei dreien wurde keine Therapie dokumentiert. Suprarenin allein als erste Therapieoption entspricht den Empfehlungen in Studien (Choudari et al. 1994; Chung et al. 1996; Llach et al. 1996). Mehrere Studien unterstreichen den therapeutischen und sekundärprophylaktischen Wert von PPI's und H₂-Antagonisten (Leontiadis et al. 2005)(Villanueva et al. 1995), ihre Routinegabe erscheint zumindest einer anderen Gruppe aber nicht rechtfertigbar (Daneshmend et al. 1992). In der vorliegenden Studie wurden keine Daten zur magensäuresuppressorischen Therapie erhoben. Auch Daten zu aktueller oder anamnestischer *Helicobacter pylori* Infektion und dessen Eradikation fehlen; diese sind wichtig zur Klärung der Genese und Prävention des gastrischen Ulcus.

Weiter wurden Transfusionspflichtigkeit und -verhalten erfasst. Die höhere Anämierate der Patienten mit Ulcusblutung, verglichen mit Patienten mit Varizenblutung, und die damit verbundene häufigere Transfusion von EK's erklärt sich zum einen durch die erwartetermaßen durchschnittlich schlechtere Gerinnung. Zum anderen fiel ein durchschnittliche längeres Zeitintervall zwischen Aufnahme und Endoskopie auf. Möglicherweise verhilft die eindrucksvolle Hämatemesis bei Varizenblutungen zu einer schnelleren Therapie, obwohl die Ulcusblutungen dieser Studie, gemessen am Outcome, klinisch kritischer einzustufen gewesen wären. Allerdings ist die Wartezeit bei Ulcusblutungen auf Grund der dürftigen Dokumentation und Datenlage nur eingeschränkt aussagekräftig. Ohnehin konnte in Studien weder ein Überlebensvorteil für frühe (innerhalb 6 Stunden) Endoskopien (Sarin et al. 2009) noch ein Nachteil in Überlebens- und Nachblutungsrate für Notfallendoskopien außerhalb der regulären Arbeitszeiten nachgewiesen werden; jedoch wurde der Wert von Er-

fahrung und Expertise des Endoskopikers nachgewiesen (Parente et al. 2005). Auf diesen Punkt wird im Kapitel „5.4. Erhöhte Sterberate in LVC“ eingegangen.

Da Ulcusblutungen im Gegensatz zu Varizenblutungen vor allem bei und wegen signifikant schlechterer Gerinnung, wie auch an den Zahlen ersichtlich, zu einem intensivpflichtigen Zustand führen, erscheint auch der vermehrte Einsatz von FFP's in dieser Subgruppe folgerichtig. Obschon die Häufigkeit der Verwendung der kostspieligen FFP's auch in Europa kritisiert wurde (Palo et al. 2006), ist im vorliegenden Kollektiv keine Verletzung der Guidelines (Hellstern et al. 2002) zur Gabe von FFP's ersichtlich.

Der bei Ulcusblutungen im Vergleich zu Varizenblutungen nicht signifikant höhere Serum-bilirubinwert könnte für eine langsame Blutung sprechen. Eine solche Sickerblutung könnte bereits über einen längeren Zeitraum bestanden haben und dabei klinisch unauffällig und unbehandelt geblieben sein. Dafür spricht auch der deutlich niedrigere Hb-Wert bei Patienten mit Ulcusblutungen. Dennoch wurde bei Ulcusblutungen keine signifikant höhere Rate an begleitender HE gefunden. Das signifikant höhere Kreatinin im Serum von Patienten mit Ulcusblutung legt nahe, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion eine gastrointestinale Blutung begünstigt.

5.2.2 HE

Zwei Drittel der Patienten wurde mit HE im Stadium III oder IV auf IS aufgenommen, Vergleichszahlen aus der Literatur fehlen. Das Stadium der HE wurde durch keinen der Scores treffend wieder gegeben. Einzig die Ammoniakkonzentration im Serum korrelierte, in höheren Werten, mit der Funktionsstörung des Gehirns.

Die Betrachtung der Scores zeigte auch, dass die Subgruppe der HE-Patienten im MELD-Score zwar vergleichbar, in allen anderen Scores aber höher lagen als die übrigen Patienten. Der MELD-Score ist als Parameter der Mortalität für die Transplantation, die bislang die einzig kausale Therapie der HE darstellt, entscheidend - bezieht die HE trotz ihrer schlechten Prognose (Letalität 45%) aber nicht mit ein. Stewart et al. monierten, dass der hepatischen Enzephalopathie in Zeiten des MELD-Scores als Parameter für eine Trans-

plantation zu wenig Beachtung geschenkt wird (Stewart et al. 2007). Die Ergebnisse dieser Studie schließen sich dieser Aussage an.

Überraschend war die geringe Assoziation von HE und GI-Blutungen. Das Auftreten von Hepatischer Enzephalopathie wurde bei GI-Blutungen sogar seltener beobachtet als beim Restkollektiv, was zu folgenden Überlegungen führt:

1. Obwohl nach pathophysiologischer Theorie und Häufigkeit ein wichtiger Faktor, ist die GI-Blutung als Auslöser auf Grund der Erfolgsquote der endoskopischen Blutstillung von geringerer Bedeutung als angenommen; andere Auslöser dominieren das Krankheitsbild.
2. Die Ursache der HE bei GI-Blutung kann wirkungsvoll therapiert werden. Durch frühzeitige ursächliche Behandlung der Blutung erreicht der Proteingehalt im Gastrointestinaltrakt selten Ausmaße, die eine Hepatische Enzephalopathie auslösen können.
3. Die Akutheit der Entgleisung bei GI-Blutungen führt zu einem zeitigeren therapeutischen Entgegensteuern bei besser erhaltener Leberfunktion; ursächlich ist weniger der Parenchymverlust als der portale Hypertonus. Diese Patienten sind dadurch vor HE anderer Ursachen bzw. Auslöser besser geschützt als die Vergleichsgruppe.

Der Vergleich der HE-Patienten mit und ohne GI-Blutungen unterstützt letztere Überlegung dahingehend, als dass erstere Patienten signifikante günstigere APACHE II- und SOFA Scores aufweisen, was mit einer signifikant geringeren Letalität einhergeht. Dies war bei der kausalen Therapiemöglichkeit der zu Grunde liegenden Komplikation zu erwarten. Die in einige Scores eingehenden Laborparameter Kreatinin, Bilirubin und Ammoniak wiesen keine signifikanten Unterschiede auf, was auch für die Indikatoren für Leberschädigung zutrifft.

5.3 OUTCOME UND PRÄDIKTOREN

5.3.1 GI-BLUTUNG

Wie die Ergebnisse zeigen, überlebten Patienten mit GI-Blutung signifikant häufiger als ESLD-Patienten mit anderen Komplikationen. Dies mag vor allem den direkten und invasiven Behandlungsmöglichkeiten Rechnung tragen. Es kann aber auch als Indiz für den besseren allgemeinen Gesundheitszustand, der auch so in den Scores wiedergegeben wird, bei Erleiden der Komplikation gesehen werden. Zusätzlich zu der Letalität insgesamt (27,3%) und der Letalität im engen zeitlichen Kontext zu der GI-Blutung als einziger Komplikation (6,8%) sollte zum Vergleich mit anderen Studien die Letalität 28 Tage nach Aufnahme auf IS und unabhängig von Komorbidität herangezogen werden; diese betrug, die bereits auf Normalstation verlegten Patienten eingeschlossen, 20,5% (26,7% bei Nicht-Varizenblutungen und 17,2 % bei Varizenblutungen). Die Zahlen einer Studie an 137 Leberzirrhosepatienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung zeichnen ein nicht signifikant anderes Bild: die Letalität betrug insgesamt 14,6%; dabei lag die Letalität für Varizenblutungen ähnlich (18,6%), für Nicht-Varizenblutungen jedoch signifikant niedriger (7,8%, p-Wert 0,049)(Svoboda et al. 2010). Der Unterschied könnte am ehesten in der größeren Expertise in weniger häufigen Blutungsursachen liegen, da die Studie ganzheitlich an einer großen Klinik für Innere Medizin in der Großstadt Ostrava (Tschechische Republik) durchgeführt wurde und damit am ehesten mit den hiesigen HVC (Letalität: 0%) dieser Studie verglichen werden müsste.

Die Überlebensdauer von durchschnittlich 21,3 Tagen bei den verstorbenen Patienten mit GI-Blutung war vergleichbar mit der von Patienten ohne GI-Blutung (22,2 Tage). Die höhere Rate an und im Mittelwert längere Gabe von Katecholaminen bei GI-Blutungen bei gleichzeitig niedrigerer Mortalität soll nicht zu dem offensichtlichen Trugschluss führen; sie erklärt sich am ehesten durch die Klinik der Blutung, die sich in entsprechendem Blutdruckabfall äußert und deshalb mitunter mit Katecholaminen therapiert werden muss. Die geringfügig höhere Beatmungsrate bei Patienten mit GI-Blutung könnte ebenfalls aus der Klinik, insbesondere der höheren Aspirationsgefahr bei Hämatoemesis, resultieren. Zu bemerken ist die nicht signifikant bessere Prognose der Patienten mit GI-Blutung bei invasiver Beatmung (als Parameter für Notwendigkeit intensivmedizinischer Notfallbehand-

lung, 55% Überleben vs. 25%, $p=0,053$). Diese mag damit zusammenhängen, dass die Pathologie der GI-Blutung im Gegensatz zu den anderen Komplikationen vor Ort endoskopisch schnell behoben und per Transfusion rasch korrigiert werden kann, womit das Intensivmanagement durch die kausale Behandlungsmöglichkeit erleichtert wird. Während sich die Liegedauer von Patienten mit und ohne GI-Blutung insgesamt nicht signifikant unterschied, lagen Patienten mit GI-Blutungen signifikant länger auf IS. Dies mag zu den höheren Überlebensraten bei diesen Patienten beigetragen haben, ist aber im Hinblick auf die genannten Interventionsmöglichkeiten nicht als ausschlaggebend zu werten.

Die Aussagekraft des Vergleichs des Outcomes in den Subgruppen der EK-transfundierten und nicht EK-transfundierten Patienten ist dahingehend limitiert, als dass zweitens keine geeignete Kontrollgruppe für erstere darstellt. Bei einem durchschnittlichen Hb-Wert von 9,75 g/dl (vs. 8,0 g/dl bei den Transfundierten) ist nicht davon auszugehen, dass die Subgruppen klinisch ähnlich genug sind, um mögliche Unterschiede im Outcome auf die Transfusion zurück zu führen. Andererseits unterstreicht ein nicht signifikant unterschiedliches Outcome bei signifikant kritischerem Aufnahmezustand der transfundierten Patienten für den Nutzen der Erythrozytenkonzentrate.

Eine der zentralen Fragen war jene nach Parametern, die bei Aufnahme ersichtlich sind und mit einer guten respektive schlechten Prognose einhergehen. Diese werden positive bzw. negative Prädiktoren genannt. Dabei wurde der Datensatz insbesondere bei den Vorerkrankungen, Vormedikation, Scores und der Sozialanamnese auf Auffälligkeiten untersucht. In letztem Punkt waren die Daten meist ungenügend um annähernd Rückschlüsse auf das Gesamtkollektiv ziehen zu können; einzig der aktuelle Alkoholkonsum konnte in über 60% der GI-Blutungsfälle eruiert werden. Dieser konnte jedoch nicht als negativer Prädiktor für das Überleben identifiziert werden. Auch in der Vormedikation zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Ergiebiger war hingegen die Untersuchung der Scores. Diese zeigten, dass der SOFA-Score und der SAPS II am ehesten schon bei Aufnahme für eine Prognose herangezogen werden können, die eine Eskalation der Therapie im Sinne einer intensivmedizinischen Behandlung anzeigen könnte - alle anderen Scores waren weniger aussagekräftig im Bezug auf die Mortalität der GI-Blutung. Im Vergleich konnte der SAPS II am deutlichsten in der Prognose differenzieren; so hatten Patienten mit GI-Blutung mit einem SAPS II > 40

ein relatives Mortalitätsrisiko von 7,94. Bekannt war bis jetzt nur der Glasgow-Blatchford Score, der zwar eine Transfusion oder Endoskopie anzeigen kann, jedoch darüber hinaus keine Aussage über die Mortalität macht. Der Cut-off bei SAPS II =40 zeigte die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität bezüglich der Letalität und wird für den klinischen Alltag vorgeschlagen.

Weiterhin auffällig unter den verstorbenen GI-Blutungs-Patienten war eine erhöhte Rate an renaler Komorbidität. Sieben der zwölf (58,3%) Verstorbenen hatten entweder in der Vorgeschichte oder aktuell ein HRS, ein akutes Nierenversagen oder eine chronischen Niereninsuffizienz; bei den Überlebenden betrug diese Rate nur 12,5% ($p=0,002$). Dieser signifikante Unterschied legt nahe, dass der Nierenfunktion bei Patienten mit GI-Blutung mehr Beachtung geschenkt werden muss. In der Literatur wurde umgekehrt bereits von einer erhöhten GI-Blutungsrate bei akutem Nierenversagen berichtet (Fiaccadori et al. 2001).

Einschränkend zu erwähnen sei, dass bei den Verstorbenen die Rate an zusätzlichen Komplikationen zwar nicht signifikant aber mit 50% gegenüber 21,9% doch deutlich erhöht war. Außerdem verstarben drei der sieben Verstorbenen mit erwähnter Komorbidität innerhalb einer Woche, drei wurden über mehrere Wochen behandelt und nur einer starb innerhalb einer Woche nach Verlegung auf Normalstation. Dies lässt in sechs der sieben Fälle auf eine ausreichend andauernde intensive Versorgung schließen.

Patienten mit als Zirrhose imponierendem sonographischen Befund sollten einer Endoskopie zur Klärung des Varizenstatus unterzogen werden (Fauci 2008). Zusätzlich sollte auf Grund der vorliegenden Daten bereits im Vorfeld auf Pathologien der Niere geachtet werden. Patienten mit GI-Blutung haben bei einer gleichzeitigen chronischen Niereninsuffizienz oder einem HRS in der Vergangenheit ein relatives Risiko von 3,2 an ihrer erlittenen GI-Blutung zu versterben, was sich in der Korrelation von Retentionsparametern und schlechter Gerinnung erklärt.

5.3.2 HE

Patienten mit HE als Hauptdiagnose verstarben vermehrt, wobei intensivmedizinische Maßnahmen seltener ergriffen wurden. Die erhöhte Letalität erklärt sich unter anderem dadurch, dass die Therapie bei HE im Vergleich zu anderen Komplikationen schwieriger ist, da der Auslöser häufig nicht identifiziert werden kann und die einzig ursächliche Therapie die Transplantation ist.

Auch in dieser Studie wurden bei Patienten mit HE neben Hypokaliämien erhöhte Ammoniaklevel gefunden. Die vier Patienten in Stadium I und II und zehn Patienten in Stadium III und IV zeigten in Konkordanz mit der Literatur (Ong et al. 2003), dass das Serumammoniak nur in Stadien III und IV mit dem Ausmaß der HE korrelierte und bei hohen Standardabweichungen auch ungenügende Trennschärfe aufweist. Diese Stadien weisen jedoch ohnehin eine ausgeprägte Symptomatik auf (siehe Anhang 2, 9.2). Ein frühzeitiger Marker bzw. Prädiktor der HE fehlt damit weiterhin.

Nur 20% der HE-Fälle zeigten eine Korrelation mit GI-Blutungen, womit sich die als Auslöser relevanten aufgenommenen Daten erschöpfen, da Faktoren wie Obstipation oder erhöhte Proteinaufnahme nicht erhoben wurden. Nachdem 1972 noch davon ausgegangen worden war, dass ca. 80% der HE-Fälle aus diesen Faktoren resultieren, postuliert eine Studie von 2011, dass die Niere bei der Regulation der Ammoniakkonzentration im Blut eine ähnlich große Rolle spielt wie der Gastrointestinaltrakt und die Leber (Mpabanzi et al. 2011). Die bisherigen Ergebnisse der SENSATION-Studie unterstützen diese Aussage: Zehn der 20 HE-Patienten (50%) im vorliegenden Patientengut litten an HRS, akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz bzw. hatten in der Vergangenheit eine dieser nephrologischen Komplikationen erlitten; im Restkollektiv waren dies mit 19 von 77 Patienten signifikant weniger (24,7%, $p=0,027$). Da ansonsten keine auslösenden Faktoren für die HE identifiziert werden konnten, und die Schätzung von 1972 wohl auch auf den weniger effizienten Therapieoptionen bei GI-Blutungen basierten, so könnte die Niere in der Tat für einen substantiellen Teil der HE-Fälle verantwortlich sein und damit einen Ansatzpunkt für neue Prophylaxe- und Therapieoptionen darstellen.

Angesichts der Tatsache, dass Einschränkungen der Nierenfunktion in der Krankengeschichte von Leberzirrhotikern sowohl mit der Mortalität bei den GI-Blutungen als auch mit

dem mit einer erhöhten Letalität behafteten Auftreten der HE signifikant korrelierten, wird hiermit eine engere Anbindung dieser Patienten an eine regelmäßige Versorgung vorgeschlagen. Im Rahmen einer Lebersprechstunde, wie sie bei einer der untersuchten Kliniken existiert, kann an Hand von Leber- und Nierenparametern der MELD-Score berechnet werden. Dadurch könnten Patienten rechtzeitig für eine Transplantation gelistet werden oder beispielsweise eine mHE schon vor einer Epikrise kontrolliert werden. Für eine Kosten-Nutzen-Relation im Sinne einer ‚number needed to treat‘ dieser Maßnahme sind weitere Studien notwendig.

5.4. ERHÖHTE STERBERATE IN LVC

Ein ‚hospital volume benefit‘, verbesserte Behandlungsergebnisse in Relation zu der Frequenz der Fälle, konnte bislang bereits bei Operationen an Leber und Herz sowie im Management der akuten Pankreatitis (Birkmeyer et al. 2002; Eppsteiner et al. 2008; Singla et al. 2009) nachgewiesen werden. Für andere Eingriffe ist er zwar nicht nachgewiesen aber dennoch denkbar. Werden die Zentren nach Fallzahl aller Komplikationen der Leberzirrhose aufgeteilt (siehe Abb. 20), so zeigt sich auch hier ein eindeutiger ‚Volume effect‘: 0% Letalität in HVC mit 6 oder mehr studienrelevanten Patienten im Untersuchungszeitraum gegenüber 40% in LVC ($p=0,006$).

Auch ein Vergleich an Hand allein der Fallzahlen der GI-Blutung legt einen Volume-effect nahe: in den acht Zentren mit drei und mehr GI-Blutungen im Studienzeitraum wurde eine mit 14,8% signifikant niedrigere Letalität beobachtet (Rest: 47,1%, $p=0,019$). Die Unterscheidung in HVC und LVC erfolgte jedoch in dieser Studie und damit in der folgenden Diskussion an Hand des Gesamtaufkommens aller Komplikationen der Leberzirrhose in einem Krankenhaus.

Unklar ist, inwiefern diese deutlichen Unterschiede zwischen LVC und HVC in Therapie und Mortalität in Verbindung stehen sowie inwieweit sich das Patientengut in diesen unterscheidet. Der Anteil der Varizenblutungen in LVC war höher, der der Ulcusblutungen niedriger, beide Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. In einer Studie zu GI-Blutungen bei Leberzirrhose war die Mortalität bei Varizenblutungen „signifikant höher“ (Svoboda et

al. 2010), im vorliegenden Patientenkollektiv jedoch ähnlich (Letalität Varizenblutung 25% vs. Ulcusblutung 33,3%).

Bei Patienten in LVC war die Leberzirrhose bei der aktuellen Dekompensation signifikant häufiger vorbekannt, was eine längere Erkrankungsdauer und ein fortgeschritteneres Stadium der ESLD vermuten lässt. Die fünf erhobenen Scores geben dies teilweise wieder: der SAPS II lag bei den Patienten in LVC mit im Schnitt 42,6 Punkten über dem vorgeschlagenen Grenzwert von 40 Punkten, während in HVC der Schnitt bei 34,3 Punkten lag - womit das Patientengut in LVC bereits bei Aufnahme in (nicht signifikant) kritischerem Zustand war. Dazu und zu der erhöhten Rate an Varizenblutungen passt, dass die Wartezeit bis zur Endoskopie erheblich kürzer sowie die Häufigkeit der Behandlung mit Terlipressin in LVC signifikant höher ausfiel. Grund für die leitliniengerechtere Therapie in LVC könnte die hohe Rate an GI-Blutungen in LVC sein: über die Hälfte der leberzirrhotischen Dekompensationen präsentierten sich dort als GI-Blutungen. In der Akutbehandlung spricht daher alles für ein professionelles Management der Patienten in LVC.

Damit könnte die dennoch dort höhere Mortalität außer auf das Patientengut noch auf das Management auf IS zurück zu führen sein. Das Transfusionsverhalten unterschied sich in LVC und HVC zwar weder in Häufigkeit noch in Ausmaß, wohl aber das Outcome bei invasiver Beatmung: bei fast identischer Rate (HVC 50%, LVC 43,3%) überlebten alle der Patienten in HVC, in LVC letztendlich nur drei von 14 beatmeten Patienten (Letalität 78,6%). Auch die Liegedauer der Überlebenden unterschied sich dahingehend signifikant, als dass Patienten in HVC mehr als doppelt so lang auf IS betreut wurden. Gleichzeitig starben in LVC ein Viertel der Verstorbenen post-ICU. In Folgestudien zu untersuchen wäre daher ein eventueller Budgeteffekt auf die Mortalität, da Liegedauer auf IS sowie Qualität der intensivmedizinischen Behandlung sowohl Lebensretter als auch Kostenfaktor sind.

Bei der hepatischen Enzephalopathie war die Mortalität in HVC und LVC vergleichbar hoch, wobei auch der SAPS II sehr ähnlich war. Auf das Listungsverhalten wird im folgenden Kapitel eingegangen.

5.5 LISTUNG

Seit der Einführung des MELD, als Kriterium für die Dringlichkeit einer Listung, im Jahre 2006 werden in der Praxis Patienten mit einem MELD-Wert >25 innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten transplantiert, wobei der Score je nach seiner Höhe in regelmäßigen Intervallen überprüft und an Eurotransplant gemeldet werden muss. „Patienten mit Werten bis 10 werden alle 12 Monate, mit 11–18 Punkten alle 3 Monate, mit 19–24 alle 4 Wochen, und über 25 alle 7 Tage rezertifiziert.“ (Strassburg et al. 2009). Zusätzlich legte die Bundesärztekammer 2008 sogenannte „standard exceptions“ für Indikationen wie z.B. hepatozelluläres Karzinom, cholangiozelluläres Karzinom oder Amyloidose fest, die den MELD-Score als Listungskriterium umgehen. Für die Hepatische Enzephalopathie gilt keine „standard exception“.

Von 97 Patienten in dieser Studie waren insgesamt nur sechs Patienten gelistet (und zwei davon transplantiert) worden, davon zwei mit der Hauptdiagnose HE, einer mit Nebendiagnose HE bei hydropischer Dekompensation und keiner mit GI-Blutung. Drei Patienten waren in Vorbereitung zur Listung. Neben den Gelisteten hatten 29 Patienten einen MELD Score ≥ 25 und wären damit für eine Spenderleber in Frage gekommen; 49 Patienten mit MELD-Werten zwischen 11 und 24 hätten zur Listung vorbereitet werden müssen. Diese Patientenzahlen beinhalten 36 Todesfälle, die zum Teil einer Listung zuvor gekommen sein mögen - in den allermeisten Fällen war der MELD-Wert jedoch nicht dokumentiert worden und wurde erst von Mitarbeitern der Studie im Zuge des Aktenstudiums der Laborwerte berechnet. Als Therapieoption bedacht wurde die Listung in nur 3 Zentren insgesamt (HVC: Klinikum Rechts der Isar (6), LVC: Krankenhaus Landshut (2) (Chefarzt Hepatologe) und Krankenhaus Bad Tölz (1)), was einen dringenden Handlungsbedarf darstellt. Zu bemerken ist, dass die teilnehmenden Kliniken bezüglich SENSATION als prospektiver Studie hinsichtlich Transplantation unterrichtet waren, was theoretisch das Listungsverhalten positiv beeinflussen hätte können. Der Vergleich HVC und LVC sowie Vergleiche zwischen den einzelnen Komplikationen ist bei der niedrigen Listungsrate nicht sinnvoll, da diese an allen Kliniken und für alle Komplikationen Verbesserungsbedarf aufzeigt.

Die angegebenen Gründe für die fehlende Listung bei den 42 überlebenden Patienten mit MELD-Score ≥ 11 waren in 20 Fällen ‚Alter‘ (Mittelwert 70,5 Jahre) bzw. ‚unklar‘. Diese Angaben lassen vermuten, dass die behandelnden Ärzte sich in mindestens diesen Fällen nicht mit der Transplantation als Therapieoption auseinandergesetzt hatten. Über Hinter-

gründe für diese nicht leitliniengerechte Arzthaltung in ansonsten professionellen Zentren kann nur spekuliert werden. Denkbar wäre u.a. eine innere Ablehnung gegen eine kostspielige und aufwendige Therapie in Patienten, deren Erkrankung durch die häufige Assoziation mit Alkoholkonsum intuitiv als selbstverschuldet angesehen wird. Auch könnte die mangelnde Vertrautheit und die subjektive Überforderung mit der bürokratischen Praxis der Listung zur Transplantation ein Hemmnis darstellen. Beide diese nachvollziehbaren Gedankengänge können und müssen jedoch, aus ethischen Gründen, vermieden werden! Ein Lösungsansatz wäre der regelhafte Anschluss von ESLD-Patienten an eigens dafür eingerichtete ‚Leberzentren‘, in denen routinemäßig alle Therapieoptionen inklusive Transplantation gemäß der Leitlinien in Erwägung gezogen würden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sehen in einer solchen Maßnahme einen substantiellen Nutzen für das Patientenüberleben.

5.6 LIMITATIONEN DER STUDIE

An dieser Stelle soll auf die Limitationen dieser Studie anhand folgender Gütekriterien eingegangen werden: Hauptkriterien einer empirischen Studie sind Objektivität, Reliabilität und Validität, als Nebenkriterien werden noch Wirtschaftlichkeit, Praktikabilität und Normierung genannt (Himme 2007).

Die Objektivität ist das Ausmaß, in dem ein Untersuchungsergebnis in Durchführung, Auswertung und Interpretation vom Untersuchungsleiter nicht beeinflusst werden kann, bzw. wenn mehrere zu übereinstimmenden Ergebnissen kommen. Im Detail betrachtet man Durchführungsobjektivität, welche fordert dass das Untersuchungsergebnis vom Anwender unbeeinflusst bleibt, sowie Interpretationsobjektivität, welche individuelle Deutungen ausschließt. Um Zugang zu den Daten zu erlangen, mussten die Kliniken und dortige Studienbetreuer über die Studie unterrichtet sein, was einen Verstoß gegen die Durchführungsobjektivität darstellt, da die Kliniken ein Interesse gehabt haben könnten ihren klinischen Alltag in positivem Licht zu präsentieren. Da die Studie jedoch gezielt das Leistungsverhalten erfragte und dies bei keiner der Kliniken zufrieden stellend war, wird angenommen dass dieser Verstoß zu vernachlässigen ist. Die Interpretationsobjektivität wurde durch den Einsatz von vier verschiedenen Studienbetreuern in der Datenaufnahme ge-

währleistet. Zusätzlich konnte durch die Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien im Studienaufbau eine individuelle Präselektion ausgeschlossen werden.

Die Reliabilität, die die Zuverlässigkeit einer Messmethode angibt, wurde im Aktenstudium als gegeben angesehen. Ein Reliabilitätskoeffizient, der sich aus der Korrelation von Test und Retest bzw. Paralleltest ergibt, wurde daher nicht ermittelt.

Als wichtigstes Kriterium wird gemeinhin die Validität genannt, die den Grad der Genauigkeit angibt, mit dem ein Test das erfasst, was er erfassen soll. Relevant war dabei vor allem das Stadium der Lebererkrankung, welches durch verschiedene Scores, welche klinische Parameter mit einschlossen, sowie bildgebende Verfahren dargestellt wurde. Kritisch betrachtet werden muss dabei die Reduktion des Patienten auf normierbare Werte und Zahlen. Dabei gehen nicht quantifizierbare Informationen wie z.B. der klinische Eindruck oder individuelle Strukturcharakteristika des medizinischen Teams und des Zentrums verloren, was jedoch im Hinblick auf die Notwendigkeit der Vergleichbarkeit und Objektivität der Werte bei der statistischen Auswertung unumgänglich erscheint.

Einschränkungen über die Aussagekraft sind auch bei Betrachtung der Größe des Datensatzes, der Datenaufnahme sowie der statistischen Interpretation zu machen. Die Fallzahl der aufgenommenen Patienten lag mit 97 unter der erwarteten Patientenzahl, wodurch sich auf die einzelnen Komplikationen eine dementsprechend kleinerer (z.B. HE: 20) Datensatz ergibt. Womöglich muss aber lediglich die Erwartung korrigiert werden, da eine populationsbasierte Studie wie die SENSATION eine genauere Wiedergabe der Prävalenzraten ermöglicht als die bisherigen zentrenbasierten Hochrechnungen. Letztere setzen sich der Gefahr der Überschätzung der Prävalenzraten aus, da sie die Einzugsgebiete der Zentren im Zweifel unterschätzen - während eine flächendeckende Studie wie die Vorliegende die Inzidenz der intensivpflichtigen Komplikationen der Leberzirrhose verlässlich erfassen kann.

Vergleiche wurden an Hand von Kontrollgruppen auf ihr Signifikanzniveau getestet. Dieses wurde auf 5% fest gesetzt, der p-Wert jedoch immer zusätzlich angegeben. Die Auswahl der Vergleiche erfolgte nach vorher festgelegten Endpunkten mit klinischer Relevanz, um eine zufällige Korrelation mit erst danach folgender Interpretation auszuschließen. Dennoch ist eine Fehlerquelle durch multiples Testen nicht vollständig auszuschließen, da bei

einem Signifikanzniveau von 5% statistisch jeder zwanzigste Vergleich zu Unrecht als signifikant gewertet wird.

5.7 FOKUS FOLGESTUDIEN

Wie an den Limitationen der Studie deutlich geworden, war ein Aspekt die Vorarbeit für folgende Studien zum Thema. Herausgearbeitet werden sollten dabei zum einen die Punkte, die am Fragebogen und der Datenaufnahme noch verbessert werden können, und zum anderen erste relevante und signifikante Ergebnisse, welche noch durch ein größeres Patientenkollektiv bestätigt werden sollten.

Zunächst gilt es herauszufinden, wie sich die Divergenz zwischen erwarteter und tatsächlicher Fallzahl erklärt. Denkbar wäre, dass Patienten eine der in dieser Studie untersuchten Komplikationen erleiden ohne auf IS aufgenommen zu werden und damit ohne, dass die Studienbetreuer davon erfahren hätten. Daher sollte zusätzlich zu der Erfassung der Daten der relevanten Intensivpatienten mittels DRG-Schlüssel der Komplikationen eine Datenbanksuche in den teilnehmenden Zentren inklusive Normalstation durchgeführt werden, um die tatsächliche Komplikationsrate der Leberzirrhose in der Region herauszufinden.

Signifikante Ergebnisse zu Patienten mit GI-Blutung, die von Bedeutung sein könnten, beinhalten die folgenden:

- Patienten mit GI-Blutungen verstarben seltener als ESLD-Patienten mit anderen Komplikationen. Sie erlitten ihre Komplikationen häufiger außerhalb des Krankenhauses, erhielten häufiger Katecholamine und verstarben seltener bei Beatmung.
- Unter den verstorbenen Patienten mit GI-Blutung findet sich eine erhöhte Nierenerkrankungsrate in Form einer Niereninsuffizienz, eines hepatorenen Syndroms oder eines akuten Nierenversagen bei Aufnahme. Auch in der Liste der Vorerkrankungen war die Zahl der genannten NP bei den Verstorbenen höher.
- SAPS II > 40 korreliert bei Patienten mit GI-Blutung mit einer erhöhten Mortalität.

Mit Hilfe dieser neuen Parameter können Hochrisikopatienten identifiziert und die Wirtschaftlichkeit einer regelmäßigen und gezielten Vorsorgeuntersuchung bei diesen errechnet werden. Diese könnte im Rahmen einer Anbindung an ein Zentrum für Lebererkrankungen oder eines als HVC für Komplikationen der Leberzirrhose identifizierten Krankenhauses stattfinden, wie sie bereits als „Lebersprechstunde“ an einem der beobachteten Zentren existiert. Sollten die Fallzahlen durch die bereits erwähnte Anpassung der Kriterien in Folgestudien eklatant höher sein, so wäre die Kosten-Nutzen-Relation einer flächendeckenden Vorsorgeuntersuchung zur Identifizierung von Hochrisikopatienten von Interesse (beispielsweise könnte eine Oberbauchsonographie als zusätzliche Krankenkassenleistung innerhalb der ohnehin angebotenen Gesundheitsuntersuchung implementiert werden).

Auch bezüglich der Hepatischen Enzephalopathie fand sich unter den Verstorbenen eine erhöhte Rate an renalen Pathologien in der Vorgeschichte. Da die Ursache der erhöhten Ammoniaklevel im Serum der HE-Patienten nicht identifiziert werden konnte, herrscht hier Klärungsbedarf. Der Fragebogen sollte diesbezüglich auf Häufigkeit, Dauer und Laborwerte vergangener Epikrisen mit Einschränkungen der Nierenfunktion erweitert werden; vor allem aber sollten metabolische und sonstige Auslöser erfragt sowie die Behandlung der HE erfasst werden, um einer Aufnahme auf IS vorbeugen und der hohen Letalität in Zukunft Einhalt gebieten zu können. Denkbar wäre ein strukturierter Anamnesebogen, der speziell für Patienten mit HE entworfen werden müsste.

Die erhöhte Mortalität von Patienten mit GI-Blutung in LVC bedarf weiterer Abklärung. Sollte sich diese auch in Folgestudien zeigen, und, wie hier gefunden, die Ursache dafür weiterhin in der intensivmedizinischen Betreuung *nach* initialer kausaler Therapie gefunden werden, müssen genauere Daten zu Kreislaufversagen, Reanimation und Zustand bei Verlegung auf Normalstation erhoben werden. Auch hier ist die Kosten-Nutzen-Relation von Interesse: durch Betrachtung des finanziellen Aufwands der Versorgung eines Patienten mit GI-Blutung in LVC bzw. HVC und den entsprechenden Mortalitätsraten kann errechnet werden, mit wie viel monetärem Mehraufwand wie viele Patienten gerettet werden könnten. Eine Voraussetzung, die dafür geschaffen werden muss, ist die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich ihres Zustands bei Aufnahme, welcher am besten durch den SAPS II wieder gegeben wird.

Schlussendlich fehlen noch wichtige Daten bezüglich des Leistungsverhaltens. Auf eine Antwort des verantwortlichen Ärzteteams bezüglich der Gründe für eine fehlende Leistung muss bestanden und diese kritisch hinterfragt werden. Dies hätte womöglich als Nebeneffekt auch eine Besserung des Leistungsverhaltens zur Folge.

6 Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist mit einer Inzidenz von 250/100 000 (Almdal et al. 1991) eine häufige Erkrankung, die in den meisten Fällen tödlich endet. Besondere gesundheitspolitische Aufmerksamkeit gebührt ihr, da ihrer Häufigkeit eine limitierte Behandlungsmöglichkeit unter der Notwendigkeit von spezialisierter Expertise gegenübersteht: bis zur einzigen kausalen Behandlungsmöglichkeit, der Lebertransplantation, müssen oft verschiedene akut lebensbedrohliche Komplikationen intensivmedizinisch behandelt werden.

Da die Transplantation mangels ausreichenden Spenderorganen den Schwerstkranken vorbehalten wird, steht die Medizin vor mehreren Herausforderungen. Neben den präventiven Maßnahmen, der Listung geeigneter Patienten sowie der Allokation der Spenderorgane müssen allen voran Hochrisikopatienten frühzeitig identifiziert und einer regelmäßigen Kontrolluntersuchung zugeführt werden, um einer Dekompensation vorzugreifen. Bei immer mehr Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium sollte des Weiteren das Management der Komplikationen optimiert werden, um ihnen das Überleben bis zu der definitiven Behandlung ihrer Erkrankung zu ermöglichen. Obwohl Leitlinien zu einzelnen dieser Fragestellungen durchaus Antwortmöglichkeiten bieten, ist die Datenlage zu unter anderem der Konsistenz der Behandlung in Krankenhäusern verschiedener Versorgungsstufen lückenhaft.

Um belastbare prospektive Daten zu Verbreitung und Outcome der Leberzirrhose, Identifikation von Prädiktoren, Akutbehandlung der Komplikationen sowie Listungsverhalten zu erhalten, wurden die Studies on End Stage Liver Disease and Transplantation (SENSATION) initiiert. Im Zuge dieser wurden in 100 Tagen in 38 teilnehmenden südbayerischen Kliniken 97 (Inzidenz: 7,9/100.000) Patienten gemeldet, die auf Grund einer Komplikation einer Leberzirrhose auf eine Intensivstation aufgenommen wurden. Daraus resultiert ein multizentrisches, heterogenes Kollektiv aus Kliniken aller Versorgungsstufen. Die Daten dieser Patienten wurden daraufhin von einem Team von vier Doktoranden persönlich vor Ort aufgenommen und im Sinne der Nachbeobachtung der weitere Verlauf 28 Tage später dokumentiert. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen dabei Fallzahlen, Prädiktoren und Out-

come der beiden häufigsten Komplikationen, Konsistenz der Behandlung in Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen sowie das Leistungsverhalten in der Region Südbayern.

Wesentliche Ergebnisse waren:

1. Gastrointestinale Blutung und hepatische Enzephalopathie sind die beiden häufigsten Diagnosen, die in Zusammenhang mit einer Leberzirrhose zu einer Aufnahme auf eine Intensivstation führen.
2. Patienten mit GI-Blutung versterben signifikant seltener als Patienten mit anderen Komplikationen.
3. Intensivaufnahmen wegen Komplikationen der Leberzirrhose sind deutlich seltener als auf Basis der Literatur angenommen.
4. Bei Patienten mit GI-Blutung gehen drei Faktoren mit einer signifikant höheren Mortalität einher. Diese sind:
 - eine pathologische Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne eines akuten Nierenversagens in der Vorgeschichte, einer chronischen Niereninsuffizienz oder eines aktuellen hepatorenenalen Syndroms
 - der SAPS II von den erhobenen Scores die größte Korrelation mit der Mortalität bei Patienten mit GI-Blutung aufwies. Mittels ROC-Analyse konnte ein SAPS II=40 als Grenzwert definiert werden, der die Mortalitätsrisiken signifikant trennt.
 - eine Behandlung in einem Low Volume Centre, welches sich durch eine Aufnahme von fünf oder weniger Patienten mit ESLD im Untersuchungszeitraum definierte. Hierbei muss allerdings erwähnt werden, dass diese Patienten einen durchschnittlich höheren SAPS II aufwiesen als die Vergleichsgruppe in High Volume Centres und die Therapie rasch und weitgehend gemäß Leitlinien erfolgte. Zudem war das Überleben bei beatmeten Patienten in LVC signifikant schlechter als in HVC.
5. Als Auslöser für eine HE kann nur in höchstens 20% der Fälle eine GI-Blutung in Betracht gezogen werden. Patienten mit HE und GI-Blutung weisen wohl auf Grund der kausalen Behandlungsmöglichkeit eine signifikant niedrigere Mortalität auf.
6. Unter den erhobenen Scores korreliert der APACHE II am besten mit dem Auftreten einer HE.
7. Von 97 Patienten wurden nur vier gelistet, 40 starben jedoch innerhalb eines Monats. Dies suggeriert, dass ein Großteil der Patienten nicht gelistet wird. Eine Senkung der Mortalität ist am ehesten durch konsequente Listung zu erreichen.

7 Bibliografie

- Abid, S., W. Jafri, S. Hamid, M. Salih, Z. Azam, K. Mumtaz, H. Shah und Z. Abbas (2009). "Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial." Am J Gastroenterol **104**(3): 617-623.
- Almdal, T. P. und T. I. Sorensen (1991). "Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver." Hepatology **13**(4): 650-655.
- Als-Nielsen, B., L. L. Kjaergard und C. Gluud (2001). "Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy." Cochrane Database Syst Rev(4): CD002798.
- Bajaj, J. und A. Sanyal (2011). Treatment of active variceal hemorrhage. In: UpToDate, Runyon, BA (Ed), www.uptodate.com, Waltham, MA (16. März 2012)
- Bambha, K. und W. R. Kim (2003). "Liver transplantation is effective, but is it cost-effective?" Liver Transpl **9**(12): 1308-1311.
- Basile, A. S., R. D. Hughes, P. M. Harrison, Y. Murata, L. Pannell, E. A. Jones, R. Williams und P. Skolnick (1991). "Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure." N Engl J Med **325**(7): 473-478.
- Bass, N. M., K. D. Mullen, A. Sanyal, F. Poordad, G. Neff, C. B. Leevy, S. Sigal, M. Y. Sheikh, K. Beavers, T. Frederick, L. Teperman, D. Hillebrand, S. Huang, K. Merchant, A. Shaw, E. Bortey und W. P. Forbes (2010). "Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy." N Engl J Med **362**(12): 1071-1081.
- Berg, C. L., D. E. Steffick, E. B. Edwards, J. K. Heimbach, J. C. Magee, W. K. Washburn und G. V. Mazariegos (2009). "Liver and intestine transplantation in the United States 1998-2007." Am J Transplant **9**(4 Pt 2): 907-931.
- Bernuau, J., B. Rueff und J. P. Benhamou (1986). "Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes." Semin Liver Dis **6**(2): 97-106.
- Bethesda, M. (1994). "Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact." National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. **94**(1447).
- Birkmeyer, J. D., A. E. Siewers, E. V. Finlayson, T. A. Stukel, F. L. Lucas, I. Batista, H. G. Welch und D. E. Wennberg (2002). "Hospital volume and surgical mortality in the United States." N Engl J Med **346**(15): 1128-1137.
- Bjorkman, D. J., A. Zaman, M. B. Fennerty, D. Lieberman, J. A. Disario und G. Guest-Warnick (2004). "Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study." Gastrointest Endosc **60**(1): 1-8.
- Bleau, B. L., C. J. Gostout, K. E. Sherman, M. J. Shaw, W. V. Harford, R. F. Keate, W. P. Bracy und D. E. Fleischer (2002). "Recurrent bleeding from peptic ulcer associa-

ted with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy." Gastrointest Endosc **56**(1): 1-6.

BMG (2011). Bundeskabinett beschließt Regierungsentwurf eines Gesetzes zur Änderung des Transplantationsgesetzes. B. f. Gesundheit. Berlin.

Boonpongmanee, S., D. Fleischer, J. Pezzullo, K. Collier, W. Mayoral, F. Al-Kawas, R. Chutkan, J. Lewis, T. Tio, S. Benjamin (2004). "The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated." Gastrointest Endoscop **2004**(59): 788.

Bucci, L. und G. C. Palmieri (1993). "Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy." Curr Med Res Opin **13**(2): 109-118.

Buccino, R. V., G. Bogliolo, M. Ferrara, V. Pietropaolo, L. Pecchioli, G. Miscusi und A. Montori (1990). "Endoscopic approach to patients with portal hypertension: a complex diagnosis. A retrospective study based on 10 years' experience." Surg Endosc **4**(2): 76-79.

Bundesärztekammer (2006). Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) : aufgestellt gemäss Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut ; Gesamtnovelle 2005. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.

Bundesärztekammer (2010). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. Auflage 2008. Berlin, Deutscher Ärzteverlag.

Carbonell, N., A. Pauwels, L. Serfaty, O. Fourdan, V. G. Levy und R. Poupon (2004). "Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades." Hepatology **40**(3): 652-659.

Chalasani, N., C. Kahi, F. Francois, A. Pinto, A. Marathe, E. Bini, P. Pandya, S. Sitaraman und J. Shen(2003). "Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study." Am J Gastroenterol(98): 653.

Chavez-Tapia, N. C., T. Barrientos-Gutierrez, F. Tellez-Avila, K. Soares-Weiser, N. Mendez-Sanchez, C. Gluud und M. Uribe (2011). "Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review." Aliment Pharmacol Ther **34**(5): 509-518.

Child, C. G. und J. G. Turcotte (1964). "Surgery and portal hypertension." Major Probl Clin Surg **1**: 1-85.

Choudari, C. P. und K. R. Palmer (1994). "Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer; a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanolamine oleate." Gut **35**(5): 608-610.

Chung, S. C., H. T. Leong, A. C. Chan, J. Y. Lau, M. Y. Yung, J. W. Leung und A. K. Li (1996). "Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers: a prospective randomized trial." Gastrointest Endosc **43**(6): 591-595.

- D'Amico, G., J. Garcia-Pagan und J. Bosch (2006). "Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review." Gastroenterology(131): 1611.
- D'Amico, G., L. Pagliaro und J. Bosch (1995). "The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review." Hepatology **22**(1): 332-354.
- D'Amico, G., G. Pietrosi, I. Tarantino und L. Pagliaro (2003). "Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis." Gastroenterology **124**(5): 1277-1291.
- Daneshmend, T. K., C. J. Hawkey, M. J. Langman, R. F. Logan, R. G. Long und R. P. Walt (1992). "Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial." BMJ **304**(6820): 143-147.
- Dasarathy, S. und K. D. Mullen (1998). "Benzodiazepines in hepatic encephalopathy: sleeping with the enemy." Gut **42**(6): 764-765.
- Dave, P., J. Romeu und J. Messer (1983). "Upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension: a reappraisal." J Clin Gastroenterol **5**(2): 113-115.
- DESTATIS. (2007). "Alkoholmißbrauch kostete mehr als 16.000 Menschen das Leben." Statistisches Bundesamt, http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/zdw/2007/PD07__013__p002.psml (16.04.2011).
- Dhiman, R. K., R. Kurmi, K. K. Thumburu, S. H. Venkataramarao, R. Agarwal, A. Duseja und Y. Chawla (2010). "Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver." Dig Dis Sci **55**(8): 2381-2390.
- Duggan, J. M. (2009). "Gastrointestinal hemorrhage: should we transfuse less?" Dig Dis Sci **54**(8): 1662-1666.
- El-Seraq, H. und J. Everhart (2000). "Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs." Am J Gastroenterol(95): 3566.
- Elwakil, R., M. A. Reda, S. M. Abdelhakam, D. M. Ghoraba und W. A. Ibrahim (2011). "Causes and outcome of upper gastrointestinal bleeding in Emergency Endoscopy Unit of Ain Shams University Hospital." J Egypt Soc Parasitol **41**(2): 455-467.
- Enestvedt, B. K., I. M. Gralnek, N. Mattek, D. A. Lieberman und G. Eisen (2008). "An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium." Gastrointest Endosc **67**(3): 422-429.
- Eppsteiner, R., N. Csikesz, J. Simons, J. Tseng und S. Shah (2008). "High volume and outcome after liver resection: surgeon or center?" J Gastrointest Surgery **13**(7): 721-725.

- Eppsteiner, R. W., N. G. Csikesz, J. P. Simons, J. F. Tseng und S. A. Shah (2008). "High volume and outcome after liver resection: surgeon or center?" J Gastrointest Surg **12**(10): 1709-1716; discussion 1716.
- Eurotransplant (2008). Annual Report, Eurotransplant.
- Fauci, A. S. (2008). Harrison's principles of internal medicine. New York, McGraw-Hill.
- Fiaccadori, E., U. Maggiore, B. Clima, L. Melfa, C. Rotelli und A. Borghetti (2001). "Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure." Kidney Int **59**(4): 1510-1519.
- Forrest, J. A., N. D. Finlayson und D. J. Shearman (1974). "Endoscopy in gastrointestinal bleeding." Lancet **2**(7877): 394-397.
- Funakoshi, N., F. Segalas-Largey, Y. Duny, F. Oberti, J. C. Valats, M. Bismuth, J. P. Daures und P. Blanc (2010). "Benefit of combination beta-blocker and endoscopic treatment to prevent variceal rebleeding: a meta-analysis." World J Gastroenterol **16**(47): 5982-5992.
- Gad, Y. Z., A. A. Zaher, N. H. Moussa, A. E. El-desoky und H. A. Al-Adarosy (2011). "Screening for minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis." Arab J Gastroenterol **12**(2): 58-61.
- Garcia-Pagan, J. C., K. Caca, C. Bureau, W. Laleman, B. Appenrodt, A. Luca, J. G. Abalde, F. Nevens, J. P. Vinel, J. Mossner und J. Bosch (2010). "Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding." N Engl J Med **362**(25): 2370-2379.
- Geffroy, Y., M. H. Rodallec, I. Boulay-Coletta, M. C. Fulles, C. Ridereau-Zins und M. Zins (2011). "Multidetector CT angiography in acute gastrointestinal bleeding: why, when, and how." Radiographics **31**(3): E35-46.
- Gesundheitsberichterstattung (1998). Chronische Leberkrankheit und -zirrhose, Kapitel 5.22 Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998. S. Bundesamt. Berlin, Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
- Gonzalez, R., J. Zamora, J. Gomez-Camarero, L. Molinero, R. Banares und A. Albillos (2008). "Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis." Ann Intern Med. **149**(2): 109-122.
- Gorg, B., N. Qvartskhava, H. J. Bidmon, N. Palomero-Gallagher, G. Kircheis, K. Zilles und D. Haussinger (2010). "Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy." Hepatology **52**(1): 256-265.
- Graudal, N., P. Leth, L. Marbjerg und A. M. Galloe (1991). "Characteristics of cirrhosis undiagnosed during life: a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies." J Intern Med **230**(2): 165-171.
- Groeneweg, M., J. C. Quero, I. De Bruijn, I. J. Hartmann, M. L. Essink-bot, W. C. Hop und S. W. Schalm (1998). "Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning." Hepatology **28**(1): 45-49.

- Health, B. (2006). Quality Strategy Team Report: Liver Disease: A Scoping Study into the nature and burden of the disease. D. o. Health. London.
- Hellstern, P. und H. Haubelt (2002). "Indications for plasma in massive transfusion." Thromb Res **107 Suppl 1**: S19-22.
- Himme, A. (2007). Gütekriterien der Messung: Reliabilität, Validität und Generalisierbarkeit. Methodik der empirischen Forschung. S. Albers, D. Klapper, U. Konradt, A. Walter und J. Wolf, Gabler: 375-390.
- Infante-Rivard, C., S. Esnaola und J. P. Villeneuve (1987). "Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics." Hepatology **7**(4): 660-664.
- Jairath, V., S. Hearnshaw, S. J. Brunskill, C. Doree, S. Hopewell, C. Hyde, S. Travis und M. F. Murphy (2010). "Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal haemorrhage." Cochrane Database Syst Rev(9): CD006613.
- Jairath, V., B. C. Kahan, R. F. A. Logan, S. P. L. Travis, K. R. Palmer und M. F. Murphy (2011). "Red blood cell transfusion practice in patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding: a survey of 815 UK clinicians." Transfusion **51**(9): 1940-1948.
- Jutabha, R. und D. Jensen (1996). "Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease." Med Clin North Am **1996**(80): 1035.
- Koulaouzidis, A., S. Bhat und A. A. Saeed (2009). "Spontaneous bacterial peritonitis." World J Gastroenterol **15**(9): 1042-1049.
- Laine, L. und D. Cook (1995). "Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis." Ann Intern Med **123**(4): 280-287.
- Lanas, A., M. A. Perez-Aisa, F. Feu, J. Ponce, E. Saperas, S. Santolaria, L. Rodrigo, J. Balanzo, E. Bajador, P. Almela, J. M. Navarro, F. Carballo, M. Castro und E. Quintero (2005). "A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use." Am J Gastroenterol **100**(8): 1685-1693.
- Leontiadis, G. I., V. K. Sharma und C. W. Howden (2005). "Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding." BMJ **330**(7491): 568.
- Llach, J., J. M. Bordas, J. M. Salmeron, J. Panes, J. C. Garcia-Pagan, F. Feu, M. Navasa, F. Mondelo, J. M. Pique, A. Mas, J. Teres und J. Rodes (1996). "A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage." Gastrointest Endosc **43**(2 Pt 1): 117-120.
- Lo, G. H., K. H. Lai, J. S. Cheng, C. K. Lin, J. S. Huang, P. I. Hsu und H. T. Chiang (1997). "Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices." Hepatology **25**(5): 1101-1104.

- Longstreth, G. F. (1995). "Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study." Am J Gastroenterol **90**(2): 206-210.
- Loperfido, S., V. Baldo, E. Piovesana, L. Bellina, K. Rossi, M. Groppo, A. Caroli, N. Dal Bò, F. Monica, L. Fabris, H. Salvat, N. Bassi und L. Okolicsany (2009). "Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study." Gastrointest Endoscop(70): 212.
- Malinchoc, M., P. S. Kamath, F. D. Gordon, C. J. Peine, J. Rank und P. C. ter Borg (2000). "A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts." Hepatology **31**(4): 864-871.
- Markar, S. R., A. Karthikesalingam, S. Thrumurthy und D. E. Low (2011). "Volume-Outcome Relationship in Surgery for Esophageal malignancy: Systematic Review and Meta-analysis 2000-2011." J Gastrointest Surg.
- Marmo, R., M. Del Piano, G. Rotondano, M. Koch, M. A. Bianco, A. Zambelli, G. Di Matteo, E. Grossi und L. Cipolletta (2011). "Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy." Gastrointest Endosc.
- Marshall, B. J. und J. R. Warren (1984). "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration." Lancet **1**(8390): 1311-1315.
- Martí-Carvajal, A., G. Salanti und P. Martí-Carvajal (2007). Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases, John Wiley & Sons, Ltd. **Issue 1, 2007**.
- Moroni, F., R. Carpenedo, I. Venturini, M. Baraldi und M. L. Zeneroli (1998). "Oxindole in pathogenesis of hepatic encephalopathy." Lancet **351**(9119): 1861.
- Mpabanzi, L., S. W. Olde Damink, M. C. van de Poll, P. B. Soeters, R. Jalan und C. H. Dejong (2011). "To pee or not to pee: ammonia hypothesis of hepatic encephalopathy revisited." Eur J Gastroenterol Hepatol **23**(6): 449-454.
- Myers, R. P., G. G. Kaplan und A. M. Shaheen (2009). "The effect of weekend versus weekday admission on outcomes of esophageal variceal hemorrhage." Can J Gastroenterol **23**(7): 495-501.
- Myers, R. P., G. Pomier-Layrargues, R. Kirsch, A. Pollett, M. Beaton, M. Levstik, A. Duarte-Rojo, D. Wong, P. Crotty und M. Elkashab (2011). "Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the fibroscan xl probe." J Hepatol.
- Odelowo, O. O., D. T. Smoot und K. Kim (2002). "Upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis." J Natl Med Assoc **94**(8): 712-715.
- Ong, J. P., A. Aggarwal, D. Krieger, K. A. Easley, M. T. Karafa, F. Van Lente, A. C. Arroliga und K. D. Mullen (2003). "Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy." Am J Med **114**(3): 188-193.

- Palo, R., L. Capraro, S. Hovilehto, M. Koivuranta, T. Krusius, E. Loponen, R. Mantykoski, J. Pentti, O. Pitkanen, M. Raitakari, J. Rimpilainen, M. Salmenpera, H. Salo und T. Maki (2006). "Population-based audit of fresh-frozen plasma transfusion practices." Transfusion **46**(11): 1921-1925.
- Parente, F., A. Anderloni, S. Bargiggia, V. Imbesi, E. Trabucchi, C. Baratti, S. Gallus und G. Bianchi Porro (2005). "Outcome of non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding in relation to the time of endoscopy and the experience of the endoscopist: a two-year survey." World J Gastroenterol **11**(45): 7122-7130.
- Perumalswami, P. und T. Schiano (2011) "The Management of Hospitalized Patients with Cirrhosis: The Mount Sinai Experience and a Guide for Hospitalists." Dig Dis Sci **2011** DOI: 10.1007/s10620-011-1619-9.
- Phillip, V., W. Huber, F. Hagemes, S. Lorenz, U. Mattheis, S. Preinfalk, T. Schuster, B. Saugel, F. Lippl, A. Wahlländer und R.M. Schmid (2009). „PROST - Pancreatitis during Oktoberfest Study“ Z Gastroenterol 2009; 47 - P258
- Piper, W. (2006). Innere Medizin, S.412. Berlin, Springer.
- Plauth, M., A. E. Roske, P. Romaniuk, E. Roth, R. Ziebig und H. Lochs (2000). "Post-feeding hyperammonaemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver cirrhosis: role of small intestinal ammonia release and route of nutrient administration." Gut **46**(6): 849-855.
- Poordad, F. F. (2007). "Review article: the burden of hepatic encephalopathy." Aliment Pharmacol Ther **25 Suppl 1**: 3-9.
- Popovic, P., B. Stabuc, P. Skok und M. Surlan (2010). "Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of recurrent variceal bleeding." J Int Med Res **38**(3): 1121-1133.
- Prandi, D., B. Rueff, J. Roche-Sicot, C. Sicot, J. N. Maillard, J. P. Benhamou und R. Fauvert (1976). "Life-threatening hemorrhage of the digestive tract in cirrhotic patients. An assessment of the postoperative mortality after emergency portacaval shunt." Am J Surg **131**(2): 204-209.
- Pugh, R. N., I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni und R. Williams (1973). "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices." Br J Surg **60**(8): 646-649.
- Ravaioli, M., G. L. Grazi, G. Ballardini, G. Cavrini, G. Ercolani, M. Cescon, M. Zanello, A. Cucchetti, F. Tuci, M. Del Gaudio, G. Varotti, G. Vetrone, F. Trevisani, L. Bolondi und A. D. Pinna (2006). "Liver transplantation with the Meld system: a prospective study from a single European center." Am J Transplant **6**(7): 1572-1577.
- Renz-Polster, H. und S. Krautzig (2008). Basiswissen Innere Medizin, S.715. München, Elsevier.
- Roulot, D., J. L. Costes, J. F. Buyck, U. Warzocha, N. Gambier, S. Czernichow, H. Le Clesiau und M. Beaugrand (2011). "Transient elastography as a screening tool for

liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years." Gut **60**(7): 977-984.

- Saint-Mont, U. (2011). *Klassische Statistik. Statistik im Forschungsprozess*, Physica-Verlag HD: 77-194.
- Salvador Anez, M., H. Gonzalez Guerra, J. L. Pacheco und F. M. Canelon (1990). "Value of emergency endoscopy in upper digestive hemorrhage." G E N **44**(2): 125-133.
- Sandhu, B. S. und A. J. Sanyal (2005). "Management of ascites in cirrhosis." Clin Liver Dis **9**(4): 715-732, viii.
- Sanyal, A. (2010). General principles of the management of variceal hemorrhage. In: UpToDate, Runyon, BA (Ed), www.uptodate.com, Waltham, MA (16. März 2012)
- Sarin, N., N. Monga und P. C. Adams (2009). "Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding." Can J Gastroenterol **23**(7): 489-493.
- Sarin, S. und S. Mishra (2010). "Endoscopic therapy for gastric varices." Clin Liver Dis **14**(2): 263-279.
- Sauerbruch, T. (2005). Leberzirrhose 817-34. Berlin, Springer.
- Savolainen, V. T., A. Penttila und P. J. Karhunen (1992). "Delayed increases in liver cirrhosis mortality and frequency of alcoholic liver cirrhosis following an increment and redistribution of alcohol consumption in Finland: evidence from mortality statistics and autopsy survey covering 8533 cases in 1968-1988." Alcohol Clin Exp Res **16**(4): 661-664.
- Schoppe, L. E., G. D. Roark und M. Patterson (1983). "Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension: a correlation of endoscopic findings with etiology." South Med J **76**(4): 475-476.
- Schuppan, D. und N. H. Afdhal (2008). "Liver cirrhosis." Lancet **371**(9615): 838-851.
- Sengstaken, R. W. und A. H. Blakemore (1950). "Balloon tamponade for the control of hemorrhage from esophageal varices." Ann Surg **131**(5): 781-789.
- Sharma, B., L. Gluud und S. Sarin (2007). Beta-blockers alone or with endoscopic therapy for prevention of variceal rebleeding in portal hypertension, John Wiley & Sons, Ltd. **Issue 2, 2007**.
- Shukla, S., A. Shukla, S. Mehboob und S. Guha (2011). "Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy." Aliment Pharmacol Ther **33**(6): 662-671.
- Simadibrata, M., A. F. Syam, A. Fauzi, M. Abdullah und A. A. Rani (2011). "Side effects of endoscopic variceal ligation by using Indonesian Endoscopic Ligator versus Endoscopic Variceal Sclerotherapy." Acta Med Indones **43**(1): 12-17.
- Singla, A., J. Simons, Y. Li, N. G. Csikesz, S. C. Ng, J. F. Tseng und S. A. Shah (2009). "Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis." Gastroenterology **137**(6): 1995-2001.

- Smith, J. L. und D. Y. Graham (1982). "Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis." Gastroenterology **82**(5 Pt 1): 968-973.
- Song, K. H., J. H. Jeon, W. B. Park, S. W. Park, H. B. Kim, M. D. Oh, H. S. Lee, N. J. Kim und K. W. Choe (2009). "Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study." BMC Infect Dis **9**: 41.
- Soriano, G., C. Guarner, A. Tomas, C. Villanueva, X. Torras, D. Gonzalez, S. Sainz, A. Anguera, X. Cusso, J. Balanzo und F. Vilardell. (1992). "Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage." Gastroenterology **103**(4): 1267-1272.
- Stewart, C. A., M. Malinchoc, W. R. Kim und P. S. Kamath (2007). "Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease." Liver Transpl **13**(10): 1366-1371.
- Stiegmann, G. V., J. S. Goff, P. A. Michaletz-Onody, J. Korula, D. Lieberman, Z. A. Saeed, R. M. Reveille, J. H. Sun und S. R. Lowenstein (1992). "Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices." N Engl J Med **326**(23): 1527-1532.
- STMUG (2011). Krankenhausplan des Freistaates Bayern. B. S. f. U. u. Gesundheit. **36**.
- Strassburg, C. P. und M. P. Manns (2009). "Lebertransplantation." Der Internist **50**(5): 550-560.
- Straube, S., M. R. Tramer, R. A. Moore, S. Derry und H. J. McQuay (2009). "Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use." BMC Gastroenterol **9**: 41.
- Streich, W. (2009). "Is Participation in Regular Screening Programmes in Germany Really too Low?" Zeitschrift für Allgemeinmedizin **95**(07): 284-289.
- Suo, B. J., L. Y. Zhou, S. G. Ding, C. J. Guo, F. Gu und Y. A. Zheng (2011). "Analysis of etiological and related factors responsible for acute gastrointestinal hemorrhage." Zhonghua Yi Xue Za Zhi **91**(25): 1757-1761.
- Svoboda, P., J. Ehrmann, P. Klvana, E. Machytka, M. Rydlo und V. Hrabovsky (2010). "A different view of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients." Vnitr Lek **56**(11): 1116-1121.
- Tarao, K., T. Ikeda, K. Hayashi, A. Sakurai, T. Okada, T. Ito, H. Karube, T. Nomoto, T. Mizuno und K. Shindo (1990). "Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy." Gut **31**(6): 702-706.
- Tsoi, K. K., T. K. Ma und J. J. Sung (2009). "Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it?" Nat Rev Gastroenterol Hepatol **6**(8): 463-469.
- Vass, A. (2001). "Rates of liver cirrhosis rise in England, fall in Europe." BMJ **323**(7326).

- Villanueva, C., J. Balanzo, X. Torras, S. Sainz, G. Soriano, D. Gonzalez und F. Vilardell (1995). "Omeprazole versus ranitidine as adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers: a prospective and randomized study." Endoscopy **27**(4): 308-312.
- Wang, V. und S. Saab (2003). "Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy." Am J Med **114**(3): 237-238.
- Wang, Y. R., J. E. Richter und D. T. Dempsey (2010). "Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006." Ann Surg **251**(1): 51-58.
- Wiesner, R., E. Edwards, R. Freeman, A. Harper, R. Kim, P. Kamath, W. Kremers, J. Lake, T. Howard, R. M. Merion, R. A. Wolfe und R. Krom (2003). "Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers." Gastroenterology **124**(1): 91-96.
- Youssef, W. I., F. Salazar, S. Dasarathy, T. Beddow und K. D. Mullen (2003). "Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study." Am J Gastroenterol **98**(6): 1391-1394.
- Zheng, M., Y. Chen, J. Bai, Q. Zeng, J. You, R. Jin, X. Zhou, H. Shen, Y. Zheng und Z. Du (2008). "Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update." J Clin Gastroenterol **42**(5): 507-516.

8 Danksagung

Vielen Dank zunächst an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid, Leiter der II. medizinischen Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, leitender Oberarzt Intensivstation 2/11 und Leiter der Ambulanz für Chronisch-Entzündliche Darmerkrankungen für die Anleitung, unermüdliche Unterstützung und fachliche Betreuung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Veit Phillip, der mir sowohl während der Datenauswertung als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse immer und jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Danken möchte ich außerdem allen Studienteilnehmern, sowie den Mitdoktoranden der SENSATION-Studie Vanessa Leistner, Katharina Gebhardt und Marie-Theres Welsch. Die gute Zusammenarbeit bei der Koordination der Studie war mitverantwortlich für ihre professionelle Durchführung.

Insbesondere möchte ich auf diesem Wege meiner Familie danken. Sie hat mir diese Universitätsausbildung ermöglicht und ist mir jederzeit zur Seite gestanden.

9 Anhang

9.1 ANHANG 1: CHILD-PUGH-KLASSIFIKATION

Child-Pugh classification of severity of liver disease

| Parameter | Points assigned | | |
|----------------------|------------------------------------|---|---------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Ascites | Absent | Slight | Moderate |
| Bilirubin | <2 mg/dL (<34.2 micromol/liter) | 2-3 mg/dL (34.2 to 51.3 micromol/liter) | >3 mg/dL (>51.3 micromol/liter) |
| Albumin | >3.5 g/dL (35 g/liter) | 2.8-3.5 g/dL (28 to 35 g/liter) | <2.8 g/dL (<28 g/liter) |
| Prothrombin time | | | |
| Seconds over control | <4 | 4-6 | >6 |
| INR | <1.7 | 1.7-2.3 | >2.3 |
| Encephalopathy | None | Grade 1-2 | Grade 3-4 |

Modified Child-Pugh classification of the severity of liver disease according to the degree of ascites, the plasma concentrations of bilirubin and albumin, the prothrombin time, and the degree of encephalopathy. A total score of 5-6 is considered grade A (well-compensated disease); 7-9 is grade B (significant functional compromise); and 10-15 is grade C (decompensated disease). These grades correlate with one- and two-year patient survival: grade A - 100 and 85 percent; grade B - 80 and 60 percent; and grade C - 45 and 35 percent.



9.2 ANHANG 2: WEST-HAVEN KLASSEFIKATION

Grading system for hepatic encephalopathy

| Grade | Mental status | Asterixis | EEG |
|-------|------------------------|-----------|----------------|
| I | Euphoria/depression | Yes/no | Usually normal |
| | Mild confusion | | |
| | Slurred speech | | |
| | Disordered sleep | | |
| II | Lethargy | Yes | Abnormal |
| | Moderate confusion | | |
| III | Marked confusion | Yes | Abnormal |
| | Incoherent | | |
| | Sleeping but arousable | | |
| IV | Coma | No | Abnormal |



9.3 ANHANG 3: FRAGEBOGEN UND SCORES

SENSATION – Studies on End Stage Liver Disease And Transplantation

Patientendaten:

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: ____/____/____

Geschlecht: weiblich männlich Größe: ____ cm Gewicht: ____ Kg

Ethnische Zugehörigkeit: _____

Sozialanamnese:

ledig verheiratet geschieden _____ Kinder

Bildung: Quali Mittlere Reife Abitur Hochschulabschluss

berufstätig arbeitslos Frührente / arbeitsunfähig Rente

Alkoholkonsum: chronisch: _____ bottle years aktuell:
_____ ml Bier/d _____ ml Wein/d _____ ml Schnaps/d = _____ g Alkohol/d

Wurden Sie von ihrem Arzt schon mal vor übermäßigem Alkoholkonsum gewarnt?

nein ja _____

Alkoholentzug: nein erfolgreich erfolglos
 amb. stat.

Nikotinkonsum: aktuell: _____ Zigaretten/d chronisch: _____ pack years

Vorerkrankungen: _____ Erstdiagnose ____/____
_____ Erstdiagnose ____/____
_____ Erstdiagnose ____/____
_____ Erstdiagnose ____/____
_____ Erstdiagnose ____/____

(frühere Dekompensationen / Komplikationen der Leberzirrhose)

Operationen: _____ Datum: ____/____
_____ Datum: ____/____
_____ Datum: ____/____
_____ Datum: ____/____

Medikamente:

| | | |
|-------|-------------------|------------------------------|
| _____ | Dosis: _____ mg/d | Einnahme seit: _____ / _____ |
| _____ | Dosis: _____ mg/d | Einnahme seit: _____ / _____ |
| _____ | Dosis: _____ mg/d | Einnahme seit: _____ / _____ |
| _____ | Dosis: _____ mg/d | Einnahme seit: _____ / _____ |
| _____ | Dosis: _____ mg/d | Einnahme seit: _____ / _____ |

Körperliche Untersuchung:

Palmarerythem Spider navi Caput medusae
 Lackzunge Bauchglatze Gynäkomastie

sonstiges: _____

Leberzirrhose:

Ertst diagnose: _____ / _____

Sicherung der Diagnose:

histologisch computertomographisch sonographisch klinisch

Genese:

äthyltoxisch Hepatitis C Hepatitis B
 Hämochromatose Primär biliäre Zirrhose kryptogen

für LTx gelistet seit _____ / _____ Ort: _____

nicht gelistet Grund: Patientenwunsch florider Alkoholabusus
 Non-Compliance

Begleiterkrankungen

unklar

in der Vorbereitung zur Listung

Aktueller Aufenthalt:

Krankenhaus: _____

Intensivstation: anästhesiologisch chirurgisch internistisch
 interdisziplinär

Krankenhausaufnahme: _____ / _____ / 2010 _____ . _____ Uhr

Aufnahme auf Intensivstation: ____/____/2010 ____:____ Uhr

Aufnahmegrund auf Intensivstation:

- akutes Leberversagen
- akut auf chronisches Leberversagen
- hydropische Dekompensation
- spontan bakterielle Peritonitis
- gastrointestinale Blutung
- hepatische Enzephalopathie
- hepatorenales Syndrom
- hepatopulmonales Syndrom
- Sepsis
- _____

Nähere Spezifizierung und weitere Komplikationen im Verlauf

akutes Leberversagen

King's-College-Score erfüllt nicht erfüllt

Kriterien des King's College London

| | |
|--------------------------------|---|
| Paracetamolintoxikation | Andere Ätiologien |
| Arterieller pH <7,3 | PTT >100 sec. (INR >6,7) |
| oder alle folgenden Kriterien: | oder 3 der 4 folgenden Kriterien: |
| PT T>100 sec. | Alter <10 oder >40Jahre |
| Kreatinin >3,4mg/dl | Ikterus >7Tage vor Auftreten der HE |
| HE 3-4° | Bilirubin >17,4mg/dl |
| | Ungünstige Ätiologie (Non-A-Non-B-Hepatitis, medikamenteninduziert) |

- medikamentös-toxisch
- akute Hepatitis _____
- kryptogen
- _____

akut auf chronisches Leberversagen

- medikamentös-toxisch
- akute Exazerbation einer chronischen Hepatitis _____
- kryptogen _____

hydropische Dekompensation **spontan bakterielle Peritonitis (SBP)**

Aszites: erste Punktion: _____ ml gesamt: _____ ml
 Zellzahl: _____ G/l (max.) Datum: ____ / ____ / 2010
 Eiweiß: _____ g/dl Neutrophile: _____ %
 Keimnachweis im Aszites: _____
 Gabe von Diuretika: nein ja: _____

gastrointestinale Blutung (GI-Blutung)

- Ösophagusvarizenblutung
- Fundusvarizenblutung
- Ulcus ventriculi (Forrest _____)
- Ulcus duodeni (Forrest _____)

Therapie:

- Ösophagoduodenoskopie _____ Minuten nach Aufnahme
- Varizenligatur mit _____ Gummibändern
- Injektion von _____ ml Fibrinkleber
- Injektion von _____ ml Suprarenin (1:100 000)
- Applikation von _____ Clips
- Intravenöse Applikation von _____ mg Terlipressin
- Transfusion von _____ Erythrozytenkonzentraten
- Transfusion von _____ Thrombozytenkonzentraten
- Transfusion von _____ Fresh Frozen Plasma

hepatische Enzephalopathie (HE)

| | | |
|--------------------------|-----|--|
| <input type="checkbox"/> | I | Gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, Asterixis, veränderte Persönlichkeit, verminderte Konzentrationsspanne |
| <input type="checkbox"/> | II | Dysarthrie, zeitliche und räumliche Desorientiertheit, inadäquates Verhalten |
| <input type="checkbox"/> | III | Somnolenz, Agitiertheit und Aggressivität möglich |
| <input type="checkbox"/> | IV | Koma, verminderte oder abwesende Abwehrreflexe |

hepatorenales Syndrom (HRS) **akutes Nierenversagen**

Urinausscheidung: _____ ml/24h (Tag der Aufnahme)

Nierenersatzverfahren: nein

intermittierend Gesamtdauer: _____ Stunden

chronisch Gesamtdauer: _____ Stunden

hepatopulmonales Syndrom (HPS)

BGA: pO₂: _____ mmHg pCO₂: _____ mmHg

Pulmonalarterieller Druck: _____ mmHg

Sepsis

Fokus: Lunge Urin Aszites _____

Hydrocortison Selen Xigris

Mikrobiologie:

| Keimnachweis | Asservat |
|--------------|----------|
| | |
| | |
| | |
| | |

Sonstige nicht näher bezeichnete Komplikationen / Folgen der Leberzirrhose:

Klinische Chemie bei Aufnahme

Hämoglobinkonzentration: _____ g/dl Hämatokrit: _____ %
 MCV _____ fl MCH _____ pg
 Thrombozyten: _____ G/l Leukozyten _____ G/l
 CRP: _____ mg/l Grenzwert: < _____ mg/l
 Procalcitonin: _____ ng/ml

Quick: _____ % INR: _____ pTT: _____ sec.

Kreatinin: _____ mg/dl Harnstoff: _____ mg/dl Harnstoff-N (BUN): _____ mg/dl
 Glukose: _____ mg/dl Alk. Phos.: _____ U/l γ-GT: _____ U/l
 Bilirubin: _____ mg/dl GOT (ASAT): _____ U/l GPT (ALAT): _____ U/l
 Ammoniak: _____ µg/dl Eiweiß: _____ g/dl Albumin: _____ g/dl
 Kalium: _____ mmol/l Natrium _____ mmol/l Bicarbonat _____ mmol/l

Zusätzliche Werte zum Berechnen der Scores (jeweils schlechtester Wert in 24h)

Herzfrequenz: _____ /min syst.Blutdruck: _____ mmHg MAD _____ mmHg
 Atemfrequenz: _____ /min Körpertemperatur: _____ °C Urinausfuhr: _____ ml/d
 PaO2: _____ mmHg FiO2: _____ pH arteriell: _____

Child-Pugh-Score: _____ (_____ Punkte)

| Kriterium | 1 P | 2 P | 3 P | Einheit |
|--------------------------|--------|--------------|----------------|----------------------------|
| Serum-Bilirubin (gesamt) | <2,0 | 2,0-3,0 | >3,0 | mg/dl (x 17,104=µmol/l) |
| Serum Albumin | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 | g/dl |
| INR | <1,7 | 1,7-2,2 | >2,2 | |
| Aszites im Ultraschall | keiner | leicht | Mittelgradig | |
| Hepat.Enzephalopathie | keine | Stadium I-II | Stadium III-IV | |

Bei Primär biliäre Zirrhose oder primär sklerosierende Cholangitis gelten folgende Bilirubinreferenzbereiche:
1P <4,0mg/dl, 2P 4-10mg/dl, 3P >10,0mg/dl

Stadium A: 5-6P.

Stadium B:7-9P.

Stadium C:10-15P.

MELD-Score: _____

$10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$

SAPS II

(Der tägliche SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) errechnet sich nach folgenden Tabellen. Erfasst werden die jeweils schlechtesten Werte innerhalb der vergangenen 24 Stunden.)

| Variablen | Punkte | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------|------|-------|-----------|--------------|-------|-----------|------|-----------|------|------|------|-----|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Herzfrequenz [1/min] | 70 - 119 | | 40-69 | | 120-159 | | | ≥160 | | | <40 | | |
| Systolischer Blutdruck [mmHg] | 100-199 | | ≥200 | | | 70-99 | | | | | | | <70 |
| Körpertemperatur [°C] | <39 | | | ≥39 | | | | | | | | | |
| PaO ₂ /FIO ₂ * [mmHg] | | | | | | | ≥200 | | 100- <200 | | <100 | | |
| Ausfuhr Urin [l/d] | ≥1,0 | | | | 0,5- <1,0 | | | | | | <0,5 | | |
| Harnstoff im Serum [g/l] | <0,6 | | | | | | 0,6- <1,8 | | | ≥1,8 | | | |
| Leukozyten [10 ⁹ /mm ³] | 1,0- <2,0 | | | ≥2,0 | | | | | | | | <1,0 | |
| Kalium im Serum [mmol/l] | 3,0- <5,0 | | | ≥5,0 <3,0 | | | | | | | | | |
| Natrium im Serum [mmol/l] | 125- <145 | ≥145 | | | | <125 | | | | | | | |
| Bicarbonat im Serum [mmol/l] | ≥20 | | | 15- <20 | | | <15 | | | | | | |
| Bilirubin im Serum [µmol/l] | <68,4 | | | | 68,4- <102,6 | | | | ≥102,6 | | | | |

*Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

| Variablen | Punkte | | | | | |
|-------------------|---------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| | 0 | 6 | 8 | 9 | 10 | 17 |
| Chronische Leiden | | | | Metastasierende Neoplasie | Hämato-logische Neoplasie | AIDS* |
| Aufnahmestatus** | Geplant chirurgisch | Medizinisch | Nicht-geplant chirurgisch | | | |

* Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen

** geplant chirurgisch: Operationstermin mindestens 24 Stunden vorher geplant

nicht-geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant

medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert

Achtung! Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden.

| Variablen | Punkte | | | | | | | | | |
|---------------------|--------|---|-------|-------|----|-------|-------|-----|----|--|
| | 0 | 5 | 7 | 12 | 13 | 15 | 16 | 18 | 26 | |
| Alter des Patienten | <40 | | 40-59 | 60-69 | | 70-74 | 75-79 | ≥80 | | |

| GCS | PUNKTE |
|---------|--------|
| < 6 | 26 |
| 6 - 8 | 13 |
| 9 - 10 | 7 |
| 11 - 13 | 5 |
| 14 - 15 | 0 |

Glasgow Coma Scale für Erwachsene

| Punkte | Augen öffnen | Verbale Kommunikation | Motorische Reaktion |
|--------|------------------|-----------------------------------|---|
| 6 P. | - | - | befolgt Aufforderungen |
| 5 P. | - | konversationsfähig, orientiert | gezielte Schmerzabwehr |
| 4 P. | spontan | konversationsfähig, desorientiert | ungezielte Schmerzabwehr |
| 3 P. | auf Aufforderung | unzusammenhängende Worte | auf Schmerzreiz Beugeabwehr (abnormale Beugung) |
| 2 P. | auf Schmerzreiz | unverständliche Laute | auf Schmerzreiz Strecksynergismen |
| 1 P. | keine Reaktion | keine verbale Reaktion | keine Reaktion auf Schmerzreiz |

Schweregrad: Leicht: 14-15 Punkte ; Mittel: 9-13 Punkte ; Schwer: 3-8 Punkte

APACHE II Score Erhebungsbogen (Deutsch)

| NEGATIVSTE WERTE | ERHOEBENE VARIABLEN | ABWEICHUNGEN NACH OBEN | | | | ABWEICHUNGEN NACH UNTEN | | | | Punkte | |
|------------------|--|--|-----------|---------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|----|
| | | +4 | +3 | +2 | +1 | +0 | +1 | +2 | +3 | | +4 |
| | Temperatur – rektal (°C) | ≥ 41°C | 39-40,9°C | | 38,5-38,9°C | 36-38,4°C | 34-35,9°C | 32-33,9°C | 30-31,9°C | ≤ 28,9°C | |
| | Mittlerer arterieller Druck (mmHg) | ≥ 160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | ≤ 49 | |
| | Herzfrequenz HF /min | ≥ 180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | ≤ 39 | |
| | Alarminfrequenz AF /min <small>Gradual or not known</small> | ≥ 50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | ≤ 5 | |
| | Oxygenierung <small>Wenn der PFO₂ ≤ 1 ist, dann wird die Alveolar-arterielle Sauerstoffdifferenz A-aDO₂ berücksichtigt *</small> <small>Bei einem PFO₂ ≤ 5 wird der arterielle Sauerstoffdruck (aDO₂) ebenfalls berücksichtigt</small> | ≥ 500 | 350-499 | 200-349 | | < 200 | | | | | |
| | pH arteriell | ≥ 7,7 | 7,6-7,69 | | 7,5-7,59 | 7,35-7,49 | | 7,25-7,32 | 7,15-7,34 | ≤ 7,15 | |
| | Natrium mmol/l | ≥ 180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 138-149 | | 120-129 | 111-119 | ≤ 110 | |
| | Kalium mmol/l | ≥ 7 | 6-6,9 | | 5,5-5,9 | 3,5-5,4 | 3-3,4 | 2,5-2,9 | | ≤ 1,5 | |
| | Kreatinin mg/100ml <small>Bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppeln</small> | ≥ 3,5 | 2-3,4 | 1,5-1,9 | | 0,6-1,4 | | < 0,6 | | | |
| | Hämatokrit % | ≥ 69 | | 50-59,9 | 46-49,9 | 30-45,9 | | 20-29,9 | | ≤ 20 | |
| | Leukozyten (x1000) | ≥ 40 | | 20-39,9 | 15-19,9 | 3-14,9 | | 1-2,9 | | < 1 | |
| | Glasgow-Coma-Skala (GCS) | Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | Punkte gesamt: | |

*Sie berechnet sich aus AaDO₂ (mmHg) = p*a*O₂ - p*a*O₂ oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt

Age Points: ≤ 44 Jahre = 0 Punkte 45-54 = 2 Punkte 55-64 = 3 Punkte 65-74 = 5 Punkte ≥ 75 = 6 Punkte

| | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Vorübergehende Episoden mit hepatischer Enzephalopathie/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| New York Health Association (NYHA) Class IV | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Chronische restriktive, obstruktive oder gemischte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Hausarbeit zu führen) | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| chronische Dialyse | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide) | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS) | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Nicht-operierter Patient | bei einem JA 5 Punkte | sonst 0 Punkte |
| Postoperativer Patient nach Notfall-OP | bei einem JA 5 Punkte | sonst 0 Punkte |
| Postoperativer Patient nach Elektiv-OP | bei einem JA 1 Punkte | sonst 0 Punkte |

APACHE II Score:

©2004 www.intensivcare.uni-hd.de/Anäst/Gerdas
- ohne Gewähr -

SOFA: _____

| Organdysfunktion | Schweregrad | | | |
|---|-------------|--------------------------------------|--|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respiratorische Insuffizienz PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg] | < 400 | < 300 | < 200 | < 100 |
| Störungen der Gerinnung Thrombozytenzahl [Thrombo x 10 ³ /mm ³] | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| Leberdysfunktion Bilirubin [µmol/l] | 20-32 | 33-101 | 102-204 | > 204 |
| Kreislaufinsuffizienz Blutdruck [mmHg] | MAP < 70 | Dopamin ≤ 5 µg/kg/min oder Dobutamin | Dopamin > 5 µg/kg/min od. Adrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min od. Noradrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min | Dopamin > 15 µg/kg/min od. Adrenalin > 0,1 µg/kg/min od. Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min |
| Störungen des ZNS Glasgow Coma Scale | 13-14 | 10-12 | 6-9 | < 6 |

| | | | | |
|---|---------|---------|-----------------------|---------------------|
| Niereninsuffizienz Serumkreatinin [$\mu\text{mol/l}$] Urinproduktion [ml/Tag] | 100-170 | 171-299 | 300-440 oder < 500 | > 440 oder < 200 |
|---|---------|---------|-----------------------|---------------------|

Verlauf / Therapie

Überleben: ja Entlassungsdatum: ____/____/2010
 Verlegung auf Normalstation am ____/____/2010
 nein Sterbedatum: ____/____/2010

Liegedauer: Klinik: ____ Tage Intensivstation: ____ Tage

Verlegung in anderes Krankenhaus: _____

Transplantation: nein ja

Datum: ____/____/2010 Klinik: _____

Listung während des Aufenthaltes begonnen abgeschlossen

High Urgency spezial request

MELD-Score bei Listung: _____

Antibiotische Therapie:

_____ von ____/____/2010 bis ____/____/2010

_____ von ____/____/2010 bis ____/____/2010

_____ von ____/____/2010 bis ____/____/2010

_____ von ____/____/2010 bis ____/____/2010

_____ von ____/____/2010 bis ____/____/2010

Dauer der antibiotischen Therapie insgesamt: ____ Tage

Gerinnungssubstitution: nein ____ FFPs ____ IE PPSB

____ mg Vitamin K

Invasive Beatmung:

nein ja von ____/____/2010 bis ____/____/2010 = ____ Tage

Kreislaufversagen: nein ja

Katecholamintherapie: nein ja

von _____ / _____ / 2010 bis _____ / _____ / 2010 = _____ Tage

Einleitung von Maßnahmen zum Alkoholentzug: nein ambulant stationär

9.4 ANHANG 4: ABBILDUNGEN UND TABELLEN

| | |
|---------|---|
| Abb. 1 | Vorgehen bei oberer GI-Blutung nach Endoskopie (Fauci 2008), S. 259 (modifiziert) |
| Abb. 2 | Endoskopische Aufnahme von Ösophagusvarizen (Fauci 2008), S. 1841 |
| Abb. 3 | Ulcus duodenalis mit sichtbarem Gefäßstumpf (Fauci 2008), S. 1836 |
| Abb. 4 | Versorgungsstufe der teilnehmenden Kliniken (STMUG 2011) |
| Abb. 5 | Teilnehmende Kliniken (räumliche Verteilung) |
| Abb. 6 | Häufigkeit der Komplikationen, anteilig am untersuchten Patientenkollektiv |
| Abb. 7 | Balkendiagramm zeigt Gründe für fehlende Listung |
| Abb. 8 | Vormedikation mit PPI und β -Blocker |
| Abb. 9 | Scores von Patienten mit und ohne GI-Blutung |
| Abb. 10 | Komorbidität GI-Blutung und HE |
| Abb. 11 | Ammoniaklevel in HE-Patienten und Restkollektiv |
| Abb. 12 | Ursachen der GI-Blutung im Patientengut |
| Abb. 13 | Hb, EK's und Zeit bis Endoskopie in Ulcus- und Varizenblutungen |
| Abb. 14 | INR und FFP'S in Ulcus- und Varizenblutungen |
| Abb. 15 | Korrelation von Stadien der HE mit Scores und Serumammoniak |
| Abb. 16 | Mortalität von Patienten mit GI-Blutung und Restkollektiv |
| Abb. 17 | Mortalität von Patienten mit HE mit und ohne renaler Komorbidität |
| Abb. 18 | ROC-Kurven der erhobenen Scores zur Vorhersage der Mortalität bei GI-Blutung |
| Abb. 19 | Prädiktoren Überleben: SAPS II |
| Abb. 20 | Einteilung HVC und LVC |
| Abb. 21 | Gründe für fehlende Listung bei Überlebenden mit MELD-Score ≥ 11 |
| Tab. 1 | Patientencharakteristika mit und ohne GI-Blutung |
| Tab. 2 | Kreislauf, Hb und Gerinnung bei GI-Blutung |
| Tab. 3 | Patientencharakteristika mit und ohne HE |
| Tab. 4 | Vergleich der Charakteristika von Varizen- und Ulcusblutungen |
| Tab. 5 | Vergleich von Patienten mit HE mit und ohne GI-Blutung |
| Tab. 6 | Outcome von Patienten mit GI-Blutung und Restkollektiv |
| Tab. 7 | Prädiktoren Überleben bei GI-Blutungen |
| Tab. 8 | SAPS II: Sensitivität und Spezifität der Vorhersage der Mortalität, Grenzwerte |
| Tab. 9 | Outcome Patienten mit und ohne HE |
| Tab. 10 | Vergleich GI-Blutung in HVC und LVC |
| Tab. 11 | Vergleich HE in HVC und LVC |