

Aus der II. Medizinischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Ebert)

Aktueller Stand der Antibiotikaphylaxe bei  
Ösophagusvarizenblutungen in Deutschland

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Irda Zhelegu

aus  
Elbasan, Albanien  
2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Roger Vogelmann

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>2</b>
1.1 Leberzirrhose: Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Klinik, Therapieansätze	2
1.2 Portale Hypertension: Definition, Messung und deren Folgen.....	8
1.3 Ösophagusvarizen: Definition, Komplikationen, Therapieoptionen .....	13
1.4 Antibiotikaprohylaxe bei Ösophagusvarizen.....	21
1.5 Ziele unserer Studie .....	26
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>27</b>
2.1 Studienbeschreibung und -ablauf.....	27
2.2 Zielgruppenbefragung .....	27
2.3 Stichprobenbeschreibung.....	29
2.4 Datenerhebung.....	30
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
3.1 Teilnehmereckdaten .....	31
3.2 Entscheidungskriterien für die prophylaktische Antibiotikagabe .....	32
3.2.1 Indikationsstellung .....	32
3.2.2 Child-Pugh-Stadium.....	33
3.2.3 Vorhandensein von Aszites .....	33
3.2.4 Elektives Banding von Ösophagusvarizen.....	36
3.3 Wahl des Antibiotikums .....	36
3.4 Wahl der Therapiedauer.....	39
3.5 Informationsquellen für die Planung einer antibiotischen Therapie .....	41
<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
4.1 Child-Pugh-Stadium als prognostischer Faktor .....	42

4.2	Dauer der Prophylaxe.....	42
4.3	Auswahl des Antibiotikums.....	43
4.4	Limitationen der Studie.....	43
4.5	Datenzusammenfassung.....	44
4.6	Antibiotikaprophylaxe- nicht immer vorteilhaft .....	44
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	48
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	49
7	TABELLARISCHER ANHANG .....	59
8	LEBENS LAUF .....	60
9	DANKSAGUNG .....	61

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APRI	AST to Platelet Ratio Index
cACLD	compensated advanced chronic liver disease
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HVPG	Hepatic venous pressure gradient
INR	International normalized ratio
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MTX	Methotrexat
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
PBC	primär biliäre Zirrhose
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PSE	Porto-systemische Enzephalopathie
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SOP	Standard Operating Procedure
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
WHO	World Health Organisation

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Leberzirrhose: Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Klinik, Therapieansätze

Eine Leberzirrhose ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen, die mit einer vermehrten Bindegewebeinlagerung, Veränderung der Läppchenstruktur und der Gefäßarchitektur<sup>1</sup> und einem knotigen Parenchymbau einhergeht<sup>2</sup>. Je nach Größe der Regeneratknoten lässt sich die Leberzirrhose morphologisch in drei Typen einteilen: die mikronoduläre Leberzirrhose (Durchmesser der Regeneratknoten < 3 mm), die makronoduläre Leberzirrhose (Durchmesser der Regeneratknoten 3 mm – 3 cm) und eine gemischt-knotige Leberzirrhose mit einem Mischbild der beiden anderen Typen<sup>3</sup>. Die klinischen Manifestationen der Leberzirrhose im Alltag sind vielfältig und reichen von einem asymptomatischen Zufallsbefund über schwere Komplikationen, wie zum Beispiel eine Varizenblutung oder eine hepatische Enzephalopathie, bis hin zum Tod. Man spricht von einer kompensierten Leberzirrhose, solange keine Komplikationen eintreten. Nach Entstehung/Ausbildung von Komplikationen ist dann von einer dekompenzierten Leberzirrhose die Rede. Zu diesen Komplikationen gehören der Ikterus, das Auftreten von Aszites, die Ösophagusvarizenblutungen sowie die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie<sup>4</sup>. Ein hepatozelluläres Karzinom kann in beiden Fällen auftreten und wird per se nicht als Dekompensationskriterium betrachtet<sup>4</sup>. Klinisch ist die Unterscheidung zwischen Fibrose und Zirrhose schwierig und stellt sich wie ein Kontinuum dar, weswegen seit neustem eine neue Diagnosenentität vorgeschlagen wurde: die so genannte kompensierte fortgeschrittene chronische Lebererkrankung (cACLD)<sup>5</sup>.

Bei einer Leberzirrhose handelt es sich um die 13. häufigste Todesursache weltweit, mit immer weiter steigenden Mortalitätsraten<sup>6</sup>. Je nach Stadium beträgt die 1-Jahres-Mortalität zwischen 1-57%<sup>7</sup>. Im Jahr 2017 führte die Leberzirrhose zu mehr als 1.32 Millionen Sterbefällen weltweit, im Vergleich zu weniger als 899.000 Sterbefällen im Jahr 1990. Die Mortalität ist bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen<sup>8</sup>. Laut den WHO-Reports kommt es in Europa jährlich zu 170.000 Todesfällen bedingt durch eine Zirrhose. Die höchsten Todeszahlen wurden im süd- und nordöstlichen Europa beobachtet<sup>9</sup>. In Deutschland dagegen erkranken jährlich ca. 14–26/100.000 Einwohnern an einer Leberzirrhose und mehr als 13.000 Patienten versterben an den Folgen der Erkrankung<sup>10</sup>. Die Leberzirrhose zählt in Deutschland zu den 20 häufigsten Todesursachen<sup>11</sup>. Dadurch, dass im Anfangsstadium die Leberzirrhose häufig asymptomatisch verläuft, können die Prävalenz- und Inzidenzzahlen etwas unterschätzt sein.

Zu den häufigsten Ursachen der Leberzirrhose gehören Alkoholkonsum und Virushepatitiden<sup>2</sup>. Durch die alkoholische Fettlebererkrankung kam es im Jahr 2009 in Deutschland zu 8.619 Todesfällen und einer Sterbeziffer von 8,9/100.000 Einwohner<sup>11</sup>. Nach Angaben der WHO waren im Jahr 2018 48% der Todesfälle bei Leberzirrhosepatienten auf den chronischen Alkoholkonsum zurückzuführen<sup>12</sup>. Schon ab einem Alkoholkonsum (oder Alkoholgenuss) von 25 gr/ Tag, unabhängig von Geschlecht, kann es nach neuesten Erkenntnissen zu fibrotischen Veränderungen der Leber bei bestimmten Patientengruppen kommen<sup>13</sup>. Die Hauptmechanismen der hepatozellulären Schädigung durch Alkoholkonsum basieren auf dem oxidativen Stress, der Endotoxinproduktion sowie auf den gestörten Methionin-Metabolismus<sup>14</sup>. Andere seltene Ursachen der Leberzirrhose sind Stoffwechselerkrankungen, wie die Hämochromatose, der Morbus Wilson und der  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel, die chronischen Gallenwegserkrankungen, wie die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), das Budd-Chiari-Syndrom, die Autoimmunhepatitis, die nicht-

alkoholische Steatohepatitis (NASH) und die kardialbedingte Zirrhose durch eine chronische Rechtsherzinsuffizienz. In 10% der Fälle lässt sich eine Ursache nicht eruieren<sup>15</sup>. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Ursachen einer Leberzirrhose.

**Tabelle 1** Ursachen der Leberzirrhose

---

<b>Leberzirrhose Ursachen- Übersicht</b>
Alkoholische Steatohepatitis
Virushepatitiden <ul style="list-style-type: none"><li>- Hepatitis B</li><li>- Hepatitis C</li></ul>
Stoffwechselerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Hämochromatose</li><li>- Morbus Wilson</li><li>- <math>\alpha</math>1-Antitrypsinmangel</li><li>- Mukoviszidose</li><li>- Porphyrin</li></ul>
Gallenwegserkrankungen: <ul style="list-style-type: none"><li>- primär biliäre Zirrhose (PBC)</li><li>- primär sklerosierende Cholangitis (PSC)</li><li>- rezidivierende bakterielle Cholangitis</li><li>- Gallengangsstenosen</li><li>- IgG4- Cholangiopathie</li></ul>
Autoimmunhepatitis
Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)
Kardial bedingt: <ul style="list-style-type: none"><li>- Chronische Rechtsherzinsuffizienz</li><li>- Pericarditis constrictiva</li><li>- Morbus Osler</li><li>- Budd-Chiari-Syndrom</li></ul>
Kryptogene Leberzirrhose
Toxisch bedingt (z.B medikamentös durch MTX)
Tropenerkrankungen (z.B. Bilharziose)

---

Es gibt verschiedene Klassifikationen, die der Einteilung der Leberzirrhose dienen. Die am weitesten verbreitete Klassifikation ist die Child-Pugh-Klassifikation, mit der eine Stadieneinteilung sowie eine prognostische Einstufung erfolgen kann. (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2** Child-Pugh-Kriterien

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin	>3,5 g/dl	2,8–3,5 g/dl	<2,8 g/dl
Serumbilirubin	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Quick (bzw. INR)	>70% (<1,7)	40-70% (1,7-2,2)	<40% (>2,2)
Aszites	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV

Zu dieser Klassifikation gehören folgende laborchemische und klinische Kriterien: Die Höhe des Serumalbumin und Serumbilirubin sowie der Quick-Wert bzw. INR, das Vorhandensein von Aszites sowie einer hepatischen Enzephalopathie. Pro Kriterium werden jeweils 1-3 Punkte vergeben. Nach Gesamtpunktzahl erfolgt dann die Einteilung in Child-Pugh-A- (5-6 Punkte), Child-Pugh-B- (7-9 Punkte) sowie Child-Pugh-C-Leberzirrhose (10-15 Punkte). Die Bestimmung des Child-Pugh-Stadiums bei der Diagnose ist äußerst wichtig, da dadurch Aussagen über das Überleben des Patienten getroffen werden können. Das mediane 1-Jahres-Überleben bei Child A, B bzw. C beträgt jeweils 95%, 80%, bzw. 45% <sup>7</sup>. Ein Nachteil dieses Scores ist zum einen die geringe Aussagekraft über die Kurzletalität und zum anderen die Einbeziehung von Parametern, die einer subjektiven Einschätzung unterliegen, wie zum Beispiel die Beurteilung der Aszitesmenge und der hepatischen Enzephalopathie <sup>16</sup>. Eine andere bekannte Einteilung ist der „Model for End-Stage Liver Disease Score“ (MELD-Score), welcher unter anderem zur Einschätzung der Dringlichkeit der Organallokation im Rahmen der Lebertransplantation in den USA und bei Eurotransplant angewendet wird (Online-Rechner unter [www.mayoclinic.org/meld/](http://www.mayoclinic.org/meld/)), da dieser eine bessere Vorhersage der 3-Monats-Letalität bietet <sup>16</sup>. Er wird aus folgenden 3 laborchemischen Parameter bestimmt: Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR („international normalized ratio“). Die möglichen Werte dieses Scores liegen zwischen 6 und maximal 40 Punkten. Je höher der Score-Wert, desto höher das Risiko, in den nächsten 3 Monaten zu versterben. Ein MELD-Score von mehr als 19 Punkte ist mit einer 6-Wochen-Mortalität von 20% assoziiert <sup>17</sup>. Ein Nachteil des Score stellt jedoch die Tatsache, dass wichtige Organfunktionen bei kritisch kranken Patienten wie Gehirn, Gefäße und Lunge nicht berücksichtigt werden, deren Störungen allerdings die Überlebensraten stark beeinflussen <sup>18</sup>. Nennenswert ist auch ein anderes Prognosemodell, welches/das die individuelle Abschätzung der 1-Jahres-Letalität erlaubt und folgende Parameter beinhaltet: Varizenstatus, Vorhandensein von Aszites und Auftreten einer Ösophagusvarizenblutung <sup>16</sup>. Bei den bisher bekannten Klassifikationsmodellen wurden jedoch nicht ausreichend die Ätiologie und mögliche Therapieoptionen wie z.B die antivirale Therapie bei

Hepatitis-B-Virus-induzierter Zirrhose oder strikte Alkoholkarenz berücksichtigt, die für die Prognose sehr von Relevanz sind.

Im Rahmen einer Leberzirrhose kommt es zu einer Abnahme der Lebersyntheseleistung, unter anderem der Gerinnungsfaktoren und des Albumins sowie zu einer Exkretionsstörung von Bilirubin. Außerdem ist die Entgiftungsfunktion beeinträchtigt, was zur Ammoniakakkumulation, unter anderem im Gehirn, führt. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann es im Rahmen der portalen Hypertension zur Umkehrung des Blutflusses in den Kollateralen kommen, was zur Bildung von Ösophagus- und Rektumvarizen sowie zum Caput medusae führt<sup>19</sup>. Eine gefürchtete Langzeitfolge der Leberzirrhose ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC), insbesondere wenn es durch die chronischen Virushepatitiden B und C, chronischer Alkoholkonsum oder eine NASH bedingt ist<sup>20</sup>.

Eine Leberzirrhose ist oft mit Defekten der humoralen als auch der zellulären Immunantwort assoziiert, was zu einem erhöhten Infektionsrisiko führt<sup>21</sup>. Die wichtigsten Dekompensationsmechanismen sind unter anderem der steigende portale Druck, die bakterielle Translokation, Inflammation und eine hyperdynamische Blutzirkulation, die im Verlauf zu einer schweren Einschränkung der Leberfunktion führen<sup>22</sup>. Ein akut auf chronisches Leberversagen ist in jedem Stadium der Leberzirrhose möglich. Im dekompensierten Stadium kommt es im Verlauf oft zu einer klinisch relevanten Sarkopenie, sodass es wichtig ist, auf eine ausreichende Ernährung zu achten (1,2–1,5 g/kg KG Protein pro Tag und 30–35 kcal/kg KG pro Tag) sowie längere Nüchternperioden (z. B. über Nacht) zu vermeiden<sup>4</sup>. Alle Patienten mit Leberzirrhose sollten spätestens im dekompensierten Stadium eine Diätberatung erhalten und auf die Wichtigkeit regelmäßiger körperlicher Aktivität hingewiesen werden<sup>23</sup>.

Die Diagnosestellung erfolgt nach Erhebung der Anamnese sowie der klinischen, laborchemischen und apparativen Befunde. Anamnestisch ist es vor allem wichtig die Risikofaktoren zu erfassen. Dazu zählen unter anderem chronischer Alkoholkonsum, Übergewicht, Langzeiteinnahme potenziell hepatotoxischer Medikamente sowie bekannte Stoffwechselerkrankungen und Infektionskrankheiten (Hepatitis B und Hepatitis C). An klinischen Symptomen geben die Patienten Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Unwohlsein im rechten Oberbauch an. Im dekompensierten Stadium kommen häufig noch weitere Symptome hinzu, wie zum Beispiel eine Gelbfärbung von Haut und Skleren, periphere Ödeme, eine Bauchumfangszunahme, Verwirrtheit und Schlafstörungen. Bei der klinischen Untersuchung fallen einem die Leberhautzeichen auf. Dazu gehören: Lacklippen, Lackzunge, Sklereninkterus, Spider Nävi, Caput medusae, Dupuytren-Kontraktur, Palmarerythem. Die klinischen Symptome der Leberzirrhose sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Palpatorisch ist die Leber in der Konsistenz vermehrt und weist eine unregelmäßige Kontur auf. In den Frühstadien der Zirrhose ist sie vergrößert, mit Fortschreiten der Erkrankung schrumpft sie eher.

**Tabelle 3** Klinische Symptome der Leberzirrhose

<b>Leberzirrhose</b>	
<b>Allgemeine Symptome</b>	Müdigkeit Appetitlosigkeit Muskelschwund Schlafstörung
<b>Kopf</b>	Ikterus (Haut, Skleren) Foetor hepaticus Spider nävi Lacklippen Lackzunge Parotisvergrößerung
<b>ZNS</b>	Asterixis Verwirrheitszustände
<b>Brustkorb</b>	Gynäkomastie
<b>Abdomen</b>	Aszites (Umfangszunahme) Caput medusae Splenomegalie Hepatomegalie (je nach Stadium)
<b>Extremitäten</b>	Palmarerythem Dupuytren Kontraktur Ödeme
<b>Urogenitalsystem</b>	Testikuläre Atrophie (bei Männern)

Laborchemisch kann man initial orientierend Hinweise auf einen möglichen Leberparenchymschaden durch Bestimmung der Lebertransaminasen, gGT und AP und Bilirubin erhalten. In Rahmen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose sind die Transaminasen meist nur geringgradig erhöht oder normwertig<sup>24</sup>. Erhöhte Transaminasen andererseits sind mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert<sup>11</sup>. Hilfreich ist außerdem die Bestimmung laborchemischer Parameter zur Erfassung der Lebersynthesfunktion. Dazu gehören Albumin, Gerinnungsparameter und die Cholinesterase. Ein einfaches Maß für die Wahrscheinlichkeit einer Leberfibrose/-Zirrhose stellt der APRI-Score („AST to Platelet Ratio Index“) dar. Er errechnet sich aus dem Quotienten aus AST und Thrombozytenanzahl<sup>25</sup>. Score- Werte von größer 1.09 deuten auf einen hohen portalvenösen Druck hin<sup>26</sup>. (HVPG >12 mmHg; Sensitivität 66%, Spezifität 73%, positive prädiktive Wert 85%) Aus pathophysiologischer Sicht lässt sich diese Korrelation auch gut erklären. Beim Fortschreiten der Leberfibrose/-Zirrhose kommt es zur Erhöhung von AST durch die verminderte Leber-Clearance sowie durch die vermehrte AST-Freisetzung im Rahmen der mitochondrialen Schädigung<sup>26</sup>. Auf der anderen Seite kommt es immer mehr zu einem deutlichen Thrombozytenabfall durch den Abbau der Thrombozyten in der vergrößerten Milz sowie durch die verminderte

Produktion von Thrombopoetin<sup>26</sup>. Die Bestimmung von diesen beiden Parametern erfolgt meistens routinemäßig im Alltag bei Verdacht auf Leberzirrhose und somit entstehen bei der Bestimmung keine zusätzlichen Kosten, was einen weiteren Vorteil, neben der Nicht-Invasivität des Scores darstellt. Es gibt Studien, die eine klinisch signifikante Korrelation zwischen APRI und portaler Hypertension gezeigt haben, allerdings eignet sich dieser Index laut bisheriger Studienlage nicht als Screeningtool für Ösophagusvarizen<sup>27</sup>. Spezielle Laboruntersuchungen, wie zum Beispiel die Hepatitisserologie und Antikörperdiagnostik, dienen der ätiologischen Abklärung der Leberzirrhose. Es gibt keinen eindeutigen laborchemischen Grenzwert, ab dem ein Screening bezüglich Leberzirrhose sinnvoll ist<sup>11</sup>. Inzwischen weiss man allerdings, dass es bestimmte Serummarker gibt, wie zum Beispiel Laminin, Hyaluronsäure, Typ III-Prokollagen und Typ IV-Kollagen, die bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und Leberfibrose assoziiert sind und hohe prädiktive Werte für die Diagnose und Prognoseeinschätzung von chronischen Lebererkrankungen haben<sup>28-30</sup>. Insgesamt gibt es jedoch wenig Studien, die die Korrelation zwischen bestimmten Serummarkern und Komplikationen der Leberzirrhose untersucht haben. Mei et. Al zeigten zuletzt in deren Studie, dass besonders Laminin bei Patienten mit Leberzirrhose im kompensierten Stadium mit einem frühen Auftreten von gastrooesophagealen Varizen assoziiert war<sup>31</sup>.

Von den apparativen Verfahren hat die Abdomensonographie einen wichtigen Stellenwert bei der Diagnostik der Leberzirrhose. Zu den frühen sonographischen Anzeichen gehören unter anderem die unregelmäßige Leberoberfläche, die inhomogene Textur des Lebergewebes sowie die Vergrößerung des Lobus caudatus. Als Folge einer portalen Hypertension tritt außerdem eine Splenomegalie auf. Eine weitere in Deutschland verbreitete nicht-invasive Möglichkeit zur Beurteilung des Ausmaßes der Leberzirrhose ist die Messung der Lebersteifigkeit mittels Fibroscan-Untersuchung (transiente Elastographie). Dabei handelt es sich um ein ultraschall-gestütztes Verfahren, mit Hilfe dessen das Ausmaß des Bindegewebsumbaus in der Leber gemessen werden kann. Mittels einer Ultraschallsonde, die auf die Haut aufgesetzt wird, werden spezielle mechanische Impulse an die Leber gesendet und die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Impulswellen im Lebergewebe gemessen. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ist proportional zur Lebersteifigkeit und wird als numerischer Wert mit der Einheit Kilopascal (kPa) angegeben. Das Endergebnis wird als Mittelwert von 10 aufeinander folgenden Messungen angegeben. Je steifer bzw. unelastischer das Lebergewebe ist, desto schneller läuft der Impuls durch die Leber. Bei einer gesunden Leber misst man Werte um die 3-4 kPa, bei Leberzirrhose erwartet man Werte ab 12 kPa. Dieses Verfahren weist im Vergleich zu einer histologischen Untersuchung für die Diagnose einer Leberzirrhose eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 82 % auf. Es ist für den Patienten schmerzfrei, kann beliebig oft wiederholt werden und bietet Ergebnisse an, die unabhängig vom Untersucher sind. Es kann auch zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. Bei Vorhandensein von Aszites oder Übergewicht kann es zur Beeinträchtigung der Ergebnisse kommen.

Eine ungarische Studie zeigte, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Lebersteifigkeit und dem Grad der Ösophagusvarizen gibt<sup>32</sup>. Die Messung der Milzsteifigkeit, analog zu der Lebersteifigkeitsmessung korreliert ebenfalls mit dem portalen Druck und kann das Vorhandensein von Ösophagusvarizen vorhersagen, dient allerdings nicht zur Gradeinteilung<sup>33</sup>.

Die Gastroskopie nimmt eine wichtige Rolle bei der Erstdiagnose einer Leberzirrhose ein und sollte bei jedem Patient zum Nachweis von Ösophagusvarizen und

Abschätzung von deren Blutungsrisiko durchgeführt werden <sup>24</sup>. Nach neuesten Erkenntnissen kann bei Patienten mit einer Lebersteifigkeit unter 20 kPa und einer Thrombozytenzahl über 150 000/ $\mu$ l auf eine Gastroskopie verzichtet werden, da diese Patienten ein sehr geringes Risiko für das Vorhandensein von Varizen haben <sup>4</sup>. In dieser Patientengruppe werden jährliche Verlaufskontrollen mittels transienter Elastographie sowie Kontrollen der Thrombozytenzahlen empfohlen und bei Änderung der Parameter sollte dann eine Gastroskopie erfolgen <sup>34</sup>. Bei nicht eindeutiger Diagnosestellung einer Leberzirrhose aufgrund von grenzwertigen klinischen Befunden sowie bei unklarer Ätiologie und damit auch unklaren therapeutischen Konsequenzen, sollte eine transkutane Leberbiopsie in Erwägung gezogen werden <sup>35</sup>.

Die wichtigsten Therapieansätze der Leberzirrhose beruhen je nach Ätiologie auf die Noxenbeseitigung und Behandlung der Grunderkrankung. Außerdem ist die frühe Erkennung von Komplikationen und deren Behandlung für die Prognose sehr wichtig. Zu den präventiven Maßnahmen gehören zum einen halbjährliche Ultraschalluntersuchungen zur Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms und zum anderen das regelmäßige Varizenscreening je nach Stadium mittels Gastroskopie <sup>4</sup>. Außerdem soll grundsätzlich bei jedem Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose die Indikation zur Lebertransplantation überprüft werden und ggf. die Vorstellung in spezialisierten Zentren erfolgen. Schon seit Anfang der 60er Jahren gab es die ersten Diskussionen über die Möglichkeit der Regression der Veränderungen bei Leberfibrose und -zirrhose in experimentellen Modellen. Im Jahr 2000 kam man zur Erkenntnis, dass sich die hepatische Architektur bei chronischen Lebererkrankungen, auch in fortgeschrittenen Stadien, unter einem kontinuierlichen Modelling befindet. Die histologischen Veränderungen können fortschreiten oder rückläufig sein (oder sich zurückbilden), je nachdem, ob die Grunderkrankung therapiert wird oder nicht <sup>36</sup>. Inzwischen hat man in mehreren Studien gezeigt, dass die zirrhotischen Veränderungen rückgängig gemacht werden können, unter anderem bei Hepatitis B- oder C- bedingter Leberzirrhose und erfolgter antiviraler Therapie <sup>37</sup>. Die Vermeidung eines schädlichen Alkohol- sowie Nikotinkonsums sollte unabhängig von Ätiologie bei allen chronischen Lebererkrankungen empfohlen werden, um der Fibroseprogression entgegenzuwirken <sup>11</sup>. Von den Genussmitteln ist Kaffee ab einem Konsum von mindestens zwei Tassen pro Tag hingegen mit einer geringeren Fibroseprogression assoziiert <sup>38</sup>. Genetische Faktoren spielen bei der Progression einer chronischen Lebererkrankung ebenfalls eine wichtige Rolle. Ein Beispiel hierfür sind genetische Polymorphismen im Patatin-like Phospholipase-Domain-containing-3-Gen (PNPLA 3, Adiponutrin) bei alkoholischer und nichtalkoholischer Fettlebererkrankung, die nicht nur zu einer Erhöhung des Progressionsrisiko führen, sondern auch mit einer HCC-Entwicklung assoziiert sind <sup>39, 40</sup>.

## 1.2 Portale Hypertension: Definition, Messung und deren Folgen

Eine portale Hypertension tritt häufig im Rahmen der Leberzirrhose auf und führt zu einer Erhöhung des Widerstands in den Lebersinusoiden. Sie ist für den Großteil der Komplikationen der Leberzirrhose verantwortlich, unter anderem für die Bildung von Ösophagusvarizen und deren Blutung, von Aszites mit Entwicklung einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) sowie einer porto-systemischen Enzephalopathie (PSE) <sup>41</sup>. In Mitteleuropa liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer portalen Hypertension meist schon Aszites vor <sup>42</sup>.

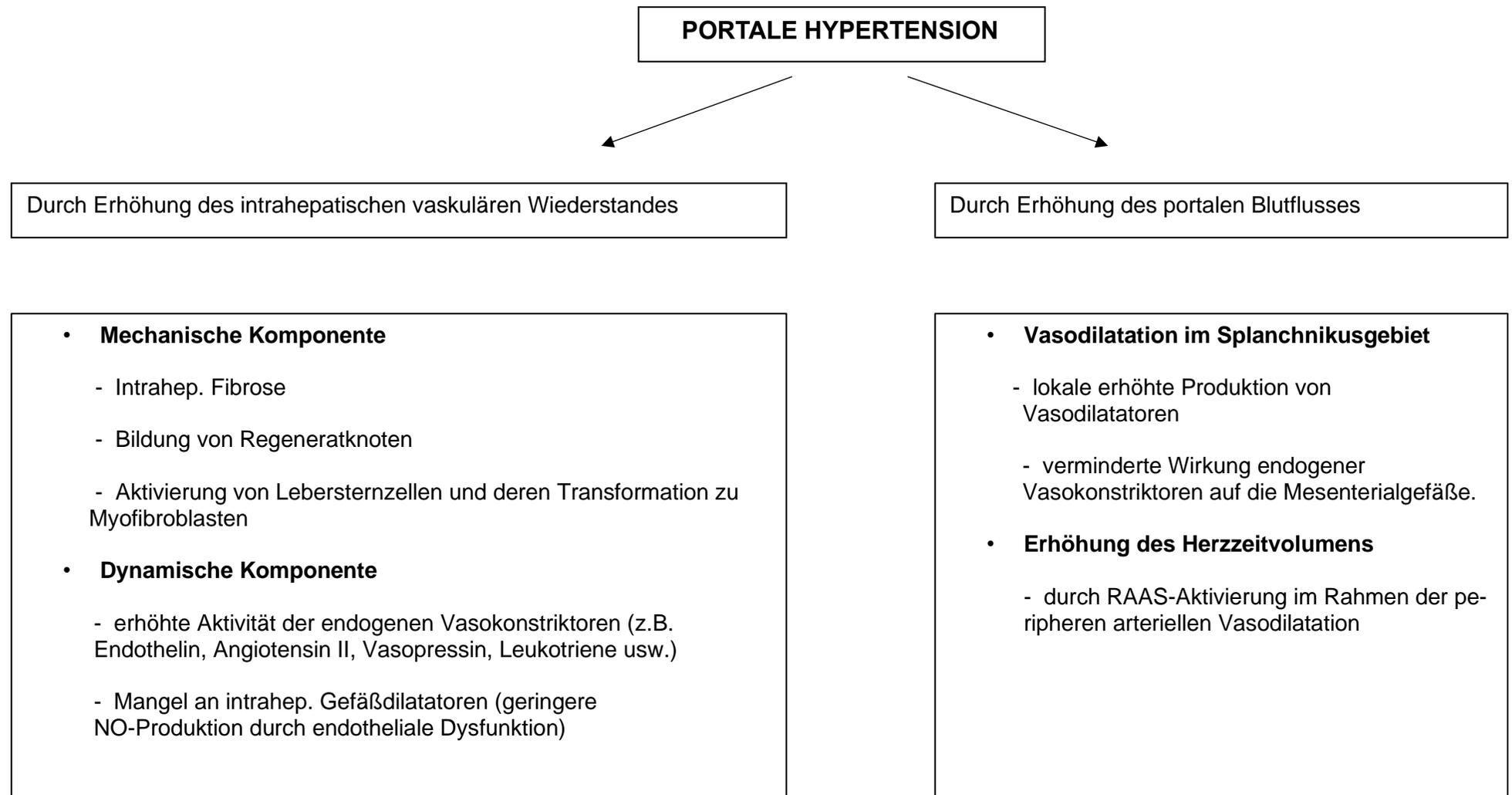
Die Genesen der Erkrankungen, die mit Veränderungen des portalen Blutflusses einhergehen und zu einer portalen Hypertension führen, können in prä-, intra- und post-hepatische Ursachen klassifiziert werden. Zu den prähepatischen Ursachen gehört die

Portalvenenthrombose, die zwar häufig als Folge einer Leberzirrhose auftritt, aber auch isoliert im Rahmen prothrombotischer Ereignisse (angeboren oder erworben) <sup>43</sup> auftreten kann. Posthepatisch ist das Budd-Chiari-Syndrom und die Rechtsherzinsuffizienz zu erwähnen. Die intrahepatischen Ursachen werden weiter in präsinusoidal, sinusoidal und postsinusoidal unterteilt. Die Leberzirrhose stellt die wichtigste sinusoidale Ursache dar <sup>43</sup>. Sie ist im Westen ursächlich für mehr als 90% der Fälle einer portalen Hypertension <sup>44</sup>.

Die direkte Messung des Druckes in der Vena portae ist nur invasiv möglich und wird im Alltag nicht routinemäßig durchgeführt. Alternativ dazu bestimmt man den Druckgradienten zwischen Lebervenen und untere Vena cava. (Lebervenenverschlussdruck; HVPG). Somit kann der Pfortaderdruck indirekt ermittelt werden <sup>45</sup>. Bei Patienten mit Leberzirrhose, welche auf dem Boden einer Viruserkrankung entstanden oder alkoholbedingt ist, ist die Bestimmung des Lebervenenverschlussdrucks mittels Lebervenenkatheter weiterhin Goldstandard bei der Diagnosestellung einer portalen Hypertension <sup>42</sup>. Definitionsgemäß liegt eine portale Hypertension bei einer HVPG von mehr als 5 mmHg vor. Ab einer HVPG von 10 mmHg ist die portale Hypertension klinisch relevant und kann zu Komplikationen führen <sup>44</sup>. Bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung können bereits bei geringeren Druckgradienten gehäuft klinische Dekompensationen auftreten <sup>46</sup>. Bei einer HVPG größer als 12 mmHg spricht man von einer schweren portalen Hypertension und entsprechend hohem Risiko für eine akute Varizenblutung, bei Werten größer 16 mmHg steigt die Mortalitätsrisiko <sup>47</sup>. Die Bestimmung von HVPG bei Leberzirrhosepatienten bietet prognostische Informationen über das Patientenüberleben und dem Risiko für eine Dekompensation an <sup>47</sup>. Bei Patienten mit präsinusoidaler Komponente (zum Beispiel bei primär biliärer Cholangitis) wird der tatsächliche portale Druck durch den HVPG systematisch unterschätzt <sup>42</sup>. HVPG kann ebenfalls zur Abbildung des Therapieansprechens auf drucksenkende Maßnahmen hinzugezogen werden; eine Reduktion von HVPG auf unter 12 mmHg senkt das Risiko für Varizenblutungen auf nahezu null <sup>48</sup>. Die Wahrscheinlichkeit einer Dekompensation und die Letalität wird bei einer Reduktion von HVPG von  $\geq 20\%$  ebenfalls signifikant reduziert <sup>48</sup>. Die Schwere der portalen Hypertension kann auch durch Bestimmung der Lebersteifigkeit mittels transientser Elastographie geschätzt werden. Im kompensierten Stadium einer chronischen Lebererkrankung durch Alkohol, Viruserkrankungen oder NASH, mit noch erhaltener Leberfunktion und ohne begleitende Adipositas deuten Lebersteifigkeitswerte von  $\geq 25$  kPa mit  $> 90\%$ -iger Spezifität und einem entsprechenden positiven prädiktiven Wert auf eine klinisch relevante portale Hypertension hin <sup>49</sup>. Bei Steifigkeitswerte  $\leq 15$  kPa hingegen und zeitgleich erhaltener Thrombozytenkonzentration von mehr als 150/nl ist eine klinisch signifikante portale Hypertension mit einer Sensitivität und einem negativen prädiktiven Wert von mehr als 90% ausgeschlossen <sup>50</sup>. Bei Lebersteifigkeitswerte zwischen 15 und 25 kPa liegt die mittlere Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten portalen Hypertension zwischen 45 und 66% <sup>42</sup>.

Nach Tayyem et. Al <sup>51</sup> kommt der erhöhte portale Druck zum einen durch die Erhöhung des intrahepatischen vaskulären Widerstands und zum anderen durch die Erhöhung des portalen Flusses zustande. Der intrahepatische Gefäßwiderstand wird durch mechanische und dynamische Komponenten beeinflusst: Zu den mechanischen Komponenten gehören die strukturellen Veränderungen bedingt durch die intrahepatische Fibrose mit Bildung von Regeneratknoten, welche zu einer Erhöhung des sinusoidalen Druckes führen. Außerdem werden im Rahmen der Leberschädigung die Lebersternzellen aktiviert. Diese wandeln sich zu Myofibroblasten um, die zur Kontraktion der Gefäße und in Folge zur Erhöhung des Gefäßwiderstandes führen. Mit der

dynamischen Komponente ist das Ungleichgewicht zwischen den Vasokonstriktoren und Vasodilatoren gemeint. Die intrahepatische Vasokonstriktion kann bis zu 30 % des transhepatischen Gesamtwiderstands verantworten <sup>52</sup>. Zu einer Erhöhung des portalen Blutflusses kommt es durch eine Dilatation im Splanchnicusgebiet und durch die periphere arterielle Vasodilatation <sup>51</sup>. Die Pathophysiologie der portalen Hypertension ist zusammenfassend in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1** Pathophysiologie der portalen Hypertension

Als Folge einer portalen Hypertension kommt es kompensatorisch zur Bildung von portokavalen Anastomosen, die das Blut des Portalkreislaufs über

- die V. azygos/hemiazygos (paraösophageale, ösophageale und gastrische Varizen),
- die V. renalis dextra (gastrorenale und splenorenale Shunts),
- die V. cava inferior (mesokavale und gastrophrenische Shunts),
- die Vv. Iliacae internae (rektale Varizen),
- die V. testicularis/ovarica sinistra oder
- die Vv. Paraumbilicales (Cruveilhier-Baumgarten-Syndrom)

in den systemischen Kreislauf drainieren. Klinisch relevante Umgehungskreisläufe sind vor allem die Ösophagus- sowie Magenfundusvarizen.

Die Kenntnisse der pathophysiologischen Schritte, die der Entstehung der portalen Hypertension beitragen, sind wichtig, um mögliche Therapieansatzpunkte zu haben und somit den Verlauf der Leberzirrhose positiv zu beeinflussen.

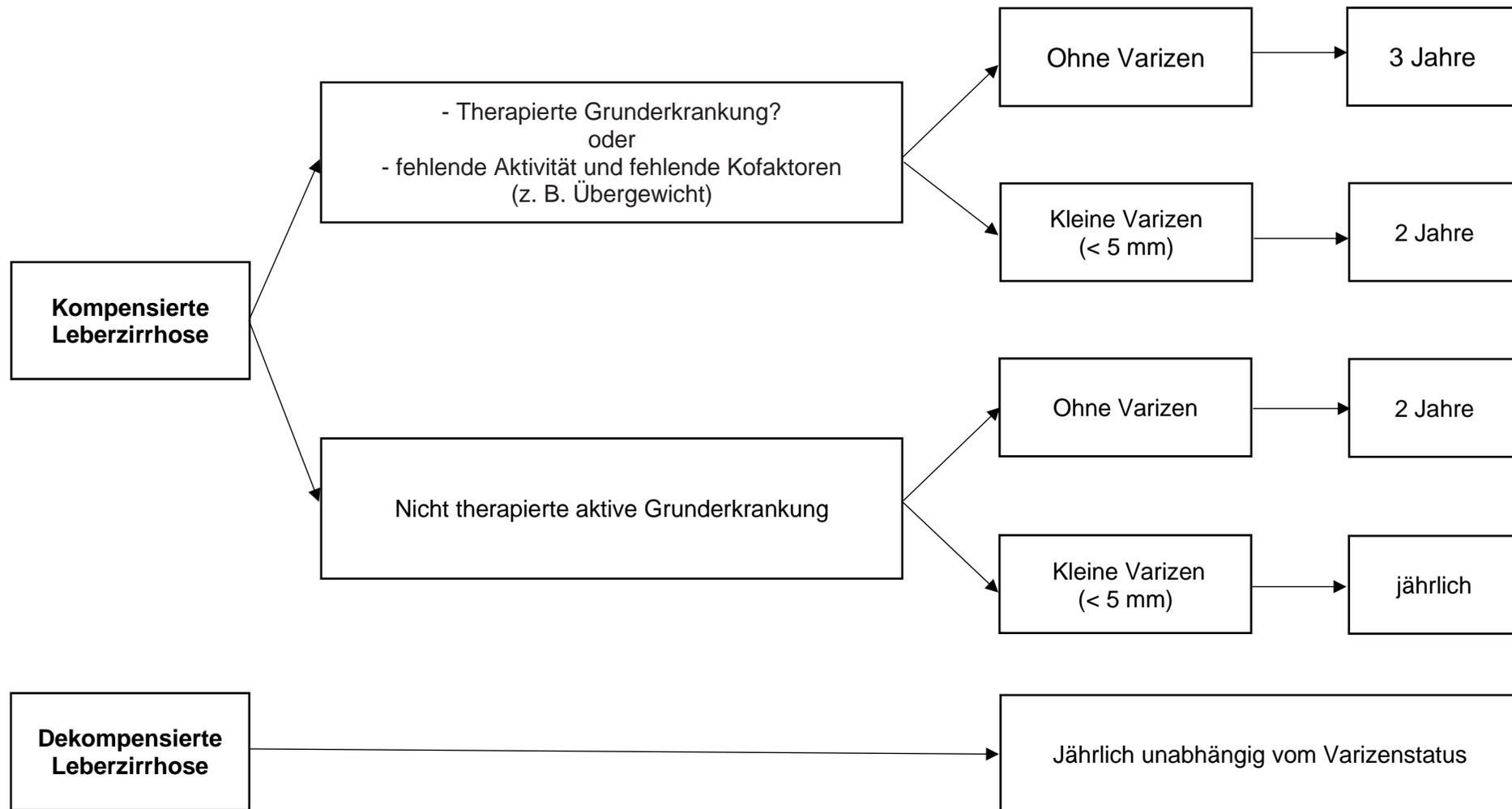
Die nichtselektiven Beta-Blocker werden zur Reduktion des erhöhten intrahepatischen vaskulären Widerstands eingesetzt. Außerdem reduzieren sie den Blutfluss im Splanchnikusgebiet und haben antientzündliche Eigenschaften<sup>53</sup>. Eine Beta-Blocker Therapie sollte bei Patienten mit Aszites und Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90mmHg, Mitteldruck <65mmHg) oder akutem Nierenversagen pausiert werden<sup>54</sup>. Sie reduzieren zwar das Blutungsrisiko von Ösophagusvarizen bei Leberzirrhosepatienten, können aber im dekompensierten Stadium der Erkrankung zu einer Verschlechterung der renalen Funktion sowie der hämodynamischen Stabilität führen<sup>55</sup>. Der Effekt der Beta-Blocker in der Primärprophylaxe ist jedoch nicht ausreichend geklärt. Die Metaanalyse von Kumar et. Al zeigte keinen Unterschied in der Inzidenz des Auftretens der ersten Varizenblutung und Entwicklung von Varizen zwischen Patienten mit einer Beta-Blocker Therapie und denen, die keine erhalten haben. Die Gruppe mit Beta-Blocker Therapie zeigte jedoch eine signifikant höhere Rate an Nebenwirkungen<sup>56</sup>. Die sogenannte ``Fenster Hypothese`` suggeriert einen spezifischen Zeitrahmen im Krankheitsverlauf der Leberzirrhose, in dessen die Beta-Blocker Therapie einen positiven Effekt auf das Überleben der Leberzirrhosepatienten hat<sup>57</sup>. Dieser Zeitraum beginnt mit der Entwicklung von moderaten bis großen Ösophagusvarizen und endet im Falle der Entwicklung einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit Eintreten von Komplikationen wie therapierefraktärem Aszites, spontan bakterieller Peritonitis und hepatorenalem Syndrom. Außerhalb dieses Zeitrahmens kann die Therapie mit Beta-Blocker ineffektiv und sogar nachteilig für den Patienten sein<sup>57</sup>.

Gerade im Endstadium der Leberzirrhose kommt es zu einer Erhöhung des kardialen Outputs durch die übermäßige Stimulation vom Sympathikussystem, um der peripheren Vasodilatation entgegenzuwirken und die Aufrechterhaltung des Blutdrucks sowie die Perfusion der Organe zu gewährleisten. Beta-Blocker wirken kardiainhibitorisch und reduzieren den kardialen Output und die kardialen kompensatorischen Reserven, was zu einem Kompromittieren der Organperfusion führt. Eine Beobachtungsstudie zeigte, dass eine Beta-Blocker Therapie die Überlebensraten bei Patienten mit Leberzirrhose in fortgeschrittenen Stadien mit therapierefraktärem Aszites verringert<sup>58</sup>. Als andere Therapieoption zur Reduktion des intrahepatischen Widerstandes werden Statine diskutiert. Sie erhöhen das Angebot an Stickoxid (NO) in den Lebersinusoiden, das über seine vasodilatatorische Wirkung zu einer Senkung des intrahepatischen Widerstandes bei Patienten mit Leberzirrhose führt<sup>59,60</sup>. Die hepatotoxischen Wirkungen der Statine sind aber nicht zu vernachlässigen, deswegen gibt es aktuell noch keine harte Empfehlung, dass Statine mit dem Ziel der Prognosebesserung gegeben werden sollten<sup>53</sup>. Der aktuellste Baveno VII Konsensus empfiehlt den Einsatz von Statinen in

niedriger Dosierung bei Leberzirrhosepatienten im Child-Pugh-Stadium B und C, wobei im Stadium C die Anwendung restriktiver sein sollte<sup>23</sup>.

### 1.3 Ösophagusvarizen: Definition, Komplikationen, Therapieoptionen

Bei den Ösophagusvarizen handelt es sich um portosystemische Kollateralverbindungen, die im Rahmen der Druckerhöhung in der Vena portae entstehen. Sie treten bevorzugt in der Submucosa des unteren Ösophagus auf. Zum Zeitpunkt der Diagnose einer Leberzirrhose liegen bereits bei ca. 50% der Patienten Ösophagusvarizen vor<sup>61</sup>. Sie können sich ab einem HPVG größer als 10 mmHg bilden und erst ab 12 mmHg bluten<sup>19, 44, 62</sup>. Je nach Größe werden sie in große (> 5mm) und kleine (<5 mm) Varizen unterteilt<sup>43</sup>. Das Risiko der Varizenentstehung und Größenzunahme beträgt 7% pro Jahr<sup>63</sup>, während das Risiko der ersten Varizenblutung bei 12% pro Jahr liegt<sup>64</sup>. Die Bildung von Varizen korreliert mit der Schwere der Leberzirrhose entsprechend dem Child- Pugh-Stadium. Sie kommen nämlich bei 85% der Child-C Patienten und hingegen nur bei 40% der Stadium Child-A-Patienten vor<sup>19, 65</sup>. Alle Patienten, bei denen eine Leberzirrhose diagnostiziert wird, müssen nach Varizen gescreent werden<sup>66</sup>. Eine Ausnahme bilden hier die Patienten, die eine Lebersteifigkeit unter 20 kPa und eine Thrombozytenzahl über 150 000/ $\mu$ l besitzen<sup>67</sup>. Die Häufigkeit der Kontrollspiegelungen im Verlauf hängt von der Größe und endoskopischen Besonderheiten der Varizen sowie von dem klinischen Stadium der Zirrhose (dekompensiert oder nicht dekompenziert sowie Child-Pugh-Stadium) ab. Bei kompensierter Leberzirrhose und fehlendem Nachweis von Ösophagusvarizen in der 1. Spiegelung sollte alle 2-3 Jahre eine Kontrollgastroskopie erfolgen, während bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose unabhängig vom Vorhandensein von Ösophagusvarizen und deren Besonderheiten jährlich eine Spiegelung durchgeführt werden sollte<sup>51</sup>. Die genauen Empfehlungen der S2k- Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie diesbezüglich sind in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2** Empfehlungen zur Varizenscreening bei Leberzirrhose

Eine befürchtete Komplikation der Ösophagusvarizen stellt die Ösophagusvarizenblutung dar. Rund 1/3 aller Patienten mit Leberzirrhose leiden unter Ösophagusvarizenblutungen mit einer Mortalitätsrate von 20%<sup>61</sup>. Die Varizenblutung stellt nach dem Auftreten von Aszites den zweit häufigsten Dekompensationsgrund bei Leberzirrhose dar<sup>68</sup>. Varizen bluten meist in den distalen 2-3 cm des Ösophagus, weil die Varizen dort in der Submucosa sehr oberflächlich liegen und eine dünnere Wand haben<sup>19</sup>. Zu den Risikofaktoren, die eine Blutung begünstigen gehören die Varizengröße, die Varizenwanddicke sowie die portale Hypertension, die gemeinsam die Wandspannung des Gefäßes beeinflussen (Laplace'sches Gesetz). Die Wandspannung ist einer der Hauptfaktoren, die eine Ruptur begünstigen und direkt abhängig von dem Gefäßdiameter ist, weswegen sich das Rupturrisiko bei großen Ösophagusvarizen größer darstellt als bei den kleinen Varizen<sup>44</sup>. Ein anderer wichtiger Faktor, der die Wandspannung beeinflusst, ist der Druck von der Innenseite der Varizen, der direkt mit HVPG in Verbindung steht<sup>44</sup>. Aus diesem Grund stellt die Reduktion von HVPG einen wichtigen Therapiebestandteil der Reduktion des Risikos einer Varizenruptur und Blutung dar. Das Risiko für eine Varizenblutung ist bei einer HVPG von kleiner 12 mmHg sehr gering<sup>44</sup>. Ein HVPG größer als 20 mmHg in den ersten 48 Stunden nach einer Varizenblutung ist andererseits mit einem erhöhten Re-Blutungsrisiko und höherem Mortalitätsrisiko assoziiert<sup>18</sup>. Das Child-Pugh-Stadium und der MELD-Score haben ebenfalls einen wichtigen prädiktiven Wert über das Outcome 5 Tage nach einer Varizenblutung. Patienten mit Leberzirrhose im Child Stadium C oder mit einem MELD-Score größer als 18 Punkte haben nämlich ein höheres Rezidiv- und Mortalitätsrisiko<sup>18</sup>. Patienten, die eine akute Varizenblutung überleben, haben ein Risiko von 70%, innerhalb eines Jahres ein Rezidiv zu bekommen<sup>69</sup>. Die höchsten Mortalitätsraten treten in den ersten 6 Wochen nach der Blutung auf und sind mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie bakteriellen Infektionen assoziiert<sup>70, 71</sup>. Ein Nierenversagen kommt bei circa 10% der Patienten nach einer Varizenblutung vor und beeinflusst negativ die Mortalität<sup>72</sup>. Bei Patienten mit Kreatinin- Werten größer als 1,35 mg/dl zum Zeitpunkt einer Varizenblutung sind die Mortalitätsraten in der ersten 6 Wochen deutlich höher<sup>18</sup>.

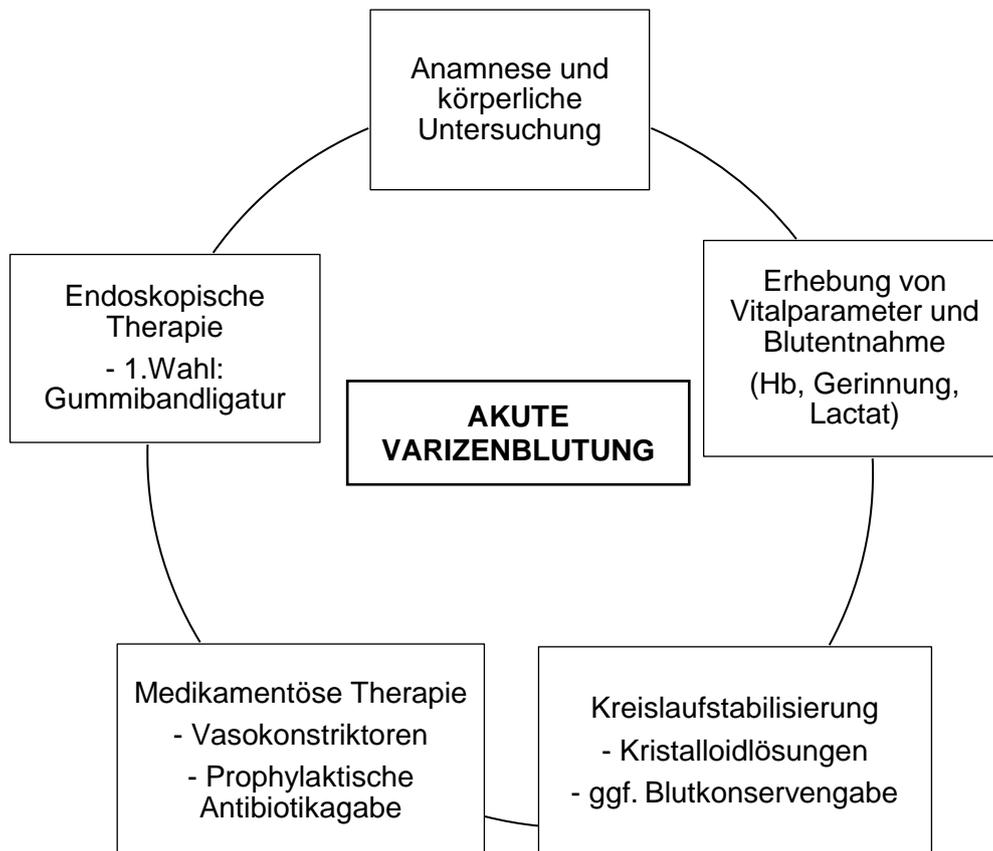
Das Therapiekonzept der Ösophagusvarizen beinhaltet die Primärprophylaxe bei Patienten mit Varizen, die noch nicht geblutet haben, die Therapie der akuten Varizenblutung und das Vermeiden von Blutungskomplikationen sowie sekundärprophylaktisch das Verhindern einer Rezidivblutung.

In der Primärprophylaxe wird eine medikamentöse Therapie mit unselektiven Betablockern oder einer Ligatur empfohlen. Ziel ist es den portalen Druck auf unter 12 mmHg zu senken oder eine Reduktion um 10 % zu erreichen<sup>34, 73</sup>. Bestenfalls sollte eine Reduktion um mehr als 20% des Ausgangswertes oder die Senkung des absoluten Wertes auf unter 12 mmHg erzielt werden, da dieser mit einer Reduktion der Raten einer Reblutung, Aszites, spontan bakterieller Peritonitis sowie der Mortalität assoziiert ist<sup>74-76</sup>. Im Alltag ist jedoch die Kontrolle des Therapieerfolges auf diesem Weg schwierig, da die Bestimmung des portalen Druckes am genauesten nur invasiv möglich ist. Deswegen hat man im Alltag als Therapieziel die Senkung der Herzfrequenz auf 50-55/min bzw. die maximale Dosis Betablocker, die vom Patienten toleriert wird, definiert<sup>67</sup>. Die Senkung der Herzfrequenz korreliert jedoch nicht mit der Reduktion des portalen Druckes<sup>53</sup>. In Bezug auf die Vermeidung (oder das Verhindern) einer Ösophagusvarizenblutung sind die medikamentöse Therapie und die endoskopische Therapie gleichwertig, jedoch hat die medikamentöse Therapie als Primärprophylaxe durch die Reduktion des portalen Druckes weitere Vorteile, wie zum Beispiel die Vermeidung der Entwicklung von Aszites<sup>4</sup>. Die medikamentöse Therapie wird bei Patienten ohne Varizen nicht empfohlen<sup>67</sup>. Liegen kleine Varizen (< 5 mm) mit endoskopischen

Blutungsbereitschaftszeichen (red spots oder red whale signs) vor oder hat der Patient eine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C, wird eine Primärprophylaxe empfohlen. Bei Vorhandensein von großen Varizen (> 5 mm) wird bei allen Patienten eine Primärprophylaxe empfohlen<sup>67</sup>. Als medikamentöse Primärprophylaxe werden Nichtselektive Beta-blocker empfohlen, wie zum Beispiel Carvedilol oder Propranolol. Das Wirkprinzip der nichtselektiven Beta-blockern besteht einerseits in der Senkung des Herzzeitvolumens durch die beta-1-Blockade und andererseits in der Vasokonstriktion des Splanchnikusgebiets durch die beta-2-Blockade, was insgesamt zu einer Reduktion des portalen Flusses und Druckes führt<sup>51</sup>. Carvedilol hat im Vergleich zu Propranolol eine höhere portaldrucksenkende Potenz<sup>4</sup>. Dosierungen von 12,5 mg- 25 mg kommen zur Anwendung. Bei einer dekompensierten Leberzirrhose sollte initial nur 6,25 mg Carvedilol eingesetzt werden<sup>42</sup>. Außer der Senkung des portalen Druckes haben unselektive Betablocker auch eine antientzündliche Wirkung<sup>53</sup>. Diese ist zum einen auf den Effekt der geringeren bakteriellen Translokation durch die Reduktion der intestinalen Permeabilität<sup>77</sup>, zum anderen auf die Verbesserung der Endothelfunktion zurückzuführen<sup>78</sup>.

Alternativ zu der medikamentösen primär prophylaktischen Therapie kommt die endoskopische Varizenligatur zum Einsatz. In einer Metaanalyse bestehend aus 5 Studien mit insgesamt 601 Hoch-Risiko-Patienten wurde gezeigt, dass durch die endoskopische Ligatur das relative Ösophagusvarizenblutungsrisiko um 64% und die relative Mortalitätsrisiko um 45% im Vergleich zu Placebo gesenkt werden konnte<sup>79</sup>. Es gibt keine Evidenz dafür, dass die Kombinationstherapie (nicht-selektive Betablocker und endoskopische Varizenligatur) vorteilhafter als eine Monotherapie bei der Primärprophylaxe für Ösophagusvarizenblutung ist und mit einer Senkung der Mortalitätsraten vergesellschaftet ist<sup>80</sup>.

Die akute Ösophagusvarizenblutung ist ein medizinischer Notfall und erfordert eine multidisziplinäre Zusammenarbeit. Definitionsgemäß spricht man von einer Varizenblutung bei aktiver Blutung aus den Varizen (Ösophagus oder Magen) zum Zeitpunkt der Endoskopie oder bei Nachweis von größeren Varizen und zeitgleich Blut im Magen ohne Hinweis auf eine andere Blutungsquelle<sup>67</sup>. Man spricht von einer klinisch signifikanten Blutung, wenn folgende Kriterien vorliegen: initiale Herzfrequenz über 100/min, initialer systolischer Blutdruck < 100mmHg sowie mehr als 2 Erythrozytenkonzentrate in 24 Stunden<sup>67</sup>. Eine Übersicht über das Vorgehen bei einer akuten Varizenblutung stellt Abbildung 3 dar.



**Abbildung 3** Vorgehen bei einer akuten Varizenblutung

Die Kombination aus endoskopischer und medikamentöser Therapie in der Akutsituation führt zu einer besseren primären Blutstillung und einer niedrigeren Rate an Re-Blutungen innerhalb der ersten 5 Tage nach Initialblutung<sup>81</sup>. In der Akutsituation ist die Erhebung der Anamnese, eine digital-rektale Untersuchung sowie ein Notfalllabor (Hämoglobinwert, Gerinnung, Lactat) wichtig. Das Lactat ist in der Akutsituation ein wichtiger prognostischer Marker als Prädiktor eines septischen Schocks. Es konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Lactaterhöhung und der Sterblichkeit auf der Intensivstation bei Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung besteht<sup>67</sup>. Weitere wichtige Bestandteile der Therapie sind die hämodynamische Stabilisierung des Patienten, die Sicherung der Atemwege (wenn notwendig), ausreichende Flüssigkeitssubstitution, antibiotische Prophylaxe und die spezifischen Therapien wie die vasoaktiven Medikamente und die endoskopische Therapie. Eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution durch sichere venöse Zugänge sollte erfolgen, um den systolischen Blutdruck über 100 mmHg zu halten, um Folgen wie zum Beispiel Infektionen und Nierenversagen, die durch die Hypoperfusion der Organe verursacht werden, zu vermeiden<sup>51</sup>. Transfusionen von Erythrozytenkonzentrate sollte ggf. erwogen werden, um den Hb-Wert zwischen 7 und 8 g/dl zu halten, allerdings ist auch Vorsicht geboten, da Übertransfusionen zu einer Erhöhung des portalen Drucks führen können, was wiederum das Blutungs- und Mortalitätsrisiko erhöht<sup>51</sup>. Eine Studie hat gezeigt, dass Patienten, die nach einer restriktiven Strategie transfundiert wurden, (nur bei Hämoglobinwerte unter 7 g/dl mit einem Ziel Hämoglobin von 7-9 g/dl) niedrigere Re-Blutungsraten und bessere Überlebensraten im Vergleich zu Patienten, die einer liberalen Transfusionsstrategie unterlagen, zeigten. (schon ab Hämoglobinwerte unter 9 g/dl mit einem Ziel Hämoglobin von 9-10 g/dl). Dieser Vorteil war jedoch nur bei Child A- und Child B-Patienten signifikant, nicht hingegen bei Child-

C-Leberzirrhose-Patienten<sup>82</sup>. Bei der Entscheidung über die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollten patienteneigene Risikofaktoren und Komorbiditäten berücksichtigt werden, unter anderem vorliegende Herzerkrankungen wie eine Herzinsuffizienz oder eine koronare Herzerkrankung. Die Gabe von anderen Blutprodukten, wie zum Beispiel Thrombozytenkonzentraten, FFP oder Fibrinogen sollte im Einzelfall erwogen werden. In der S2k-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) werden sie nicht routinemäßig empfohlen, da es aktuell keine Evidenz gibt, die deren Gabe unterstützt. Die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und Tranexamsäure wird nach aktueller Studienlage nicht empfohlen<sup>67</sup>.

Die Sicherung der Atemwege ist gerade bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie sowie Vigilanzminderung sehr wichtig, da das Aspirationsrisiko von Blut und Mageninhalt höher ist<sup>83</sup>. Auch bei aktiver anhaltender Hämatemesis sollte eine Intubation aufgrund hohem Aspirationsrisiko erwogen werden. Trotz dieser Erkenntnis gibt es keine Daten, die eine prophylaktische endotracheale Intubation unterstützen<sup>84</sup>. Eine prophylaktische Intubation bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung ist sogar in manchen Studien mit einem höheren Risiko für eine Aspirationspneumonie assoziiert<sup>85</sup>. Aus diesem Grund sollte die Intubationsindikation im Einzelfall kritisch überprüft und erwogen werden.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der akuten Therapie sind vasokonstriktive Substanzen, die schon bei Verdacht auf eine akute Blutung angewandt werden sollten<sup>51</sup>. 83% aller Varizenblutungen können allein durch solche Substanzen gestoppt werden<sup>86</sup>. Durch die Gabe von vasokonstriktiven Substanzen kommt es zur Reduktion der Mortalitätsraten in den ersten 7 Tagen nach Blutung sowie zu einem geringeren Bedarf an Blutprodukten<sup>87</sup>. Terlipressin sollte bevorzugt werden, da es sich dabei um die einzige vasokonstriktive Substanz handelt, die auch zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität im Vergleich zu Placebo führt<sup>88</sup>. Es handelt sich dabei um ein synthetisches Vasopressin-Analogon, welches zu einer Vasokonstriktion systemisch sowie in den Mesenterialgefäßen führt und somit auch zu einer Reduktion des Pfortaderflusses. Sollte es Kontraindikationen oder Hinweise auf Unverträglichkeit zur Terlipressin geben, kann alternativ Somatostatin eingesetzt werden<sup>67</sup>. In internationalen Empfehlungen werden die einzelnen vasokonstriktiven Substanzen als gleichwertig gesehen<sup>67</sup>. Die Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden und nach Bestätigung der Diagnose einer Varizenblutung für 3-5 Tage fortgeführt werden<sup>67, 89</sup>. Die optimale Dauer der vasokonstriktiven Therapie ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Es gibt Hinweise, dass möglicherweise auch kürzere Therapien, zum Beispiel über nur 24 Stunden ausreichend sein können<sup>90</sup>.

Auch bei Leberzirrhose können jedoch nicht variköse Blutungen vorkommen, sodass manchmal präendoskopisch klinisch schwer ist, die Blutungsarten zu unterscheiden. Aus diesem Grund ist es im Alltag häufig so, dass man Protonenpumpeninhibitoren auch bei Leberzirrhose verabreicht. Deren Rolle in der akuten Varizenblutungssituation sowie als Rezidivprophylaxe ist jedoch aktuell noch nicht ausreichend geklärt<sup>91</sup>. Sie scheinen nach vorhandener Studienlage bei einer akuten Varizenblutung wenig bis gar nicht wirksam zu sein<sup>92</sup>. Die pathophysiologischen Grundlagen der Protonenpumpeninhibitorentherapie bei einer akuten Varizenblutung beziehen sich auf die Reduktion des Säurereflux aus dem Magen. Ulcerationen im Bereich des Ösophagus bilden sich nach einer Ligaturbehandlung der Varizen aufgrund der lokalen Ischämie und des dort vorliegenden Säurereflux aus, was zu sekundären Blutungen führen kann<sup>93</sup>. Solche post-Ligaturulcerablutungen wurden bei 2-5% der Patienten nach einer

Ligaturbehandlung beobachtet<sup>94, 95</sup>. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass eine Protonenpumpeninhibitorentherapie länger als 1 Monat die Rezidivblutungsraten nach einer endoskopischen Therapie bei Leberzirrhosepatienten reduzieren kann, es gibt jedoch keine Assoziation mit der Reduktion der Mortalität im Rahmen einer Rezidivblutung<sup>93</sup>. Diesbezüglich gibt es aktuell noch keine Leitlinienempfehlung. Zu beachten ist jedoch, dass eine Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren bei Leberzirrhose eine hepatische Enzephalopathie verschlechtern kann<sup>96</sup>. Aus diesem Grund soll die Indikation im Einzelfall genau überprüft werden.

Nach der initialen Stabilisierung des Patienten sollte als weiterer diagnostischer und therapeutischer Schritt eine Endoskopie erfolgen, in klinisch signifikanten Blutungen am besten innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Aufnahme des Patienten<sup>66</sup>. Bei hämodynamisch instabilen Patienten und vermuteter Varizenblutung hingegen sollte frühestmöglich eine Notfall-Endoskopie erfolgen<sup>67</sup>. Um die Beurteilbarkeit zu verbessern, sollte 30-120 Minuten vor der Endoskopie einmalig 250 mg Erythromycin als Kurzinfusion gegeben werden<sup>67</sup>. Mögliche Kontraindikationen für die Erythromycingabe, wie zum Beispiel eine verlängerte QT-Zeit, sollten vor der Gabe kontrolliert und ausgeschlossen werden. Als endoskopisches Verfahren der Wahl bei einer Ösophagusvarizenblutung gilt die Varizenligatur<sup>51</sup>. Falls die Blutung mittels Varizenligatur nicht gestillt werden kann, kann als nächstes die Sklerotherapie versucht werden, bei Erfolglosigkeit dann ggf. andere Methoden wie zum Beispiel die Einlage eines vollbeschichteten, selbstexpandierenden Metallstents oder Einlage einer Sengstaken-Sonde. Ein Nachteil der Stents oder Sonden ist jedoch die Tatsache, dass es sich um zeitlich limitierte Verfahren handelt, Stents können bis zu 14 Tage im Patienten verbleiben, die Sonden hingegen nur bis zu 24 Stunden<sup>67</sup>. Durch die Kombination aus effektiver medikamentöser Therapie sowie frühzeitiger Endoskopie kann eine Reduktion der Mortalität erreicht werden<sup>97</sup>.

Jeder Patient mit Leberzirrhose und stattgehabter Varizenblutung muss für ein TIPS evaluiert werden. Nach Empfehlung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) sollte nach erfolgreicher primärer Blutstillung bei Patienten mit Risikofaktoren (Child-Pugh-Stadium B mit aktiver Blutung, Child-Pugh-Stadium C  $\leq$  13) die frühzeitige Anlage (innerhalb von 72 h) eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) erwogen werden<sup>67</sup>. Die Vorteile der Early TIPS- Strategie konnten bisher in mehreren Studien gezeigt werden, allerdings hat sich die Methode in Deutschland noch nicht flächendeckend durchgesetzt. Eine verzögerte Entscheidung über die Early TIPS Therapie in der Akutsituation korreliert mit einem schlechteren Outcome für den Patienten<sup>68</sup>. Ein Nachteil eines TIPS ist die Steigerung des Risikos für eine hepatische Enzephalopathie mit einer medianen kumulativen 1-Jahres-Indizienz zwischen 10 bis 50%, was auch zu einer Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten führt<sup>68</sup>. Präinterventionell müssen Komorbiditäten des Patienten, die mit einem höheren Komplikationsrisiko bei TIPS-Einlage einhergehen, berücksichtigt und abgeklärt werden. Dazu gehören: Alter > 70 Jahre, fortgeschrittene Leberinsuffizienz, rezidivierende manifeste hepatische Enzephalopathie, chronische Niereninsuffizienz, systemische Infektionen, pulmonale Hypertonie, Valvulopathie sowie Herzinsuffizienz (unter anderem diastolische Herzinsuffizienz)<sup>42</sup>. Ein weiteres Rescue-Verfahren stellt die Milzarterienembolisation dar, die bei wiederkehrender Varizenblutung und zeitgleich vorliegender Thrombozytopenie eingesetzt werden kann<sup>42</sup>.

Das Risiko für eine erneute Blutung innerhalb eines Jahres beträgt 60%, die Mortalität dabei 33%<sup>51</sup>. Aus diesem Grund wird eine Sekundärprophylaxe mit nicht-selektiven-

Beta-Blocker sowie Kontrollendoskopien mit Ligaturtherapien empfohlen, um dieses Risiko zu senken <sup>67</sup>. Bei Patienten, die trotz NSBB- und Ligaturtherapie eine Varizenblutung erleiden, ist die Anlage eines TIPS die Therapie der ersten Wahl zur Sekundärprophylaxe <sup>23</sup>. Es gibt bestimmte nachgewiesene Risikofaktoren, die für eine frühe Re-Blutung prädisponieren <sup>67</sup>. Diese werden in endoskopische und nicht-endoskopische Risikofaktoren unterteilt. Zu den endoskopischen Risikofaktoren gehören die Größe der Varizen, den Nachweis eines red colour Sign auf den Varizen oder das Vorliegen von Koagel auf den Varizen. Zu den nicht endoskopischen Risikofaktoren gehören: eine alkoholbedingte Leberzirrhose, das Alter (> 60 Jahre), eine schwere Initialblutung mit einem Hb-Abfall auf unter 8 g/dl, eine Thrombozytopenie, Enzephalopathie, das Vorliegen von Aszites, ein hoher hepatisch-venöser Druckgradient und Nierenversagen. Die Bestimmung von HVPG ist einer der besten Prädiktoren des Therapieerfolges und Langzeitüberlebens nach einer akuten Varizenblutung, Werte größer als 20 mmHg innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme sind nämlich mit einem höheren Risiko für Therapieversagen und Komplikationen assoziiert <sup>18</sup>. Da die Messung des HVPG jedoch invasiv ist und nicht flächendeckend verfügbar, bezieht man sich auf anderen Faktoren zum Vorhersagen der Prognose, wie zum Beispiel dem MELD-Score <sup>18</sup>. In einer Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit Werte unter 11 in einem MELD-Score- basierten Modell ein Mortalitätsrisiko von 5% zeigen, wohingegen Werte größer als 19 ein 20%-iges Mortalitätsrisiko zeigen <sup>17</sup>. Dieses Modell bietet die Möglichkeit einer Risikostratifizierung bei Patienten mit akuter Varizenblutung im Rahmen der Leberzirrhose <sup>17</sup>. Alle Patienten, die schon mal eine Varizenblutung hatten, sollten nicht-selektive Betablocker erhalten, es sei denn, es liegen Kontraindikationen vor oder die Therapie wird seitens des Patienten aufgrund von Nebenwirkungen nicht gut vertragen <sup>51</sup>. Die Therapie sollte lebenslang ohne Unterbrechung fortgeführt werden <sup>98</sup>.

Eine langfristige Protonenpumpeninhibitorentherapie hingegen bei Leberzirrhosepatienten sollte kritisch hinterfragt werden, da es darunter gehäuft zu spontan bakteriellen Peritonitiden kommen kann <sup>99</sup>. Eine prospektive Beobachtungsstudie hat sogar gezeigt, dass eine solche dauerhafte Gabe mit einer erhöhten Letalität bei Leberzirrhosepatienten assoziiert ist <sup>100</sup>. Die Rezidivblutungsrate nach einer akuten Varizenblutung wird durch eine hochdosierte Protonenpumpeninhibitoren-Therapie ebenfalls nicht beeinflusst <sup>67</sup>. Eine *H. pylori*- Infektion bei Leberzirrhosepatienten mit Ösophagusvarizenblutung scheint, nach Daten einer aktuellen Studie, mit einem geringeren Risiko für eine Rezidivblutung assoziiert zu sein <sup>101</sup>. Diese Studie suggeriert, dass eine *H. pylori*-Eradikationstherapie in dieser Patientengruppe nicht sinnvoll ist. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprophylaxe bei Ösophagusvarizen nach aktuellen Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).

**Tabelle 4** Prophylaxe bei Ösophagusvarizen

<b>Primärprophylaxe<sup>1</sup></b>	
<b>Nicht-selektive-Beta-Blocker (NSBB)</b>	Carvedilol - 12,5 – 25 mg/d - höhere drucksenkende Potenz  Propanolol - bis 320 mg/d
<b>Endoskopische Therapie</b>	Indikation: bei Versagen / Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen für NSBB bei blutungsgefährdeten Varizen  Methode der Wahl: Varizenligatur
<b>Sekundärprophylaxe</b>	
Kombination aus NSBB und endoskopischer Therapie	

<sup>1</sup> Bei Patienten mit kleinen Varizen (< 5mm) und Nachweis von endoskopischen Blutungsbereitschaftszeichen (red spots oder red wale signs) oder im Child-Pugh-Stadium C sowie bei Patienten mit großen Varizen (> 5 mm)

#### 1.4 Antibiotikaprophylaxe bei Ösophagusvarizen

Eine sofortige antibiotische Therapie wird ebenfalls vor der endoskopischen Versorgung empfohlen <sup>67</sup>, sie stellt einen wichtigen Bestandteil der Therapie von Varizenblutungen bei Leberzirrhose dar. Grund hierfür ist die Tatsache, dass bis zu 40% der Patienten mit Leberzirrhose und akuter Varizenblutung eine Infektion entwickeln <sup>51</sup>. Infektionen sind wichtige Auslöser von Komplikationen der Leberzirrhose, umgekehrt steigert auch eine Ösophagusvarizenblutung, eine wichtige Komplikation der Leberzirrhose, das Risiko für eine Infektion <sup>53</sup>. Das Child-Pugh-Stadium ist ein starker Prädiktor von bakteriellen Infektionen bei Leberzirrhosepatienten <sup>64, 102</sup>.

Im Rahmen der portalen Hypertension bei Leberzirrhose ist die Durchlässigkeit der Darmwand für Bakterien und deren Stoffwechselprodukte erhöht <sup>103</sup>. Das führt zu einer erhöhten Freisetzung an proinflammatorischen Zytokinen in die Blutbahn, was zum Fortschreiten der Fibrose beiträgt <sup>104</sup>. Ein erhöhter Serumanteil an Lipopolysaccharid-bindendem Protein und zirkulierender bakterieller DNA sind Marker der bakteriellen Translokation und sind beide mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites assoziiert <sup>57</sup>. Die bakterielle Translokation und Störung der intestinalen Barriere sind direkt mit dem Risiko einer Varizenblutung assoziiert <sup>105</sup>. Die Beeinflussung des Blutungsrisiko durch Infektionen erfolgt via einer komplexen Kaskade an pathophysiologischen Schritten, inclusive der Freisetzung von Endotoxinen und Endothelinaktivierung sowie der Beeinflussung der portalen Hypertension <sup>106-108</sup>. Außerdem sind bakterielle Infektionen bei Leberzirrhose-Patienten mit einer erhöhten endogenen heparinähnlichen Aktivität assoziiert, was zur Inhibierung der Thrombozytenaggregation führt und somit zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt <sup>109</sup>. Die wichtigsten

Auslösefaktoren einer bakteriellen Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose sind bakterielle Translokation, systemische Infektionen und Immundefizienz <sup>108</sup>.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei einer oberen gastrointestinalen Blutung durch eine prophylaktische Antibiotikagabe eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität und der Mortalität durch bakterielle Infektionen erreicht werden kann <sup>67</sup>. Die Antibiotikaprophylaxe führt zu einer geringeren Rate an bakteriellen Infektionen und an Rezidivblutungen <sup>110</sup>. Aufgrund dieser Studiendaten wird eine Antibiotikaprophylaxe bei Ösophagusvarizenblutungen empfohlen <sup>67, 111</sup>. Allerdings sind die Studien in Bezug auf die verabreichten antibiotischen Wirkstoffe und der Dauer der Prophylaxe sehr heterogen <sup>110</sup>. Die zwei meist empfohlenen Substanzen sind Ceftriaxon (2 gr pro 24 Stunden) und Ciprofloxacin (2 mal 500 mg pro 24 Stunden) <sup>67</sup>. Norfloxacin ist eine Alternativsubstanz, die durch ihre spezifische Wirkung gegenüber gram-negativen Darmbakterien, eine gute Alternative für eine orale Therapie bietet <sup>112</sup>. Letztere Studien legen nahe, dass Ceftriaxon zur Prävention von Infektionen bei fortgeschrittener Leberzirrhose eine bessere Wirksamkeit als Fluorchinolone zeigt <sup>113</sup>.

Bei der Auswahl des Antibiotikums spielen patientenspezifische (Vormedikation, Vorerkrankungen, Allergien) sowie ortsabhängige Faktoren (zum Beispiel lokale Resistenzen, Keimspektrum) eine wichtige Rolle. In Südeuropa sollte Ceftriaxon bevorzugt werden, da dort eine hohe Rate Chinolon-resistenter Darmkeime festgestellt werden konnte <sup>113</sup>. Nach Erhalt der mikrobiologischen Ergebnissen sollte eine Anpassung der antibiotischen Therapie nach Maßgaben der ``Tarragona Strategie`` erfolgen <sup>114</sup>. Eine prophylaktische Dauerantibiotikagabe sollte risikoadaptiert nur in hoch selektionierten Patienten mit Leberzirrhose und hohem Mortalitätsrisiko erfolgen, da es darunter zur Bildung von schweren Resistenzen kommen kann <sup>53</sup>. Außerdem sollte die Indikation einer prophylaktischen antibiotischen Therapie bei Leberzirrhose Patienten im Child-Pugh-Stadium A genauer überprüft werden, da laut aktueller Studienlage in dieser Patientengruppe kein signifikanter Effekt auf die Mortalität- und auf die bakteriellen Infektionsraten durch eine prophylaktische Antibiotikagabe erzielt wird <sup>115</sup>. Das Risiko für bakterielle Infektionen sowie Mortalitätsrisiko wird bei der Patientengruppe als niedrig eingestuft <sup>34</sup>.

In der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) wird eine Antibiotikaprophylaxe über 7 Tage empfohlen <sup>67</sup>. Die antibiotische Prophylaxe sollte schon bei Verdacht auf eine Varizenblutung begonnen werden und eine gute Wirksamkeit gegen gram-negative *Enterobacteriaceae* aufweisen. Die Empfehlung beruht auf der Tatsache, dass etwa die Hälfte der Infektionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Varizenblutung auftreten <sup>67</sup>. Die Therapie sollte initial intravenös injiziert werden und kann ggf. je nach klinischem Verlauf nach 2-3 Tagen oralisiert werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C sind Cephalosporine der 3.Generation zu bevorzugen <sup>67</sup>. Die empfohlenen Substanzen und die Therapiedauer sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5** Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe bei Ösophagusvarizenblutung <sup>67</sup>

Antibiotikum	Dosierung
<b>Ciprofloxazin</b>	400 mg i. v. alle 12 Stunden; alternativ 2x 500 mg p. o.
<b>Ceftriaxon</b>	2 g i. v. alle 24 Stunden
<b>Norfloxazin</b>	400 mg p. o. alle 12 Stunden

**Allgemeine Besonderheiten:**

- Oralisierung nach 2-3 Tagen möglich
- Bei Child-Pugh-Stadium C Ceftriaxon bevorzugen

Ca. 20–40 % der Patienten, die mit einer akuten Ösophagusvarizenblutung hospitalisiert werden, entwickeln innerhalb von 48 Stunden eine bakterielle Infektion <sup>116, 117</sup>. Ein CRP > 1,30 mg/dl bei Patienten im Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C ist als prognostischer Marker mit einer erhöhten Mortalität verbunden, solche Patienten haben nämlich ein 6-Wochen-Mortalitätsrisiko von 75% <sup>118</sup>. Die am meisten isolierten Organismen bei einer Varizenblutung sind aerobe, gramnegative Bacillen enteralen Ursprungs, wie zum Beispiel *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus* und *Pseudomonas spp.* <sup>119</sup>. Am häufigsten tritt eine spontan bakterielle Peritonitis auf, gefolgt von einer Bakteriämie, Harnwegsinfekten und Pneumonien <sup>21, 83</sup>. Häufigste Erreger einer spontan bakteriellen Peritonitis sind *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Streptococcus pneumoniae*, während bei Harnwegsinfektionen *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* häufiger sind und bei pulmonalen Infektionen *Streptococcus pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* im Vordergrund stehen. (siehe Tabelle 6)

**Tabelle 6** Keimspektrum bei den häufigsten Infektionen bei Varizenblutung bei Leberzirrhose

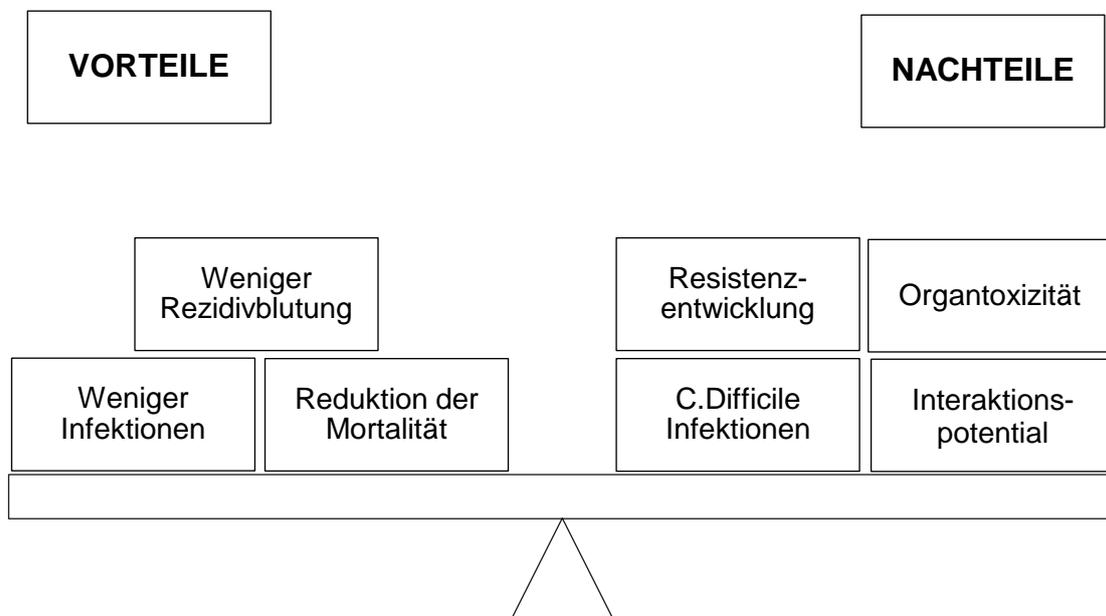
Infektionsart	Häufigste Erreger
Spontan bakterielle Peritonitis	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Harnwegsinfektionen	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Pulmonale Infektionen	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Martinez et al.<sup>120</sup> konnten letztens in deren Studie mit Teilnehmern aus 34 akademischen Zentren in Europa zeigen, dass trotz Antibiotikatherapie, es bei ein Fünftel der Leberzirrhosepatienten mit akuter Varizenblutung zu bakteriellen Infektionen kommt. Solche Infektionen treten meist im respiratorischen Trakt auf und sind mit folgenden Faktoren assoziiert: schwere Leberzirrhose, Vorhandensein schwerer hepatischer Enzephalopathie sowie Manipulation der Atemwege. Über 50% der Bakterien, die bei diesen Patienten festgestellt wurden, waren resistent gegenüber Cephalosporine der 3.Generation, die aktuell in der DGVS- Leitlinie als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden. Die Resistenzen gegen Chinolone lagen bei den Teilnehmern dieser Studie ebenfalls hoch mit 46%. In den Patienten mit respiratorischen Infektionen trotz antibiotischer Prophylaxe lagen die Resistenzzahlen gegenüber Cephalosporine der 3.Generation sogar bei 65%<sup>120</sup>.

Die übermäßige Anwendung von Antibiotika in der Humanmedizin steht in einem engen Zusammenhang mit der zunehmenden Resistenzentwicklung von bakteriellen Erregern<sup>121</sup>. In einer retrospektiven Studie von 2019 lag die Prävalenz von MDR (Multidrug Resistant)- Bakterien als Ursache für Infektionen bei Leberzirrhosepatienten weltweit bei 34%, mit maximaler Prävalenz in Asien<sup>122</sup>. Solche Infektionen sind mit einem übermäßigen Antibiotikagebrauch und einer vor kurzem stattgefundenen antibiotischen Therapie assoziiert<sup>123</sup>. Definitionsgemäß spricht man von einem MDR- Organismus bei vorliegender Resistenz gegenüber drei oder mehr Antibiotikagruppen. Durch MDR-Organismen ausgelöste Infektionen sind mit einem erhöhten Risiko für akutes Nierenversagen, septischer Schock und Tod assoziiert<sup>123</sup>. Neben MDR-Infektionen spielen *C. difficile*- Infektionen bei Leberzirrhosepatienten eine wichtige Rolle. Sie führen nämlich zu erhöhten Hospitalisierungsraten und erhöhter Mortalität<sup>123</sup>. Gründe für einen vermehrten Gebrauch von Antibiotika können vielfältig sein. Daten

aus kontrollierten Studien sind aber notwendig, um Empfehlungen für einen rationalen Antibiotikaeinsatz geben zu können <sup>124, 125</sup>.

Neben den potenziellen Infektionen mit *C. difficile* oder MDR-Organismen gibt es auch andere Faktoren, die beim Einsatz einer antibiotischen Therapie berücksichtigt werden müssen. Die Toxizität auf verschiedene Organsysteme, unter anderem die Hepatotoxizität ist oft ein limitierender Faktor. Fluorchinolone sind außerdem mit einem höheren Risiko für ein akutes Nierenversagen assoziiert, am ehesten durch eine allergischen interstitiellen Nephritis <sup>123</sup>. Andere unerwünschte Nebenwirkungen beinhalten die Effekte auf das hämatologische System (Anämie, Thrombozytopenie, Agranulozytose), auf das gastrointestinale und urogenitale System sowie auf andere Systeme (medikamenten-induzierte Lupus, periphere Neuropathie, Hautausschläge) <sup>123</sup>. Abbildung 4 zeigt eine Übersicht über Vorteile und Nachteile einer antibiotischen Therapie.



**Abbildung 4** Vorteile/ Nachteile einer Antibiotikaphylaxe bei Ösophagusvarizenblutungen bei Leberzirrhose

Vergleichende Studien zur Dauer der Antibiotikaphylaxe bei Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose wurden bis auf eine kleine Studie nicht durchgeführt <sup>126</sup>. In der Studie von Jun et al. wurde ein Cephalosporin der 3.Generation für 7 Tage angewendet und damit eine Reduktion der Rate an bakteriellen Infektionen und Rezidivblutungen erreicht <sup>127</sup>. Im Gegensatz dazu konnten Hong et al. zeigen, dass die Gabe von Ciprofloxacin über 3 Tage ebenfalls zu einer Reduktion von bakteriellen Infektionen führte <sup>128</sup>. Durch randomisierte, klinische Studien zum Thema der Dauer einer Antibiotikaphylaxe bei Ösophagusvarizenblutungen könnten evidenzbasierte Empfehlungen über die Dauer einer Prophylaxe ausgesprochen werden.

## 1.5 Ziele unserer Studie

Durch eine Umfrage unter den gastroenterologischen Abteilungen in Deutschland ist es unser Ziel, einen Überblick über den aktuellen Behandlungsstandard zu bekommen. Unsere Hypothese ist, dass es eine große Variation in den Behandlungsstandards geben wird, die sich von der Leitlinienempfehlung unterscheiden. Dadurch möchten wir durch unsere Studie sensibilisieren, dass die Datenlage für eine einheitliche Empfehlung fehlt und weitere Untersuchungen in der Zukunft notwendig sein werden, diese Datenlücke zu schliessen, damit Antibiotika auch in dieser wichtigen Indikation rational eingesetzt werden.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studienbeschreibung und -ablauf

Der Ethikantrag wurde am 13. Februar 2017 eingereicht und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim als unbedenklich eingestuft. Die Anmeldung zum Start der Promotion fand im April 2017 statt.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie mit retrospektiver Datensammlung. Diese erfolgte von Juli 2017 bis April 2018, sodass Daten ab 11.07.2017 bis einschließlich 13.04.2018 in die Analyse aufgenommen werden konnten. Die Datensammlung erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens.

Mitte April 2018 begann die Auswertung in Hinblick auf die eingangsformulierten Hypothesen.

Als primäre Zielgrößen stellten wir folgende Parameter fest: die Indikation einer Antibiotikaphylaxe, Abhängigkeit vom Child-Pugh-Stadium, Prophylaxe bei einer elektiven Varizenligatur ohne Blutung, die Prophylaxe Dauer, das gewählte Antibiotikum sowie das Vorhandensein einer hausinternen SOP.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Februar 2020 in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht <sup>129</sup>.

### 2.2 Zielgruppenbefragung

Die Datenerhebung erfolgte über einen standardisierten Fragebogen bestehend aus 5 Fragen (Abb. 5). Die Teilnahme war im Zeitraum vom 11.07.2017 bis einschließlich 13.04.2018 möglich. Der Fragebogen konnte von jedem internetfähigen Endgerät aufgerufen und ausgefüllt werden. Das ausgefüllte Formular konnte per Fax oder Post zurückgeschickt werden. Es wurden alle Antwortbögen ausgewertet, auch wenn nicht alle Fragen beantwortet wurden. Die Teilnehmer hatten auch die Möglichkeit, das krankenhaus-eigene standardisierte Vorgehen (SOP) einzureichen.



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim



UMM Universitätsmedizin Mannheim, 68135 Mannheim

II. Medizinische Universitätsklinik  
Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Ebert

Priv.-Doz. Dr. med. Roger Vogelmann  
Telefon: +49 621 383-2901  
Telefax: +49 621 383-3805  
[roger.vogelmann@umm.de](mailto:roger.vogelmann@umm.de)  
[www.gastric.de](http://www.gastric.de)

**FRAGEBOGEN ÜBER ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE BEI ÖSOPHAGUSVARIZEN**

Sehr geehrte/r Frau/Herr.....,  
im Rahmen meiner medizinischen Doktorarbeit bei Herrn PD Dr. Roger Vogelmann, Universitätsmedizin Mannheim, untersuchen wir deutschlandweit die Antibiotikaprophylaxe bei Ösophagusvarizenblutungen bei Leberzirrhose. Wir wollen zunächst erfassen, wie die Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wird. Ich wäre Ihnen sehr verbunden, wenn Sie mich unterstützen würden, indem Sie den nachfolgenden Fragebogen ausfüllen und an die E-mail-Adresse [zhelegu@stud.uni-heidelberg.de](mailto:zhelegu@stud.uni-heidelberg.de) zurückschicken würden. Die von Ihnen gesendete Daten werden von uns anonymisiert und ausschliesslich für diese Doktorarbeit verwendet.

- Indikation:
  - Bei Aszites  auch bei Leberzirrhose ohne Aszites
- Stadiumabhängig?  ja  nein  
 O Falls ja, bei welche? \_\_\_\_\_
- Auch bei elektivem Banding ohne Blutung?  
 ja  nein
- Welches Antibiotikum? \_\_\_\_\_
- Dauer der Antibiotikagabe?
  - 1 Tag  3 Tage  7 Tage
  - anderes \_\_\_\_\_
- Gibt es hausinterne SOP?  
 ja  nein

Mit freundlichen Grüssen,

Irda Zhelegu

PD Dr. Roger Vogelmann

**Klinikum Mannheim GmbH**  
Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
Registergericht: Amtsgericht Mannheim, HRB Mannheim 7331  
Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz  
Geschäftsführer: Dr. Jörg Blattmann, Prof. Dr. med. Frederik Wenz

**Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg**  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerdit

**E B G** Zertifiziertes Zentrum des European Board of Gastroenterology

**Spezialambulanz**  
Gastroenterologie / Hepatologie / LTx / Endoskopie / CED / Infektionen / GI Onkologie  
Telefon: 0621 – 383 3358  
Telefax: 0621 – 383 1931

**Privatambulanz**  
Telefon: 0621 – 383 3284

**Studienambulanz**  
Telefon: 0621 – 383 3294

**Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie**  
Telefon: 0621 – 383 3799

**Gastrointestinales Funktionslabor**  
Telefon: 0621 – 383 3877

**Interventionelle und diagnostische Sonographie**  
Telefon: 0621 – 383 2380

**Station 14-4**  
Telefon: 0621 – 383 2075

**Station 1-31**  
Telefon: 0621 – 383 2318

**Station 11-2**  
Telefon: 0621 – 383 2338

**Forschungslabor**  
Telefon: 0621 – 383 3907

**Klinische Hepatologie**  
Ltg.: Prof. Dr. med. M. Ebert  
Telefon: 0621 – 383 3284

**Molekulare Hepatologie**  
Ltg.: Prof. Dr. rer. nat. S. Dooley  
Telefon: 0621 – 383 4983

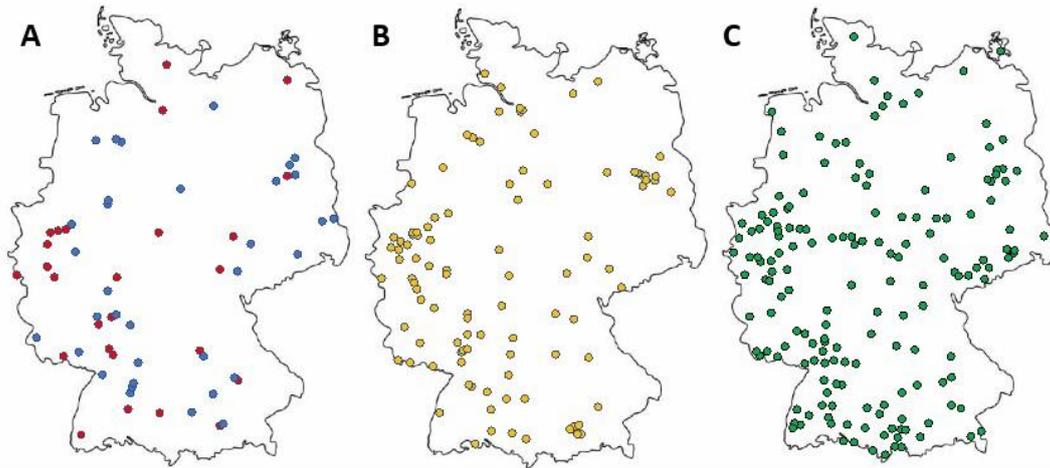
**Ärzte-Hotline**  
Telefon: 0160 – 96980716

**Patientenmanagement**  
Telefon: 0621 – 383 2820

Abbildung 5 Der standardisierte Fragebogen

### 2.3 Stichprobenbeschreibung

Als Zielgruppe wurden alle gastroenterologischen Abteilungen in Deutschland definiert, die Ösophagusvarizen behandeln, unabhängig von deren Bettenanzahl oder der geographischen Lage. Abbildung 6 gibt eine Übersicht über die geographische Verteilung der Teilnehmer.



**Abbildung 6** Geographische Verteilung der Teilnehmer

A) Universitätsklinik (rot), Bettenanzahl > 800 (blau); B) Bettenanzahl 400 – 800 (gelb);  
C) Bettenanzahl < 400 (grün).

Um die Teilnehmer zu identifizieren, wurden die Informationen auf den Webseiten „die Weisse Liste“<sup>130</sup> und „das Chirurgieportal“<sup>131</sup> genutzt. In der Weissen Liste wurde mit dem Stichwort „Ösophagusvarizen behandelnde Krankenhäuser“ und auf dem Chirurgieportal mit „Krankenhäuser mit Schwerpunkt Gastroenterologie“ gesucht. Die E-Mail-Adressen der Ansprechpartner wurden von den öffentlichen Webseiten der entsprechenden gastroenterologischen Kliniken manuell zusammengetragen. Die Einladungen zur Teilnahme an der Studie und der Fragebogen wurden per E-Mail oder postalisch versandt. Um die Teilnehmerrate zu erhöhen, erfolgte zudem eine direkte telefonische und postalische Anwerbung der Kliniken. Ein Teil der Fragebögen (32/326) wurde durch die direkte Ansprache der Teilnehmer des 20. DGVS-Seminar Onkologische Gastroenterologie vom 09.11. – 11.11.2017 und 4. DGVS-Seminar Gastroenterologische Infektiologie vom 19.10. – 21.10.2017 in Mannheim erhoben. Die Teilnehmer wurden je nach Bettenanzahl in 4 Gruppen aufgeteilt: Universitätskliniken, Kliniken mit mehr als 800 Betten, Kliniken mit 400-800 Betten sowie Kliniken mit weniger als 400 Betten.

## 2.4 Datenerhebung

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die Daten der Fragebögen mit Microsoft® Excel für Windows 10, Version 1810 (Microsoft®, USA) erhoben und zusammengeführt. Zusätzlich wurden die Daten mit dem Statistikprogramm SAS ausgewertet. Die Analyse erfolgte unter Verwendung des Chi<sup>2</sup>-Tests sowie des exakten Tests nach Fisher. P-Werte unter 0,05 galten als signifikant. Es wurde untersucht, ob die angegebenen Antworten signifikant zwischen den verschiedenen Teilnehmergruppen sich unterscheiden. Viele Kliniken haben bei der Frage nach dem Antibiotikum mehrere Antworten gegeben, die mehreren Antibiotikagruppen zugeordnet werden konnten. Aus diesem Grund ergaben sich aus 321 Teilnehmer, die eine Antibiotikaprophylaxe durchführen, 373 Antwortmöglichkeiten. Die angegebenen Antwortmöglichkeiten bei der Frage nach der Dauer der Prophylaxe sowie dem ausgewählten Antibiotikum wurden nach der Datensammlung erneut gruppiert, da die Teilnehmer sich nicht an die von uns angegebenen Antwortmöglichkeiten eingehalten haben.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Teilnehmereckdaten

An der deutschlandweiten Befragung wurden 779 Abteilungen für Gastroenterologie kontaktiert und es haben 326 teilgenommen. (Abbildung 7) Es lag somit eine Rücklaufquote von 41,8% vor. Es haben 91,1% ( $n=297/326$ ) der Befragten den Fragebogen vollständig ausgefüllt. Kein Fragebogen musste für die Auswertung ausgeschlossen werden.



**Abbildung 7** Studienteilnahme

Der Großteil der Teilnehmer kam aus nicht-universitären Krankenhäusern (92%;  $n=300/326$ ). Dabei hatten 51,2% eine Größe unter 400 Betten ( $n=167/326$ ), 30,4% 400-800 Betten ( $n=99/326$ ) und 10,4% über 800 Betten ( $n=34/326$ ). Unikliniken waren in unserer Studie mit 8% der Teilnehmer vertreten. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Absolut- und Relativanteile der Kategorien unserer Studienteilnehmer.

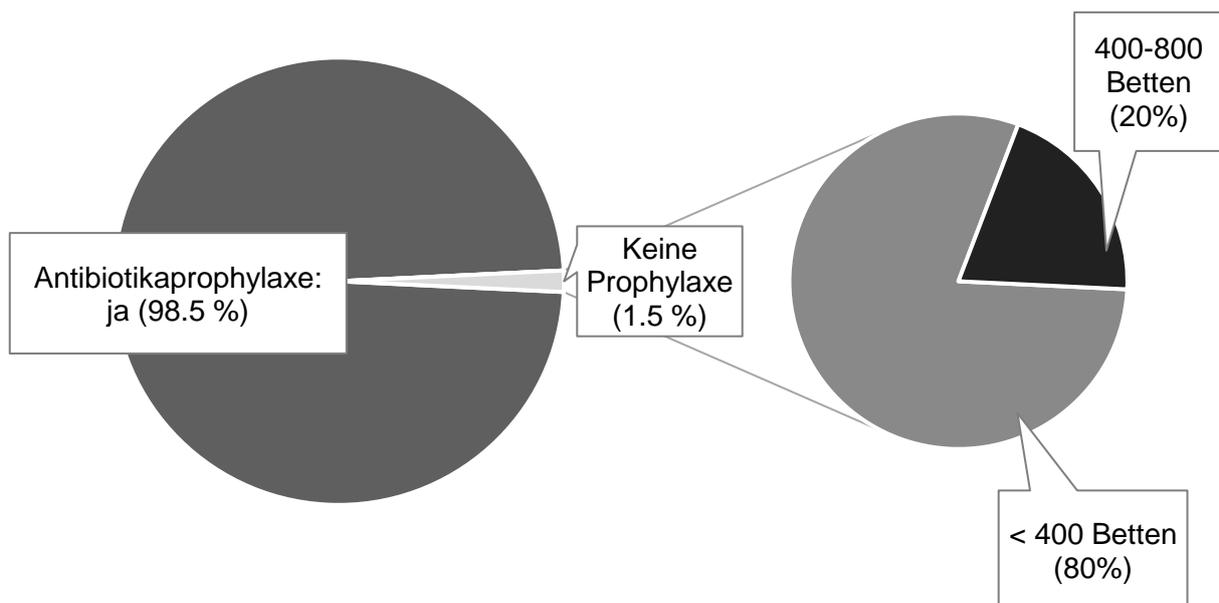
**Tabelle 7** Studienteilnehmer (Absolut- und Relativanteil)

	n	Relativanteil
<b>Gesamt</b>	<b>326</b>	<b>100% (326/326)</b>
<b>Universitätskliniken</b> > 800 Betten	26	8% (26/326)
<b>Nicht-universitäre Krankenhäuser</b>	300	92% (300/326)
< 400 Betten	167	51,2% (167/326)
400-800 Betten	99	30,4% (99/326)
> 800 Betten	34	10,4% (34/326)

### 3.2 Entscheidungskriterien für die prophylaktische Antibiotikagabe

#### 3.2.1 Indikationsstellung

Es wurde gefragt, ob im Falle einer Ösophagusvarizenblutung eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgt. 98,5% der befragten Kliniken führen eine prophylaktische Antibiotikagabe bei Ösophagusvarizenblutungen bei Leberzirrhose durch (n=321/326). Von den 5 Kliniken, die keine prophylaktische Therapie durchführen, gehören 80% davon zu der Kategorie der Teilnehmer mit weniger als 400 Betten (n= 4/5). Abbildung 8 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Kliniken, die keine antibiotische prophylaktische Therapie bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung bevorzugen.

**Abbildung 8** Prophylaktische Antibiotikagabe bei unseren Teilnehmern

### 3.2.2 Child-Pugh-Stadium

Die Teilnehmer sollten zunächst angeben, ob sie die Entscheidung zur Antibiotikagabe von dem Child-Pugh-Stadium der Leberzirrhose abhängig machen, da eine Studie von Tandon et al. nahelegt, dass die Prophylaxe im Child-Pugh-Stadium A keinen Vorteil hat <sup>102</sup>. Diese Frage wurde von 322 der teilnehmenden Kliniken beantwortet. Nur ein kleiner Teil der Befragten gab an, die Antibiotikaprophylaxe von dem Child-Pugh-Stadium abhängig zu machen (7,06 %; n=23/322). Von den 23 betroffenen Kliniken hat die Hälfte (n=12) keine Angaben über das Stadium gemacht, 5 davon geben Antibiotika erst in Child-Pugh-Stadium C und 6 Teilnehmer in Child-Pugh-Stadium B/C. (5 der eingeschlossenen Kliniken geben Antibiotika erst ab Child-Pugh-Stadium C, während 6 teilnehmende Kliniken ab Child-Pugh-Stadium B/C Antibiotika verschreiben) 299 Kliniken gaben an, dass sie das Child-Pugh-Stadium bei der Entscheidung über eine Antibiotikaprophylaxe nicht berücksichtigen; ca. die Hälfte davon haben weniger als 400 Betten (n=150/299). Andererseits haben allerdings in unserer Studie auch die Mehrzahl der teilnehmenden Universitätskliniken sowie der großen Kliniken mit mehr als 800 Betten angegeben, dass sie Ihre Wahl zur Antibiotikaprophylaxe unabhängig vom Child-Pugh-Stadium treffen. Nur ca. 15% der teilnehmenden Unikliniken, gaben an, das Child-Pugh-Stadium bei der Prophylaxeauswahl zu berücksichtigen (n=4/26). Zusammenfassend korrelierte die Wahl der Prophylaxe in Abhängigkeit von dem Child-Pugh-Stadium nicht mit der Größe eines Krankenhauses ( $p = 0,21$ ). Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die statistischen Auswertungen der gesammelten Daten bei der Frage nach der Abhängigkeit der prophylaktischen Antibiotikagabe vom Child-Pugh-Stadium.

**Tabelle 8** Abhängigkeit vom Child- Pugh- Stadium (Absolut- und Relativanteil)

	n	Ja	Nein
<b>Gesamt</b>	<b>322</b>	<b>7,1 % (23/322)</b>	<b>92,9 % (299/322)</b>
<b>Universitätskliniken &gt; 800 Betten</b>	26	15,4 % (4/26)	84,6 % (22/26)
<b>Nicht-universitäre Krankenhäuser</b>	296	6,4 % (19/296)	93,6 % (277/296)
< 400 Betten	163	8 % (13/163)	92 % (150/163)
400-800 Betten	99	4 % (4/99)	96 % (95/99)
> 800 Betten	34	5,9 % (2/34)	94,1 % (32/34)

### 3.2.3 Vorhandensein von Aszites

Da das aktuelle Child-Pugh-Stadium in einer akuten Blutungssituation nicht immer sicher bestimmt werden kann, haben wir die Teilnehmer gefragt, ob sie die prophylaktische Antibiotikagabe von dem Vorhandensein von Aszites als Zeichen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose abhängig machen. Diese Frage wurde von 323 Teilnehmer beantwortet. 87,3% (n=282/323) der Kliniken gaben an, dass sie eine Antibiotikaprophylaxe auch ohne Vorliegen eines Aszites geben. Auch hier war das Ergebnis

unabhängig von der Größe des Krankenhauses ( $p = 0,21$ ). Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die statistischen Auswertungen der angegebenen Daten bei der Frage nach der Abhängigkeit der Antibiotikaprophylaxe vom Vorhandensein von Aszites.

**Tabelle 9** Abhängigkeit von Aszites (Absolut- und Relativanteil)

	n	Keine Prophylaxe unabhängig von Aszites	Unentschlossen	Nur bei Aszites	Auch ohne Aszites
<b>Gesamt</b>	<b>323</b>	<b>1,5 % (5/323)</b>	<b>1 % (3/323)</b>	<b>10,2 % (33/323)</b>	<b>87,3 % (282/323)</b>
<b>Universitätskliniken &gt; 800 Betten</b>	26	0 % (0/26)	0 % (0/26)	11,5 % (3/26)	88,5 % (23/26)
<b>Nicht-universitäre Krankenhäuser</b>	297	1,7 % (5/297)	1 % (3/297)	10,1 % (30/297)	87,2 % (259/297)
< 400 Betten	165	2,4 % (4/165)	1,8 % (3/165)	12,1 % (20/165)	83,6 % (138/165)
400-800 Betten	98	1 % (1/98)	0 % (0/98)	8,2 % (8/98)	90,8 % (89/98)
> 800 Betten	34	0 % (0/34)	0 % (0/34)	5,9 % (2/34)	94,1 % (32/34)

### 3.2.4 Elektives Banding von Ösophagusvarizen

Da bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine geschwächte Immunabwehr mit hohem Risiko für bakterielle Infektionen vorliegt, haben wir uns die Frage gestellt, ob es sinnvoll ist, schon beim Nachweis von Ösophagusvarizen mit Notwendigkeit eines elektiven Bandings eine prophylaktische Antibiotikagabe durchzuführen. Von den 326 Teilnehmern haben 6 die Frage nicht beantwortet. Interessanterweise haben 19,4 % (n=62/320) der Teilnehmer angegeben, dass sie bei einem elektivem Banding von Ösophagusvarizen auch ohne Blutung eine Antibiotikaprophylaxe geben. Über die Hälfte der Prophylaxe gebenden Kliniken gehörte zu der Gruppe der Kliniken mit weniger als 400 Betten (n= 36/62). Nur ca. ein Fünftel der teilnehmenden Universitätskliniken gab an, auch vor einem elektiven Banding eine Antibiotikaprophylaxe durchzuführen (n= 4/22). Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die statistischen Auswertungen der angegebenen Daten bei der Frage nach Antibiotikaprophylaxe bei elektivem Banding von Ösophagusvarizen.

**Tabelle 10** Antibiotikaprophylaxe vor elektivem Banding von Varizen (Absolut- und Relativanteil)

	n	Ja	Nein
<b>Gesamt</b>	<b>320</b>	<b>19,4 % (62/320)</b>	<b>80,6 % (258/320)</b>
<b>Universitätskliniken</b> > 800 Betten	26	15,4 % (4/26)	84,6 % (22/26)
<b>Nicht-universitäre</b> <b>Krankenhäuser</b>	294	19,7 % (58/294)	80,3 % (236/294)
< 400 Betten	162	22,2 % (36/162)	77,8 % (126/162)
400-800 Betten	98	17,3 % (17/98)	82,7 % (81/98)
> 800 Betten	34	14,7 % (5/34)	85,3 % (29/34)

### 3.3 Wahl des Antibiotikums

In der aktuellen Leitlinie der DGVS werden Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Norfloxacin als Antibiotika zur Prophylaxe empfohlen, wobei die Wahl von der lokalen Resistenzsituation abhängig gemacht werden soll<sup>67</sup>. In unserer Erhebung bevorzugten die meisten Gastroenterologen Cephalosporine der 3.Generation als Prophylaxe (66,5%, n=248/373), gefolgt von Fluorchinolonen (19,9%; n=74/373) und Aminopenicillin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor (5,6%; n=21/373). Cephalosporine der 3.Generation und Fluorchinolone waren in den einzelnen Subgruppen auch die am meisten bevorzugten Antibiotika. Kombinationstherapien werden in 3,2 % (n=12/373) der Fälle eingesetzt. Dazu gehören die Gabe von Cephalosporinen der 3. Generation, Rifaximin oder Fluorchinolone jeweils mit Metronidazol. Keine Universitätsklinik gab an, Kombinationstherapien als Prophylaxe einzusetzen. Die Gruppe der Acylaminopenicilline war in der Gruppe der Universitätskliniken ebenfalls nicht vertreten. Wenige Abteilungen (2,7%; 10/373) verwenden Cephalosporine der 1. oder 2. Generation oder Rifaximin, oder geben je nach klinischem Zustand oder der Schwere von Begleiterkrankungen des Patienten

ein Antibiotikum mit einem breiten Wirkspektrum („Sonstige“ in Tabelle 11). Die Kategorie ``Sonstige`` wurde am meisten von den Kliniken mit weniger als 400 Betten gewählt. In der Subgruppenanalyse zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bei der Wahl des Wirkstoffs in Abhängigkeit von dem Bettenanzahl des Krankenhauses. Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die statistischen Auswertungen der angegebenen Daten bei der Frage nach dem ausgewählten Antibiotikum.

**Tabelle 11** Wahl des Antibiotikums (Absolut- und Relativanteil)

	n	Cephalosporine der 3.Generation	Fluorchinolone	Amino- penicillin /β-lactamase Inhibitor	Acylamino- penicillin/ β-lactamase Inhibitor	Kombinations- therapien	Sonstige
<b>Gesamt</b>	<b>373</b>	<b>66,5 % (248/373)</b>	<b>19,9 % (74/373)</b>	<b>5,6 % (21/373)</b>	<b>2,1 % (8/373)</b>	<b>3,2 % (12/373)</b>	<b>2,7 % (10/373)</b>
<b>Universitäts- Kliniken &gt; 800 Betten</b>	30	76,7% (23/30)	16,7% (5/30)	3,3 % (1/30)	0% (0/30)	0% (0/30)	3,3% (1/30)
<b>Nicht-universitäre Krankenhäuser</b>	343	65,6% (225/343)	20,1% (69/343)	5,9% (20/343)	2,3% (8/343)	3,5% (12/343)	2,6% (9/343)
< 400 Betten	184	67,4% (124/184)	19% (35/184)	5,4% (10/184)	2,2% (4/184)	3,3% (6/184)	2,7% (5/184)
400-800 Betten	120	62,5% (75/120)	20,8% (25/120)	6,7% (8/120)	3,3% (4/120)	4,2% (5/120)	2,5% (3/120)
> 800 Betten	39	66,6% (26/39)	23,1% (9/39)	5,1% (2/39)	0% (0/39)	2,6% (1/39)	2,6% (1/39)

### 3.4 Wahl der Therapiedauer

Im klinischen Alltag hat sich erwiesen, dass unnötig lange Antibiotikatherapien unvermeidlich zur Entwicklung von Resistenzen führen. Aus diesem Grund haben wir uns die Frage gestellt, über welchen Zeitraum eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen soll. Diese Frage wurde von insgesamt 322 Teilnehmer beantwortet. Die meisten Kliniken haben angegeben, dass sie eine 3-tägige Prophylaxe durchführen (32,3%, n=104/322). Ähnlich häufig wird eine Prophylaxe zwischen 3 und 7 Tagen bevorzugt ( $5 \pm 2$  Tage, 29,2%; n= 94/322). Eine 1-tägige Prophylaxe wird immerhin von knapp jeder zehnten Klinik durchgeführt (9,3 %; n=30/322). Nur in knapp einem Viertel der Fälle (24,8%, n=80/322) wird eine Prophylaxe nach der in der deutschen Leitlinie empfohlenen Dauer von 7 Tagen verordnet. Über die Hälfte der teilnehmenden Universitätskliniken bevorzugen eine Prophylaxe mit einer Dauer von 3 bis 7 Tagen, während bei kleineren Kliniken die Entscheidung inhomogener ausfällt.

Bei Kliniken mit weniger als 400 Betten wird am häufigsten eine Therapie über eine Zeitspanne von 3 Tagen bevorzugt, gefolgt von einer Therapiedauer von 7 Tagen. Ca. 2.5 % der Kliniken legten die Dauer der antibiotischen Therapie abhängig vom klinischen Befund des Patienten fest (n= 8/322). Keine Universitätsklinik zog den klinischen Zustand des Patienten als Entscheidungskriterium für die Antibiotikaprofylaxe in Betracht. Bei den Kliniken mit einer Bettenanzahl zwischen 400 und 800 Betten war die Dauer von 3 Tagen sowie 7 Tagen gleich häufig. Was bei der Auswertung der Daten auffällt, dass die meisten Kliniken eine Prophylaxe zwischen 3 bis 7 Tagen gewählt haben (Tabelle 12).

**Tabelle 12** Dauer der Antibiotikaprophylaxe (Absolut- und Relativanteil)

	n	1 Tag	3 Tage	5± 2 Tage	7 Tage	Sonstige
<b>Gesamt</b>	<b>322</b>	<b>9,3 % (30/322)</b>	<b>32,3 % (104/322)</b>	<b>29,2 % (94/322)</b>	<b>24,8 % (80/322)</b>	<b>4,4 % (14/322)</b>
<b>Universitätskliniken</b> > 800 Betten	26	11,5 % (3/26)	11,5 % (3/26)	53,9 % (14/26)	23,1 % (6/26)	0 % (0/26)
<b>Nicht-universitäre Kran-</b> <b>kenhäuser</b>	296	9,1 % (27/296)	34,1 % (101/296)	27 % (80/296)	25 % (74/296)	4,7% (14/296)
< 400 Betten	163	9,2 % (15/163)	39,9 % (65/163)	21,5 % (35/163)	25,2 % (41/163)	4,3 % (7/163)
400-800 Betten	99	10,1 % (10/99)	26,3 % (26/99)	32,3 % (32/99)	26,3 % (26/99)	5,1 % (5/99)
> 800 Betten	34	5,9 % (2/34)	29,4 % (10/34)	38,2 % (13/34)	20,6 % (7/34)	5,9 % (2/34)

### 3.5 Informationsquellen für die Planung einer antibiotischen Therapie

Die nationalen und internationalen Leitlinien betonen, dass die Antibiotikaprofylaxe an die lokale Resistenzsituation angepasst werden soll<sup>67, 111</sup>. Dies wird in der Regel von den Kliniken durch sogenannte Standard Operating Procedures (SOP) umgesetzt, welche die Ärzte bei ihren Therapieentscheidungen unterstützen sollen. Die Teilnehmer konnten in der Befragung angeben, ob in ihrer Abteilung eine SOP über die Antibiotikaprofylaxe bei Ösophagusvarizenblutungen bei Leberzirrhosepatienten zur Verfügung gestellt wird. Hier zeigte sich, dass eine solche SOP nur in 45,1 % (n=147/326) der befragten Krankenhäuser vorhanden ist. Während bei Universitätskliniken und Krankenhäuser mit mehr als 800 Betten jeweils 65,4% und 58,82% der Teilnehmer eine SOP besitzen, scheint der Großteil der kleineren Kliniken keine SOP zu haben. Unter anderem bei Kliniken mit weniger als 400 Betten haben über 2/3 keine SOP. Je größer die Bettenanzahl, desto eher ist eine hausinterne SOP vorhanden (p = 0,01). Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die statistischen Auswertungen der angegebenen Daten bei der Frage nach Vorhandensein einer SOP.

**Tabelle 13** Einsatz von SOP (Absolut- und Relativanteil)

	n	SOP vorhanden	Keine SOP vorhanden
<b>Gesamt</b>	<b>326</b>	<b>45,1% (147/326)</b>	<b>54,9% (179/326)</b>
<b>Universitätskliniken</b> > 800 Betten	26	65,4% (17/26)*	34,6% (9/26)*
<b>Nicht-universitäre Krankenhäuser</b>	300	43,3% (130/300)	56,7% (170/300)
< 400 Betten	167	37,7% (63/167)*	62,3% (104/167)*
400-800 Betten	99	47,5% (47/99)*	52,5% (52/99)*
> 800 Betten	34	58,8% (20/34)*	41,2% (14/34)*

\*p=0,01

## 4 DISKUSSION

Eine perioperative Antibiotikaprofylaxe ist in der Chirurgie zur Prävention von Wundinfektionen sehr gut etabliert<sup>132</sup>. Dabei zeigen jedoch Antibiotikaprofylaxen, die länger als 1 Tag durchgeführt werden, keinen Vorteil<sup>133</sup>. Auch bei gastrointestinalen Blutungen bei Leberzirrhosepatienten ist eine Antibiotikaprofylaxe effektiv. Durch die Antibiotikaprofylaxe kann die Rate an bakteriellen Infektionen sowie die Rate an Rezidivblutungen und damit die Gesamtmortalität deutlich reduziert werden. Leberzirrhosepatienten haben aufgrund von Störungen im Immunsystem und der Darmbarriere eine erhöhte Rate an bakterielle Translokation und somit ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen<sup>134</sup>. Da bakterielle Infektionen die Gesamtmortalität bei Leberzirrhosepatienten deutlich verschlechtern, müssen diese konsequent antibiotisch behandelt werden. Bakterielle Infektionen treten nach einer akuten Ösophagusvarizenblutung häufiger, und in der Regel in den ersten 7 Tagen nach der Blutung, auf<sup>111</sup>. Selbst unter einer laufenden Antibiotikaprofylaxe kann es in 14% der Fälle zu einer bakteriellen Frühinfektion in den ersten Tagen kommen<sup>135</sup>. Bei den Teilnehmern unserer Studie wird die Antibiotikaprofylaxe bei Ösophagusvarizenblutungen auch in fast allen Fällen durchgeführt. Da aber jedoch bakterielle Infektionen bei Leberzirrhosepatienten im fortgeschrittenen Stadium häufiger auftreten, stellt sich die Frage, ob in einem frühen Stadium der Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium A) aufgrund der niedrigen bakteriellen Infektionsraten ohne Antibiotikaprofylaxe eine solche Maßnahme effektiv und sinnvoll ist<sup>102</sup>.

### 4.1 Child-Pugh-Stadium als prognostischer Faktor

Das Child-Pugh-Stadium ist der wichtigste Parameter, der das Überleben nach einer Varizenblutung bestimmt<sup>136, 137</sup>. Nur ein kleiner Teil der Befragten gab jedoch an, die Antibiotikaprofylaxe von dem Child-Pugh-Stadium abhängig zu machen (7,1 %; n = 23/322). Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalität nach einer Varizenblutung bei Leberzirrhosepatienten im Child-Pugh-Stadium C fast bei 30% liegt und bei Child-Pugh-Stadium A dagegen sehr gering ist<sup>138</sup>. In einer nicht-randomisierten Studie mit nur Patienten im Child-Pugh-Stadium A ergaben sich ähnliche Raten an Infektionen (1% vs. 2%) zwischen den Gruppen mit und ohne Antibiotikaprofylaxe<sup>102</sup>. Sollte sich in weiteren Studien zeigen, dass die Prophylaxe nur in den fortgeschrittenen Leberzirrhose-Stadien sinnvoll ist, dann könnte man bei einigen Patienten auf eine unnötige Antibiotikagabe in der Zukunft verzichten. Weitere prospektive Studien sind hierfür notwendig.

### 4.2 Dauer der Prophylaxe

Die empfohlene Dauer der Antibiotikaprofylaxe bei gastrointestinalen Blutungen bei Leberzirrhose ist deutlich länger als bei anderen Indikationen. Vergleichende Studien zur notwendigen Dauer der Antibiotikaprofylaxe gibt es nur wenige. In einer kleinen randomisierten, unizentrischen Studie konnte bei 71 Patienten kein Unterschied in den Rezidivblutungsraten zwischen einer 3-tägigen oder 7-tägigen Antibiotikaprofylaxe ermittelt werden<sup>126</sup>. Am häufigsten benutzt und empfohlen wird die 7-tägige Prophylaxe<sup>126</sup>. Studien, die bei einer Cochrane-Metaanalyse herangezogen wurden, waren in Bezug auf die Dauer der Prophylaxe sehr heterogen und reichen von 1 Tag bis 7 Tage. Dennoch werden sie aber in den Leitlinienempfehlungen als Evidenz angeführt<sup>110</sup>. Dabei wird in den deutschen Leitlinien eine Empfehlung von 7 Tagen und in den europäischen Leitlinien eine Empfehlung von bis zu 7 Tagen ausgesprochen<sup>67, 111</sup>. In unserer Studie wurde nur von einem Viertel der Teilnehmer eine leitliniengerechte

Prophylaxe mit einer Dauer von 7 Tagen durchgeführt. Der Großteil führt eine 3-tägige Prophylaxe durch und jeder Zehnte sogar nur eine 1-tägige. Es wäre beachtenswert retrospektiv zu untersuchen, ob sich deren Rate an bakteriellen Infektionen und Rezidivblutungen im Vergleich zu den Kliniken mit längerer Prophylaxedauer signifikant unterscheidet. Letztendlich werden aber prospektive, randomisierte, multizentrische Studien notwendig sein, um die Frage der Prophylaxedauer endgültig klären zu können. Die Teilnehmer unserer Studie mit einer kürzeren Dauer scheinen aber mit dem Ergebnis zufrieden zu sein.

#### 4.3 Auswahl des Antibiotikums

Die Wahl des Antibiotikums in den teilnehmenden Kliniken entsprach mit einem überwiegenden Anteil an Cephalosporinen der 3. Generation und Fluorchinolonen den Leitlinien-Empfehlungen mit Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Norfloxacin. Aufgrund der steigenden Zahlen der Fluorchinolon-resistenten gram-negativen Keimen wird die Wirksamkeit dieser Gruppe als Prophylaxe in Frage gestellt<sup>138</sup>. Die ständigen Veränderungen des Keimspektrums der bakteriellen Infektionen der Leberzirrhose führen zu einer Senkung der Wirksamkeit der aktuell empfohlenen Antibiotikaprophylaxeregimes<sup>123</sup>. In einer Studie wurde die Wirksamkeit einer venösen Cephalosporintherapie mit oraler Norfloxacin-Einnahme bei Leberzirrhosepatienten im Stadium Child B oder C als Prophylaxe bei Ösophagusvarizenblutung untersucht und es wurde gezeigt, dass unter Cephalosporine weniger Infektionen auftreten, höchstwahrscheinlich durch die hohen Raten an Fluorchinolon-resistenten Bakterien<sup>113</sup>. Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich aber keine Unterschiede bezüglich der Krankenhausmortalität<sup>113</sup>. Vorteile für Kombinationstherapien, vor allem zur zusätzlichen Abdeckung von Anaerobieren mit Metronidazol, gibt es in der aktuellen Datenlage nicht<sup>67, 111</sup>. Obwohl nur ein kleiner Teil der teilnehmenden Kliniken diese einsetzt, gäbe es hier eine einfache Möglichkeit zur Reduktion von Antibiotikatherapien. Alternativ zu Cephalosporinen der 3. Generation soll bei Patienten im Child-Pugh-Stadium A der Einsatz von Cefazolin in Betracht gezogen werden, da darunter ähnliche Rezidivraten bei den beiden Klassen auftreten, aber Cefazolin aus ökonomischer Sicht für das Gesundheitssystem vorteilhafter ist<sup>139</sup>. In den nationalen Empfehlungen wird darauf hingewiesen, dass die Wahl des Antibiotikums an die lokale Resistenzsituation angepasst werden soll. Leider ist eine solche lokale Vorgabe (SOP) nur bei weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer vorhanden. Auch hier könnte durch eine solche Vorgabe in vielen Kliniken die Antibiotikaprophylaxe vereinheitlicht und somit die Qualität verbessert werden. Bei der Auswahl des Antibiotikums wäre es außerdem wichtig, dass patienteneigene Risikofaktoren sowie Vorerkrankungen mitberücksichtigt werden.

#### 4.4 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist in Bezug auf die Krankenhausgröße und die geografische Verteilung der Teilnehmer für die Gesamtheit aller gastroenterologischen Abteilungen in Deutschland nicht repräsentativ, da nur 41,8% aller befragten Kliniken daran teilgenommen haben. Die Ergebnisse sind daher primär auf die befragte Gruppe zu beziehen, was bei der Interpretation der Daten entsprechend berücksichtigt werden sollte. Sie erscheinen dennoch dazu geeignet, erste Hinweise zu beschreiben, die es im Rahmen weiterer Untersuchungen zu verifizieren gilt. Die niedrige Rücklaufquote stellt die Frage auf, ob die Nicht-Teilnahme vieler Abteilungen durch eine geringe Auseinandersetzung mit der Thematik begründet sein könnte oder Vorgaben für ein standardisiertes Vorgehen nicht vorhanden sind. Wenn dies zutrifft, wären die Ergebnisse durch den Effekt der Selbstselektion eventuell dahingehend verzerrt, dass es weniger SOP in der Realität gibt als in der Studie dargestellt (Schweigeverzerrung). Außerdem ist

diese Studie rein deskriptiv und unterscheidet nicht zwischen verschiedenen Patientengruppen innerhalb eines Krankenhauses. Da keine Komplikationen erfasst werden, kann man keine Rückschlüsse auf die Effektivität der eingesetzten Methoden ziehen.

#### 4.5 Datenzusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die hier dargestellten Daten, dass die Vorgehensweisen bei der in der Leitlinie empfohlenen Antibiotikaphylaxe bei Ösophagusvarizenblutungen bei Leberzirrhose in Deutschland stark variieren. Die Prophylaxe wird von 98,5% der Teilnehmer angewandt, aber sie unterscheidet sich vor allem stark in der Therapiedauer, die von 1 bis 7 Tage gehen kann. Das Child-Pugh-Stadium als Entscheidungskriterium einer Antibiotikaphylaxe wird nur wenig verwendet, sicherlich weil hier die Datenlage noch nicht stark genug ist. Die Auswahl der Antibiotikawirkstoffe entspricht den Vorgaben in der aktuellen Leitlinie und es kommen überwiegend Cephalosporine der 3. Generation und Fluorchinolone zur Anwendung.

#### 4.6 Antibiotikaphylaxe- nicht immer vorteilhaft

Antibiotikaphylaxen bringen nicht nur Vorteile mit sich, sondern auch viele Nachteile. Allgemeine Strategien mit dem Umgang mit Antibiotika können helfen den Gebrauch von Antibiotika zu reduzieren. Die empirische Therapie sollte abhängig von der Schwere der vorliegenden Infektion, den patienteneigenen Risikofaktoren sowie den lokalen epidemiologischen Daten entschieden werden. Zu den patienteneigenen Risikofaktoren gehören unter anderem Vorerkrankungen, Allergien und Dauermedikation. Vor jedem Beginn mit einer antibiotischen Therapie ist die Asservierung von biologischen Proben unabdingbar. Bei Erhalt der mikrobiologischen Ergebnisse sollte die Therapie auf das geringstmöglich breite sensible Antibiotikum deeskaliert werden. Zugleich sollte auf das Interaktionspotential mit anderen Medikamenten geachtet werden. Ein anderer wichtiger Ansatzpunkt ist die Identifikation von Hochrisikopatienten, die von einer antibiotischen Therapie profitieren. Die Dauer der Therapie soll so kurz wie nötig angehalten werden. Bestenfalls sollten in jeder Klinik seitens der Klinikhygiene oder im Rahmen von Antibiotic Stewardship Programmen SOP`s für verschiedene Infektionsarten etabliert werden, um für eine einheitliche Versorgung aller Patienten zu sorgen. Zusätzlich zu der Antibiotikagabe sind zur Infektprävention auch andere hygienische Maßnahmen nicht zu vernachlässigen. Tabelle 14 bietet eine Übersicht über wichtige Strategien beim Einsatz von Antibiotika.

**Tabelle 14** Einsatz von Antibiotika

<b>Wichtige Strategien</b>
Risikostratifizierung (Identifikation von hoch-Risiko-Patienten)
Patientenangepasste empirische Therapie - je nach Schwere der Infektion - je nach patienteneigenen Risikofaktoren
Beachtung der lokalen epidemiologischen Daten
Frühe Deeskalation je nach mikrobiologischen Ergebnissen
Kurze Therapiedauer
Interne SOP`s beachten

Die klinische Effektivität der Antibiotikaprophylaxe bezüglich Senkung der Rezidivblutungsraten und/oder Mortalität ist fest etabliert. Nur bei der Art der Prophylaxe gibt es noch grosse Unsicherheiten, wie diese durchgeführt werden soll <sup>110</sup>. Die Gabe von Antibiotika bei Leberzirrhosepatienten hat nicht nur Vorteile, sondern auch nennenswerte Nebenwirkungen <sup>123</sup>. Dabei spielt die Entwicklung von Infektionen durch multiresistente Keime eine wichtige Rolle, denn diese können leicht lebensbedrohlich werden. In einer aktuellen Studie konnte zwar gezeigt werden, dass es unter einer Antibiotikaprophylaxe in den ersten 4 Wochen zur signifikanten Senkung von Rezidivblutungsraten kommt, der Effekt zeigte sich jedoch nicht mehr signifikant nach 3 Monaten oder länger <sup>140</sup>. Daten aus einer Metaanalyse zeigen, dass 13% der Patienten trotz einer Antibiotikaprophylaxe eine bakterielle Infektion in der frühen Phase nach der Varizenblutung entwickeln. Dieser Anteil wird in den letzten Jahren größer und führt zur Steigerung der Resistenzraten sowie Veränderung des mikrobiologischen Profils der Leberzirrhose-assoziierten Infektionen <sup>135</sup>. Aktuelle Daten legen nahe, dass sogar bis zu 20% der Patienten eine bakterielle Infektion mit teilweise auch resistenten Keimen gegenüber Cephalosporinen der 3.Generation und Fluorchinolonen entwickeln <sup>120</sup>.

Sowohl in den aktuellen Empfehlungen der DGVS als auch in den europäischen Leitlinien werden jedoch Cephalosporine der 3.Generation als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe bei Varizenblutung bei Leberzirrhose empfohlen. Diese Empfehlung bezieht sich auf das Keimspektrum bei Varizenblutungen bevor die Prophylaxe eingeführt wurde, in der es gehäuft zu spontanen bakteriellen Peritonitiden kam, bei denen gramnegative Keime vordergründig waren. Eine Antibiotikaprophylaxe mit Cephalosporinen der 3.Generation scheint zu wirken, da es nach den aktuellen Daten in einer geringen Fallanzahl (8%) zu einer SBP unter prophylaktischer Therapie kommt <sup>120</sup>. Das Keimspektrum der respiratorischen Infektionen scheint jedoch breiter zu sein und von der aktuell empfohlenen prophylaktischen antibiotischen Therapie nicht ausreichend gedeckt zu sein. Weitere Studien sind diesbezüglich notwendig, um die Auswahl des Antibiotikums zu optimieren.

Cephalosporine der 1.Generation, wie zum Beispiel Cefazolin, könnten eine gute Alternative zur antibiotischen Prophylaxe darstellen. Sie sind gegenüber einem breiten Spektrum an Bakterien wirksam, unter anderem *Escherichia coli* und *Klebsiella*

*pneumonie*, die bei Infektionen bei Leberzirrhosepatienten eine wichtige Rolle spielen<sup>141</sup>. Bis jetzt gibt es jedoch wenige Studien, die die Wirksamkeit und Komplikationsraten einer prophylaktischen Therapie mit Cefazolin untersucht haben. Eine Studie von 2013 suggerierte, dass Cefazolin als Prophylaxe bei Leberzirrhosepatienten im Child-Pugh-Stadium A eine gute Alternative zu Ceftriaxon darstellt, bei Patienten im Child-Pugh-Stadium B und C jedoch nicht empfehlenswert ist<sup>139</sup>.

Der Einsatz von Breitspektrum Antibiotika über eine längere Zeit bei Leberzirrhosepatienten kann zu nosokomialen Infektionen führen, vor allem durch *Clostridioides difficile*, die bei dieser Patientengruppe zu erhöhten Mortalitätsraten führen<sup>119</sup>. Deswegen sollten die Vor- und Nachteile einer Antibiotikaprophylaxe sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Hierzu können Studien zur notwendigen Dauer der Prophylaxe und zur Abhängigkeit vom Stadium der Leberzirrhose entscheidende Fortschritte bringen, um eine unnötige Antibiotikagabe zu verhindern.

Ein erster Schritt wäre das Vermeiden einer Antibiotikaprophylaxe bei dem elektiven Banding von Ösophagusvarizen, das von knapp 20% der Teilnehmer durchgeführt wird. Hierfür findet sich in der aktuellen Literatur keine Evidenz und es wird von den Leitlinien auch nicht empfohlen. Außerdem wäre es wichtig, die Kombinationstherapien zu reevaluieren und auf ein einziges Antibiotikum, an den regionalen Resistenzdaten angepasst, umzustellen. Ein wichtiger Ansatzpunkt wäre auch die Etablierung von SOP's in jeder Klinik, um den irrationalen Gebrauch von Antibiotika zu vermeiden und frühe Deeskalationsstrategien zu fördern.

Zusätzlich zu der antibiotischen Therapie werden auch andere Strategien diskutiert, um Infektionen bei Leberzirrhosepatienten zu verringern. Die Dünndarmtransitzeit ist bei Leberzirrhosepatienten verlängert, was zu einem stärkeren Bakterienwachstum führt. Im dekompensierten Stadium ist diese Zeit sogar zweimal so lang wie im kompensierten Stadium<sup>123</sup>. In experimentellen Modellen konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit dem prokinetischen Mittel Cisapride die Transitzeit im Dünndarm, das bakterielle Wachstum sowie die bakterielle Translokation bei Leberzirrhose reduziert<sup>123</sup>. Trotz der Reduktion des bakteriellen Wachstums konnte jedoch in klinischen Studien keine Reduktion der bakteriellen Infektionen bei Leberzirrhose unter prokinetischer Therapie gezeigt werden<sup>123</sup>.

Nichtselektive Betablocker führen auch zu weniger Infektionen, indem sie, wie nach aktueller Studienlage vermutet, die bakterielle Translokation reduzieren<sup>55</sup>. Gimenez et al konnten in ihrer Studie zeigen, dass Leberzirrhose Patienten, die eine Langzeittherapie mit nichtselektiven Betablocker Therapie erhalten, eine signifikant höhere phagozytische Aktivität der Monozyten und Granulozyten bei einer Exposition gegenüber bakterieller DNA haben<sup>142</sup>.

In der letzten Dekade unter anderem wurde die Rolle von Rifaximin zur Reduktion von bakteriellen Infektionen diskutiert. Es handelt sich dabei um ein orales nichtsystemisches Antibiotikum, das nur minimal im gastrointestinalen Trakt absorbiert wird und eine breite antibakterielle Wirksamkeit sowohl gegen gram-positive als auch gram-negative Keime aufweist. Bis jetzt wird es, den Empfehlungen mehrerer Studien nach, flächendeckend als prophylaktische Therapie nach hepatischer Enzephalopathie eingesetzt<sup>143</sup>. Durch die Modifikation des Darmmikrobioms sowie durch die Beeinflussung der Darm-Leber-Achse kann Rifaximin auch in andere pathophysiologische Kaskaden der Leberzirrhose eingreifen, unter anderem in das systemische inflammatorische Syndrom, in die portale Hypertension und in die Entwicklung von

bakteriellen Infektionen <sup>143</sup>. Die bisher publizierten Daten beziehen sich meistens auf die primäre oder sekundäre Prophylaxe einer SBP, denn Rifaximin ist mit einer niedrigeren Inzidenz einer SBP und anderer Zirrrosekomplikationen assoziiert <sup>144, 145</sup>.

In Ägypten und Saudi-Arabien wurden vereinzelt Studien durchgeführt, die den Effekt von Rifaximin versus Norfloxacin als prophylaktische Therapie bei primärer oder sekundärer SBP verglichen haben und Rifaximin unter anderem als Sekundärprophylaxe bevorzugen <sup>146, 147</sup>. Andere Infektionen wurden aber noch nicht ausführlich untersucht.

Rifaximin stellt zusammenfassend eine interessante antibiotische Strategie dar, die sowohl zur Vermeidung von Infektionen als auch zur Reduktion von Komplikationen von Leberzirrhose führen könnte, ohne dabei ein hohes Risiko für die Entwicklung von MDR-Bakterien mit sich zu bringen. Dieses Präparat hat ein breiteres Wirkspektrum als die aktuell empfohlenen Antibiotika und ist meistens gut verträglich. Aktuell gibt es jedoch immer noch keine starke Evidenz für den Einsatz von Rifaximin als prophylaktische Therapie bei Varizenblutungen bei Leberzirrhose. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um die klinischen Effekte von Rifaximin zur Vorbeugung von Infektionen und zur Meidung von Komplikationen bei Varizenblutungen bei Leberzirrhosepatienten zu untersuchen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei Leberzirrhose kommt es im Rahmen der portalen Hypertension zur Bildung von Ösophagusvarizen. Eine akute Varizenblutung ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Eine Antibiotikaprophylaxe bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung bei Leberzirrhose reduziert das Risiko für bakterielle Infektionen sowie die Frühmortalität signifikant. Ziel der Studie ist, den aktuellen Stand der Antibiotikaprophylaxe in gastroenterologischen Abteilungen in Deutschland zu erheben.

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden die Daten zur Indikation, Dauer und Wahl des Antibiotikums für die Prophylaxe bei Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose erhoben und ausgewertet.

Von 779 kontaktierten Gastroenterologien haben 326 an der Studie teilgenommen. 98,5% der befragten Kliniken führen eine prophylaktische Antibiotikagabe bei Ösophagusvarizenblutungen bei Leberzirrhose durch (n=321/326). Das Child-Pugh-Stadium der Leberzirrhose war nur in 7,1 % (n=23/322) der Fälle wichtig bei der Entscheidung zur Antibiotikagabe. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie wurde auch in 19,4 % (n=62/320) der Fälle vor einem elektivem Ösophagusvarizenbanding ohne Blutung gegeben. Cephalosporine der 3. Generation sind die am häufigsten verwendeten Antibiotika (66,5 %; n=248/373), gefolgt von Fluorchinolonen (19,9 %; n=74/373). Die Prophylaxe wird in 32,3% der Fälle (n=104/322) für 3 Tage durchgeführt, in 9,3 % (n=30/322) für 1 Tag und entsprechen nur in 24,8 % (n=80/322) den in den deutschen Leitlinien empfohlenen 7 Tage. Eine hausinterne SOP (standard of procedure) zur Antibiotikaprophylaxe ist nur in 45,1 % (n=147/326) vorhanden.

Unsere Studie zeigt, dass die angewandten Standards zur prophylaktischen Antibiotikatherapie bei Ösophagusvarizenblutungen in Deutschland stark variieren. Studien zur notwendigen Dauer der Prophylaxe und zur Abhängigkeit vom Stadium der Leberzirrhose könnten unnötige Antibiotikagabe verhindern. Das Vermeiden einer Antibiotikaprophylaxe bei einem elektivem Banding von Ösophagusvarizen, die nicht empfohlen und von knapp 20% der Teilnehmer durchgeführt wird, könnte schon jetzt den Antibiotikaverbrauch reduzieren.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Appenrodt, B, Trebicka, J, Sauerbruch, T: Complications of liver cirrhosis. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 136: 1601-1604, 2011.
2. Sauerbruch, T, Appenrodt, B, Schmitz, V, Spengler, U: Konservative und interventionelle Therapie der Komplikationen bei Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl Int*, 110: 126-132, 2013.
3. Anthony, PP, Ishak, KG, Nayak, NC, Poulsen, HE, Scheuer, PJ, Sobin, LH: The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of Clinical Pathology*, 31: 395-414, 1978.
4. Zipprich, A, Ripoll, C: Leberzirrhose. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 146: 684-697, 2021.
5. Mauro, E, Gadano, A: What's new in portal hypertension? *Liver international*, 40: 6 S., 2020.
6. Naghavi, M, Jonas, JB: Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 385: 55 S., 2015.
7. D'Amico, G, Garcia-Tsao, G, Pagliaro, L: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44: 217-231, 2006.
8. Sepanlou, SG, Safiri, S, Bisignano, C, Ikuta, KS, Merat, S, Saberifiroozi, M, Poustchi, H, Tsoi, D, Colombara, DV, Abdoli, A: The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*, 5: 245-266, 2020.
9. Blachier, M, Leleu, H, Peck-Radosavljevic, M, Valla, D-C, Roudot-Thoraval, F: The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of hepatology*, 58: 593-608, 2012.
10. Bettinger, D, Thimme, R: Praktisches Vorgehen bei Erstdiagnose einer Leberzirrhose. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 144: 1251-1258, 2019.
11. Wiegand, J, Berg, T: The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt international*, 110: 85-91, 2013.
12. Yeveerino-Gutiérrez, ML, González-González, MdR, González-Santiago, O: Mortality From Alcohol-Related Liver Cirrhosis in Mexico (2000–2017). *Frontiers in Public Health*, 8: 524356, 2020.
13. Mehal, W, To, U: New approaches for fibrosis regression in alcoholic cirrhosis. *Hepatology international*, 10: 773-778, 2016.
14. Gao, B, Bataller, R: Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. *Gastroenterology (New York, NY 1943)*, 141: 1572-1585, 2011.
15. Bläker, H, Theuer, D, Otto, H: Pathologie der Leberzirrhose und der portalen Hypertension. *Der Radiologe*, 41: 833-839, 2001.
16. Wittenburg, H, Tennert, U, Berg, T: Komplikationen der Leberzirrhose. *CME*, 8: 63-72, 2011.
17. Reverter, E, Tandon, P, Augustin, S, Turon, F, Casu, S, Bastiampillai, R, Keough, A, Llop, E, González, A, Seijo, S, Berzigotti, A, Ma, M, Genescà, J, Bosch, J, García-Pagán, JC, Abraldes, JG: A MELD-Based Model to Determine Risk of Mortality Among Patients With Acute Variceal Bleeding. *Gastroenterology (New York, NY 1943)*, 146: 412-419.e413, 2014.

18. Fernández, J, Aracil, C, Solà, E, Soriano, G, Cinta Cardona, M, Coll, S, Genescà, J, Hombrados, M, Morillas, R, Martín-Llahí, M, Pardo, A, Sánchez, J, Vargas, V, Xiol, X, Ginès, P: Evaluation and treatment of the critically ill cirrhotic patient. *Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico. Gastroenterología y hepatología*, 39: 607-626, 2016.
19. Al-Busafi, SA, McNabb-Baltar, J, Farag, A, Hilzenrat, N: Clinical manifestations of portal hypertension. *International journal of hepatology*, 2012: 203794-203710, 2012.
20. Gomaa, Al, Khan, SA, Toledano, MB, Waked, I, Taylor-Robinson, SD: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14: 4300, 2008.
21. Park, JY: Prevention and management of variceal hemorrhage. *International journal of hepatology*, 2013, 2013.
22. Bernardi, M, Moreau, R, Angeli, P, Schnabl, B, Arroyo, V: Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of hepatology*, 63: 1272-1284, 2015.
23. De Franchis, R, Bosch, J, Garcia-Tsao, G, Reiberger, T, Ripoll, C, Abraldes, JG, Albillos, A, Baiges, A, Bajaj, J, Bañares, R: Baveno VII—Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of hepatology*, 76: 959-974, 2022.
24. Berg, T: Diagnostik bei erhöhten Leberwerten. *Der Gastroenterologe*, 4: 557, 2009.
25. Snyder, N, Gajula, L, Xiao, S-Y, Grady, J, Luxon, B, Lau, DT, Soloway, R, Petersen, J: APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of clinical gastroenterology*, 40: 535-542, 2006.
26. Verma, V, Sarin, SK, Sharma, P, Kumar, A: Correlation of aspartate aminotransferase/platelet ratio index with hepatic venous pressure gradient in cirrhosis. *United European gastroenterology journal*, 2: 6 S., 2014.
27. Mattos, AZd, Alves de Mattos, A, Daros, LF, Musskopf, MI: Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) for the non-invasive prediction of esophageal varices. *Annals of hepatology*, 12: 810-814, 2013.
28. Körner, T, Kropf, J, Gressner, AM: Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value. *Journal of hepatology*, 25: 684-688, 1996.
29. Guéchet, J, Serfaty, L, Bonnard, A-M, Chazouillères, O, Poupon, RE, Poupon, R: Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. *Journal of hepatology*, 32: 447-452, 2000.
30. Carrión, JA, Fernández-Varo, G, Bruguera, M, García-Pagán, JC, García-Valdecasas, JC, Pérez-Del-Pulgar, S, Forns, X, Jiménez, W, Navasa, M: Serum fibrosis markers identify patients with mild and progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*, 138: 147-158. e141, 2010.
31. Mei, L, Ma, Y, Zhao, L, Chen, Q, Zhou, L, Yang, H, Liu, J, Li, J: Correlation between serum liver fibrosis markers and early gastroesophageal varices among patients with compensated liver cirrhosis: a cross-sectional analysis. *BMC gastroenterology*, 22: 515-515, 2022.
32. Pár, G, Trosits, A, Pakodi, F, Szabó, I, Czimmer, J, Illés, A, Gódi, S, Bajor, J, Sarlós, P, Kenyeres, P: Transient elastography as a predictor of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Orvosi hetilap*, 155: 270-276, 2014.
33. Stefanescu, H, Grigorescu, M, Lupsor, M, Procopet, B, Maniu, A, Badea, R: Spleen stiffness measurement using fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26: 7 S., 2011.

34. de Franchis, R: Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*, 63: 743, 2015.
35. Tannapfel, A, Dienes, H-P, Lohse, AW: The indications for liver biopsy. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109: 477, 2012.
36. Wanless, IR, Nakashima, E, Sherman, M: Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Archives of pathology & laboratory medicine (1976)*, 124: 1599, 2000.
37. Jung, YK, Yim, HJ: Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *The Korean journal of internal medicine*, 32: 213-228, 2017.
38. Modi, AA, Feld, JJ, Park, Y, Kleiner, DE, Everhart, JE, Liang, TJ, Hoofnagle, JH: Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 51: 9 S., 2010.
39. Stickel, F, Buch, S, Lau, K, zu Schwabedissen, HM, Berg, T, Ridinger, M, Wiegandt, S, Rietschel, M, Schafmayer, C, Braun, F, Hinrichsen, H, Günther, R, Arlt, A, Seeger, M, Mueller, S, Seitz, HK, Soyka, M, Lerch, M, Lammert, F, Sarrazin, C, Kubitz, R, Häussinger, D, Hellerbrand, C, Schölmerich, J, Wittenburg, H, Bröring, D, Schreiber, S, Spanagel, R, Mann, K, Krawczak, M, Wodarz, N, Völzke, H, Hampe, J: 1183 GENETIC VARIATION IN THE PNPLA3 GENE IS ASSOCIATED WITH ALCOHOLIC LIVER INJURY IN CAUCASIANS. *Journal of hepatology*, 52: S459-S459, 2010.
40. Cohen, JC, Hobbs, HH, Romeo, S, Kozlitina, J, Xing, C, Pertsemlidis, A, Cox, D, Pennacchio, LA, Boerwinkle, E: Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, 40: 5 S., 2008.
41. Bosch, J, García-Pagán, JC: Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 32: 141-156, 2000.
42. Zimmermann, HW, Trautwein, C, Bruns, T: Current diagnostics and treatment of portal hypertension/Aktuelle Diagnostik und Therapie der portalen Hypertension. *Der Internist (Berlin)*, 63: 1257, 2022.
43. Simonetto, DA, Liu, M, Kamath, PS: Portal hypertension and related complications: diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2019 pp 714-726.
44. Haq, I, Tripathi, D: Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterology report*, 5: 113-126, 2017.
45. García-Pagán, JC, Bosch, J: Medical treatment of portal hypertension. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 14: 895-909, 2000.
46. Bassegoda, O, Olivas, P, Turco, L, Mandorfer, M, Serra-Burriel, M, Tellez, L, Kwanten, W, Laroyenne, A, Farcau, O, Alvarado, E: Decompensation in advanced nonalcoholic fatty liver disease may occur at lower hepatic venous pressure gradient levels than in patients with viral disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 20: 2276-2286. e2276, 2022.
47. Tseng, Y, Li, F, Wang, J, Chen, S, Jiang, W, Shen, X, Wu, S: Spleen and liver stiffness for noninvasive assessment of portal hypertension in cirrhotic patients with large esophageal varices. *Journal of clinical ultrasound*, 46: 8 S., 2018.
48. Bosch, J, Abraldes, JG, Berzigotti, A, García-Pagan, JC: The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 6: 573-582, 2009.
49. Pons, M, Augustin, S, Scheiner, B, Guillaume, M, Rosselli, M, Rodrigues, SG, Stefanescu, H, Ma, MM, Mandorfer, M, Mergeay-Fabre, M, Procopet, B, Schwabl, P, Ferlitsch, A, Semmler, G, Berzigotti, A, Tsochatzis, E, Bureau, C, Reiberger, T, Bosch, J, Abraldes, JG, Genescà, J: Noninvasive Diagnosis of

- Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *The American journal of gastroenterology*, 116: 723-732, 2021.
50. Elkrief, L, Lazareth, M, Chevret, S, Paradis, V, Magaz, M, Blaise, L, Rubbia-Brandt, L, Moga, L, Durand, F, Payancé, A: Liver stiffness by transient elastography to detect porto-sinusoidal vascular liver disease with portal hypertension. *Hepatology*, 74: 364-378, 2021.
  51. Tayyem, O, Bilal, M, Samuel, R, Merwat, SK: Evaluation and management of variceal bleeding. *Disease-a-Month*, 64: 312-320, 2018.
  52. Bosch, J, Groszmann, RJ, Shah, VH: Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *Journal of hepatology*, 62: S121-S130, 2015.
  53. Holstege, A: Medikamentöse Langzeittherapien zur Prognoseverbesserung bei Leberzirrhose und zur Vermeidung von Komplikationen der portalen Hypertension. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 57: 983-996, 2019.
  54. Tergast, TL, Kimmann, M, Laser, H, Gerbel, S, Manns, MP, Cornberg, M, Maasoumy, B: Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50: 696-706, 2019.
  55. Kockerling, D, Nathwani, R, Forlano, R, Manousou, P, Mullish, BH, Dhar, A: Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World journal of gastroenterology : WJG*, 25: 888-908, 2019.
  56. Kumar, A, Sharma, P, Anikhindi, SA, Prajapati, R, Agarwal, R, Sharma, B, Bansal, N, Singla, V, Arora, A: Can Non-Selective Beta-Blockers (NSBBs) Prevent Enlargement of Small Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis? A Meta-analysis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 7: 275-283, 2017.
  57. Krag, A, Wiest, R, Albillos, A, Gluud, LL: The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*, 61: 967, 2012.
  58. Sersté, T, Melot, C, Francoz, C, Durand, F, Rautou, PE, Valla, D, Moreau, R, Lebrech, D: Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 52: 6 S., 2010.
  59. Pose, E, Trebicka, J, Mookerjee, RP, Angeli, P, Ginès, P: Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? *Journal of hepatology*, 70: 194-202, 2019.
  60. Zafra, C, Abrales, JG, Turnes, J, Berzigotti, A, Fernández, M, García-Pagán, JC, Rodés, J, Bosch, J: Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology (New York, NY 1943)*, 126: 749-755, 2004.
  61. North Italian Endoscopic Club for the, S, Treatment of Esophageal, V: Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*, 319: 983-989, 1988.
  62. Kumar, A, Sharma, P, Sarin, SK: Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 27: 74, 2008.
  63. Merli, M, Nicolini, G, Angeloni, S, Rinaldi, V, De Santis, A, Merkel, C, Attili, AF, Riggio, O: Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology*, 38: 266-272, 2003.
  64. Garcia-Tsao, G, Bosch, J: Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, 362: 10 S., 2010.
  65. Salman Nusrat Muhammad, SKJFMFM: Cirrhosis and its complications:Evidence based treatment. *世界胃肠病学杂志 : 英文版 (电子版)*, 20: 5442-5460, 2014.

66. de Franchis, R: Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 53: 762-768, 2010.
67. Gotz, M, Anders, M, Biecker, E, Bojarski, C, Braun, G, Brechmann, T, Dechene, A, Dollinger, M, Gawaz, M, Kiesslich, R, Schilling, D, Tacke, F, Zipprich, A, Trebicka, J, Deutsche Gesellschaft für, G, Verdauungs- und, S, Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, V, Deutsche, R, Deutsche Gesellschaft für interventionelle, R, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie und Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie der, D, Deutsche Gesellschaft für Internistische, I, Deutsche Gesellschaft für Innere, M, Deutsche Gesellschaft für, K, Akademie für Ethik in der, M, Gesellschaft für Thrombose- und, H, Collaborators: [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol*, 55: 883-936, 2017.
68. Rajesh, S, George, T, Philips, CA, Ahamed, R, Kumbar, S, Mohan, N, Mohanan, M, Augustine, P: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. *World journal of gastroenterology : WJG*, 26: 5561-5596, 2020.
69. Graham, DY, Smith, JL: The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 80: 800-809, 1981.
70. Burroughs, AK, Triantos, CK, O'Beirne, J, Patch, D: Predictors of early rebleeding and mortality after acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 6: 72-73, 2009.
71. Augustin, S, Muntaner, L, Altamirano, JT, Gonzalez, A, Saperas, E, Dot, J, Abu-Suboh, M, Armengol, JR, Malagelada, JR, Esteban, R, Guardia, J, Genesca, J: Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7: 1347-1354, 2009.
72. Bosch, J, Abraldes, JG, Albillos, A, Aracil, C, Bañares, R, Berzigotti, A, Calleja, JL, de la Peña, J, Escorsell, A, García-Pagán, JC, Genescà, J, Hernández-Guerra, M, Ripoll, C, Planas, R, Villanueva, C: Portal hypertension: recommendations for evaluation and treatment: consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases(CIBERehd)
- Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento: Documento de consenso auspiciado por la AEEH y el CIBERehd. *Gastroenterología y hepatología*, 35: 421-450, 2012.
73. Villanueva, C, Aracil, C, Colomo, A, Hernández-Gea, V, López-Balaguer, JM, Alvarez-Urturi, C, Torras, X, Balanzó, J, Guarner, C: Acute Hemodynamic Response to  $\beta$ -Blockers and Prediction of Long-term Outcome in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. *Gastroenterology (New York, NY 1943)*, 137: 119-128, 2009.
74. Feu, F, García-Pagán, JC, Bosch, J, Luca, A, Escorsell, A, Rodés, J, Terés, J: Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *The Lancet (British edition)*, 346: 1056-1059, 1995.
75. Bosch, J, García-Pagán, JC: Prevention of variceal rebleeding. *The Lancet (British edition)*, 361: 952-954, 2003.
76. Abraldes, JG, Tarantino, I, Turnes, J, Garcia-Pagan, JC, Rodés, J, Bosch, J: Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 37: 7 S., 2003.

77. Reiberger, T, Ferlitsch, A, Payer, BA, Mandorfer, M, Heinisch, BB, Hayden, H, Lammert, F, Trauner, M, Peck-Radosavljevic, M, Vogelsang, H: Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 58: 911-921, 2012.
78. Brito-Azevedo, A, Perez, RdM, Coelho, HSM, Fernandes, EdSM, Castiglione, RC, Villela-Nogueira, CA, Bouskela, E: Propranolol improves endothelial dysfunction in advanced cirrhosis: the 'endothelial exhaustion' hypothesis. *Gut*, 65: 1391-1392, 2016.
79. Imperiale, TF, Chalasani, N: A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology*, 33: 802-807, 2001.
80. Lo, GH, Chen, WC, Wang, HM, Lee, CC: Controlled trial of ligation plus nadolol versus nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology*, 52: 230-237, 2010.
81. Bañares, R, Albillos, An, Rincón, D, Alonso, S, González, M, Ruiz-del-Arbol, L, Salcedo, M, Molinero, L-M: Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 35: 7 S., 2002.
82. Villanueva, C, Colomo, A, Bosch, A, Concepción, M, Hernandez-Gea, V, Aracil, C, Graupera, I, Poca, M, Alvarez-Urturi, C, Gordillo, J, Guarner-Argente, C, Santaló, M, Muñoz, E, Guarner, C: Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *The New England journal of medicine*, 368: 11-21, 2013.
83. Salvador Augustin Antonio González Joan, G: Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *世界肝病学杂志 : 英文版 (电子版)*, 2: 261-274, 2010.
84. Cremers, I, Ribeiro, S: Management of variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 7: 206-216, 2014.
85. Almashrawi, AA, Rahman, R, Jersak, ST, Asombang, AW, Hinds, AM, Hammad, HT, Nguyen, DL, Bechtold, ML: Prophylactic tracheal intubation for upper GI bleeding: A meta-analysis. *World journal of meta-analysis*, 3: 4, 2015.
86. D'Amico, G, Pietrosi, G, Tarantino, I, Pagliaro, L: Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*, 124: 1277-1291, 2003.
87. Wells, M, Chande, N, Adams, P, Beaton, M, Levstik, M, Boyce, E, Mrkobrada, M: Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35: 12 S., 2012.
88. Ioannou, G, Doust, J, Rockey, DC: Terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17: 53-64, 2003.
89. Kim, DH, Park, JY: Prevention and management of variceal hemorrhage. *International journal of hepatology*, 2013, 2013.
90. Azam, Z, Hamid, S, Jafri, W, Salih, M, Abbas, Z, Abid, S, Shah, H: Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: A randomized double blind dummy controlled trial. *Journal of hepatology*, 56: 819-824, 2011.
91. Kim, KR, Jun, CH, Cho, KM, Wi, JW, Park, SY, Cho, SB, Lee, WS, Park, CH, Joo, YE, Kim, HS, Choi, SK, Rew, JS: Can proton pump inhibitors reduce rebleeding following Histoacryl sclerotherapy for gastric variceal hemorrhage? *The Korean journal of internal medicine*, 30: 593-601, 2015.
92. Tripathi, D, Stanley, AJ, Hayes, PC, Patch, D, Millson, C, Mehrzad, H, Austin, A, Ferguson, JW, Olliff, SP, Hudson, M, Christie, JM: UK guidelines on the

- management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*, 64: 1680-1704, 2015.
93. Lin, L, Cui, B, Deng, Y, Jiang, X, Liu, W, Sun, C: The Efficacy of Proton Pump Inhibitor in Cirrhotics with Variceal Bleeding: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Digestion*, 102: 11 S., 2021.
94. Garcia-Pagán, JC, Bosch, J: Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*, 2: 526-535, 2005.
95. Vanbiervliet, G, Giudicelli-Bornard, S, Piche, T, Berthier, F, Gelsi, E, Filippi, J, Anty, R, Arab, K, Huet, PM, Hebuterne, X, Tran, A: Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32: 8 S., 2010.
96. Fasullo, M, Rau, P, Liu, D-Q, Holzwanger, E, Mathew, JP, Guilarte-Walker, Y, Szabo, G: Proton pump inhibitors increase the severity of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World journal of hepatology*, 11: 522-530, 2019.
97. Carbonell, N, Pauwels, A, Serfaty, L, Fourdan, O, Lévy, VG, Poupon, R: Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 40: 8 S., 2004.
98. Abraczinskas, DR, Ookubo, R, Grace, ND, Groszmann, RJ, Bosch, J, Garcia-Tsao, G, Richardson, CR, Matloff, DS, Rod, J, Conn, HO: Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology*, 34: 1096-1102, 2001.
99. Min, YW, Lim, KS, Min, BH, Gwak, GY, Paik, YH, Choi, MS, Lee, JH, Kim, JJ, Koh, KC, Paik, SW, Yoo, BC, Rhee, PL: Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 40: 10 S., 2014.
100. Dultz, G, Piiper, A, Zeuzem, S, Kronenberger, B, Waidmann, O: Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41: 8 S., 2015.
101. Varuna, S, Sureshkumar, S, Gurushankari, B, Archana, E, Mohsina, S, Kate, V, Balasubramanian, V, Mahalakshmy, T: Is There an Association between Variceal Bleed and Helicobacter pylori Infection in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension? A prospective cohort study. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 22: 539-545, 2022.
102. Tandon, P, Abraldes, JG, Keough, A, Bastiampillai, R, Jayakumar, S, Carbonneau, M, Wong, E, Kao, D, Bain, VG, Ma, M: Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13: 1189-1196 e1182, 2015.
103. Wiest, R, Garcia-Tsao, G: Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 41: 422-433, 2005.
104. Tsuchida, T: Mechanisms of hepatic stellate cell activation as a therapeutic target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Nihon yakurigaku zasshi*, 154: 203-209, 2019.
105. Triantos, C, Kalafateli, M, Assimakopoulos, SF, Karaivazoglou, K, Mantaka, A, Aggeletopoulou, I, Spantidea, PI, Tsiaoussis, G, Rodi, M, Kranidioti, H: Endotoxin translocation and gut barrier dysfunction are related to variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. *Frontiers in medicine*: 538, 2022.

106. Goulis, J, Armonis, A, Patch, D, Sabin, C, Greenslade, L, Burroughs, AK: Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*, 27: 1207-1212, 1998.
107. Thalheimer, U, Triantos, C, Samonakis, D, Patch, D, Burroughs, A: Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*, 54: 556-563, 2005.
108. Steib, CJ, Schewe, J, Gerbes, AL: Infection as a trigger for portal hypertension. *Digestive Diseases*, 33: 570-576, 2015.
109. Triantos, C, Louvros, E, Kalafateli, M, Riddell, A, Thalheimer, U, Michailidou, M, Thomopoulos, K, Lampropoulou-Karatza, C, Gogos, C, Nikolopoulou, V: Endogenous Heparinoids Detected by anti-Xa Activity are Present in Blood during Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis. A Prospective Study. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, 23, 2014.
110. Chavez-Tapia, NC, Barrientos-Gutierrez, T, Tellez-Avila, F, Soares-Weiser, K, Mendez-Sanchez, N, Gluud, C, Uribe, M: Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*, 34: 509-518, 2011.
111. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, eee, European Association for the Study of the, L: EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 69: 406-460, 2018.
112. Soriano, G, Guarner, C, Tomás, A, Villanueva, C, Torras, X, González, D, Sainz, S, Anguera, A, Cussó, X, Balanzó, J: Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*, 103: 1267-1272, 1992.
113. Fernández, J, del Arbol, LR, Gómez, C, Durandez, R, Serradilla, R, Guarner, C, Planas, R, Arroyo, V, Navasa, M: Norfloxacin vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients With Advanced Cirrhosis and Hemorrhage. *Gastroenterology*, 131: 1049-1056, 2006.
114. Engelmann, L, Schmitt, DV: Tarragona strategy--appropriate antibiotic therapy in the ICU  
"Tarragona-Strategie"--adäquate Antibiotikatherapie auf der Intensivstation. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 109: 156, 2014.
115. Gao, Y, Qian, B, Zhang, X, Liu, H, Han, T: Prophylactic antibiotics on patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Plos one*, 17: e0279496, 2022.
116. Bernard, B, Cadranet, JF, Valla, D, Escolano, S, Jarlier, V, Opolon, P: Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology*, 108: 1828-1834, 1995.
117. Bleichner, G, Boulanger, R, Squara, P, Sollet, JP, Parent, A: Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg*, 73: 724-726, 1986.
118. Ichikawa, T, Machida, N, Kaneko, H, Oi, I, Fujino, MA: C-reactive Protein Can Predict Patients with Cirrhosis at a High Risk of Early Mortality after Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Internal medicine (Tokyo, 1992)*, 58: 487-495, 2019.
119. Yeong Yeh Lee Hoi-Poh Tee Sanjiv, M: Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *世界胃肠病学杂志: 英文版 (电子版)*, 20: 1790-1796, 2014.
120. Martínez, J, Hernández-Gea, V, Rodríguez-de-Santiago, E, Téllez, L, Procopet, B, Giráldez, Á, Amitrano, L, Villanueva, C, Thabut, D, Ibañez-Samaniego, L: Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis. *Journal of hepatology*, 75: 342-350, 2021.

121. Antao, EM, Vincze, S, Hanke, R, Klimmek, L, Suchecka, K, Lubke-Becker, A, Wieler, LH: Antibiotic resistance, the 3As and the road ahead. *Gut Pathog*, 10: 52, 2018.
122. Piano, S, Singh, V, Caraceni, P, Maiwall, R, Alessandria, C, Fernandez, J, Soares, EC, Kim, DJ, Kim, SE, Marino, M, Vorobioff, J, Barea, RdCR, Merli, M, Elkrief, L, Vargas, V, Krag, A, Singh, SP, Lesmana, LA, Toledo, C, Marciano, S, Verhelst, X, Wong, F, Intagliata, N, Rabinowich, L, Colombato, L, Kim, SG, Gerbes, A, Durand, F, Roblero, JP, Bhamidimarri, KR, Boyer, TD, Maevskaia, M, Fassio, E, Kim, HS, Hwang, JS, Gines, P, Gadano, A, Sarin, SK, Angeli, P, Bartoletti, M, Brodersen, C, Bruns, T, de Man, RA, Fialla, AD, Gambino, C, Gautam, V, Giralda, M, Juanola, A, Kim, JH, Kim, TH, Kumar, P, Lattanzi, B, Lee, TH, Rinaldi Lesmana, CA, Moreau, R, Nath, P, Navarro, G, Park, J-W, Pinero, G, Pylsopoulos, NT, Restellini, S, Romero, G, Sacco, M, Seva-Pereira, T, Simon-Talero, M, Song, DS, Suk, KT, Van Vlierberghe, H, Yim, SY, Yoon, EL, Zaccherini, G: Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology (New York, NY 1943)*, 156: 1368-1380.e1310, 2019.
123. Fernandez, J, Tandon, P, Mensa, J, Garcia-Tsao, G: Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology*, 63: 2019-2031, 2016.
124. Machowska, A, Stalsby Lundborg, C: Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*, 16, 2018.
125. de With, K, Allerberger, F, Amann, S, Apfalter, P, Brodt, HR, Eckmanns, T, Fellhauer, M, Geiss, HK, Janata, O, Krause, R, Lemmen, S, Meyer, E, Mittermayer, H, Porsche, U, Presterl, E, Reuter, S, Sinha, B, Strauss, R, Wechsler-Fordos, A, Wensch, C, Kern, WV: Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*, 44: 395-439, 2016.
126. Lee, TH, Huang, CT, Lin, CC, Chung, CS, Lin, CK, Tsai, KC: Similar rebleeding rate in 3-day and 7-day intravenous ceftriaxone prophylaxis for patients with acute variceal bleeding. *J Formos Med Assoc*, 115: 547-552, 2016.
127. Jun, CH, Park, CH, Lee, WS, Joo, YE, Kim, HS, Choi, SK, Rew, JS, Kim, SJ, Kim, YD: Antibiotic prophylaxis using third generation cephalosporins can reduce the risk of early rebleeding in the first acute gastroesophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *J Korean Med Sci*, 21: 883-890, 2006.
128. Hong, SN, Kim, BJ, Lee, SY, Lee, CY, Ryu, MK, Choi, MS, Lee, JH, Rhee, PL, Koh, KC, Kim, JJ, Paik, SW, Rhee, JC, Choi, KW: [Prospective randomized trial of intravenous ciprofloxacin for prevention of bacterial infection in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding]. *Taehan Kan Hakhoe Chi*, 8: 288-296, 2002.
129. Zhelegu, I, Ebert, MP, Vogelmann, R: Aktueller Stand der Antibiotikaprophylaxe bei sophagusvarizenblutungen in Deutschland. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 58: 445-450, 2020.
130. Weisse Liste- Suchanfrage Krampfadern der Speiserohre.
131. Schwerpunkt Gastroenterologie - Kliniken.
132. Wacha, H, Hoyme, U, Isenmann, R, Kujath, P, Lebert, C, Naber, K, Salzberger, B: *Perioperative antibiotic prophylaxis. Evidence based guidelines by an expert panel of the Paul Ehrlich Gesellschaft*, 2010.
133. Harbarth, S, Samore, MH, Lichtenberg, D, Carmeli, Y: Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*, 101: 2916-2921, 2000.

134. Bunchorntavakul, C, Chamroonkul, N, Chavalitdhamrong, D: Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol*, 8: 307-321, 2016.
135. Lee, S, Saxinger, L, Ma, M, Prado, V, Fernandez, J, Kumar, D, Gonzalez-Abraldes, J, Keough, A, Bastiampillai, R, Carbonneau, M, Fernandez, J, Tandon, P: Bacterial infections in acute variceal hemorrhage despite antibiotics- a multicenter study of predictors and clinical impact. *United European Gastroenterol J*, 5: 1090-1099, 2017.
136. Függer, R, Herbst, F, Mirza, D, Rogy, M, Steininger, R, Schulz, F: Combined sclerotherapy and operation for the treatment of bleeding oesophageal varices. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*, 158: 485-489, 1992.
137. Graffeo, M, Buffoli, F, Lanzani, G, Donato, F, Cesari, P, Benedini, D, Rolfi, F, Paterlini, A: Survival after endoscopic sclerotherapy for esophageal varices in cirrhotics. *American Journal of Gastroenterology*, 89, 1994.
138. Mallet, M, Rudler, M, Thabut, D: Variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gastroenterology Report*, 5: 185-192, 2017.
139. Wu, C-K, Wang, J-H, Lee, C-H, Wu, K-L, Tai, W-C, Lu, S-N, Hu, T-H, Chuah, S-K: The outcome of prophylactic intravenous cefazolin and ceftriaxone in cirrhotic patients at different clinical stages of disease after endoscopic interventions for acute variceal hemorrhage. *PloS one*, 8: e61666 S., 2013.
140. Wu, CK, Yang, SC, Liang, CM, Li, YC, Yeh, WS, Tai, WC, Lee, CH, Yang, YH, Hsu, CN, Tsai, TH: The role of antibiotics in upper gastrointestinal bleeding among cirrhotic patients without major complications after endoscopic hemostasis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2019.
141. Bergeron, MG, Bruschi, JL, Barza, M, Weinstein, L: Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 4: 396-401, 1973.
142. Gimenez, P, Garcia-Martinez, I, Francés, R, Gonzalez-Navajas, JM, Mauri, M, Alfayate, R, Almenara, S, Miralles, C, Palazon, JM, Carnicer, F: Treatment with non-selective beta-blockers affects the systemic inflammatory response to bacterial DNA in patients with cirrhosis. *Liver International*, 38: 2219-2227, 2018.
143. Caraceni, P, Vargas, V, Solà, E, Alessandria, C, de Wit, K, Trebicka, J, Angeli, P, Mookerjee, RP, Durand, F, Pose, E: The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 74: 1660-1673, 2021.
144. Hanouneh, MA, Hanouneh, IA, Hashash, JG, Law, R, Esfeh, JM, Lopez, R, Hazratjee, N, Smith, T, Zein, NN: The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*, 46: 709-715, 2012.
145. Kang, SH, Lee, Y, Lee, JH, Nam, J, Chang, Y, Cho, H, Yoo, JJ, Cho, Y, Cho, E, Yu, S: Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46: 845-855, 2017.
146. Assem, M, Elsabaawy, M, Abdelrashed, M, Elemam, S, Khodeer, S, Hamed, W, Abdelaziz, A, El-Azab, G: Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatology international*, 10: 377-385, 2016.
147. Elfert, A, Abo Ali, L, Soliman, S, Ibrahim, S, Abd-Elsalam, S: Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 28: 1450-1454, 2016.

## 7 TABELLARISCHER ANHANG



### ZIE\_3D\_SOP\_Antibiotika

#### 1. Zweck

Indikationen für eine Antibiotikagabe bei endoskopischen Untersuchungen

#### 2. Geltungsbereich

Patientenversorgung in der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie ZIE

#### 3. Schnittstellen

Berufsgruppe Pflege in der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie  
Berufsgruppe Ärzte: MitarbeiterInnen der II. Medizinischen Klinik und der Chirurgischen Klinik sowie Hospitanten aus anderen Kliniken (Innere Medizin, Pädiatrie, Kinderchirurgie)

#### 4. Risiken und vorbeugende Maßnahmen

Risiken	Vorbeugende Maßnahmen
Überflüssige Antibiotikagabe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konkrete Indikationsstellung</li> </ul>

#### 5. Übersicht

##### Keine generelle Prophylaxe (mehr) bei

- Patienten mit erhöhtem Endokarditisrisiko
- Patienten mit vaskulären Prothesen und anderen Implantaten
- organtransplantierten und/oder medikamentös-immunokompromitierten Patienten

#### 6. Beschreibung

##### Antibiotikaprophylaxe PEG und PEJ

Single-shot-Antibiose 30 min vor Anlage einer Fadendurchzugs-PEG/PEJ

##### **Cefazolin 2g i.v.**

Bei Direktpunktions-PEG besteht keine oropharyngeale Passage der PEG-Sonde mit Kontamination, daher kann die Anlage **ohne** eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden.

##### Antibiotikaprophylaxe bei Leberzirrhose und gastrointestinaler Blutung

Nur bei Leberzirrhose Child-Pugh Stadium B und C, nur in der akuten Blutungssituation. Dann bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus als Single-shot und nicht erst nach einem erfolgten Banding:

##### **Ceftriaxon 2g i.v.**

##### Antibiotikaprophylaxe ERCP

Antibiose nur

- bei bereits bestehender Cholangitis (hier meist schon laufende Therapie, Tazobac o.ä.)
- wenn keine adäquate biliäre Drainage durch die Intervention erreicht werden kann
- bei Patienten mit hoch sitzender biliärer Stenose oder multiplen Strikturen (PSC, Caroli Syndrom etc.)
- bei lebertransplantierten Patienten

**In der Regel: Tazobac 4,5g i.v. (bei vortherapierten Patienten)**

**Ceftriaxon 2g i.v. (bei ambulant erworben)**

##### Antibiotikaprophylaxe bei PTCD Erstanlage

**Tazobac 3x 4,5g i.v. / Tag**

Dokumenten-ID: 10714	Version: 0004/11-2020
ZIE_3D_SOP_Antibiotika	Seite 1 von 2

### Ausschnitt aus der Antibiotika-SOP der UMM

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Zhelegu, Irda  
Geburtsdatum: 21.06.1994  
Geburtsort: Elbasan, Albanien  
Familienstand: ledig  
Vater: Zhelegu, Perusjan  
Mutter: Zhelegu, Valdete

### SCHULISCHER WERDEGANG

2009-2012 Gymnasium ``Mehmet Akif College`` Tirana, Albanien  
16.07.2012 Abitur in Tirana, Albanien  
2012-2013 Studienkolleg Hannover  
25.06.2013 Erwerb der Hochschulzugangsberechtigung in Deutschland

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2013/14 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Heidelberg (Medizinische Fakultät Mannheim)  
2013-2015 Vorklinisches Studium  
18.-19.08.2015 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
2015-2018 Hauptstudium  
09-11-10.2018 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
19.11.2018-  
20.10.2019 Praktisches Jahr  
11-12.11.2019 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)  
01.03.2020- aktuell Assistenzärztin für Innere Medizin  
09.03.2023 Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

## 9 DANKSAGUNG

PD Dr. med. Roger Vogelmann danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die ausgezeichnete Betreuung sowie für die kontinuierliche Hilfe und Unterstützung beim Schreiben dieser Arbeit sowie des dazugehörigen Manuskriptes.

Besonderen Dank schulde ich meiner Familie, unter anderem meinem Lebenspartner und meiner Schwester für die emotionale Unterstützung und die kontinuierliche Motivation.

Ebenso danke ich Frau Romero-Martin und meine Schwester für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.