

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie,
Infektiologie und Geriatrie)

Auswertung des endoskopischen Langzeitmanagements
mittels Argon-Plasma-Koagulation bei Patienten mit
gastrointestinalen Angiodysplasien

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Schöner, Regina Johanna

2022

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. R. R. Plentz

2. Berichterstatter:

Professor Dr. S. Nadalin

Tag der Disputation: 28.09.2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | 1 |
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Einleitung | 5 |
| 1.1 Angiodysplasien und die gastrointestinale Blutung (GI-Blutung)..... | 5 |
| 1.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese der Angiodysplasien..... | 11 |
| 1.3 Diagnostik | 12 |
| 1.4 Angiodysplasieassoziierte Erkrankungen und Risikofaktoren | 13 |
| 1.4.1 Gastric antral vascular ectasia (GAVE) - Syndrom und Portal hypertensive Gastropathie (PHG)..... | 14 |
| 1.5 Therapie | 16 |
| 1.5.1 Überblick..... | 16 |
| 1.5.2 Medikamentöse Therapie..... | 18 |
| 1.5.3 Interventionelle Therapieverfahren | 20 |
| 1.6 Intention der Arbeit..... | 23 |
| 2 Material und Methoden | 24 |
| 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv..... | 24 |
| 2.2 Beschreibung der Variablen | 25 |
| 2.3 Key-Words..... | 28 |
| 2.4 Statistische Auswertung | 29 |
| 3 Ergebnisse | 30 |
| 3.1 Behandlungsalter..... | 30 |
| 3.2 Geschlecht..... | 31 |
| 3.3 Aufenthaltsdauer..... | 32 |
| 3.4 Lokalisation der vaskulären Läsionen..... | 33 |
| 3.5 Endoskopieindikation und stationäre Aufnahme | 35 |
| 3.6 Grunderkrankung..... | 36 |
| 3.7 Leistungseinstellung (Watt) der APC-Koagulation | 37 |
| 3.8 Forrest-Klassifikation | 38 |
| 3.8.1 Übersichtsgrafik | 38 |
| 3.8.2 Häufigkeiten der Forrestsituationen nach Geschlecht..... | 39 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.8.3 | Forrestsituationen in Abhängigkeit vom chronischen Nikotin- und Alkoholkonsum..... | 41 |
| 3.9 | Alkohol- und Nikotinkonsum | 43 |
| 3.9.1 | Überblick | 43 |
| 3.9.2 | Alkoholkonsum..... | 43 |
| 3.9.3 | Nicotinkonsum | 44 |
| 3.10 | Vorerkrankungen und Risikofaktoren..... | 45 |
| 3.10.1 | Übersichtsgrafiken Erkrankungen | 45 |
| 3.10.2 | Vorhofflimmern..... | 46 |
| 3.10.3 | Antithrombogene Medikamente | 48 |
| 3.11 | Thalidomid und Octreotide..... | 50 |
| 3.12 | Laborparameter im Verlauf | 51 |
| 3.12.1 | Hämoglobinwert und Hämatokrit..... | 51 |
| 3.12.2 | Weitere relevante Laborparameter | 56 |
| 3.13 | Erythrozytenkonzentrate (EK's)..... | 57 |
| 3.14 | Medikamente mit protektiver Wirkung auf die gastrointestinale Schleimhaut..... | 58 |
| 3.15 | Medikamente mit schädlichem Einfluss auf die gastrointestinale Schleimhaut..... | 58 |
| 4 | Diskussion..... | 60 |
| 4.1 | Statistik im Vergleich mit anderen Arbeiten..... | 60 |
| 4.2 | Limitationen und Stärken | 71 |
| 5 | Zusammenfassung | 73 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 75 |
| 7 | Erklärung zum Eigenanteil..... | 88 |
| 8 | Anhang statistische Auswertung | 89 |
| 8.1 | Tabellenverzeichnis | 89 |
| 8.2 | Normalverteilungstests und Auswahl der anzuwendenden Testverfahren | 93 |
| 8.3 | Behandlungsalter..... | 94 |
| 8.4 | Geschlechtsverteilung | 95 |
| 8.5 | Aufenthaltsdauer..... | 95 |
| 8.6 | Lokalisation der vaskulären Läsionen..... | 96 |
| 8.7 | Endoskopieindikation und stationäre Aufnahme..... | 99 |
| 8.8 | Grunderkrankung..... | 100 |
| 8.9 | Leistungseinstellung (Watt) / APC | 102 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 8.10 | Forrestsituation | 102 |
| 8.11 | Forrestsituation in Abhängigkeit von chronischem Nikotin- und Alkoholkonsum | 106 |
| 8.12 | Alkohol und/oder Nikotinkonsum | 108 |
| 8.13 | Vorerkrankungen und Risikofaktoren..... | 111 |
| 8.14 | Vorhofflimmern | 114 |
| 8.15 | Antithrombogene Medikamente..... | 115 |
| 8.16 | Thalidomid und Octreotide..... | 119 |
| 8.17 | Laborparameter im Verlauf | 120 |
| 8.18 | Weitere Laborparameter | 126 |
| 8.19 | Erythrozytenkonzentrate (EK's)..... | 127 |
| 8.20 | Medikamente mit protektiver Wirkung auf die gastrointestinale Schleimhaut..... | 128 |
| 8.21 | Medikamente mit schädlichem Einfluss auf die gastrointestinale Schleimhaut..... | 131 |
| 9 | Danksagung | 133 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Häufigkeit obere GI-Blutung (24)..... | 7 |
| Abbildung 2: Ursachen untere GI-Blutung im Kolon (42) | 8 |
| Abbildung 3: Forrest-Klassifikation gastrointestinaler Blutungen (5)..... | 9 |
| Abbildung 4: Angiodysplasien (Bildmaterial der Universitätsklinik Tübingen, CC BY-NC-ND 4.0) | 12 |
| Abbildung 5: GAVE-Syndrom (Bildmaterial der Universität Tübingen, CC BY-NC-ND 4.0) | 15 |
| Abbildung 6: Erbe APC-Gerät und APC-Sonde (Regina Schöner, CC BY- NC-ND 4.0) | 21 |
| Abbildung 7: Laborparameter Referenzwerte (48) | 27 |
| Abbildung 8: Forrest-Klassifikation vereinfacht (5)..... | 28 |
| Abbildung 9: Behandlungsalter in Jahren..... | 30 |
| Abbildung 10: Behandlungsalter bei Männern vs. Frauen..... | 31 |
| Abbildung 11: Geschlecht | 31 |
| Abbildung 12: Aufenthaltsdauer (d)..... | 32 |
| Abbildung 13: Lokalisationshäufigkeiten insgesamt..... | 33 |
| Abbildung 14: Oberer GI-Trakt..... | 33 |
| Abbildung 15: Unterer GI-Trakt..... | 34 |
| Abbildung 16: Stationäre Aufnahme | 35 |
| Abbildung 17: Grunderkrankung | 36 |
| Abbildung 18: Grunderkrankung bei Männern vs. Frauen..... | 37 |
| Abbildung 19: Leistungseinstellung (Wattzahl) der APC-Koagulation..... | 37 |
| Abbildung 20: Übersichtsgrafik Häufigkeit der Forrestsituationen..... | 38 |
| Abbildung 21: Forrest I bei Männern vs. Frauen | 39 |
| Abbildung 22: Forrest II bei Männern vs. Frauen | 40 |
| Abbildung 23: Forrest III bei Männern vs. Frauen | 41 |
| Abbildung 24: Forrest-Klassifikation in Abhängigkeit von chronischem Nikotinkonsum (links) und Alkoholkonsum (rechts)..... | 42 |
| Abbildung 25: Regelmäßiger Konsum von Alkohol und/oder Nikotin | 43 |
| Abbildung 26: chronischer Alkoholkonsum absolut (links) und nach Geschlecht (rechts)..... | 43 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 27: chronischer Nikotinkonsum absolut (links) und nach Geschlecht (rechts)..... | 44 |
| Abbildung 28: Vorerkrankungen..... | 45 |
| Abbildung 29: Vorhofflimmern..... | 47 |
| Abbildung 30: Vorhofflimmern bei Männern vs. Frauen | 47 |
| Abbildung 31: Übersicht über die Häufigkeit der Einnahme antithrombotischer Medikamente..... | 48 |
| Abbildung 32: Dauer zwischen den Behandlungen mit und ohne Medikamente mit Einfluss auf die Blutgerinnung (in Tagen)..... | 50 |
| Abbildung 33: Dauer zwischen den Behandlungen mit und ohne ASS (Tage)..... | 50 |
| Abbildung 34: Einnahme von Octreotide..... | 51 |
| Abbildung 35: Hb-Wert gesamt im Verlauf..... | 52 |
| Abbildung 36: Änderung des Hämoglobinwerts mit und ohne Erythrozytenkonzentratgabe | 53 |
| Abbildung 37: Hb-Wert im Verlauf Männer..... | 54 |
| Abbildung 38: Hb-Wert mit/ohne Gabe von Erythrozytenkonzentraten Männer | 54 |
| Abbildung 39: Hb-Wert im Verlauf Frauen | 55 |
| Abbildung 40: Hb-Wert mit/ohne Gabe von Erythrozytenkonzentraten Frauen..... | 55 |
| Abbildung 41: EKs bei Männern vs. Frauen..... | 57 |
| Abbildung 42: Medikamente mit schädlichem Einfluss auf die gastrointestinale Schleimhaut | 59 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|--------------------------|---|--|
| Anti-Scl-Ak | = | Anti-Scl-70 = Anti-Topoisomerase I-Antikörper |
| APC | = | Argon Plasma Koagulation |
| ASS | = | Aspirin |
| BÄK | = | Bundesärztekammer |
| CED | = | Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen |
| CREST-Syndrom | = | C-Calcinose, R-Raynaud-Syndrom, E-gestörte Ösophagus (=Esophagus)-motilität, S-Sklerodaktylie, T-Teleangiektasie |
| CT | = | Computertomographie |
| DBIS | = | Datenbankinformationssystem |
| DOAK | = | Direkte Orale Antikoagulantien |
| Ek | = | Erythrozytenkonzentrat |
| EZP | = | Elektronische Zeitschriftenplattform |
| Gastro | = | Gastroenterologie |
| GAVE-Syndrom | = | Gastric Antral Vascular Ectasia –Syndrom |
| GI | = | Gatrintestinal |
| GP IIb/IIIa-Antagonisten | = | Glykoprotein IIb/IIIa- Rezeptor-Antagonisten |
| Hb | = | Hämoglobin |
| HHT | = | Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie |
| INR | = | International Normalized Ratio |
| Kardio | = | Kardiologie |
| KHK | = | Koronare Herzerkrankung |
| NSAR | = | Nicht-Steroidale Antirheumatica |
| OPAC | = | Online Public Access Catalogue |
| P2Y12-Blocker | = | Adenosindiphosphatrezeptor P2Y12-Antagonisten |
| PHG | = | Portal Hypertensive Gastropathie |
| PPI | = | Protonenpumpeninhibitoren |
| PTT | = | Partielle Thromboplastinzeit |

| | | |
|-------------|---|---|
| RNAP-III-Ak | = | RNA-Polymerase III Antikörper |
| SBP | = | Spontan Bakterielle Peritonitis |
| SPSS | = | Statistical Package for the Social Sciences |
| TAI | = | Transkatheter-Angiographie und Intervention |
| THG | = | Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie |
| VHF | = | Vorhofflimmern |
| VIP | = | Vasoaktives intestinales Peptid |
| vs. | = | Versus |
| vWF | = | von Willebrand Faktor |
| z.B. | = | zum Beispiel |
| RFA | = | Radiofrequenzablation |

1 Einleitung

1.1 Angiodysplasien und die gastrointestinale Blutung (GI-Blutung)

Bereits 1978 wurde der Begriff „Angiodysplasie“ von Athanasoulis et.al. in der Literatur verwendet. Der Name kommt aus dem Altgriechischen und beschreibt ein venöses Gefäßmuster in der Mucosa und Submucosa, meist im rechten Colon lokalisiert (2).

Vor allem im Rahmen gastrointestinaler Blutungen spielen diese Gefäßveränderungen eine geringe, jedoch immer wichtigere Rolle, stellen sie doch bei Patienten über 60 Lebensjahren eine der häufigsten Blutungsursachen dar (42). Angesichts einer weltweit ansteigenden Lebenserwartung rücken somit die gastrointestinale Angiodysplasien (GIADs) immer mehr in den Fokus.

In dieser Arbeit sollen bereits bekannte Risikofaktoren und der therapeutische Goldstandard der Argonplasmakoagulation (APC) bei gastrointestinalen Angiodysplasien reevaluiert werden.

Gastrointestinale Blutungen (GI-Blutungen) sind ein häufiger und in 5-10% der Fälle letal verlaufender Aufnahmegrund in Kliniken und erfordern ein sofortiges Notfallmanagement (35). Meist bleiben diese Blutungen chronisch und über einen langen Zeitraum unbemerkt. Laborchemisch fallen sie durch normochrome, normozytäre oder hypochrome und mikrozytäre Anämien auf.

Man unterscheidet obere von unteren GI-Blutungen. Die oberen wiederum können nach varikösen und nicht varikösen Blutungen unterteilt werden. Je nach Lokalisation der Blutungsquelle präsentiert sich Hämatemesis („Rotes oder - nach Einwirken von Magensäure durch Bildung von Hämatin - kaffeesatzartiges Bluterbrechen bei oberer gastrointestinaler Blutung“ (83)), Hämatochezie („Peranales Absetzen von hellrotem Blut als Beimengung im Stuhl oder dem Stuhl aufgelagertes Blut bei gastrointestinaler Blutung im unteren oder starker Blutung im oberen, bzw. mittleren Verdauungstrakt“ (83)) oder Meläna=Teerstuhl („Schwärzlich gefärbter, oft klebriger Stuhl bei Blutungen meist aus dem Magen

oder oberen Darmabschnitten [...]. Die dunkle Farbe entsteht durch den Abbau von Hämoglobin“ (83)) (52).

„Der Schweregrad einer gastrointestinalen Blutung kann [unter anderem] anhand des Hämoglobin-Werts abgeschätzt werden, der z.B. im Rahmen einer Blutgasanalyse [...] unmittelbar verfügbar ist“ (36).

Ihr Letalitätsrisiko wird wesentlich beeinflusst vom Vorhandensein eines Schocks (36), mit Serum-Laktat als aussagekräftigstem Parameter, dessen Anstieg in direkten Zusammenhang mit einer erhöhten Sterblichkeit bei gastrointestinalen Blutungen gesehen wird (54). Die Prognose und auch das Mortalitätsrisiko gastrointestinaler Blutungen sind abhängig vom Ausmaß der Blutung, dem Alter der Patienten, ihrer Komorbiditäten und der medikamentösen Vortherapie, insbesondere mit Antikoagulantien (35).

Ein frühes endoskopisches Management kann die Mortalitätsrate senken (64). So ergab eine Studie von Lim et.al. (64) eine signifikante Verringerung der Mortalität durch eine endoskopische Intervention innerhalb der ersten 13 Stunden bei nicht-varikösen oberen gastrointestinalen Blutungen und eine prospektive randomisierte Studie von Lin et al. (65) an 325 Patienten mit Ulcusblutungen einen geringeren Transfusionsbedarf und eine kürzere Hospitalisierung bei einer endoskopischen Intervention innerhalb der ersten 12 Stunden.

Wie bereits erwähnt, werden gastrointestinale Blutungen je nach Lokalisation eingeteilt in eine obere, die mit einer Inzidenz von bis zu 100/100.000/Jahr und bei Männern doppelt so oft wie bei Frauen am häufigsten auftritt und alle Blutungsquellen proximal des Treitz-Bandes einbezieht – also Ösophagus, Magen und Duodenum – (42), eine seltenere mittlere GI-Blutung, die jegliche Blutungsquelle distal davon bis zum terminalen Ileum definiert (25) und eine untere, kolorektale Blutung, mit einer Häufigkeit von ca. 20/100.000/Jahr ohne Hämorrhoidalblutungen (42).

Ursächlich für die Blutungen können je nach Lokalisation Ulzerationen, Erosionen, Ösophagusvarizen, Hämorrhoiden, Divertikel, chronisch entzündliche

Darmerkrankungen (CED), Tumoren, aber auch andere Gefäßveränderungen (35) wie beispielsweise Angiodysplasien sein, die in der Literatur auch Angiektasien oder arteriovenöse Malformation genannt werden (72).

Prinzipiell gibt es verschiedene Arten von Gefäßfehlbildungen im Gastrointestinaltrakt, die zu Blutungen führen können. Sie können zum einen vererbt sein, wie hereditäre hämorrhagische Teleangiektasien (HHT) (37) die nach den Curacao Kriterien (34) bei Vorhandensein von drei aus vier der folgenden Kardinalsymptome vorliegen:

- ➔ Rezidivierendes Nasenbluten
- ➔ Mukokutane Teleangiektasien
- ➔ Viszerale arteriovenöse Malformationen
- ➔ Erstgradiger Verwandter mit HHT (108).

Sie können aber auch erworben sein wie Angiodysplasien, das Gastric antral vascular ectasia-Syndrom (GAVE-Syndrom) oder auch Gefäßveränderungen der Schleimhaut nach einer Bestrahlung (37).

Die Häufigkeitsverteilung der Ursachen gastrointestinaler Blutungen gliedert sich wie folgt:

Nach einer prospektiven Studie mit 1139 Patienten von Ell et.al. (24) werden die Häufigkeiten der oberen GI-Blutung angegeben:

Obere GI-Blutung:

| Ursache | Häufigkeit in % |
|------------------------------------|-----------------|
| Ulcus duodeni | 27 |
| Ulcus ventriculi | 24 |
| Ösophagusvarizen | 19 |
| Erosionen | 13 |
| Refluxösophagitis | 10 |
| Mallory-Weiß-Läsionen | 7 |
| Tumorblutung | 3 |
| Angiodysplasien | 1 |
| Blutungsquelle nicht identifiziert | 6 |

Abbildung 1: Häufigkeit obere GI-Blutung (24)

Mittlere GI-Blutung:

Angiodysplasien > Morbus Crohn, Meckel-Divertikel, Tumore, Mesenterialinfarkt u.a. (42)

Untere GI-Blutung:

- 1.) Rektum: Hämorrhoiden > Proktitis, Karzinome, iatrogen (Nachblutung nach Polypektomie, Biopsie) (35)
- 2.) Kolon:

| < 25 Lebensjahre | 25-60 Lebensjahre | > 60 Lebensjahre |
|------------------|------------------------------|------------------------------|
| CED | Hämorrhoiden | Angiodysplasien |
| Polypen | Divertikulitis/Divertikulose | Divertikulitis/Divertikulose |
| | CED | Hämorrhoiden |
| | Polypen, Karzinom | Polypen |
| | Infektiöse Kolitis | Karzinom |
| | | Ischämische Kolitis |

Abbildung 2: Ursachen untere GI-Blutung im Kolon (42)

Angiodysplasien spielen damit nur eine geringe Rolle in der Ätiologie der oberen GI-Blutung, stellen jedoch - wie bereits erwähnt – die häufigste Blutungsursache der unteren GI-Blutungen bei Patienten über 60 Lebensjahren dar (42).

In ca. 3-5 % aller gastrointestinalen Blutungen befindet sich die Blutungsquelle im mittleren Gastrointestinaltrakt (106). Auch hier sind ätiologisch am häufigsten Angiodysplasien vertreten (42), die für 50 % der Blutungen verantwortlich gemacht werden (43) und insbesondere kapselendoskopisch darstellbar sind (35).

Meist liegen bei den von Angiodysplasien betroffenen Patienten ein höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen oder eine chronische Nieren- und

Leberinsuffizienz vor (45). Außerdem wird ein möglicher Zusammenhang eines höheren Blutungsrisikos mit einer Aortenstenose gesehen (16).

In einer Studie von Blackshear et al. (7) konnte gezeigt werden, dass erworbene Veränderungen der vWF Multimere (hier eine Reduktion der hämostatisch effizienteren großen vWF Multimere) mit einem dysfunktionalen Aorten- und Mitralklappenersatz sowie gastrointestinalen Blutungen und Angiodysplasien assoziiert sind.

Ein Zusammenhang gastrointestinaler Angiodysplasien mit dem Geschlecht konnte bislang nicht gefunden werden (72).

Goldstandard zur Diagnostik, Lokalisation und Therapie der GI-Blutung ist die Videoendoskopie (35), die Gastroskopie, Koloskopie und Ballon- oder Push-Enteroskopie (25) umfasst. Ein großer Vorteil dieser Untersuchungsmethode ist die Möglichkeit sofortiger therapeutischer Interventionen, auf die an einer anderen Stelle eingegangen wird. Gefäßveränderungen im Dünndarm werden v.a. mit einer Kapselendoskopie detektiert. Eine therapeutische Intervention ist damit allerdings nicht möglich (35).

Weitere Möglichkeiten zur Diagnostik aktiver GI-Blutungen sind computertomographische Untersuchungen mit Kontrastmittel und die Blutungsszintigrafie (42).

Die Blutungsaktivität einer oberen GI-Blutung wird anhand der Forrest-Klassifikation eingeteilt (42).

| | |
|-----|--|
| Ia | Aktive arterielle Blutung |
| Ib | Sickerblutung |
| IIa | Nicht blutender sichtbarer Gefäßstumpf |
| IIb | Anhaftendes Koagel |
| IIc | Hämatin am Ulkusgrund |
| III | Keine sichtbare Blutungsquelle |

Abbildung 3: Forrest-Klassifikation gastrointestinaler Blutungen (5)

Das Risiko für eine gastrointestinale Blutung erhöht sich unter antithrombogener Therapie. So zeigte eine Metaanalyse von über 100.000 Patienten von Kondapally Seshasai et.al. (55) ein deutlich erhöhtes Risiko für Blutungen unter einer ASS-Therapie und eine weitere Metaanalyse von McQuaid et.al. (70) einen Anstieg gastrointestinaler Majorblutungen um 0,12% im Jahr unter ASS-Therapie, unabhängig von der Dosierung (75-162,5 mg/d). Unter dualer Plättchenaggregation lässt sich eine weitere Steigerung des Blutungsrisikos im Vergleich zu ASS-Monotherapie verzeichnen (17).

Unter oraler Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten (Warfarin) lag nach einer finnischen Kohortenstudie von Rikala et al. (85) mit über 100000 Patienten das Risiko für eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Blutungskomplikation bei 2,6 % pro Patientenjahr mit einem Peak innerhalb der ersten 30 Tage nach Beginn der Antikoagulation. Ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen unter Therapie mit neueren direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen (DOAKs) verglichen mit anderen antikoagulativ wirksamen Substanzen, fand sich in einer Metaanalyse von Caldeira et.al. (10) von 23 prospektiven Studien nicht.

Auch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gehen mit einem erhöhten Risiko für obere gastrointestinale Komplikationen einher (18), insbesondere in Kombination mit Glucocorticoiden (82).

Weiterhin können bestimmte Vorerkrankungen zu den Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen gezählt werden. Besonders zu erwähnen sind hier Gerinnungsstörungen, die primär z.B. im Rahmen einer Erkrankung wie einer angeborenen Thrombozytopathie oder einer plasmatischen Gerinnungsstörung und sekundär bspw. aufgrund von Leber- oder Nierenerkrankungen auftreten können.

Hierzu gehören auch das von-Willebrand-Syndrom oder auch ein angeborener Faktor VIII- oder IX Mangel (36).

Zur Demaskierung sind laborchemische Bestimmungen bspw. der Gerinnungsparameter Quick/INR und PTT sinnvoll (36).

Auch eine entzündliche Aktivität der Schleimhaut, z.B. im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) kann das Blutungsrisiko erhöhen (103).

Dementsprechend spielen diese Risikofaktoren auch eine wichtige Rolle bei gastrointestinalen Blutungen, ausgelöst durch Angiodysplasien.

1.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese der Angiodysplasien

Angiodysplasien werden als „Gefäßkonvolute in Mucosa und Submucosa aus mittelgroßen Arterien und Venen, die von einem dünnen Endothel ausgekleidet sind“ (1) definiert. Sie sind verantwortlich für ca. 6 % der unteren GI-Blutungen und 1,2 % - 8 % der oberen GI-Blutungen (30).

Ihre Pathophysiologie bleibt unklar. Am weitesten verbreitet ist jedoch die Theorie, dass diese vaskulären Läsionen degenerativ entstehen, assoziiert mit zunehmendem Alter (9). Man vermutet die Entstehung der Ektasien durch chronische Obstruktion submucosaler Venen mit konsekutiver Dilatation zunächst der submucosalen Venen und dann weiter ins Kapillarbett bis in die mucosalen Arterien sowie damit verbundenem Funktionsverlust präkapillärer Sphinkteren (9).

Am häufigsten finden sich Angiodysplasien bei der westlichen Bevölkerung im rechten Hemicolon (62 %), also im Colon ascendens und Coecum (31). Durch die zylindrische Form des Colons entsteht an den Stellen, an denen der Durchmesser groß, die Wand aber dünn ist, die größte Wandspannung (88). Dadurch kommt es dort besonders zur Kompression submucosaler Venen bei chronisch erhöhter Peristaltik (88).

Weitere Theorien ordnen Angiodysplasien anderen vaskulären, kardialen oder pulmonalen Erkrankungen unter und erklären ihre Pathogenese mittels mukosaler Ischämie bei chronischer Hypoxie oder chronischer Minderdurchblutung (86), worauf später im Unterpunkt GAVE-Syndrom noch genauer eingegangen wird.

Außerdem wird ein Zusammenhang mit der Neubildung von Gefäßen im Rahmen eines Ungleichgewichts aktivierender und inhibierender Faktoren gesehen, wie dem vascular endothelial growth factor (VEGF) und dem von-Willebrand-Factor (vWF). Es zeigte sich eine Mehrexpression des VEGF sowohl in Angiodysplasien (51) als auch unter hypoxischen Zuständen (13).

Der von-Willebrand-Faktor spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des VEGF. Er kann als Gegenspieler gesehen werden und damit auch als Stabilisator. Denn eine Inhibition des vWF hat eine vermehrte Expression des VEGF und damit eine erhöhte Neubildung von Gefäßen zur Folge (98).

1.3 Diagnostik

Der Goldstandard zur Diagnostik von Angiodysplasien ist die Videoendoskopie. Zu den gängigen Untersuchungen gehören die Gastroskopie im oberen Gastrointestinaltrakt (35), die Push and Pull- Enteroskopie, Doppelballonenteroskopie (25) sowie die Kapselendoskopie im mittleren und die Koloskopie im unteren Gastrointestinaltrakt (35).

Typischerweise erscheinen Angiodysplasien im endoskopischen Bild als diskrete flach oder leicht erhabene, ca. 2-10 mm breite rötliche Läsionen (14).



Abbildung 4: Angiodysplasien (Bildmaterial der Universitätsklinik Tübingen, CC BY-NC-ND 4.0)

Auch radiologisch kann bei akuter gastrointestinaler Blutung und unklarem endoskopischen Befund eine Lokalisierung der Blutungsquelle versucht werden - wie schon im Unterpunkt 1.1. erwähnt. Dafür kann neben der Computertomographie (CT) und Magnetresonanz-Angiographie (MR-A) auch eine Szintigraphie mit Technetium genutzt werden (22).

1.4 Angiodysplasieassoziierte Erkrankungen und Risikofaktoren

Bestimmte Erkrankungen können mit dem gehäuften Auftreten von Angiodysplasien, bzw. mit einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit assoziiert werden.

Im Jahre 1958 wurde erstmals der Zusammenhang blutender Angiodysplasien mit einer Aortenstenose von Edward Heyde beschrieben und wird seitdem „Heyde-Syndrom“ genannt (44). In weiteren Studien wurde seither immer wieder der Zusammenhang einer Aortenstenose mit rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen und Angiodysplasien dargestellt (16), (45), (93). Am weitesten verbreitet ist die Annahme, dass durch vermehrte Scherkräfte an der verengten Stelle (11), der Aortenstenose, auch vermehrt vWF - Multimere verbraucht werden und somit eine erhöhte Blutungstendenz entsteht (105).

Außerdem wurde festgestellt, dass Patienten mit einem qualitativen oder quantitativen Mangel an vWF, sei er angeboren (von Willebrand Krankheit) (89) oder erworben wie beim Heyde-Syndrom (105) und damit einer gestörten Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten am Endothel vermehrt aus gastrointestinalen Angiodysplasien bluten (66).

Unklar bleibt der Zusammenhang blutender Angiodysplasien mit einer chronischen Niereninsuffizienz. Fest steht aber, dass angiodysplasieassoziierte Blutungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen mit 19-32 % häufiger vorkommen, als bei der Allgemeinbevölkerung mit einer Häufigkeit von hier nur 5 % (104). Ob nun die Ausbildung vaskulärer Läsionen durch die chronische Nierenerkrankung ausgelöst wird oder aufgrund einer mit der Nierenerkrankung

zusammenhängenden hämorrhagischen Diathese vermehrt Blutungen auftreten, bleibt fraglich. Fest steht allerdings, dass bei betroffenen Patienten meist eine Thrombozytendysfunktion vorliegt (56).

In Zusammenhang mit Angiektasien im Dünndarm wurden v.a. kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Leberzirrhose beschrieben (45). Als Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gelten v.a. Nikotinkonsum (3), eine arterielle Hypertonie und Dyslipidämie (38) sowie für die Leberzirrhose der Alkoholkonsum (8).

1.4.1 Gastric antral vascular ectasia (GAVE) - Syndrom und Portal hypertensive Gastropathie (PHG)

Das GAVE-Syndrom ist eine besondere Erscheinungsform gastraler Angiodysplasien. Erstmals wurde es 1950 von Rider et.al. beschrieben (77). Es verursacht weniger als 4 % der nicht varikösen oberen GI-Blutungen (91) und ist unter anderem assoziiert mit Autoimmunerkrankungen wie der systemischen Sklerose (96) und anderen Erkrankungen aus dem Kreise des CREST-(Calcinosis, Raynaud's Syndrome, Esophageal Dysmotility, Sclerodactyly, Telangiesctasia) Syndroms (87). Außerdem tritt ein GAVE-Syndrom ebenfalls gehäuft in Assoziation mit einer chronischen Nierenerkrankung, Herzerkrankungen, einem Diabetes mellitus, einer Hypothyreose oder nach Knochenmarktransplantationen auf (77).

In 30 % der Fälle liegt eine Leberzirrhose als Komorbidität vor. Zu 75 % betrifft diese Konstellation Männer über dem 65. Lebensjahr (87).

Die klassische Form wird „Watermelon stomach“ genannt und lässt sich bioptisch sichern. Ihren Namen verdankt diese Variante des GAVE-Syndroms, die zu 71% bei Frauen um das 73. Lebensjahr vorkommt ihrem endoskopischen Erscheinungsbild. Dieses ist gekennzeichnet durch streifenförmige longitudinale Falten, die das Antrum durchqueren, im Pylorus zusammenlaufen und damit eine optische Ähnlichkeit mit Wassermelonen aufweisen (87). Histologisch zeigen sich meist dilatierte Kapillaren in der Mucosa mit Mikrothromben sowie eine fibromuskuläre Hyperplasie der Lamina propria mit ödematös verdickter Mucosa (46) und reaktiven Veränderungen des foveolären Epithels (77).



Abbildung 5: GAVE-Syndrom (Bildmaterial der Universität Tübingen, CC BY-NC-ND 4.0)

Sowohl optisch als auch histologisch kann das GAVE-Syndrom von einer portal hypertensiven Gastropathie (PHG) unterschieden werden. Histologisch hilft ein Score, der die Faktoren Ektasie, Fibrinolyse und Spindelzellproliferation beinhaltet, das GAVE-Syndrom von der PHG zu unterscheiden (77). Bei der PHG zeigen sich zwar ebenfalls mucosale und submucosale Gefäßerweiterungen, allerdings ohne Mikrothromben oder Entzündungsaktivität. Makroskopisch gibt die Lokalisation der vaskulären Läsionen Auskunft über ihren Ursprung. So finden sich die Gefäßveränderungen beim GAVE-Syndrom eher im Antrum und bei der PHG eher im Magenfundus (77).

Die Pathophysiologie des GAVE-Syndroms ist unklar. Man vermutet allerdings einen Zusammenhang mit dem RNA-Polymerase (RNAP)-III-Antikörper, der sowohl bei Patienten mit systemischer Sklerose als auch mit GAVE-Syndrom isoliert werden konnte und einen Zusammenhang mit einer Dysmotilität des Gastrointestinaltraktes in Form starker peristaltischer Wellen (81), wodurch es zum Prolaps der Schleimhaut des Antrum in den Pylorus kommt, mit konsekutiver submukosaler Ischämie durch mechanischen Stress, was eine vaskuläre Ektasie zur Folge hat (92). Außerdem werden hohe Gastrin-, 5-Hydroxytryptamin-, und vasoaktives-inhibitorisches-Peptid (VIP)-Spiegel, was zu einer Fehlfunktion der präkapillären Sphinkteren und konsekutiv zu einer Vasodilatation, Ektasie und Blutungsneigung führt, als ursächlich diskutiert (77).

Bei der systemischen Sklerose wird ein pathogenetischer Zusammenhang mit der durch die Krankheit entstehenden Peristaltikinsuffizienz des Gastrointestinaltrakts vermutet (92).

Therapeutisch zeigten sich Versuche einer medikamentösen Therapie eher wirkungsarm. Ein Therapieansatz, mittels Beta-Blockade den portalen Druck zu senken verblieb erfolglos, von Corticosteroiden sah man aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils ab (87). Laut einer Studie von Tran et al. (102) soll der Einsatz von Östrogen- und Progesteronpräparaten beim GAVE-Syndrom den Transfusionsbedarf verringert haben, allerdings verbesserte sich bei keinem der eingesetzten Medikamente das endoskopische Erscheinungsbild (102). Zu weiteren Therapieversuchen mittels Tranexamsäure, alpha-Interferon, Calcitonin und Cyproheptadine fehlen weitestgehend evidenzbasierte Erfahrungswerte (87). Auf die Thalidomidtherapie wird später noch näher eingegangen.

Chirurgisch ist eine Antrektomie eine sehr effektive, aber auch mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbundene Möglichkeit zur Therapie des GAVE-Syndroms und zur Prophylaxe hierdurch verursachter oberer gastrointestinaler Blutungen. Der hohen Komplikationsrate ist geschuldet, dass diese chirurgische Intervention kaum eine Rolle spielt (87). Unter den endoskopischen Therapiemöglichkeiten hat sich die APC-Therapie etabliert, da sie zum einen praktikabler und günstiger als die ebenfalls sehr effektive endoskopische Lasertherapie und zum anderen auch komplikationsärmer als endoskopische Therapiesitzungen mit Hitzesonden oder Kryotherapie ist (87).

1.5 Therapie

1.5.1 Überblick

Das therapeutische Konzept bei symptomatischen Angiodysplasien setzt sich zusammen aus allgemeinen Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung, wie in allen Fällen gastrointestinalen Blutverlustes, medikamentösen Maßnahmen zur Therapie und Prophylaxe von Blutungsepisoden, Hämostase durch Intervention und operativer Notfalltherapie, insbesondere bei unkontrollierbaren und wiederkehrenden Blutungen (19).

Wie bei allen akuten gastrointestinalen Blutungen stehen im Falle symptomatischer Angiodysplasien zunächst Allgemeinmaßnahmen im Vordergrund um einem lebensbedrohlichen hämorrhagischen Schock vorzubeugen, da ein „Schock ein wesentlicher prognostischer Parameter für Rezidivblutungen und Mortalität ist“ (35). Eine ausreichende Volumensubstitution zur Prävention ist essentiell. Früher erreichte man dies durch die Gabe von Elektrolytlösungen in Kombination mit Albumin und Plasmaexpandern (35). Der Einsatz von Plasmaexpandern ist mittlerweile allerdings weitgehend verlassen. Studien ergaben einen signifikanten Anstieg der Sterblichkeit, v.a. bei septischen Patienten, weshalb seit 2010 von der Verwendung kolloidaler Lösungen, auch bei kritisch Kranken abgeraten wird (23).

Bevorzugt wird heute die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK). Ein EK erhöht den Hämoglobinwert um ca. 1 g/dl (76). Als Zielwerte für eine hämodynamische Stabilität gelten ein Hämoglobinwert von etwa 7-8 g/dl, ein systolischer Blutdruck von 100 mmHg und ein zentraler Venendruck (ZVD) von 10 cmH₂O. Diese Werte sollten aber individuell unter Einbeziehung eventueller Komorbiditäten festgelegt werden (35).

Die Indikationsstellung zur Transfusion wird unterschiedlich gehandhabt. Es steht eine liberale Strategie (Transfusion bei HB <9 g/dL) einer restriktiven (Transfusion bei Hb <7 g/dL) Strategie gegenüber.

Eine Studie aus Großbritannien von Jairath et al. (47) verglich diese beiden Strategien im Rahmen einer Clusteranalyse bei 936 Patienten mit dem Ergebnis, dass ein restriktives Management weniger Transfusionen pro Patient, aber keinen Unterschied bezüglich Reblutungsrate oder Überleben zur liberalen Strategie aufwies. Nach einer aktuellen Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) ist die klinische Einschätzung, insbesondere Hinweise auf eine anämische bedingte Organhypoxie ausschlaggebend zur individuellen Indikationsstellung für eine Transfusion (107).

Medikamentös sollte bei Blutungsstigmata initial immer eine hochdosierte Protonenpumpeninhibitorentherapie (PPI) erfolgen. Dadurch kann die Notwendigkeit endoskopischer Interventionen signifikant reduziert werden (96).

In einer Studie von Kim KR et.al. (53) konnte dargestellt werden, dass eine prophylaktische PPI-Therapie das Risiko von Rezidivblutungen verringert. Allerdings ist zu beachten, dass eine PPI-Dauertherapie stets zu hinterfragen ist auch wenn, basierend auf der aktuellen Datenlage, das Risiko für eindeutig den PPI zuzuschreibende Nebenwirkungen weiterhin als gering eingestuft werden muss (39). Diskutiert werden u.a. ein erhöhtes Risiko für pulmonale und gastrointestinale Infekte, Elektrolytverschiebungen (39) und bei Leberzirrhose eine damit in Zusammenhang stehenden Häufung spontan bakterieller Peritonitiden (73).

1.5.2 Medikamentöse Therapie

Bei V.a. eine Varizenblutung werden therapeutisch vasoaktive Substanzen eingesetzt. Dazu gehören Vasopressin und Somatostatin mit ihren Analoga. Vasopressin (Terlipressin) bewirkt über eine Förderung der Kontraktion der glatten Muskulatur in den Gefäßen eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet mit folgender Reduktion des Pfortaderflusses (21). Somatostatin und sein Analogon Octreotide führen ebenfalls „zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet über Hemmung der Glukagon-vermittelten splanchnischen Vasodilatation“ (36). Zudem inhibieren sie die Neubildung von Gefäßen über Hemmung des vascular endothelial growth factor (VEGF) (58) und führen zu einem Anstieg des pH-Wertes des Magens (57).

Auch in der medikamentös prophylaktischen Behandlung von Angiodysplasien wurden diese Therapeutika eingesetzt. In einer retrospektiven Studie von Zammit et al. (110) wurde der Einsatz von Somatostatinanaloga (Lanreotide) in Kombination mit einer APC-Therapie im Vergleich zur alleinigen APC-Therapie untersucht:

Die Ergebnisse zeigten, dass in der Gruppe mit Somatostatinanaloga der Transfusionsbedarf gesenkt werden konnte, der HB-Wert auch über 6 Monate im follow-up eine ansteigende Tendenz zeigte und Rezidivblutungen seltener auftraten. Die Somatostatinanaloga zeichnen sich durch ein geringes Nebenwirkungsprofil aus. Zum Abbruch der Therapie kam es nur bei einem

Patienten, der symptomatische Gallensteine unter der Lanreotidetherapie entwickelte (110).

Des Weiteren wurde eine pharmakologische Therapie mittels eines Östrogen/Progesteron-Hormonpräparates bei blutenden Angiodysplasien versucht. Eine Studie von Tran et al. (102), die bereits im Rahmen der Therapie des GAVE-Syndroms (s.o.) genannt wurde, zeigt nur eine geringe Verbesserung der Symptomatik, allerdings nicht – wie schon erwähnt - des endoskopischen Erscheinungsbildes. Eine Studie von Junquera et al (50), die 2001 erschien und 72 Patienten mit blutenden gastrointestinalen Angiodysplasien über einen Hormontherapiezeitraum von ein bis drei Jahren betrachtete zeigte ebenfalls keinen therapeutischen Benefit. Diese Studie war schließlich ausschlaggebend, von der Anwendung der Hormontherapie zur Prophylaxe von Rezidivblutungen abzukommen (32). Zudem besteht ein breites Nebenwirkungsspektrum, insbesondere ein Thrombembolierisiko (99).

Zahlreiche aktuellere Studien (33), (41), (94), (100) haben allerdings die Effektivität des VEGF-Inhibitors Thalidomid in der Therapie blutender Angiodysplasien gezeigt. Dieses Medikament wirkt über eine Inhibition der Angiogenese durch Suppression des VEGF und reduziert signifikant die gastrointestinalen Blutungen sowie die Transfusionsbedürftigkeit (33). In einer Studie von Ge et al. (33), in der eine Thalidomidgruppe, die mit 100 mg/d über vier Monate behandelt wurde einer Kontrollgruppe, mit 400 mg Eisen/d über vier Monate behandelt, gegenübergestellt wurde, zeigte sich in der Thalidomidgruppe eine Blutungsreduktion von 50% im ein-Jahres-follow-up im Vergleich zu 4% in der Eisengruppe. Die Blutungen wurden anhand eines Hämocultttests überprüft. Außerdem wurden in der Thalidomidgruppe die Transfusionen um 48% gesenkt, in der Eisengruppe hingegen nur um 11%. Die Nebenwirkungen in der Thalidomidgruppe jedoch waren höher (71,4% vs. 33,3%).

Dazu gehörten Fatigue (32%), Verstopfung (25%), Schwindel (21%), periphere Ödeme (14%), Thrombozytopenie, Leukopenie, trockene Augen, Pruritus, Tinnitus, Kopfschmerz, Herpes zoster, Polyneuropathie, eine Lebertoxizität bei höheren Dosen sowie Fetotoxizität (33) und Neurotoxizität (41).

1.5.3 Interventionelle Therapieverfahren

Interventionelle endoskopische Therapieverfahren sind Mittel der Wahl zur Hämostase symptomatischer Angiodysplasien. Besonders die Argon-Plasma-Koagulations (APC)-Therapie hat sich aufgrund ihrer Effektivität und der geringen Komplikationsrate auch im Bereich der Blutungsprävention bewährt (80).

Das Unternehmen ERBE aus Tübingen entwickelte die Argon-Plasma-Koagulation (87).

Mittels ionisiertem Argon Gas, auch Plasma genannt, erfolgt dabei ohne direkten Kontakt zur Schleimhaut die Transmission von hochfrequentem Strom in das Zielgewebe oder die Läsion (87).

Das Gas tendiert zu „noch nicht koagulierten und daher besser leitfähigen Bereichen“ (28), was auch bei „niedriger Leistungseinstellung eine relativ gleichmäßige, oberflächliche Koagulation geringer Eindringtiefe“ (28), üblicherweise 0,5 mm bis 3 mm (87), ermöglicht. Anhand der Leistungseinstellung, Distanz und Applikationsdauer lässt sich die Tiefe der Koagulation steuern (6). Neben der Koagulation gastrointestinaler Blutungen kann die APC-Therapie auch zur „oberflächlichen Devitalisierung von Gewebe sowie zur Volumenreduktion durch Vaporisation und Schrumpfung“ (28) von Gewebe eingesetzt werden. Der Argon Beamer findet außerdem Anwendung u.a. in der Leberchirurgie, Tumorreduktion in Gastroenterologie und Bronchologie, Rekanalisation von Stenosen sowie in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, bspw. bei Epistaxis (26).

Außerdem ist die APC-Therapie eine kostengünstige und einfach durchzuführende Therapiemöglichkeit (6).

Eine Koagulation wird als erfolgreich bezeichnet, wenn die Mucosa im endoskopischen Bild weiß erscheint und vaskuläre darunterliegende Strukturen verschwunden sind (6). Aufgrund der „non-contact“ Methode ist auch eine Anwendung der APC-Therapie bei größeren Arealen möglich (87).

Komplikationen sind selten. Die Perforationshäufigkeit wird mit 0 % - 8 % angegeben, tritt aber meist in der Behandlung des Barrett-Ösophagus oder in der

palliativen Therapie maligner Stenosen auf (6). Nach einer Studie von Norton et.al. (79) kann eine vorbeugende Injektion von Saline in die Submucosa das Perforationsrisiko senken.

Weitere Komplikationen können ein submucosales Emphysem, oberflächliche Ulzerationen, fibrotische Kontraktionen und Strikturen sein (6).

In einem Fallbericht von Jung et al. (49) wird von einer Patientin berichtet, die als Komplikation einer APC-Therapie bei symptomatischen Angiodysplasien im Colon eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) entwickelte. Die Patientin war vorerkrankt an einer Leberzirrhose CHILD B mit leichtem Aszites und einem hepatozellulären Karzinom auf dem Boden einer Hepatitis C-Infektion. In diesem Bericht wurde eine Translokation von Bakterien in den Aszites durch die APC-Therapie als Ursache der SBP vermutet und eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei therapiebedürftigen Patienten mit Aszites angeraten.

Eine Gasexplosion ist eine sehr seltene Komplikation dieses Verfahrens und wurde im Rahmen mangelnder Abführmaßnahmen und Darmreinigung beobachtet. Man vermutet aufgrund der Restverschmutzung eine sekundäre Akkumulation brennbarer Gase (111).



Abbildung 6: Erbe APC-Gerät und APC-Sonde (Regina Schöner, CC BY-NC-ND 4.0)

Jedoch ist die Rate der Rezidivblutungen bei Patienten mit gastrointestinalen Angiodysplasien nach endoskopischer Therapie sehr hoch. Das mag daran liegen, dass nicht jede Läsion, insbesondere bei fehlenden Blutungsstigmata, detektiert werden kann, was insbesondere für den Dünndarm gilt, der in 31% der Fälle die Lokalisation bei unklaren gastrointestinalen Blutungen und Anämie darstellt (40). Im Dünndarm beträgt die Reblutungsrate sogar 80 % (43).

Eine weitere endoskopische Möglichkeit zur Hämostase blutender Angiodysplasien stellt die Elektrokoagulation dar. Dabei wird die Blutung mittels einer heißen Biopsiezange und direktem Kontakt über Druck auf das Gewebe gestoppt. Obwohl diese Form der Therapie in den 80er Jahren noch als Goldstandard bezüglich einer Blutstillung galt, wird davon heute aufgrund der hohen Komplikationsrate (9%), speziell Perforationsgefahr (3%) (88) sowie einer hohen Reblutungsrate in einer follow-up-Studie von Richter et.al. (84) eher abgesehen.

Eine Photokoagulation (Lasertherapie) mittels Neodymium-Yttrium-Aluminum-Garnet-Laser (Nd:YAG-Laser) ist vor allem in der Therapie des GAVE-Syndroms in der Literatur beschrieben (63), (68), (91).

In einer Studie von Liberski et al. (63) wurde der Stellenwert der Nd:YAG-Laser-Therapie im Rahmen des GAVE-Syndroms bei insgesamt 15 Patienten, davon 13 Frauen und 2 Männer untersucht. Es ließ sich im follow-up über 4,4 Jahre insgesamt eine Stabilisierung des Hämatokrits und eine reduzierte Transfusionsbedürftigkeit verzeichnen.

Allerdings zeichnet sich die Lasertherapie zwar durch ein prinzipiell geringes, jedoch im Vergleich zur APC-Therapie erhöhtes Komplikationsrisiko aus (87).

Bei isolierten oder größeren vaskulären Läsionen hat sich zudem das endoskopische Clipping bewährt, um das große zuführende Gefäß zu verschließen und damit die Blutung zu beherrschen (74).

Bemvenuti et al. (4) untersuchten den Effekt einer Sklerotherapie auf vaskuläre Läsionen im Gastrointestinaltrakt mittels Ethanolamin bei acht Patienten. Im 22-36 Monats follow-up blieben 75 % der Patienten blutungsfrei. Schwerwiegende

Komplikationen ergaben sich hierbei nicht. Jedoch ist diese sehr zeitaufwändige Methode durch Anzahl, Lokalisation und Blutungsintensität der Angiodysplasien limitiert.

In einer Studie von Cho et al. (15) wurde der Stellenwert der Kryotherapie in der Therapie des GAVE-Syndroms untersucht. 12 Patienten mit GAVE-Syndrom erhielten dreimal Kryotherapien im Abstand von 3-6 Wochen. Es ließen sich darunter insgesamt eine Stabilisierung des Hb-Wertes und eine reduzierte Transfusionsbedürftigkeit verzeichnen.

Von der Firma Medtronic wurden weitere Ablationverfahren ermöglicht. Der Barrx™ 360 Express RFA (Radiofrequenzablation) Ballonkatheter wird insbesondere für die Behandlung des Barrett-Ösophagus verwendet (77), kann aber auch für die Therapie des GAVE-Syndroms genutzt werden (71). In einer Studie von St. Romain et. al. (97) wurde das Outcome der APC-Therapie mit dem der Radiofrequenzablation bei Patienten mit GAVE-Syndrom verglichen.

Als vorteilhaft gegenüber der APC-Therapie haben sich besonders eine größere Behandlungsfläche (Barrx™ mit 520 mm² vs. APC mit 12 mm² (71)) und eine genauere Tiefeneinstellung erwiesen. Es zeigte sich allerdings ein signifikanter Hb-Anstieg direkt nach der ersten APC-Therapie, aber nicht bei den mit RFA therapierten Patienten ohne Leberzirrhose. Bei Patienten mit Leberzirrhose war im 18 Monate follow-up in beiden Fällen kein signifikanter Hb-Anstieg zu verzeichnen. Zudem war die Zeit zwischen den notwendigen Therapiesitzungen bei Leberzirrhose-Patienten die mit RFA therapiert wurden signifikant kürzer als bei der APC-Therapie (70 vs. 277 Tage).

1.6 Intention der Arbeit

In dieser Arbeit werden mittels einer retrospektiven Analyse der Stellenwert der APC-Therapie bei gastrointestinalen Angiodysplasien, sowie der Stellenwert bereits bekannter Risikofaktoren und Grunderkrankungen anhand von Patientendaten der Universität Tübingen, im Zeitraum von 2008 bis 2017 reevaluiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung. Es wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 2008 bis 2017 in der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Tübingen mit APC therapiert wurden.

Als Einschlusskriterien galten alle Formen einer gastrointestinalen Angiodysplasie/Angiektasie, auch im Rahmen eines GAVE-Syndroms, einer portal-hypertensiven Gastropathie, einer Strahlenproktitis und des Heyde-Syndroms sowie erfolgter APC-Therapie.

48 Patienten mit vollständigen Aufzeichnungen wurden identifiziert. Retrospektiv wurden anschließend alle APC-Therapiesitzungen - auch die über den ausgewählten Zeitraum der Stichprobenfindung hinausgehenden Sitzungen - des ausgewählten Patientenkollektives in die Arbeit miteinbezogen. Insgesamt konnten 104 Untersuchungen aufgenommen werden. Die Stichprobe setzt sich zusammen aus 32 Patienten männlichen und 16 Patienten weiblichen Geschlechts.

Ausgeschlossen wurden alle nicht mit APC behandelten Patienten mit gastrointestinalen Angiodysplasien und alle Patienten, die aus einem anderen Grund als Angiodysplasien eine APC-Therapie benötigten.

Als Quellen standen die elektronischen Patientenakten mit allen relevanten Befunden, Arztbriefen und Laborwerten zur Verfügung. Retrospektiv wurden über das in der Universität Tübingen verwendete SAP-System die entsprechenden patientenbezogenen Befunde auf Variablen, wie beispielsweise Vorerkrankungen, Medikamente, Alter, Geschlecht, Sitzungshäufigkeit und Indikation untersucht. Es ergaben sich die folgenden Patientengruppen bzw. APC-Indikationen:

- 37 Patienten mit APC-therapierten Angiodysplasien
- 6 Patienten mit APC-therapierten Angiodysplasien bei einem GAVE-Syndrom als Vorerkrankung
- 1 Patient mit APC-therapierten Angiodysplasien bei einem Heyde-Syndrom als Vorerkrankung
- 4 Patienten mit APC-therapierten Angiodysplasien bei einer portal hypertensiven Gastropathie als Vorerkrankung

2.2 Beschreibung der Variablen

In dieser Arbeit wurde das ausgewählte Patientenkollektiv auf aus Literatur und Forschung bereits bekannte Risikofaktoren oder Vorerkrankungen, die das Blutungsrisiko erhöhen können oder mit der Pathogenese von Angiodysplasien in Verbindung gebracht werden können, untersucht.

Vorerkrankungen:

Ein erhöhtes Blutungsrisiko wird unter anderem mit Erkrankungen wie Leberzirrhose mit ihrem Risikofaktor Alkoholkonsum (8), Niereninsuffizienz (36), Diabetes mellitus (77) und einer kardiovaskulären Erkrankung (koronare Herzerkrankung = KHK) (45) mit ihren Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Dyslipidämie (38) und Nikotinkonsum (3) in Verbindung gebracht. Pathophysiologisch wirken sich alle genannten Vorerkrankungen negativ auf die Beschaffenheit der Gefäße aus. Als weitere Risikofaktoren wurden auch hämostasebeeinträchtigende Erkrankungen in die Studie aufgenommen. Dazu gehören das von-Willebrand-Syndrom, der Faktor XIII Mangel (36) und durch ihre entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut für Blutungen prädisponierende, chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (103). Oft sind Angiodysplasien auch begleitend bei Patienten mit einer systemischen Sklerose (92) oder Aortenstenose (Heyde-Syndrom = Angiodysplasien + Aortenstenose) (16) zu finden, weshalb die vorliegenden Unterlagen auch danach untersucht wurden.

Medikamentöse Therapie:

Auch etlichen Medikamenten wird eine große Rolle in der Pathophysiologie von GI-Blutungen durch Beeinträchtigung der Hämostase zugeschrieben.

Folgende Medikamentengruppen und ihre Vertreter wurden erfasst:

- GP IIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban)
- Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
- Faktor Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban (Xarelto®), Fondaparinux (Arixtra®), Apixaban (Eliquis®))
- Heparine, eingeteilt in niedermolekulares/fraktioniertes (Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin) und hochmolekulares/unfraktioniertes Heparin
- P2Y12-Antagonisten (Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor)
- Dabigatran (Pradaxa®)
- Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)
- Hirudin-Analoga (Bivalirudin, Argatroban, Efgatran, Inogratran, Melagratan)

Weiterhin wurden zwei Medikamentengruppen in der Studie erfasst, denen ein negativer Effekt auf die Integrität der gastrointestinalen Schleimhaut zugeschrieben wird: Glucocorticoide (82) und nichtsteroidale Antiphlogistika (18).

In der Kategorie der schleimhautprotektiven Medikamente (96) wurde die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol), sowie die Einnahme von Histamin-2-Rezeptorantagonisten (Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Roxatidin) erfasst.

Die Fälle wurden auch hinsichtlich medikamentöser Therapieversuche bei Angiodysplasien untersucht. Dazu gehören die Somatostatinanaloga Octreotid (Sandostatin®) (57), sowie Thalidomid (Contergan®) (33).

Bei den in die Studie inkludierten Patienten wurden außerdem alle während des stationären Aufenthaltes verabreichten Erythrozytenkonzentrate aufgenommen.

Laborparameter:

Aus den zur Verfügung stehenden Laborberichten wurden die im initialen Labor erfassten Parameter PTT, INR, Thrombozyten und Hämatokrit entnommen. Als Werte außerhalb der Norm wurden literaturgemäß (48) eine Thrombozytenzahl <150/ μ l, ein INR-Wert >1, ein Hämatokrit bei Frauen < 37 %, bei Männern < 40% und eine partielle Thromboplastinzeit (PTT) von > 40 sec festgelegt.

Das C-reaktive Protein, dessen Erhöhung auf eine Entzündung im Körper hinweisen kann wurde ab Werten von > 0,5 mg/dl als kritisch eingestuft.

| <u>Laborparameter</u> | <u>Referenzwert</u> |
|-----------------------|-------------------------------------|
| Thrombozyten | 140-440 x 10 ³ / μ l |
| Hämatokrit | M: 40-52 % F: 35-47 % |
| PTT | 35 – 55 sec |
| CRP | < 0,50 mg/dl |

Abbildung 7: Laborparameter Referenzwerte (48)

Um die Blutungsaktivität der Angiodysplasien im Verlauf des stationären Aufenthalts zu beschreiben wurde der Hämoglobinwert (Hb-Wert) zu drei Zeitpunkten erfasst. Als Ausgangs-Hb wurde der erste im Labor erfasste Hb-Wert während des stationären Aufenthalts definiert. Der Verlaufs-Hb wurde zum Zeitpunkt der APC-Therapie oder je nach Verfügbarkeit aus den Laborberichten bis zu zwei Tagen danach erfasst. Der Entlass-Hb schließlich gibt den letzten dokumentierten Hb-Wert während des stationären Aufenthalts wieder, unabhängig von möglicherweise erhaltenen Transfusionen.

Außerdem wurde die Blutungsaktivität der untersuchten Läsionen zum Zeitpunkt der Intervention - insofern sie im Befund dokumentiert war – mittels der Forrest-Klassifikation in ihre Schweregrade eingeteilt und hier vereinfacht dargestellt:

| | |
|-------------|------------------------------|
| Forrest I | Aktive Blutung |
| Forrest II | Gefäßstumpf, Koagel, Hämatin |
| Forrest III | Läsion ohne Blutungszeichen |

Abbildung 8: Forrest-Klassifikation vereinfacht (5)

Weitere erfasste Kriterien:

Weiterhin wurde die im Befund dokumentierte Lokalisation der Blutung oder Läsion in die Studie aufgenommen. Als Grenze zwischen oberen und unteren GI-Trakt wird zwar – literaturgemäß (42) – das Treitz'sche Band genannt. Zur Vereinfachung wurde das Jejunum in dieser Arbeit aber dem oberen GI-Trakt und die Blutungsquellen damit den folgenden Lokalisationen zugeordnet.

- Oberer Gastrointestinaltrakt: Ösophagus, Antrum, Corpus, Cardia, Bulbus, Duodenum, Jejunum
- Unterer Gastrointestinaltrakt: Ileum, Coecum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigma, Rektum

Wo vorhanden, wurde auch die Wattzahl erfasst, die zur erfolgreichen Koagulation der Angiodysplasien mit Argon-Plasma erforderlich war.

2.3 Key-Words

Bei der Recherche auf Pubmed, Google scholar, Up to date, EZP (elektronische Zeitschriftenplattform), DBIS (Datenbankinformationssystem) und im OPAC der bayerischen Staatsbibliothek und der Münchner Universitätsbibliotheken wurden folgende Keywords verwendet:

Endoscopic argon plasma coagulation – Angiodysplasia - Gastric antral vascular ectasia (GAVE) - Gastrointestinal telangiectasia - Heyde-Syndrome - Portal hypertensive gastropathy – Argon-Plasma-Beamer – von Willebrand factor – Liver cirrhosis – Kardiovaskuläre Risikofaktoren – Alkoholkonsum Häufigkeit – ERBE – gastrointestinal endoscopy – Erythrozytenkonzentrate, Protonenpumpeninhibitoren – Watermelon stomach - vEGF – Thaidomid –

Octreotid – Somatostatin – aortic stenosis – Glucocorticoide – NSAR – Proton-pump-inhibitor – cardiovascular risk factors

2.4 Statistische Auswertung

Die zuvor festgelegten Kriterien wurden in Microsoft Excel übertragen, gesammelt und anschließend zur statistischen Analyse in das SPSS-System exportiert. Es wurden vor allem deskriptive Verfahren zur Auswertung des Datensatzes verwendet.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 23.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Die kategorisierten bzw. nominalen Daten wurden als absolute und relative Häufigkeit angegeben.

Die grafische Darstellung erfolgte ebenfalls mit Hilfe von SPSS. Hierbei wurden die Verteilungen von Werten stetiger Variablen in Histogrammen aufgetragen, während Häufigkeiten von kategorisierten bzw. nominalen Parametern in Kreis- und Balkendiagrammen veranschaulicht wurden.

Die erhobenen Stichproben Behandlungsalter, Pantoprazoltagesdosis, Hb-Werte bei Aufnahme, im Verlauf und bei Entlassung, Hämatokrit, INR-Wert, Thrombozytenzahl und Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurden mit einem Kolmogorow-Smirnow-Test auf ihre Abweichung von der Normalverteilung (Nullhypothese) überprüft (Tab. 1):

Nur die Thrombozyten waren normalverteilt: $p > 0,2$.

Alle anderen Variablen waren nicht normalverteilt: $p < 0,01$. Hier konnte die Nullhypothese jeweils verworfen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Behandlungsalter

Das durchschnittliche Behandlungsalter des untersuchten Patientenkollektives betrug bei 104 erfassten APC-Sitzungen im Mittel 66,94 Lebensjahre mit einer Standardabweichung von 12,922. Der jüngste mit APC-behandelte Patient war männlichen Geschlechts und 28 Jahre alt, hingegen der älteste Patient weiblichen Geschlechts und 94 Jahre alt (Tab. 2).

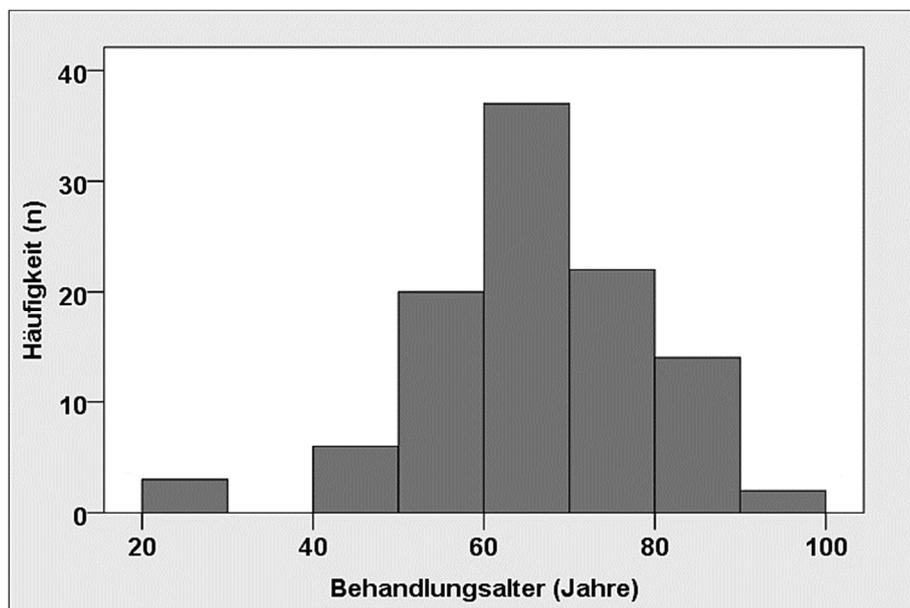


Abbildung 9: Behandlungsalter in Jahren

Unterscheidet man das Behandlungsalter nach dem Geschlecht konnte in der hier untersuchten Stichprobe ein nicht signifikanter Unterschied ($p = 0,243$, Tab. 4) mit einem höheren Behandlungsalter der Frauen (im Schnitt zum Behandlungszeitpunkt mit 69,52 Jahren älter als die Männer mit 65,68 Jahren) festgestellt werden (Tab. 3).

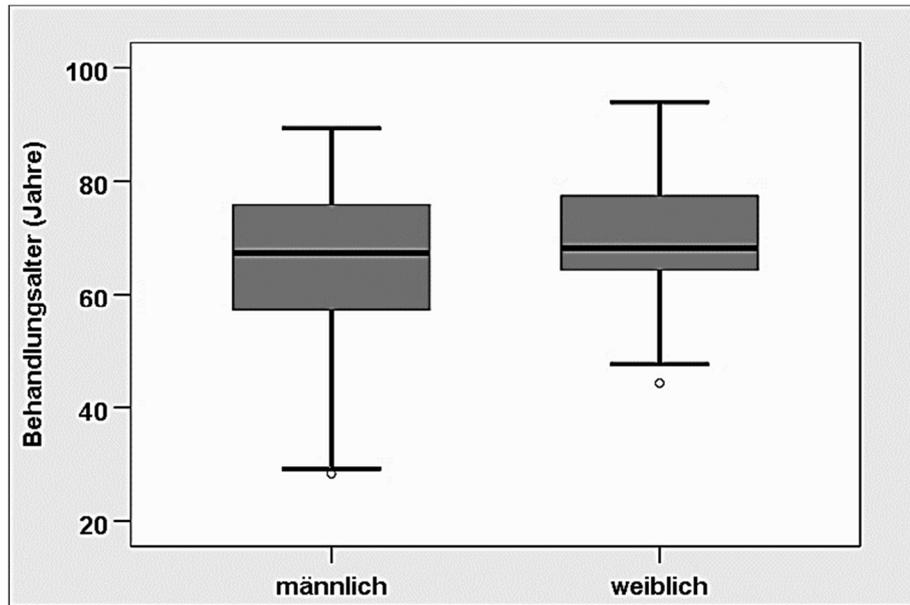


Abbildung 10: Behandlungsalter bei Männern vs. Frauen

3.2 Geschlecht

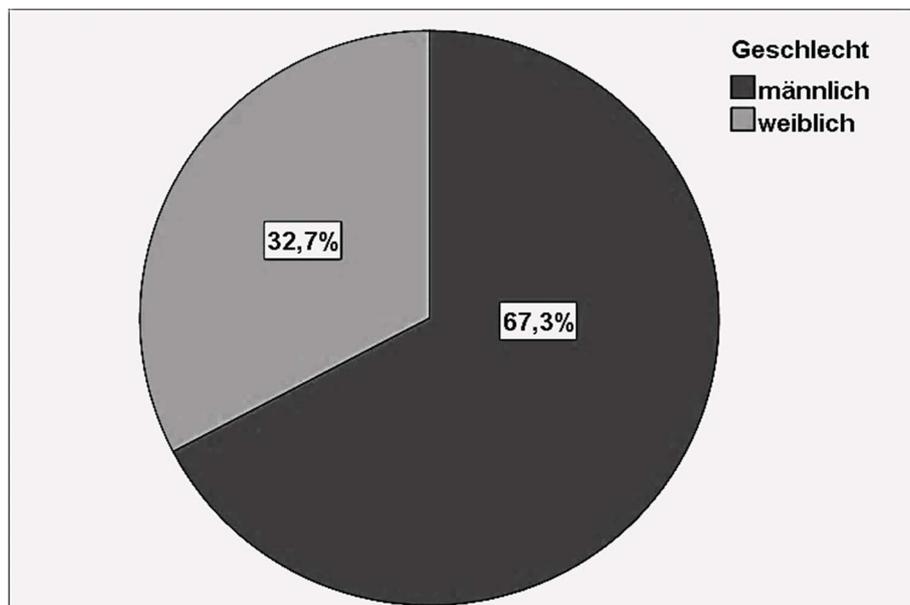


Abbildung 11: Geschlecht

Betrachtet man nur das Geschlecht, sind in 67,3 % der Fälle Männer und in 32,7 % Frauen behandelt worden. In Zahlen wurden von 104 APC-Sitzungen 70 bei männlichen Patienten und 34 bei Frauen durchgeführt. Zu beachten ist, dass teilweise mehrere Sitzungen bei einem Patienten aufgenommen wurden.

Mit 67,3 % war der Anteil der männlichen behandelten Patienten in etwa doppelt so groß wie der Anteil der behandelten Patientinnen mit 32,7 % (Tab. 5).

3.3 Aufenthaltsdauer

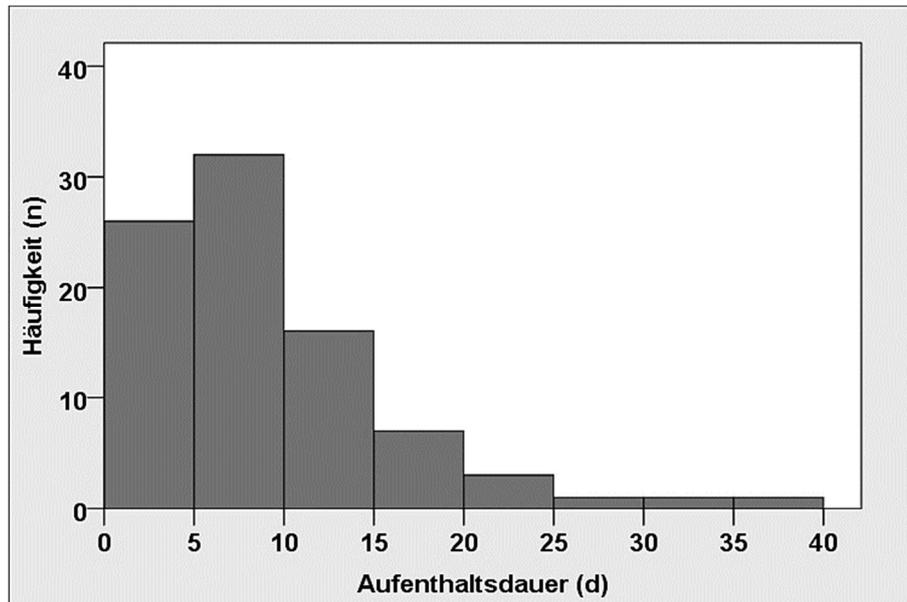


Abbildung 12: Aufenthaltsdauer (d)

Im Durchschnitt befanden sich bei 87 erfassten und 17 fehlenden Angaben die Patienten 8,53 Tage in stationärer Behandlung mit einer Standardabweichung von 6,753 Tagen. Die kürzeste Aufenthaltsdauer umfasste einen Tag, bei tagesklinisch ambulant behandelten Patienten und die längste 38 stationäre Tage (Tab. 6).

3.4 Lokalisation der vaskulären Läsionen

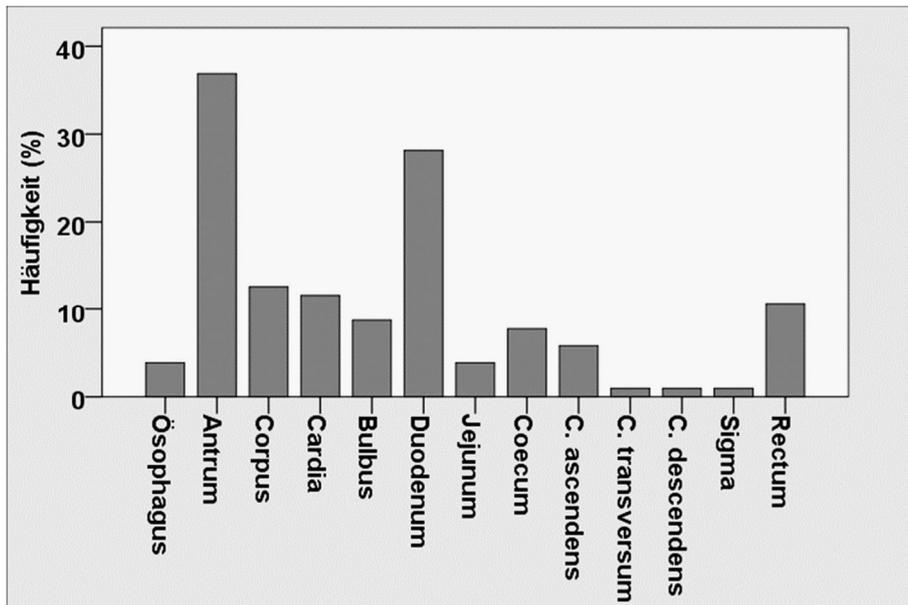


Abbildung 13: Lokalisationshäufigkeiten insgesamt

In dieser Arbeit finden sich die am häufigsten behandlungsbedürftigen Angiodysplasien im oberen Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Antrum und Duodenum.

Im Folgenden werden die Lokalisationen weiter aufgeteilt:

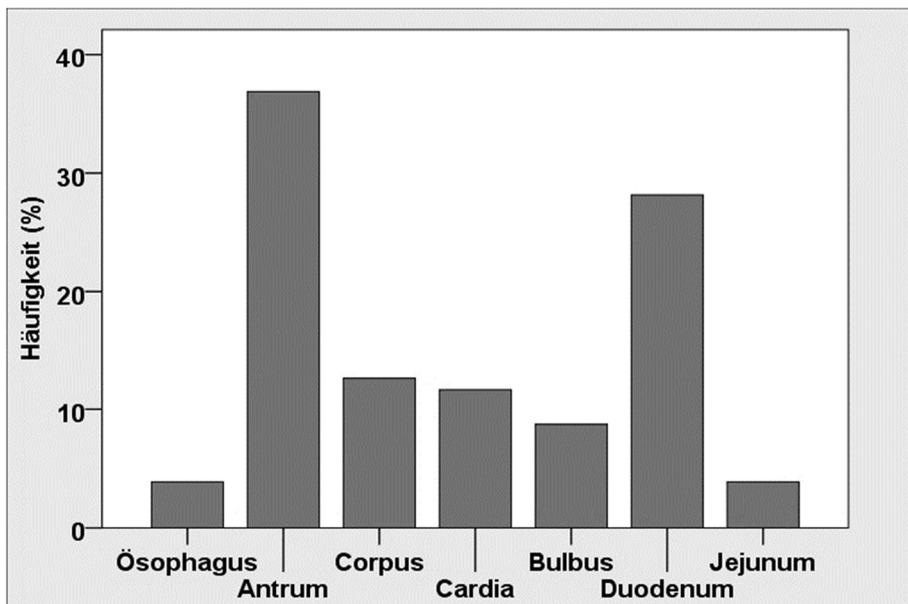


Abbildung 14: Oberer GI-Trakt

Bei den erfassten oberen gastrointestinalen Blutungen stellte mit 36,9 % das Magenantrum die häufigste Lokalisation behandlungsbedürftiger Angiodysplasien dar (Tab. 8), gefolgt von Duodenum (28,2 %) (Tab. 12), Magencorpus (12,6 %) (Tab. 9), Cardia (11,7 %) (Tab. 10), Magenbulbus (8,7 %) (Tab. 11), und mit je 3,9 % Ösophagus und Jejunum (Tab. 7 und 13).

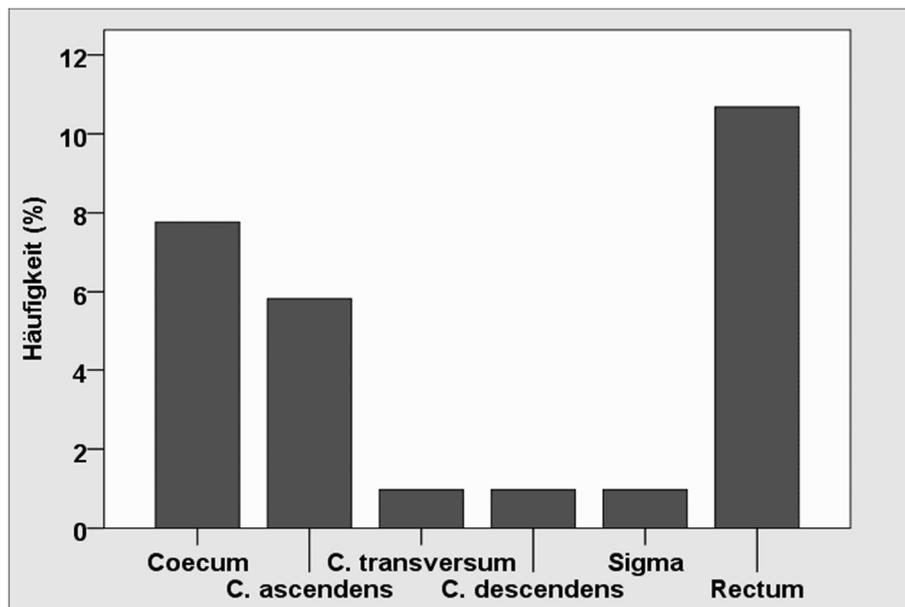


Abbildung 15: Unterer GI-Trakt

Bei 104 dokumentierten Fällen (ein fehlender Wert) stellte die häufigste Lokalisation der behandlungsbedürftigen Angiodysplasien im unteren GI-Trakt mit 10,7 % das Rektum (Tab. 19), gefolgt von Coecum (7,8 %) (Tab. 14), Colon ascendens 5,8 % (Tab. 15) und mit je 1 % Colon transversum/descendens und Sigma (Tab. 16, 17 und 18) dar.

3.5 Endoskopieindikation und stationäre Aufnahme

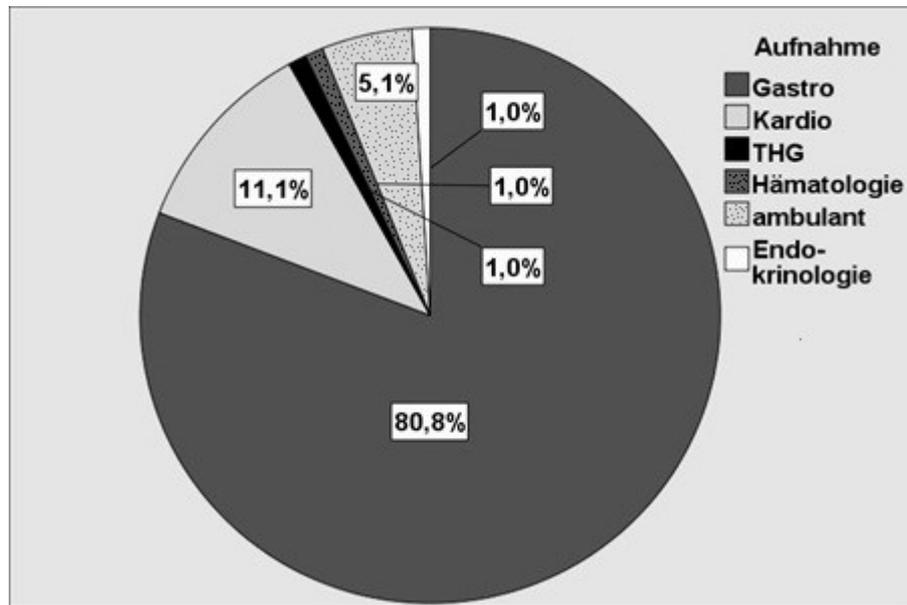


Abbildung 16: Stationäre Aufnahme

In 80,8 % der Fälle waren die Patienten bereits initial gastroenterologisch aufgenommen worden. Bei 11,1 % der Untersuchungen befanden sich die Patienten in kardiologischer Betreuung und zu je 1% in hämatologischer, thoraxherz-gefäßchirurgischer (THG) und endokrinologischer Behandlung. 5,1 % der Untersuchungen mit APC-Therapie wurden ambulant durchgeführt (Tab. 21).

Bei insgesamt 104 erfassten Interventionen (2 fehlende Angaben) ergab sich mit einer prozentualen Häufigkeit von 49 % das Absetzen von Frischblut oder Teerstuhl als häufigste Endoskopieindikation. In 43,1 % der Fälle lag eine weiter abklärungsbedürftige Anämie ohne explizite Blutungsstigmata im Stuhl vor. Zu 3,9 % war Bluterbrechen beschrieben und bei 2,9% wurde die APC-Therapie aufgrund einer Strahlenproktitis durchgeführt. Nur 1% der APC-Therapien war im Rahmen elektiv geplanter Endoskopien erfolgt (Tab. 20).

3.6 Grunderkrankung

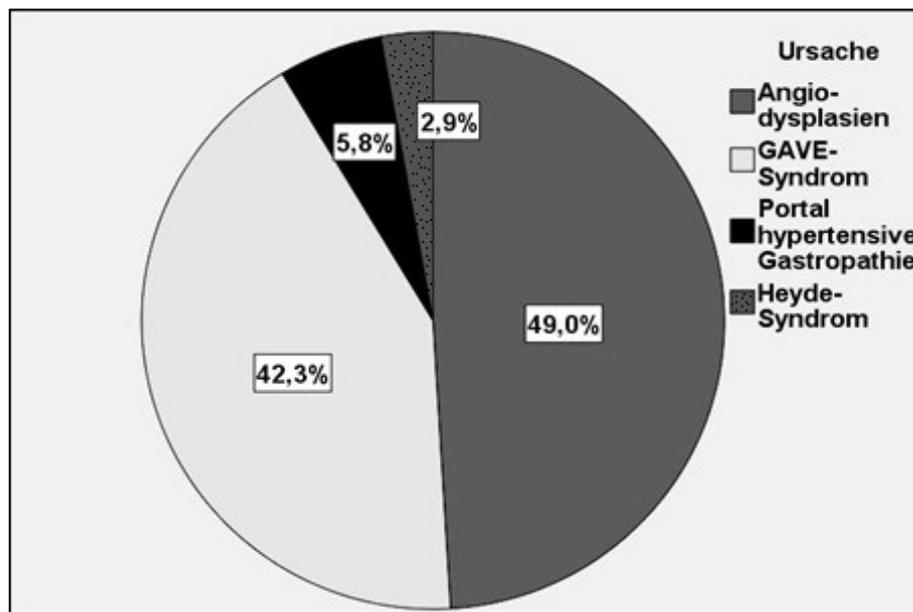


Abbildung 17: Grunderkrankung

Aufgenommen wurden alle behandlungsbedürftigen Angiodysplasien, sowie Gefäßmalformationen im Rahmen einer Grunderkrankung. In 49 % der Untersuchungsbefunde wurden die behandelten Läsionen als reine Angiodysplasien oder Angiektasien beschrieben. Bei 42,3 % der APC-Therapiesitzungen lag ein GAVE-Syndrom ursächlich vor. Mit 5,8 % und 2,9 % waren weiterhin eine portal hypertensive Gastropathie und ein Heyde-Syndrom bekannt (Tab. 22).

Geschlechterabhängig betrachtet stellten die reinen Angiodysplasien die häufigste Behandlungsursache bei den männlichen Patienten dar, bei den Frauen traten diese gleich häufig wie das GAVE-Syndrom auf. In Zahlen fanden sich alleinige Angiodysplasien bei 51,4 % der Fälle männlichen und 44,1 % der Fälle weiblichen Geschlechts, das GAVE-Syndrom bei 41,4 % der untersuchten Männer und bei 44,1 % der untersuchten Frauen, die portal hypertensive Gastropathie weiterhin bei 7,1 % der Fälle der untersuchten Männer und bei 2,9 % der aufgenommenen Fälle weiblichen Geschlechts. Ein Heyde-Syndrom war bei keinem Mann und bei 8,8 % der Untersuchungen bei Frauen bekannt (Tab. 23). Mittels Chiquadratstest konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang

zwischen Geschlecht und Vorerkrankungen gefunden werden (p 0,067) (Tab. 24).

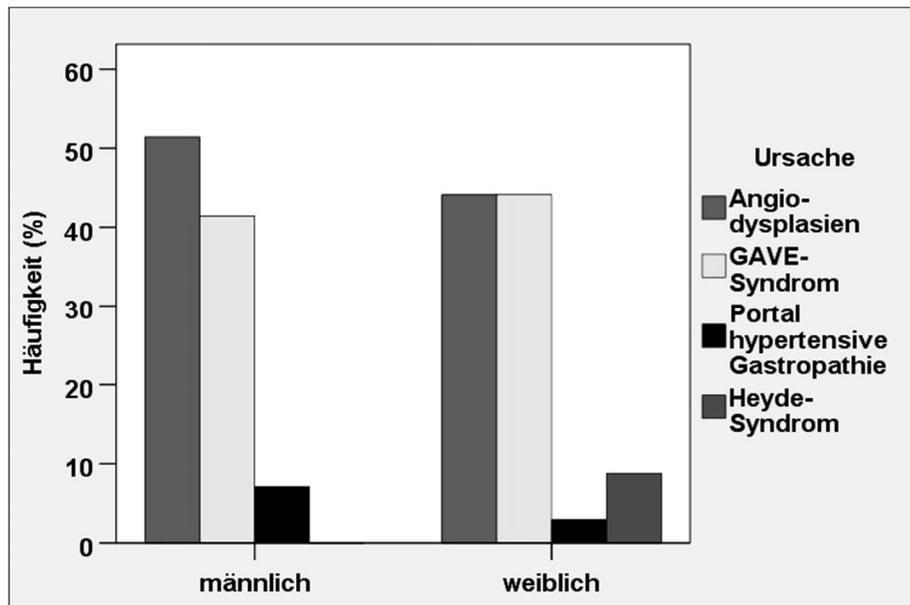


Abbildung 18: Grunderkrankung bei Männern vs. Frauen

3.7 Leistungseinstellung (Watt) der APC-Koagulation

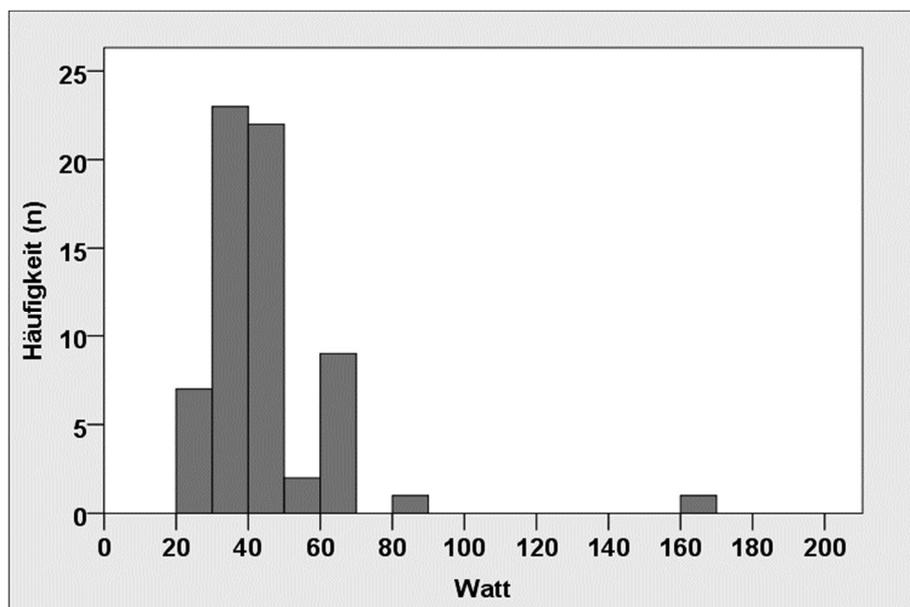


Abbildung 19: Leistungseinstellung (Wattzahl) der APC-Koagulation

Im Durchschnitt wurden die APC-Therapien bei 65 erfassten Untersuchungen und 39 fehlenden Daten mit einer Leistung von 40 Watt durchgeführt. Die

minimale Einstellung betrug 20 Watt, die maximale 160 Watt. Die Standardabweichung lag bei 19,504 Watt, der Median bei 40 Watt (Tab. 25).

3.8 Forrest-Klassifikation

3.8.1 Übersichtsgrafik

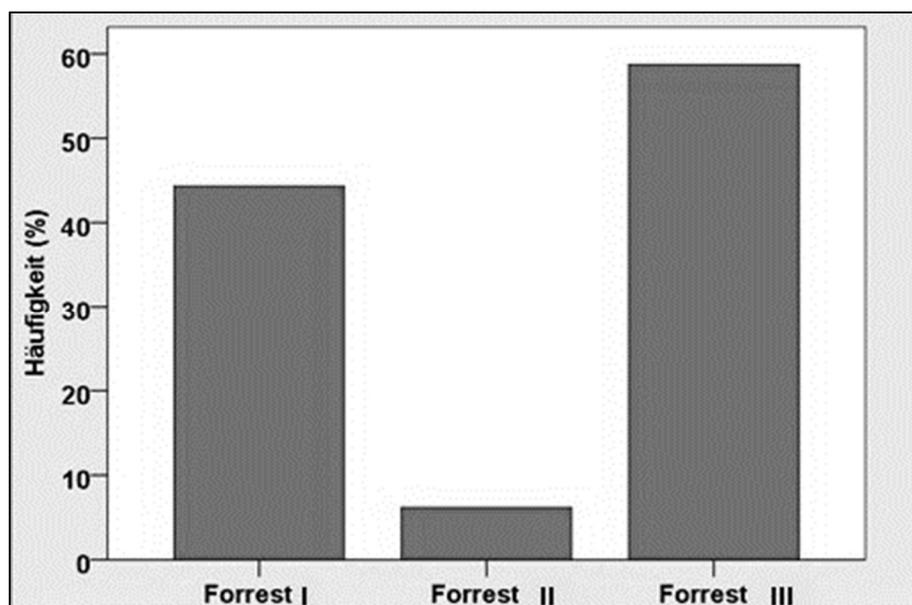


Abbildung 20: Übersichtsgrafik Häufigkeit der Forrestsituationen

Mit 58,8 % der dokumentierten Fälle lag am häufigsten eine Forrest III- Situation vor (Tab. 32). Bei 7 fehlenden Angaben (entspricht 6,7 %), konnten mit abfallender Häufigkeit in 44,3 % eine Forrest I (Tab. 26) - und in 6 % eine Forrest II- Situation (Tab. 29) dargestellt werden.

3.8.2 Häufigkeiten der Forrestsituationen nach Geschlecht

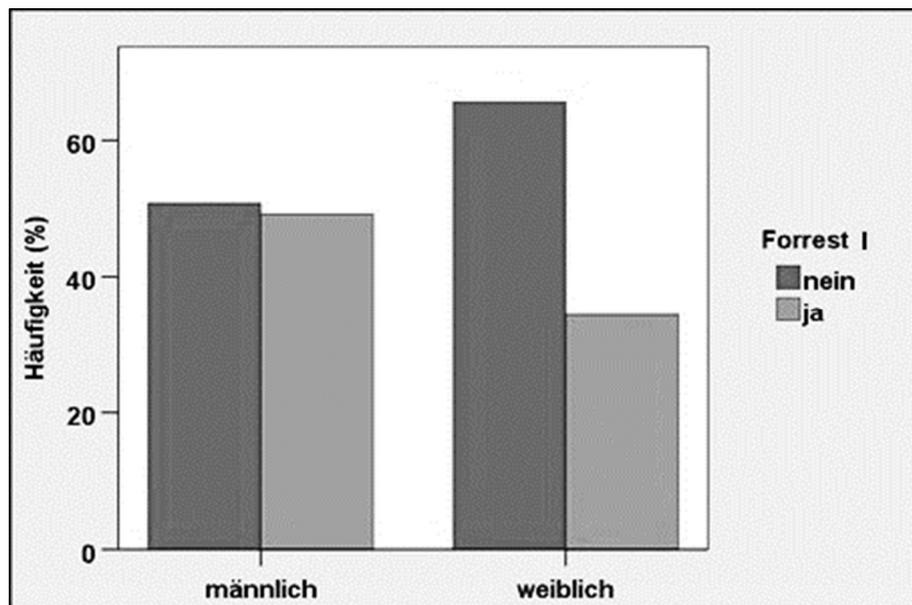


Abbildung 21: Forrest I bei Männern vs. Frauen

Nach Geschlecht aufgeteilt war sowohl eine Forrest I als auch eine Forrest II Situation bei Männern häufiger vorzufinden, wohingegen eine Forrest III Situation häufiger bei Frauen darstellbar war.

In Zahlen lag eine Forrest I Blutung bei 67 % der Fälle männlichen Geschlechts und bei 33 % des weiblichen Geschlechts bei insgesamt 7 fehlenden Fällen (6,7 %) vor (Tab. 27).

Ein exakter Fishertest wurde zwischen Geschlecht und Forrestklasse I bei Blutungen aus Angiodysplasien durchgeführt.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Nachweis einer Forrest-Klassifikation I ($p = 0,196$) (Tab. 28).

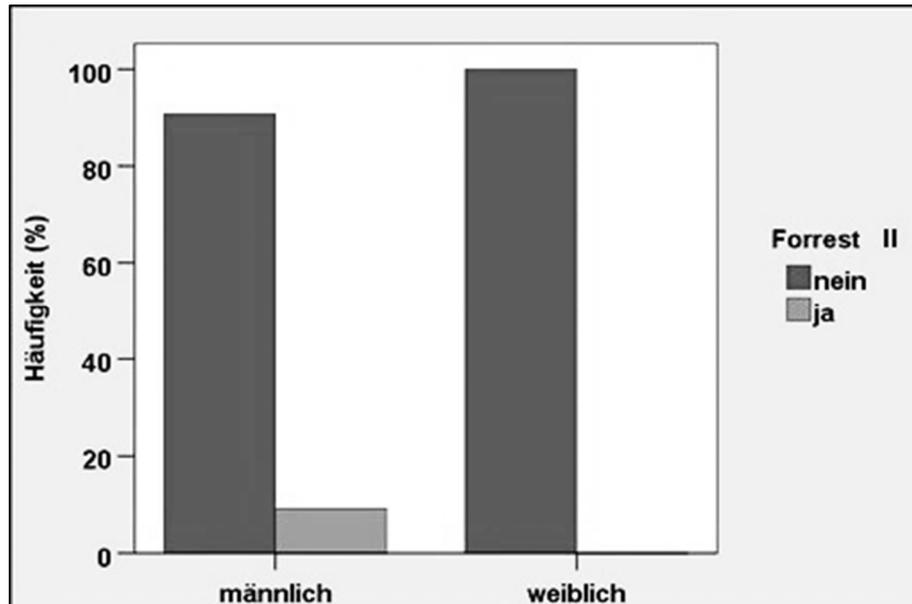


Abbildung 22: Forrest II bei Männern vs. Frauen

Die wesentlich seltener vorliegende Forrest II Situation war in keinem Fall weiblichen Geschlechts bei insgesamt 7 (6,7 %) fehlenden Werten und nur bei 9,2 % Patienten männlichen Geschlechts beschrieben (Tab. 30).

Auch hier ergab sich mittels exaktem Fishertest kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Nachweis einer Forrest-Klassifikation II ($p 0,173$) (Tab. 31).

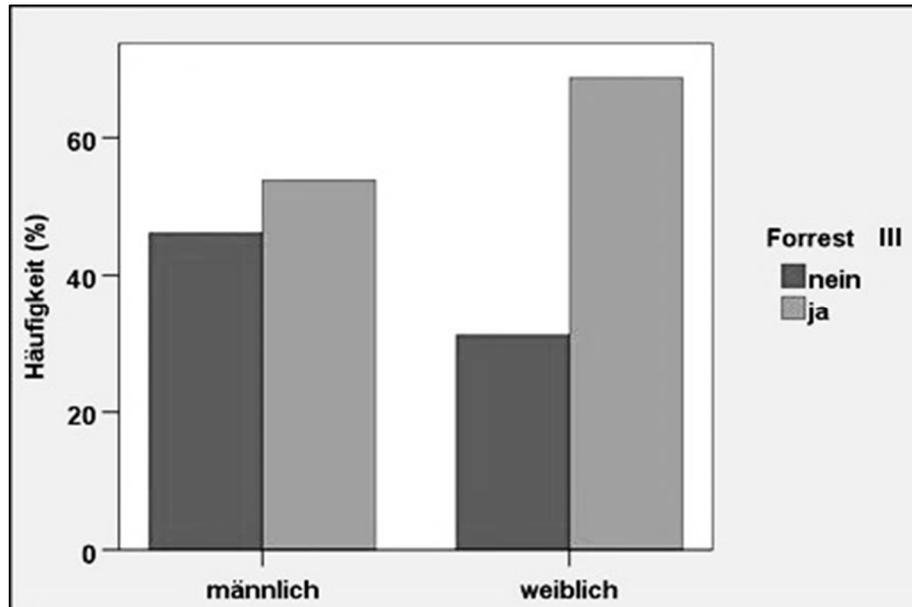


Abbildung 23: Forrest III bei Männern vs. Frauen

Eine Forrest III Situation war am häufigsten beschrieben mit 58,8 gültigen Prozent bei 7 (6,7 %) fehlenden Werten. Mit 68,8 % war diese Situation häufiger bei Fällen weiblichen Geschlechts darstellbar als beim männlichen Geschlecht mit 53,8 % (Tab. 33) ohne Nachweis einer Signifikanz mittels exaktem Fishertest ($p > 0,192$) (Tab. 34).

3.8.3 Forrestsituationen in Abhängigkeit vom chronischen Nikotin- und Alkoholkonsum

Im Weiteren wurden die beschriebenen Blutungssituationen in Zusammenhang mit chronischem Nikotin- und Alkoholkonsum gesetzt.

Ein chronischer Nikotinkonsum fand sich am häufigsten in der Forrest I Kategorie (44,2 % mit vs. 55,8 % ohne, Tab. 38), damit entsprechend einer aktiven Blutung. Untersucht man die Fälle ohne bekanntem chronischen Nikotinkonsum lässt sich am häufigsten eine Forrest III (32,7 % mit vs. 67,3 % ohne, Tab. 40) Situation beschreiben.

Bei der Forrest II Situation ließ sich in 40,0 % der Fälle ein Nikotinkonsum herausfiltern, bei 60,0 % dementsprechend nicht (Tab. 39).

Splittet man die untersuchten Fälle nach chronischem Alkoholkonsum auf, findet sich auch hier die Forrest I Situation am häufigsten bei Fällen mit beschriebenem chronischem Alkoholkonsum (37,2 % mit vs. 62,8 % ohne, Tab. 35) und eine Forrest II Situation ohne Alkoholkonsum (20,0 % mit vs. 80,0 % ohne, Tab. 36). Die Forrest III Situation war hier zu 32,7 % mit chronischem Alkoholkonsum assoziiert, zu 67,3 % nicht (Tab. 37).

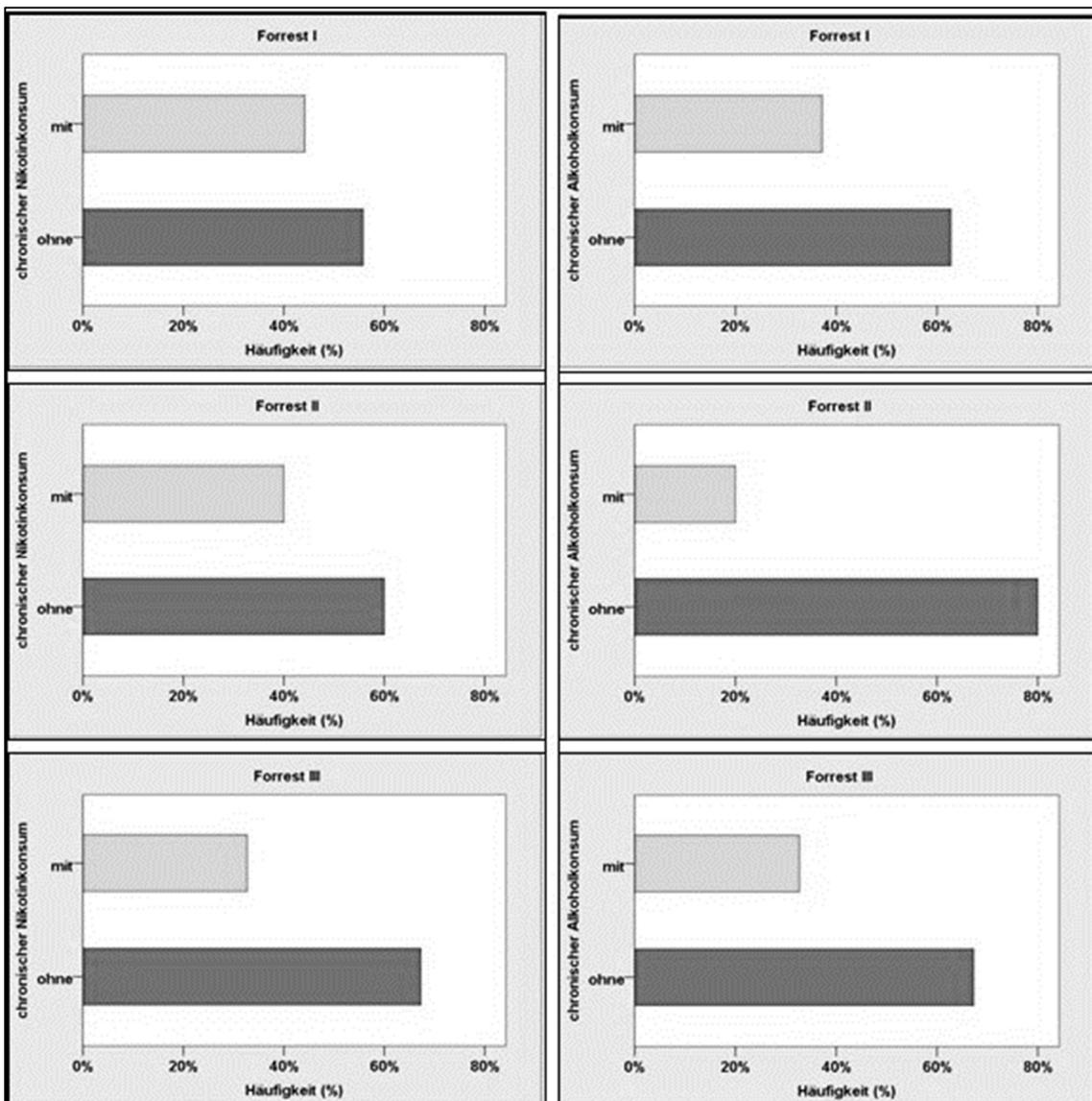


Abbildung 24: Forrest-Klassifikation in Abhängigkeit von chronischem Nikotinkonsum (links) und Alkoholkonsum (rechts)

3.9 Alkohol- und Nikotinkonsum

3.9.1 Überblick

Geschlechterunabhängig betrachtet konnte bei 55,7 % der erfassten Fälle regelmäßiger Alkohol- oder Nikotinkonsum herausgearbeitet werden, wohingegen Alkohol und Nikotin gemeinsam in nur 6,2 % der Fälle regelmäßig konsumiert wurde. 38,1 % der Fälle hatten weder Alkohol- noch Nikotinkonsum angegeben (Tab. 41).

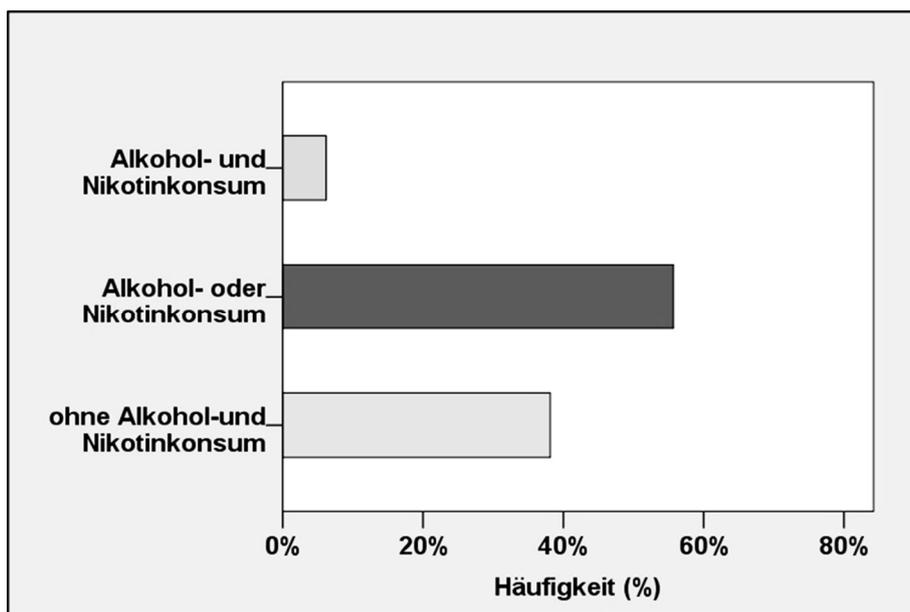


Abbildung 25: Regelmäßiger Konsum von Alkohol und/oder Nikotin

3.9.2 Alkoholkonsum

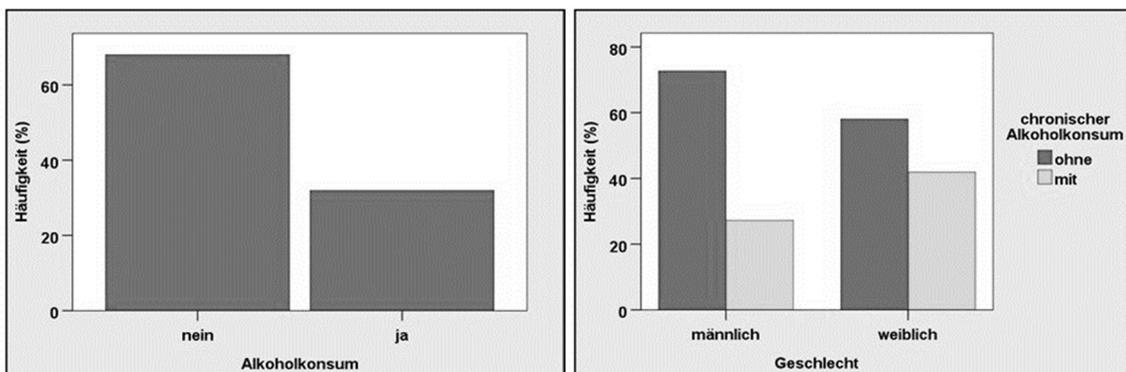


Abbildung 26: chronischer Alkoholkonsum absolut (links) und nach Geschlecht (rechts)

Betrachtet man Alkohol- und Nikotinkonsum separat, kann ein regelmäßiger Alkoholkonsum bei insgesamt 7 fehlenden Angaben in rund 32 % der Fälle dargestellt werden (Tab. 46), in der untersuchten Stichprobe häufiger bei Frauen (41,9 %) als bei Männern (27,3 %), allerdings ohne sign. Unterschied ($p = 0,114$) (Tab. 42, 43).

3.9.3 Nikotinkonsum

Ein Nikotinkonsum wurde häufiger bei den untersuchten Fällen beobachtet als der Alkoholkonsum (36,1 % Nikotinkonsum gesamt, Tab. 47 vs. 32 % Alkoholkonsum gesamt, Tab. 46), hier ist besonders das männliche Geschlecht hervorzuheben, bei dem ein fast ausgeglichenes Verhältnis zwischen bestehendem und nicht bestehendem chronischem Nikotinkonsum vorliegt. Hier zeigt sich auch ein signifikanter Unterschied zum weiblichen Geschlecht ($p = 0,004$, Tab. 45). Bei insgesamt 45,5 % der Männer und bei nur 16,1 % der Frauen war ein Nikotinkonsum im Arztbrief vermerkt (Tab. 44).

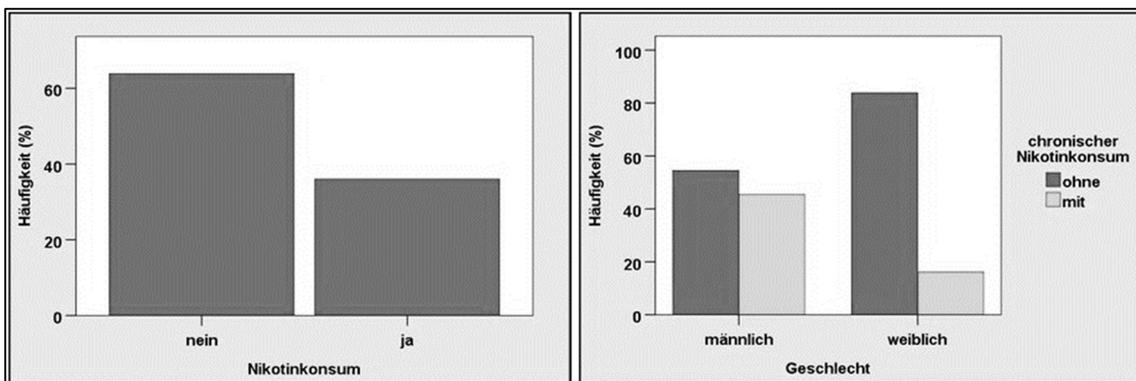


Abbildung 27: chronischer Nikotinkonsum absolut (links) und nach Geschlecht (rechts)

3.10 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

3.10.1 Übersichtsgrafiken Erkrankungen

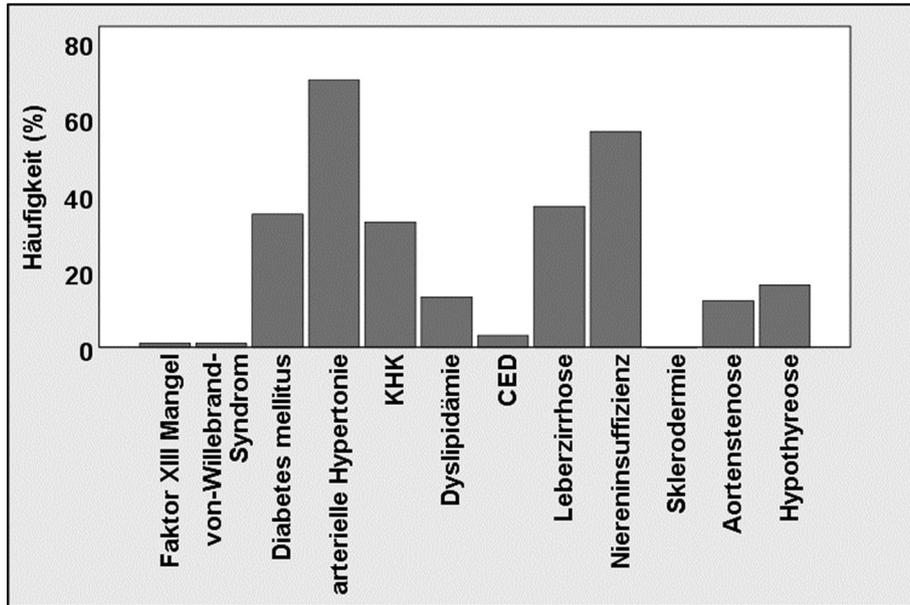


Abbildung 28: Vorerkrankungen

Im Rahmen der Datenerfassung wurden oben dargestellte Vorerkrankungen aufgenommen und im Folgenden nach der Häufigkeit ihres Auftretens beschrieben.

Bei insgesamt 104 erfassten Untersuchungen mit 7 fehlenden Werten lagen in 1 % der Fälle ein Von-Willebrand-Syndrom und ebenfalls in 1 % ein Faktor XIII-Mangel (Tab. 48, 49) vor.

In 56,7 % der Untersuchungen war eine eingeschränkte Nierenfunktion (Tab. 55) beschrieben und in 37,1 % eine eingeschränkte Leberfunktion im Rahmen einer Leberzirrhose (Tab. 54). Eine Graduierung nach den CHILD-Pugh Kriterien oder KDIGO wurde hierbei nicht berücksichtigt.

Bei 35,1 % lag ein Diabetes mellitus vor, wobei nicht zwischen einem Diabetes mellitus Typ I oder II unterschieden wurde (Tab. 50). In 3,1 % der Fälle fanden sich chronisch entzündliche Darmerkrankungen in der Anamnese, auch hier wurde nicht zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unterschieden (Tab. 53).

Mit 70 % stellte die arterielle Hypertonie die häufigste Komorbidität dar (Tab. 51) und war damit auch der am häufigsten zusammen mit Angiodysplasien auftretende kardiovaskuläre Risikofaktor, gefolgt von Fettstoffwechselstörungen (Dyslipidämie) mit in diesem Rahmen erhöhten Triglycerid - oder Cholesterinwerten (32%) (Tab. 59). In 33 % der Fälle konnte eine Koronare Herzerkrankung (KHK) in den Vordiagnosen gefunden werden (Tab. 52).

Schilddrüsenfunktionsstörungen im Sinne einer Unterfunktion fanden sich in 16,5 % der Fälle in den Vordiagnosen (Tab. 56). Wobei hier nicht auf die aktuelle medikamentöse Einstellung oder TSH-Werte geachtet wurde.

Hinsichtlich der eventuellen Möglichkeit eines Heyde-Syndroms wurde die Häufigkeit einer Aortenstenose bei Patienten mit APC-Therapie untersucht. In 12,4 % der erfassten APC- Intervention war dieses Klappenvitium beschrieben (Tab. 57).

Bei den in dieser Arbeit erfassten Fällen war bei 7 fehlenden Angaben keine Sklerodermie als Vorerkrankung beschrieben (Tab. 58).

3.10.2 Vorhofflimmern

Der Vorerkrankung Vorhofflimmern wird in dieser Arbeit ein eigener Unterpunkt gewidmet. Dies ist insbesondere in der Hinsicht von Relevanz, dass hier in nahezu allen Fällen im Vorfeld der Therapiesitzungen eine orale Antikoagulation vorgelegen haben dürfte, worauf im nächsten Unterpunkt weiter eingegangen wird und somit von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen war.

Es konnte bei insgesamt 7 fehlenden Angaben (6,7 %) bei 36,1 % der untersuchten Fälle Vorhofflimmern als Vorerkrankung dargestellt werden (Tab. 60).

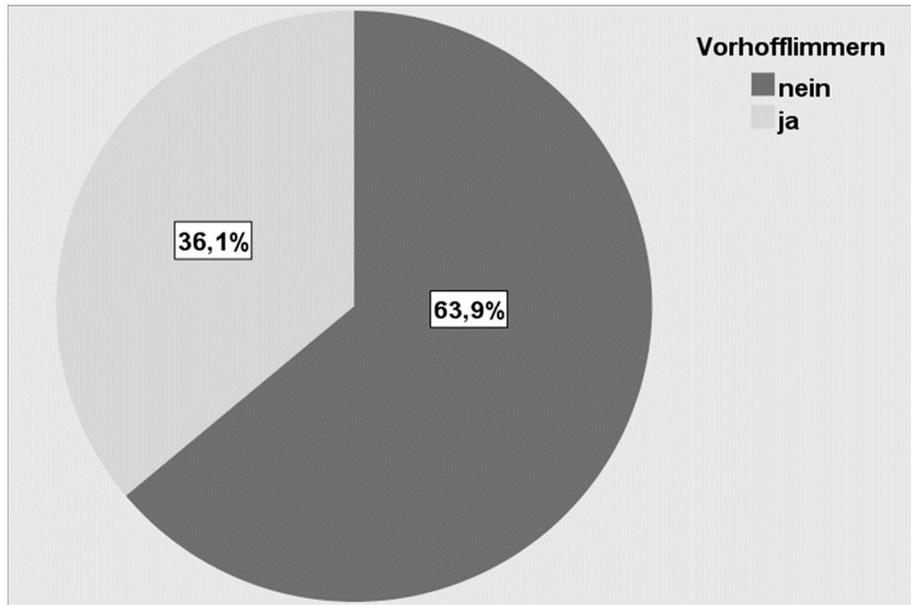


Abbildung 29: Vorhofflimmern

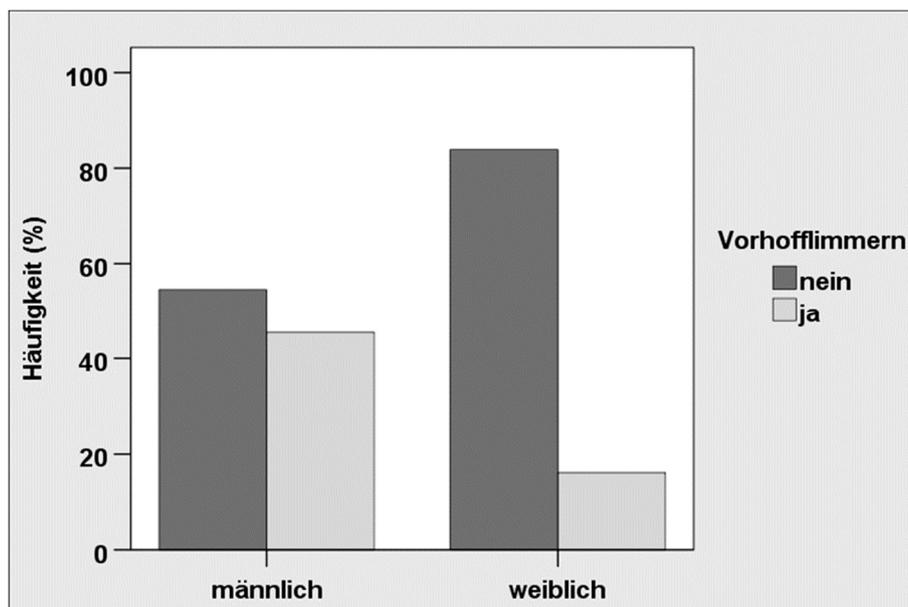


Abbildung 30: Vorhofflimmern bei Männern vs. Frauen

Nach Geschlecht unterschieden fand sich bei Männern in 45,5 % signifikant häufiger ein Vorhofflimmern als bei Frauen mit 16,1 % (p 0,006) (Tab. 61, 62).

3.10.3 Antithrombogene Medikamente

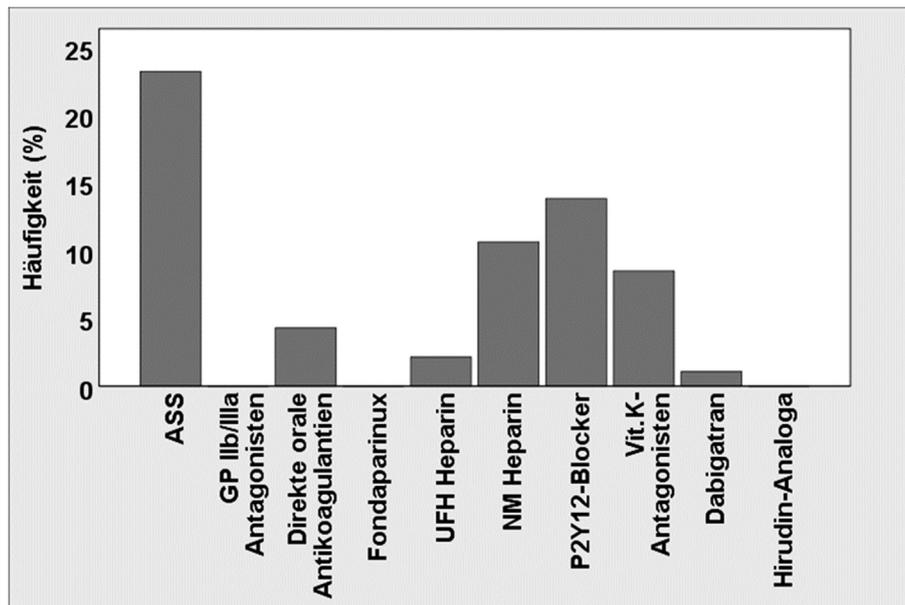


Abbildung 31: Übersicht über die Häufigkeit der Einnahme antithrombogener Medikamente

Im Rahmen der antithrombogenen Therapie wurden alle Medikamente mit Auswirkungen auf unterschiedliche Ansatzpunkte im Bereich des Gerinnungssystems aufgenommen, im Hinblick darauf, dass hier in allen Fällen ein erhöhtes Blutungsrisiko, bzw. eine erhöhte Blutungsneigung zu erwarten war.

Mit 23,2 % der untersuchten Fälle gehörte ASS am häufigsten zur Dauermedikation (Tab. 63), gefolgt von P2Y12-Blockern mit 13,8 % (Tab. 69), bspw. Clopidogrel und niedermolekularem Heparin mit 10,6 % (Tab. 68). Eine Dauermedikation mit Vitamin K-Antagonisten lag in den untersuchten Fällen häufiger vor (8,5 %, Tab. 70) als eine Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien mit 4,3 % (Tab. 65). Fondaparinux war in den untersuchten Fällen nicht dokumentiert (Tab. 66).

Bei insgesamt 9,6% fehlenden Angaben wurde ebenso keine Einnahme von GPIIb/IIIa Antagonisten erfasst (Tab. 64). In nur 2,1% der Fälle war unfractioniertes Heparin (Tab. 67) und Dabigatran in lediglich 1,1 % der Fälle (Tab. 71) dokumentiert. Bei wiederum 9,6% fehlenden Angaben fand sich in keinem der therapierten Fälle Hirudin in der Medikation (Tab. 72).

Von 95 Fällen (9 fehlende Angaben) nahmen 56,8 % keine und 43,2 % eine antikoagulativ wirksame Medikation ein. Nach Geschlecht ergibt sich somit bei 37 Fällen (58,7 %) männlichen Geschlechts keine und bei 26 (41,3 %) eine medikamentöse Therapie. Beim weiblichen Geschlecht wurde in 17 Fällen (53,1 %) keine und bei 15 (46,9 %) eine Antikoagulation dokumentiert. Somit nahmen 31,5 % der Fälle weiblichen Geschlechts und 68,5 % männlichen Geschlechts keine Medikamente mit Einfluss auf die Blutgerinnung ein. Bei 9 fehlenden Angaben waren 63,4 % der Fälle mit Einnahme antikoagulativer Medikamente männlichen Geschlechts und 36,6 % weiblich (Tab. 73).

Die vorliegende Arbeit umfasst 104 Untersuchungsfälle bei 48 Patienten. Bezieht man die Anzahl der Behandlungen auf die Patientenebene, zeigte sich, dass 32 Patienten nur einer APC-Therapie unterzogen wurden und 16 Patienten mehr als eine erhielten.

Es liegen 48 Erstbehandlungen und 56 Wiederholungssitzungen ($5 + 2 \times 6 + 3 + 4 + 5 + 12 + 15$) vor, dies ergibt zusammen 104 Behandlungen. In 4 Untersuchungen lag keine Information über die Blutgerinnungsmedikation vor. Somit reduziert sich das Kollektiv der Wiederholungssitzungen in diesem Zusammenhang auf 52 Fälle (Tab. 74).

Die Dauer zwischen den Wiederholungsbehandlungen betrug im Schnitt bei den Fällen mit vermerkter Medikation mit Einfluss auf die Blutgerinnung 166,5 Tage, bei den Fälle ohne Medikation mit Einfluss auf die Blutgerinnung 125,7 Tage (Tab. 75).

Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte hier kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p 0,482$, Tab. 76).

Betrachtet man nur die Einnahme von ASS, kann mit der Einnahme eine Dauer von 237,9 Tagen zwischen den APC-Behandlungen verzeichnet werden, ohne Einnahme eine Dauer von 117,4 Tagen (Tab. 77).

In 4 Fällen liegt keine Information über eine Medikation mit oder ohne ASS vor.

Mittels Mann-Whitney-U-Test ergibt sich auch hier keine Signifikanz ($p 0,269$, Tab. 78).

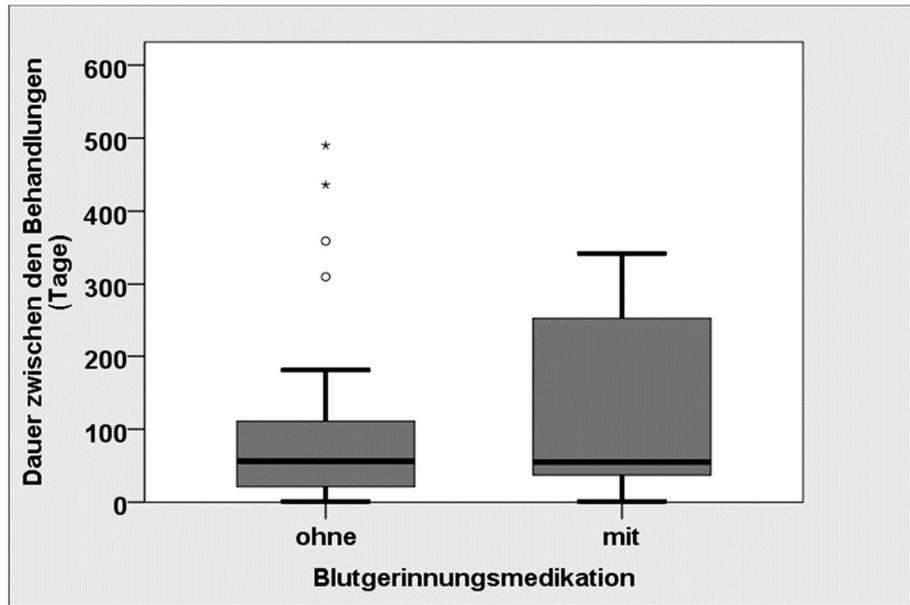


Abbildung 32: Dauer zwischen den Behandlungen mit ohne Medikamente mit Einfluss auf die Blutgerinnung (in Tagen)

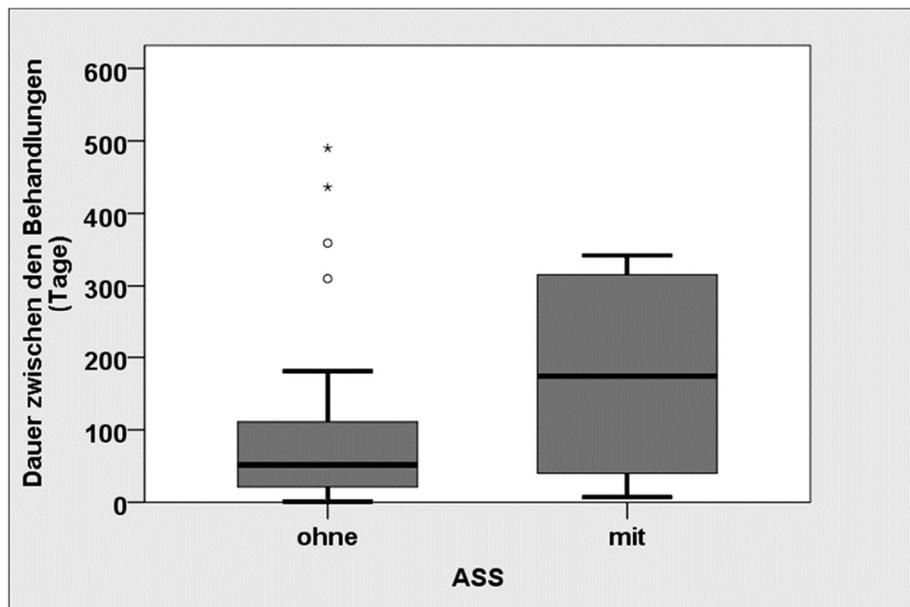


Abbildung 33: Dauer zwischen den Behandlungen mit und ohne ASS (Tage)

3.11 Thalidomid und Octreotide

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gab es mehrere medikamentöse Versuche, Angiodysplasien zu behandeln und Blutungen vorzubeugen. In der untersuchten Stichprobe wurden die Befunde und Arztbriefe auch auf die Einnahme dieser Medikamente hin untersucht. Es gab in keinem der aufgenommenen Fälle im beobachteten Behandlungszeitraum an der Universität Tübingen eine

Thalidomidtherapie. Eine Octreotideinnahme wurde bei 1,1% der Fälle bei insgesamt 104 Untersuchungen und diesbezüglich 14 fehlenden Angaben dokumentiert (Tab. 79).

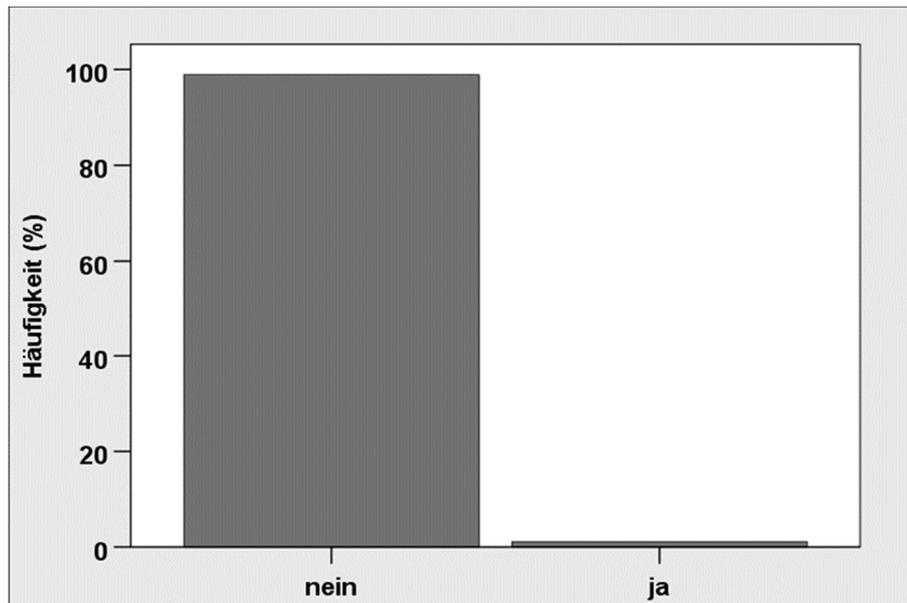


Abbildung 34: Einnahme von Octreotide

3.12 Laborparameter im Verlauf

3.12.1 Hämoglobinwert und Hämatokrit

Anhand des Hämoglobinwertes kann der Schweregrad einer gastrointestinalen Blutung abgeschätzt werden (36). Die normalen Werte variieren geschlechterabhängig. Bei Frauen wird ein Wert zwischen 12-16 g/dl als normal gewertet, bei Männern 14-18 g/dl (48). Die erfassten Fälle, unabhängig vom Geschlecht, wiesen bei Aufnahme im Durchschnitt einen Hb-Wert von 8,11 g/dl auf bei 91 gültigen und 13 fehlenden Angaben. Die Standardabweichung betrug 2,05 Punkte. Im Schnitt zeigte sich hier ein Hb von 8,82 g/dl mit einer Standardabweichung von 1,14 Punkten. Der letzte erfasste Hb-Wert wurde als Entlass-Hb-Wert definiert. Hier zeigte sich ein Mittelwert von 9,37 g/dl. Somit kann insgesamt im Rahmen der APC-Therapien eine Verbesserung des Hämoglobinwerts im stationären Verlauf im Schnitt um knapp 1,3 Hb-Punkte verzeichnet werden (Tab. 80).

Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben zwischen den Hb-Werten im Verlauf der Therapien zunächst für alle Indexpatienten durchgeführt.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied: $p < 0,01$ (Signifikanzniveau 0,05, Tab. 81).

Die Nullhypothese einer gleichen Verteilung der HB-Messwerte an allen 3 Messpunkten konnte abgelehnt werden.

Anschließend wurden die Hb-Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten, bei Aufnahme (Zeitpunkt 1), im Verlauf (Zeitpunkt 2) und bei Entlassung (Zeitpunkt 3) miteinander verglichen und untersucht, ob diese eine unterschiedliche Verteilung aufweisen:

Der Vergleich der Stichproben zum Zeitpunkt 1 mit denjenigen des Zeitpunktes 2 ($p 0,027$) ergab ebenso einen signifikanten Unterschied wie ein Vergleich der Stichproben des Zeitpunktes 1 mit dem Zeitpunkt 3 ($p < 0,01$) und derjenigen des Zeitpunktes 2 mit denen des Zeitpunktes 3 ($p 0,027$) (Tab. 82).

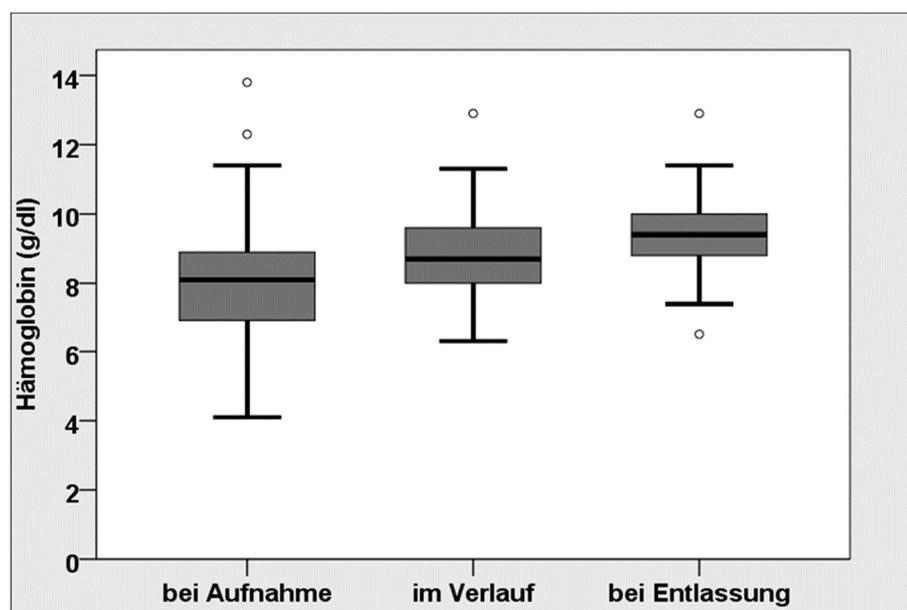


Abbildung 35: Hb-Wert gesamt im Verlauf

Zu beachten ist allerdings, dass Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden. Betrachtet man den Hb-Wert Anstieg im Vergleich mit und ohne Gabe von

Erythrozytenkonzentraten zeigt sich in der Differenz ein um 1,48 Punkte höherer Anstieg des Hb-Wertes mit Gabe von Erythrozytenkonzentraten (Tab. 88).

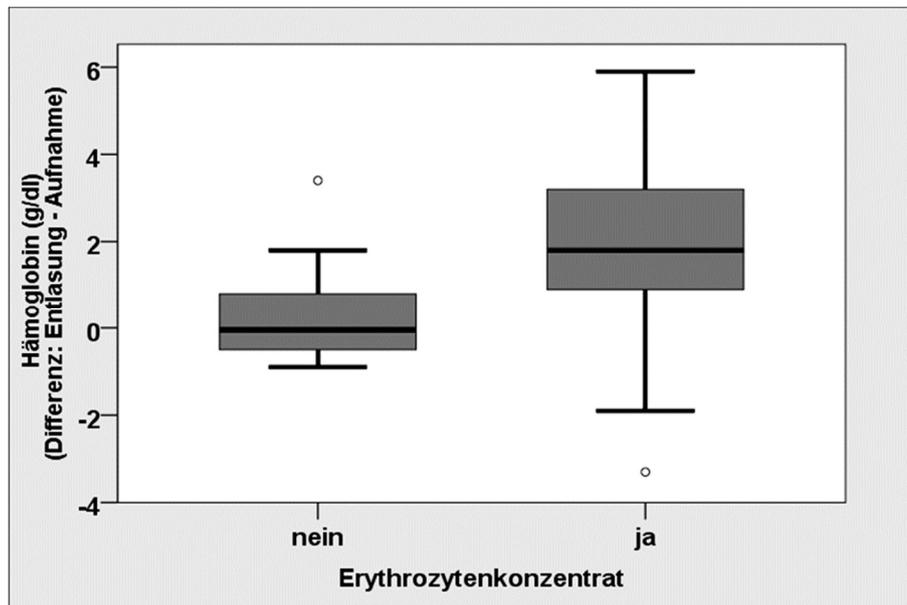


Abbildung 36: Änderung des Hämoglobinwerts mit und ohne Erythrozytenkonzentratgabe

Nach Geschlecht unterschieden zeigt sich bei den Männern ein Hb-Anstieg von im Mittel 7,95 g/dl bei Aufnahme zu 9,16 g/dl bei Entlassung (Tab. 83).

Der Gesamttest war hier mit einem $p < 0,001$ signifikant (Tab. 84). Ebenso unterschieden sich die Stichproben zum Zeitpunkt 1 signifikant von denjenigen des Zeitpunktes 2 ($p = 0,015$), bzw. die Stichproben des Zeitpunktes 1 von denen des Zeitpunktes 3 ($p < 0,001$).

Der Vergleich der Stichproben des Zeitpunktes 2 mit denen des Zeitpunktes 3 erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,103$) (Tab. 85).

Mit Gabe von Erythrozytenkonzentraten liegt der Anstieg 1,44 Hb-Punkte höher als bei den männlichen Patienten, die keine Transfusionen im stationären Aufenthalt erhielten (Tab. 90), bei im Schnitt drei verabreichten Erythrozytenkonzentraten beim Mann (Tab. 97).

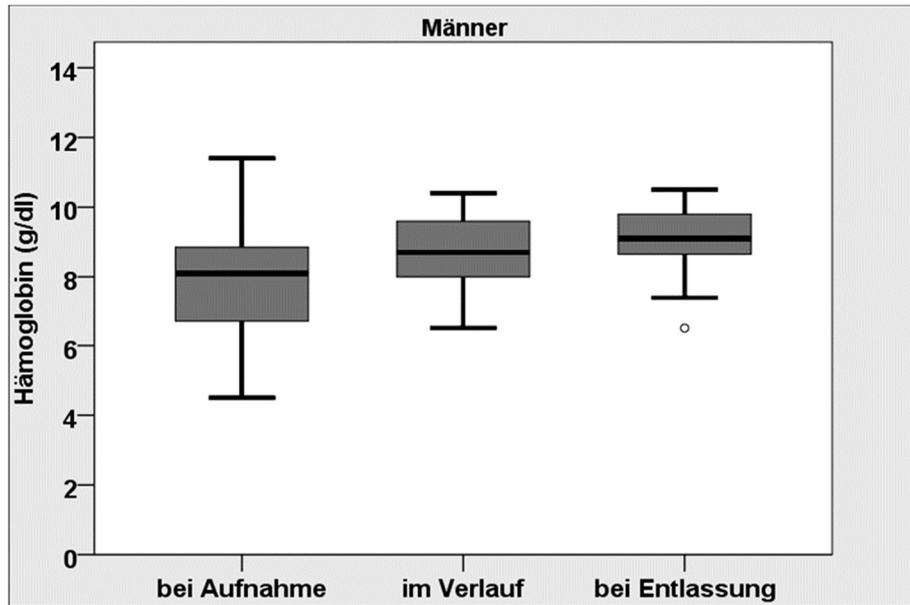


Abbildung 37: Hb-Wert im Verlauf Männer

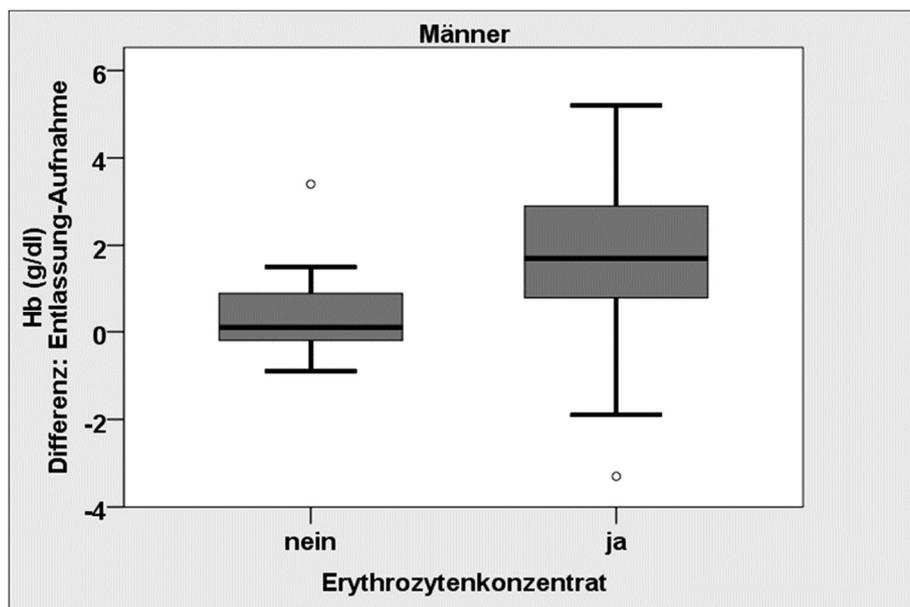


Abbildung 38: Hb-Wert mit/ohne Gabe von Erythrozytenkonzentraten Männer

Bei Frauen hingegen konnte ein Hb-Anstieg von 8,46 g/dl bei Aufnahme auf 9,85 g/dl bei Entlassung verzeichnet werden (Tab. 86).

Bei der isolierten Betrachtung der Messdaten der weiblichen Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied der Stichproben an den 3 Messpunkten (p 0,085) (Tab. 87).

Mit Gabe von Transfusionen, stieg der Entlass-Hb-Wert beim weiblichen Geschlecht um 1,57 Punkte höher an als ohne Transfusionen (Tab. 91).

Die weiblichen Patientinnen erhielten im Durchschnitt 2,59 Erythrozytenkonzentrate (Tab. 97).

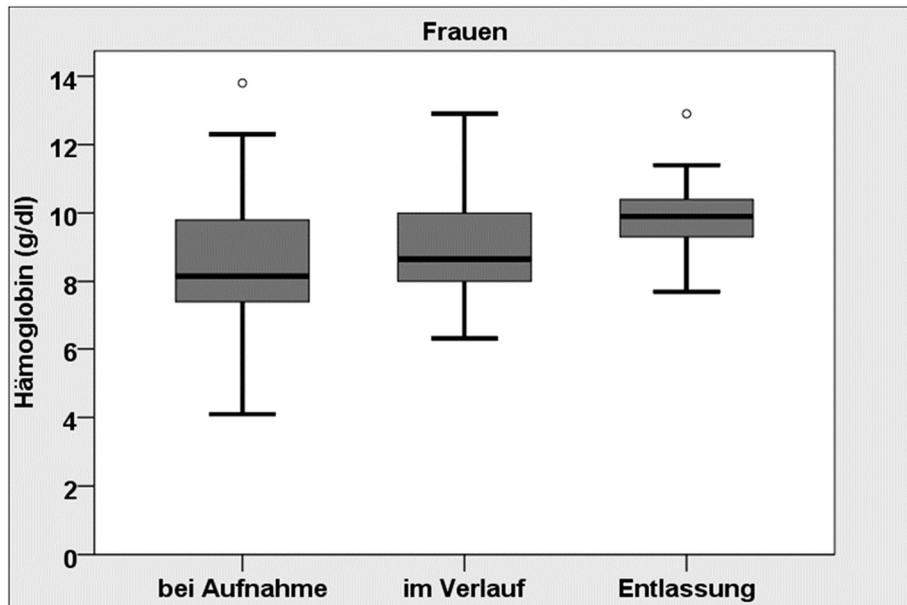


Abbildung 39: Hb-Wert im Verlauf Frauen

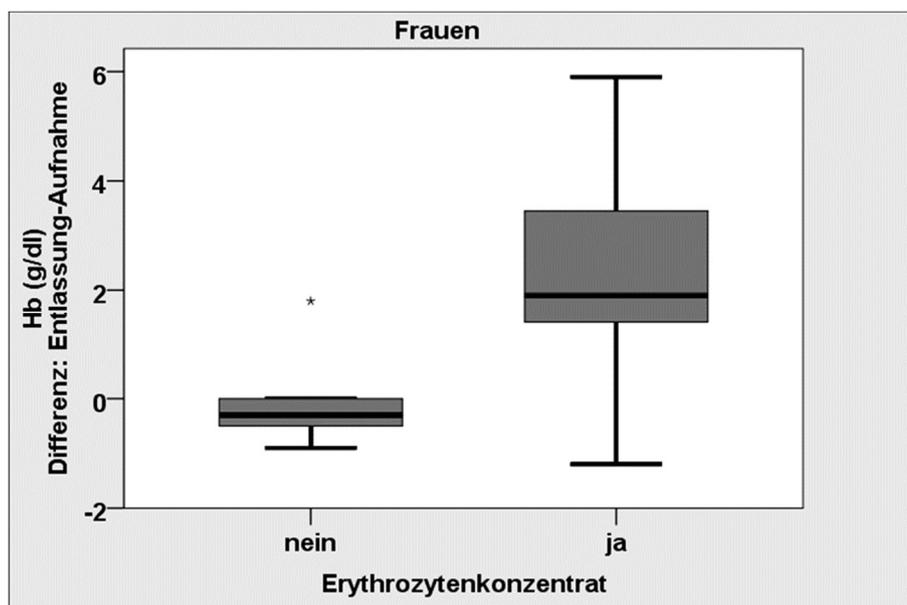


Abbildung 40: Hb-Wert mit/ohne Gabe von Erythrozytenkonzentraten Frauen

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt um zu überprüfen, ob sich die Differenz zwischen den Hb-Werten zum Zeitpunkt der Entlassung und den Aufnahmewerten bei den Patienten mit und ohne Gabe von EK's unterscheidet.

Der Unterschied war für den Gesamtpatientenpool ebenso stat. signifikant ($p < 0,001$, Tab. 89) wie für die Untergruppe der Männer ($p 0,03$, Tab. 90) und die der Frauen ($p 0,013$, Tab. 92).

Der Hämatokritwert [%] beträgt bei erwachsenen Frauen in der Norm 35-47%, bei Männern 40-52% (48). In den untersuchten Fällen lag der Wert unabhängig vom Geschlecht durchschnittlich bei 25,28 % bei einer Standardabweichung von 6,26 Punkten deutlich unter den Normwerten (Tab. 93).

3.12.2 Weitere relevante Laborparameter

Die im Folgenden aufgenommenen und im Anhang statistisch abgebildeten Laborparameter geben einen weiteren Einblick in die Gerinnungssituation der untersuchten Fälle und repräsentieren jeweils die ersten dokumentierten, also in der Regel bei Aufnahme bestimmten Laborwerte.

Ein normaler INR Wert ohne orale Antikoagulation liegt nahe 1 (48). In den aufgenommenen Daten ergab sich ein INR mit einem Mittelwert von 1,3 (Tab. 93). Die Thrombozyten bewegen sich normalerweise um Werte zwischen $140-440 \times 10^3/\mu\text{l}$ (48). In den hier untersuchten Daten ergab sich ein Mittelwert von $200,19 \times 10^3/\mu\text{l}$, ein Median von $214 \times 10^3/\mu\text{l}$ und eine Standardabweichung von 106,739 (Tab. 94).

Weiterhin wurde die partielle Thromboplastinzeit (PTT) untersucht, die als normal angesehen wird, wenn sie zwischen 35-55 s liegt (48). Die erhobenen Daten ergaben im Mittel einen Wert von 47,225 s mit einer Standardabweichung von 65,095. Der Median lag bei 29 s (Tab. 95).

Das C-reaktive Protein (CRP) gilt als Entzündungsmarker. Der Normbereich wird als $> 0,50 \text{ mg/dl}$ angegeben (48). Die untersuchten Fälle zeigten mit einem Mittelwert von 1,28 mg/dl einen leicht erhöhten CRP-Wert (Tab. 93).

Somit entsprachen die weiteren Parameter, ausgenommen des CRP und INR-Wertes im Schnitt den Normwerten.

3.13 Erythrozytenkonzentrate (EK's)

Im Durchschnitt wurden während des stationären Aufenthalts begleitend zur APC-Therapie 2,86 Erythrozytenkonzentrate verabreicht (Tab. 98). Betrachtet man die Gaben geschlechterabhängig, so zeigt sich, wie bereits im Unterpunkt Hb-Wert erwähnt, dass das männliche Geschlecht im Schnitt drei Erythrozytenkonzentrate erhielt, das weibliche mit 2,59 im Mittel etwas weniger (Tab. 96).

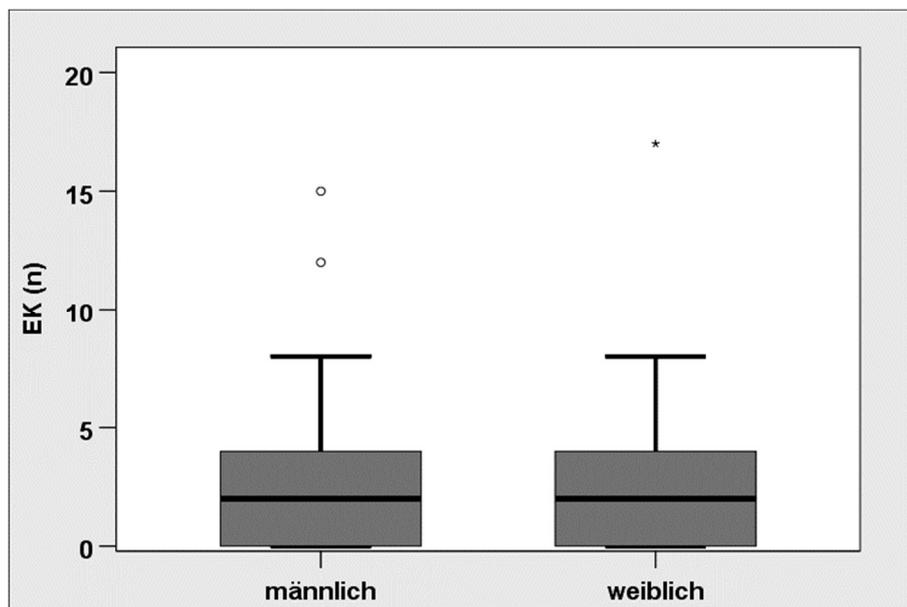


Abbildung 41: EKs bei Männern vs. Frauen

Die Zahl der verabreichten EK's wurde im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit einem Mann-Whitney-U-Test untersucht:

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied: p 0,227 (Nullhypothese bestätigt, Tab 97).

3.14 Medikamente mit protektiver Wirkung auf die gastrointestinale Schleimhaut

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) verringern über eine irreversible Bindung an die H⁺/K⁺ ATPase dosisabhängig die basale und stimulierte Säuresekretion der Magenschleimhaut, wodurch der pH-Wert des Magens ansteigt. Dies beschleunigt die Abheilung säureassoziierter Erkrankungen des Magen-Darmtraktes (75).

Insgesamt wurde in 86,5% der untersuchten Fälle Pantoprazol eingenommen (Tab. 101).

Davon erfolgte in 23,4 % der Fälle die Einnahme einmal täglich und in 63,8 % zweimal täglich (Tab. 100).

Zu 79,6 % konnte eine Dosierung von 40 mg, zu 9,6 % eine Dosierung von 20 mg dargestellt werden (Tab. 103). Omeprazol hingegen wurde nur in 3,2 % der Fälle in der Medikation verzeichnet (Tab. 104). 2,1 % der Fälle wurden hier mit einer einfachen Standarddosis, 1,1 % in der doppelten Standarddosis therapiert (Tab. 106).

Weitere Vertreter von Medikamenten mit protektivem Einfluss auf die gastrointestinale Schleimhaut sind die H₂-Antagonisten (z.B. Ranitidin).

In nur 1,1 % der hier erfassten Fälle wurde mit einem H₂-Antagonisten behandelt (Tab. 107).

3.15 Medikamente mit schädlichem Einfluss auf die gastrointestinale Schleimhaut

Medikamentengruppen, wie NSAR und Glucocorticoide, deren schädlicher Einfluss auf die gastrointestinale Schleimhaut bekannt ist (82), wurden in diese Studie aufgenommen um ggf. einen Zusammenhang mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu detektieren.

In den hier erfassten Fällen konnten lediglich bei 3,2 % NSAR in der Dauermedikation festgestellt werden (Tab. 108), davon bei keiner Frau und bei nur 1,6 % der Männer.

Bei 17,9 % der erfassten Fälle fanden sich Glucocorticoide in der Dauermedikation (Tab. 109).

Das Risiko gastrointestinaler Komplikationen erhöht sich bei gleichzeitiger Einnahme von Glucocorticoiden und NSAR (82).

18,9 % der hier erfassten Fälle nahmen NSAR und/oder Corticosteroide ein. NSAR und Corticosteroide in Kombination konnten bei 3,1 % der Fälle männlichen Geschlechts und bei keinem weiblichen Geschlechts verzeichnet werden (Tab. 110).

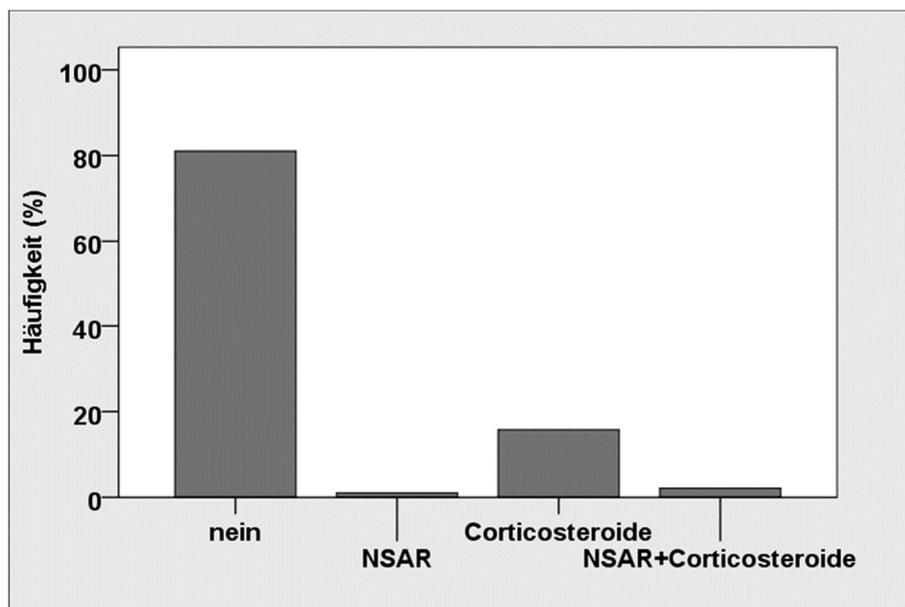


Abbildung 42: Medikamente mit schädlichem Einfluss auf die gastrointestinale Schleimhaut

4 Diskussion

4.1 Statistik im Vergleich mit anderen Arbeiten

Insgesamt konnten in diese Studie mehr Fälle männlichen (67,3 %) als weiblichen Geschlechts (32,7 %) aufgenommen werden. Es bleibt zu diskutieren, ob die ungleiche Verteilung hier auch auf die den Angiodysplasien zu Grunde liegenden Erkrankungen, wie z.B. einer mit Alkoholkonsum und Leberzirrhose assoziierten portal-hypertensiven Gastropathie oder dem GAVE-Syndrom zurückzuführen ist, oder aufgrund der beschränkten Fallzahlen hier ein Zufall vorliegt.

Wie auch in anderen Publikationen (42), (72) lag das durchschnittliche Behandlungsalter auch in unserer Studie bei über 60 Jahren (Mittelwert 66,94 Jahre), ohne signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied, aber doch mit einem durchschnittlich höheren Behandlungsalter der Frauen (69,52 vs. 65,68 Jahre, Tab. 3), was die initial beschriebene Theorie einer degenerativen Genese stützt (30). Warum Frauen zum Behandlungszeitpunkt im Schnitt älter waren, lässt sich anhand unserer Daten nicht klären. Insgesamt zeigt sich das weibliche Geschlecht in dieser Arbeit aber von Vorteil, worauf später noch weiter eingegangen wird.

Entgegen der Aussagen einer Studie von Foutch et al. (31), der die häufigste Lokalisation von Angiodysplasien im rechten Colon beschrieb, zeigte sich in unseren Daten die häufigste Lokalisation im oberen Gastrointestinaltrakt, hier bevorzugt im Magenantrum, gefolgt von Duodenum und Magencorpus. Mit 10,6 % erwies sich das Rektum als die häufigste Lokalisation von Angiodysplasien im unteren GI-Trakt, erst dann gefolgt von Coecum und Colon ascendens. Somit kann hier die Literaturlage nicht untermauert werden. Allerdings ist zu bedenken, dass in der Literatur nur vom Auftreten von Angiodysplasien gesprochen wird, ohne auf deren Behandlungsbedürftigkeit einzugehen, die in dieser Arbeit das Kriterium zur Aufnahme ins Patientenkollektiv darstellte. Ebenso wurde hier nicht zwischen reinen Angiodysplasien, sowie Angiodysplasien im Rahmen eines GAVE-Syndroms, das ja bekanntlich den oberen GI-Trakt betrifft, wie auch einer

portal hypertensiver Gastropathie, einem Heyde-Syndrom und auch einer Strahlenproktitis unterschieden, da in allen Fällen in den Befunden behandlungsbedürftige Gefäßmalformationen (Angiodysplasien, Ektasien) beschrieben waren (Tab. 7 - 19). Eine weitere Erklärung könnte sein, dass mehrere Fälle beim gleichen Patienten beschrieben und aufgenommen wurden und damit auch eine Beeinflussung der Auswertung zu vermuten ist.

Im Schnitt verblieben die Patienten 8,53 Tage in stationärer Behandlung (Tab. 6). Mit 80,8 % waren die meisten untersuchten Fälle bereits gastroenterologisch aufgenommen. Die häufigste Ursache, die zur endoskopischen Intervention führte, waren in 50 % der Fälle Blutungsstigmata. In den Untersuchungsbefunden wurde in 49 % der Fälle lediglich von Angiodysplasien gesprochen, wozu auch die Gefäßmalformationen der Strahlenproktitis gezählt wurden. 42,3 % der APC-Therapien wurden bei behandlungsbedürftigen Gefäßmalformationen im Rahmen eines GAVE-Syndroms durchgeführt. Eine portal hypertensive Gastropathie (5,8 %) und das Heyde-Syndrom (2,9 %) waren eher selten als Ursache behandlungsbedürftiger Angiodysplasien beschrieben worden (Tab. 22).

Die statistische Auswertung ergab bei einigen fehlenden Werten bei der APC-Koagulation eine durchschnittliche Leistungseinstellung von 40 Watt (Tab. 25). Die Geräte-Herstellerfirma empfiehlt in Ihrer Anwenderbroschüre zur Therapie chronischer Blutungen beim GAVE-Syndrom und bei Angiodysplasien 10-30 Watt (27).

Grundsätzlich ist die Wahl einer Leistungsstufe abhängig von der Art und Lokalisation einer behandlungsbedürftigen Läsion, so sollten im proximalen Colon und im Dünndarm aufgrund der geringen Wanddicke und der damit drohenden Perforationsgefahr niedrigere Leistungsstufen gewählt werden, als im distalen Colon. Noch höhere Leistungseinstellungen sind im Magen und Ösophagus möglich (27).

Üblicherweise werden gastrointestinale Blutungen, die durch Ulcera ausgelöst werden in Forreststadien klassifiziert (5). In der Auswertung der Untersuchungsbefunde konnten auch in dieser Arbeit Informationen zur

Blutungssituation anhand der Forrest-Klassifikation gefunden werden. In 58,8 % der Fälle konnte keine sichtbare Blutungsquelle identifiziert werden (Forrest III, Tab. 32), jedoch fand sich bei 44,3 % der Fälle eine aktive arterielle Blutung (Forrest I, Tab. 26). Auch hier fällt auf, dass das männliche Geschlecht von der prognostisch ungünstigeren akuten Blutung häufiger betroffen war (Männer 67 % vs. Frauen 33 %, Tab. 27), wohingegen die eher günstige Variante (Forrest III) häufiger das weibliche Geschlecht betraf (Frauen 68,8 % vs. Männer 53,8 %, Tab. 33). Zu diskutieren ist im Rahmen dieser Klassifikation jedoch eine individuelle und untersucherabhängige Beurteilung. Ob auch hier das weibliche Geschlecht angesichts der oben genannten Verteilung von Vorteil ist, bleibt in Zusammenschau der erwähnten Limitationen der Arbeit fraglich.

Alkohol- und Nikotinkonsum wurden in diese Arbeit als Risikofaktoren für eine Leberzirrhose (8) und kardiovaskuläre Erkrankung (3) und damit ihrer Assoziation mit Angiodysplasien (45) aufgenommen.

Betrachtet man die Forreststadien in Abhängigkeit von Alkohol- und Nikotinkonsum, zeigt sich in beiden Risikokonstellationen häufiger eine Forrest I Situation (37,2 % mit chronischem Alkoholkonsum, 44,2 % mit chronischem Nikotinkonsum, Tab. 35 und 38). Gehen wir davon aus, dass Forrest I aufgrund der akuten Blutungssituation kritischer zu sehen ist, könnten hier somit chronischer Alkohol- und Nikotinkonsum als weitere Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf herausgearbeitet werden. Allerdings ist zu beachten, dass in der Arbeit nicht auf die Mengen des Konsums eingegangen wurde und nicht zwischen ggf. toxischem Konsum vs. regelmäßigem Konsum in Maßen unterschieden wurde. Dennoch kann in diesem Zusammenhang ein regelmäßiger Nikotinkonsum als Risikofaktor diskutiert werden, zusätzlich zu seiner bereits bekannten Eigenschaft als kardiovaskulärer Risikofaktor u.a. durch Förderung der Atherosklerose (61) und Hypertonie (3).

Insgesamt sind ein chronischer Alkohol- oder Nikotinkonsum in 55,7 % (Tab. 41) der erfassten Fälle in der Vorgeschichte der Patienten zu finden, ein regelmäßiger Alkoholkonsum allein fand sich in 29,8 % (Tab. 46), ein regelmäßiger Nikotinkonsum isoliert in 33,7 % (Tab. 47). Nach Geschlechtern

unterschieden gab es in dieser Stichprobe einen prozentual höheren Anteil von chronischem Alkoholkonsum unter dem weiblichen Geschlecht (Tab. 42), wohingegen chronischer Nikotinkonsum beim männlichen Geschlecht häufiger beobachtet werden konnte (Tab. 44).

Auch hier lässt sich diskutieren, ob - unter Berücksichtigung der Annahme, dass das männliche Geschlecht in den untersuchten Fällen einen tendenziell schwereren Verlauf aufzeigte - der Nikotinkonsum als Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung von Angiodysplasien schädlicher als chronischer Alkoholkonsum ist. Einschränkend müssen bei dieser Betrachtung mögliche unehrliche Angaben bei der Anamnese dieser Lebensgewohnheiten berücksichtigt werden, wobei generell eher ein chronischer Nikotinkonsum zugegeben wird als ein erhöhter chronischer Alkoholkonsum, der in einigen, vorwiegend männlichen Patientenkreisen als eher normal und nicht erwähnenswert gilt. So scheint es doch sehr verwunderlich, dass in den hier erhobenen Daten entgegen der Literaturlage (kritischer Alkoholkonsum bei 18,5 % Männer, 13,1 % der Frauen) (59) Frauen häufiger Alkohol konsumierten.

Weitere Forschungsanstrengungen wären deshalb sinnvoll um herauszufiltern, ob chronischer Nikotinkonsum in die Liste der Risikofaktoren für die Entwicklung behandlungsbedürftiger Angiodysplasien aufzunehmen ist.

In der Literatur werden bestimmte Vorerkrankungen als Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen wie auch für die Entstehung gastrointestinaler Angiodysplasien beschrieben (36), (77), (31), (92), (103). Einige davon wurden auch in diese Arbeit aufgenommen und - im Rahmen der begrenzten Möglichkeiten bei einer kleinen Stichprobe - bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens und damit ggf. einer Untermauerung der in der Literatur erwähnten Zusammenhänge mit behandlungsbedürftigen Angiodysplasien hin untersucht.

In 56,7 % der untersuchten Fälle lag als zweithäufigste Komorbidität eine chronische Niereninsuffizienz vor. Literaturgemäß ist dieser Zusammenhang zu erwarten (104), (67). Bereits Götz et al. (36) beschrieben einen Zusammenhang des Auftretens gastrointestinaler Blutungen mit dem Vorhandensein einer Niereninsuffizienz, insbesondere bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Diese lag

als dritthäufigste Komorbidität mit 37,1 % (Tab. 54) der Fälle vor und spielt insbesondere für das Auftreten von Angiodysplasien im Rahmen einer portal hypertensiven Gastropathie eine Rolle (20).

Noch einmal bezugnehmend auf die chronische Nierensuffizienz als Risikofaktor für das gehäufte Auftreten blutender gastrointestinaler Angiodysplasien (104), (67), bzw. oberer gastrointestinaler Blutungen (12), (62), muss auf die aktuellen Arbeiten von Verma et al (104) und Tariq et al. (101) eingegangen werden. Diese beschreiben das gehäufte Auftreten von intermittierend blutenden Angiodysplasien bei Patienten mit einer chron. Niereninsuffizienz (19-32 % gegenüber nur 5 % bei Nierengesunden (104)). Sie kommen in allen Abschnitten des GI-Traktes vor. Ätiologisch wird ein degenerativer Prozess angenommen, der durch eine Hypoxie der intestinalen Schleimhaut vorangetrieben wird, letztere als Ausdruck einer generalisierten arteriosklerotischen Gefäßerkrankung oder eben im Zusammenhang mit den dafür bekannten Risikofaktoren, wie hier einer chron. Niereninsuffizienz, aber auch einer art. Hypertonie und einem chron. Nikotinkonsum zu sehen.

Ein Mangel an von Willebrand Faktor (vWF) ließ sich in den erfassten Fällen nur bei 1% (Tab. 48) nachweisen, wobei hier nicht zwischen angeborenem und erworbenem Mangel unterschieden wurde. Ein Heyde-Syndrom lag nur bei 2,9 % der aufgenommenen Fälle vor, d.h. bei nur einem Patienten war es bereits diagnostiziert. Insgesamt zeigte sich jedoch in 12,9 % der Fälle eine Aortenstenose (Tab. 57). Es besteht also die Möglichkeit, dass bei mehreren Patienten ein bis dato nicht erkanntes Heyde-Syndrom vorlag. Diesbezüglich würde sich eine weitere Recherche anbieten, um dieses Syndrom zu demaskieren. Angesichts der beschriebenen Pathophysiologie einer erhöhten Blutungstendenz aufgrund eines Mehrverbrauchs von vWF-Multimeren bei stenotisch bedingt erhöhten Scherkräften (11), wäre es ein weiteres Forschungsziel, einen Zusammenhang zwischen einer interventionellen/operativen Therapie einer Aortenklappenstenose und einer ggf. dadurch bedingten Verringerung gastrointestinaler Blutungsepisoden aufzuzeigen.

Yamashita et. al. (109) beschreiben 2016 bereits einen raschen Ausgleich eines präoperativen Mangels an VWF-Multimeren mit hohem Molekulargewicht einhergehend mit einer Abnahme einer vorher erhöhten Blutungstendenz nach erfolgreichem operativen Klappenersatz bei höhergradigen Aortenstenosen.

Insbesondere das GAVE-Syndrom wird mit dem Einhergehen von Autoimmunerkrankungen assoziiert. Dazu gehören, wie auch in der Einleitung beschrieben, Erkrankungen aus dem Formenkreis des CREST-Syndroms, bspw. die Sklerodermie, bei der pathophysiologisch eine Peristaltikinsuffizienz vermutet wird (77). In den hier erhobenen Daten konnte keine Sklerodermie erfasst werden. Auch eine Häufung autoimmun bedingter chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, die bei der GI-Blutung insbesondere durch ihre entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut eine Rolle spielen (103), ließ sich mit einer CED-Häufigkeit im Patientenpool von 3,1% nicht darstellen.

Eine Hypothyreose, die in einer Arbeit von Naidu et al. (77) ebenfalls mit dem Auftreten eines GAVE-Syndroms assoziiert wurde, konnte in immerhin 16,5 % der Fälle nachgewiesen werden (Tab. 56). Zur vermuteten Genese findet man keine Hypothese.

Die häufigste Komorbidität in der untersuchten Stichprobe stellte jedoch eine arterielle Hypertonie dar (70 % der Fälle, Tab. 51).

Bereits oben wurde über den kardiovaskulären Risikofaktor „chronischer Nikotinkonsum“ gesprochen (3). Auch die arterielle Hypertonie zählt zu den kardiovaskulären Risikofaktoren (38). Bereits in jungen Jahren begünstigen diese Faktoren, insbesondere Rauchen, atherosklerotische Gefäßveränderungen, dem Hauptrisikofaktor für eine koronare Herzerkrankung und Herztod (3).

Auch eine koronare Herzerkrankung konnte in 33 % der Fälle nachgewiesen werden. Mehrere Arbeiten beschreiben eine Assoziation kardiovaskulärer Erkrankungen mit dem gehäuften Auftreten von Angiodysplasien (77), (45).

Untermauert nun die Häufigkeit des Auftretens einer arteriellen Hypertonie als Komorbidität und auch die Häufigkeit des Nikotinkonsums bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Angiodysplasien die These, dass kardiovaskuläre

Risikofaktoren möglicherweise auch als Risikofaktoren für die Entstehung dieser gastrointestinalen Gefäßmalformation, eventuell ebenfalls im Rahmen atherosklerotischer Veränderungen oder gar als Risikofaktoren für eine Behandlungsbedürftigkeit im Rahmen einer Blutung eine Rolle spielen oder liegt diesen hier erhobenen Häufigkeiten ursächlich eher zu Grunde, dass die arterielle Hypertonie generell eine der häufigsten Erkrankungen der deutschen Bevölkerung ist (nach einem Artikel von Schunkert H. leidet jeder vierte Mann und jede fünfte Frau in Europa unter einer arteriellen Hypertonie (90))?

Diese Frage kann mit dem Datenmaterial der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden, auch hier wäre eine weitere Untersuchung sinnvoll.

Zu diskutieren ist weiterhin ob ggf. die Einnahme von ASS auch im Falle gastrointestinaler Gefäßmalformationen und nicht nur im Bereich der kardiovaskulären Risikofaktoren einen protektiven Effekt aufweist.

Insgesamt nahmen 63,4 % der Fälle männlichen Geschlechts und 36,6 % der Fälle weiblichen Geschlechts Medikamente mit Einfluss auf die Hämostase ein. Mit 23,2 % war ASS hier der häufigste Vertreter (Tab. 63- 72). Betrachtete man nun den Zeitraum der Wiederholungssitzungen der APC Therapie bei den Patienten, die mehrmals an der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden, zeigte sich, dass die Dauer zwischen den Behandlungen in Tagen länger war mit Einnahme der Medikamente mit Einfluss auf die Hämostase (im Durchschnitt 166,54 Tage vs. 125,69 Tage ohne Einnahme der antithrombogenen Medikamente, Tab. 75), bei einer durchschnittlichen Dauer von 135,9 Tagen zwischen den Therapiesitzungen insgesamt.

Nur auf ASS bezogen, konnte sogar ein Unterschied von 237,9 Tagen mit Einnahme von ASS vs. 117,4 Tage ohne Einnahme dargestellt (Tab. 77) werden.

Dieses Ergebnis widerspricht allerdings der Literatur, in der sogar eine niedrig-dosierte ASS-Monotherapie (75–100 mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen verbunden wird. Es wird auch ein um 40-50% erhöhtes Risiko für relevante gastrointestinale Blutungen unter dualer

Plättchenaggregationshemmung im Vergleich zur Monotherapie beschrieben (29).

Limitierend ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass in unserer Arbeit die Dosierung der Medikamente nicht berücksichtigt wurde.

Auch wenn in der Literaturrecherche Aspirin weitgehend als Risikofaktor für relevante gastrointestinale Blutungen beschrieben wird, konnte in einer weiteren Arbeit von McAlister VC (69) ein möglicher protektiver Effekt von Aspirin auf Angiektasien dargestellt werden. Sie berichtet in einem Case report von einer 53-jährigen Patientin mit persistierender und rezidivierend transfusionsbedürftiger Anämie bei hereditär hämorrhagischen Teleangiektasien (HHT) an Fingern, Lippen, Haut, aber auch im Gastrointestinaltrakt im Ösophagus, Magen und Duodenum. Es erfolgte eine Beobachtung über ein Jahr nach einer Lebertransplantation bei hepatischen arteriovenösen Malformationen und daraus resultierender Herzinsuffizienz. In ihre immunsuppressive Therapie wurden Sirolimus und niedrig dosiert Aspirin (81 mg/d) aufgenommen, da ein VEGF-inhibierender Effekt vermutet wurde. Im ein-Jahres Follow-up stieg ihr Hämoglobinwert von initial 80 g/l auf 110 g/l an. Endoskopisch zeigte sich eine komplette Remission der Angiektasien. In diesem Fallbericht wird ein möglicher protektiver Effekt von Aspirin durch eine mögliche VEGF-Inhibierung durch Supprimierung der Cyclooxygenase-2-Expression vermutet (69).

Die Kardiologie macht sich den positiven kardiovaskulären Einfluss von ASS bereits lange zu Nutzen (95). Dass auch im Bereich der gastrointestinalen Gefäße ein positiver Effekt vorliegen könnte, kann anhand dieser Arbeit in den Raum gestellt, aber nicht bewiesen werden. Da die Ergebnisse jedoch einen deutlichen Trend zeigen, allerdings ohne Signifikanz (Tab. 76 und 78), bleibt zu überlegen, an diesem Punkt weiter zu forschen. Es wäre eine komplikationsarme und günstige Möglichkeit, insbesondere Patienten mit GAVE-Syndrom und rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen zu mehr Lebensqualität zu verhelfen.

Als Parameter zur Überprüfung der Wirksamkeit einer APC-Therapie und damit zur Untermauerung ihres Stellenwertes bei behandlungsbedürftigen

Angiodysplasien wurde in dieser Arbeit auch der Hämoglobinwert im Verlauf des stationären Aufenthaltes betrachtet.

Insgesamt lässt sich bei den beobachteten Fällen ein statistisch signifikanter Anstieg des Hämoglobinwertes von 8,11 g/dl auf 9,37 g/dl (Tab. 80 und 81) verzeichnen und damit ein Erfolg in der Behandlung der Gefäßmalformationen.

Nach Geschlecht unterteilt, war beim weiblichen Geschlecht bereits bei Aufnahme, wie auch bei Entlassung ein höherer Hb-Wert zu verzeichnen (8,46 g/dl bei Aufnahme und 9,85 g/dl bei Entlassung, Tab. 86), als beim männlichen Geschlecht (7,95 g/dl bei Aufnahme und 9,16 g/dl bei Entlassung, Tab. 83), wobei der Anstieg nur bei den Männern statistisch signifikant war (Tab. 84 und 85), bei bereits geringerem Ausgangs-Hb-Wert. Besonders interessant ist, dass die Männer jedoch im Schnitt mit drei Erythrozytenkonzentraten mehr Transfusionen erhielten als die Frauen mit 2,59 Erythrozytenkonzentraten im Mittel. Zu erwarten wäre an dieser Stelle also ein größerer Hb-Anstieg beim männlichen Geschlecht.

Pro Erythrozytenkonzentrat ist nach Literaturlage ein Anstieg des Hb-Werts um ca. 1 g/dl zu erwarten (76). In dieser Arbeit konnte jedoch beim männlichen Geschlecht trotz Verabreichen von durchschnittlich drei EK's im Verlauf nur ein Anstieg von 1,21 Hb-Punkten dokumentiert werden. Bei Frauen stieg der Hb-Wert mit im Schnitt weniger Transfusionen (n = 2,59, Tab. 96) etwas besser an, nämlich um 1,39 Hb-Punkte (Tab. 96, 97 und 98).

Als mögliche Ursachen für den beobachteten inadäquaten Hb-Anstieg unter Therapie bei beiden Geschlechtern und für die auffällige Tendenz hinsichtlich eines Geschlechterunterschiedes sind hier neben Nachverdünnungseffekten in erster Linie eine weitere Blutungsaktivität bei Ineffektivität der ersten Koagulationsmaßnahme sowie Rezidivblutungen anzunehmen, die bei den männlichen Patienten wohl häufiger auftreten dürften und schwerwiegendere Verläufe diskutieren lassen.

Zusammenfassend untermauern die Ergebnisse den hohen Stellenwert der APC-Therapie in der Behandlung von Angiodysplasien. Insbesondere der Anstieg des

Hämoglobinwertes, wenn auch geringer als erwartet, erlaubt von einem Therapieerfolg zu sprechen.

In der erfassten Stichprobe konnte mit einem durchschnittlichen Hämatokritwert von 25,28 % eine deutliche Abweichung von der Norm (Frauen in der Norm 35-47%, bei Männern 40-52% (49), Tab. 93) dargestellt werden. Der Hämatokritwert stellt den prozentualen Volumenanteil der zellulären Bestandteile des Blutes dar, hauptsächlich Erythrozyten (78). Ob dieser Wert die bereits oben erwähnte mögliche Nachverdünnung untermauert, kann nicht sicher belegt werden, sollte aber in den Raum gestellt werden.

Aus den erfassten Gerinnungsparametern INR, Thrombozyten und partielle Thromboplastinzeit lassen sich keine relevanten Aussagen herleiten.

Sowohl PTT, als auch Thrombozyten lagen im Schnitt im Normbereich, der INR etwas über der Norm mit 1,30 (Tab. 93). Diese Parameter wurden repräsentativ für die Gerinnungssituation erhoben.

Da eine entzündliche Aktivität, z.B. im Rahmen einer CED das Blutungsrisiko erhöhen kann, insb. durch entzündliche Schleimhautveränderungen (103), wurde weiterhin das C-reaktive Protein (CRP) als Entzündungsmarker erfasst. Die untersuchten Fälle zeigten mit einem Mittelwert von 1,28 mg/dl einen leicht erhöhten CRP-Wert (Tab. 93). Ob diese Werte bereits für eine relevante Entzündungsaktivität sprechen, bleibt fraglich.

Den Protonenpumpeninhibitoren kommt durch ihren protektiven Effekt insbesondere auf die gastrale Schleimhaut, verminderter Rezidivblutungsrate und geringerer Transfusionsbedürftigkeit (60) ein großer Stellenwert in der Therapie gastrointestinaler Blutungen zu.

Darum wurde die hier erfasste Stichprobe auch bezüglich der Einnahme dieser Medikamente hin untersucht. In 86,5% der Fälle wurde Pantoprazol eingenommen (Tab.101), in 3,2% der Fälle Omeprazol (Tab. 104) und in 1,1 % H2-Antagonisten (Tab. 107).

Ob man anhand der Arbeit Hinweise auf eine nicht ausreichende Wirkung gastroprotektiver Medikamente ableiten kann, da es trotz ihrer häufigen

Einnahme zur Behandlungsbedürftigkeit der Läsionen kam, kann hiermit aufgrund fehlender Nachbeobachtungen im Verlauf nicht sicher gesagt werden. Auch zu ihrer adäquaten Dosierung kann keine weitere, statistisch untermauerte Aussage getroffen werden. Gegebenenfalls wäre jedoch aufgrund der häufigen Therapiebedürftigkeit bereits unter Vortherapie mit Protonenpumpeninhibitoren und H₂-Antagonisten ein unzureichender Therapieerfolg dieser Medikamente bei der Blutungsprophylaxe gastrointestinaler Angiodysplasien zu diskutieren und weiter zu erforschen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wirken über die Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 antiinflammatorisch, antipyretisch und analgetisch. Mit Ausnahme von Naproxen führen sie zu einem leicht erhöhten Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse. NSAR, v.a. Ibuprofen und Naproxen sind u.a. mit einem erhöhten Risiko für obere gastrointestinale Komplikationen verbunden (18).

Deshalb wurden Vertreter dieser Medikamentengruppe auch in dieser Stichprobe erfasst.

Insgesamt konnte in 18,9 % der Fälle die Einnahme von NSAR und/oder Corticosteroide nachgewiesen werden. Da aber nur bei 3,2 % NSAR in der Dauermedikation dokumentiert waren, lässt sich hier keine weitere relevante Aussage treffen und auch die aktuelle Literaturlage nicht untermauern.

Häufiger (17,9 %) fanden sich Corticosteroide in der Dauermedikation.

NSAR und Corticosteroide in Kombination konnten bei 3,1 % der Fälle männlichen Geschlechts und bei keinem des weiblichen Geschlechts verzeichnet werden (Tab. 108 und 109). Ob diese Werte ausreichend sind, um einen möglichen schädlichen Effekt auf die gastrointestinale Schleimhaut zu belegen, kann auch hier nicht beantwortet werden.

Diese Arbeit bietet zusammenfassend einen Überblick über statistische Merkmale betroffener Patienten.

Besonders interessant ist, dass in dieser Arbeit einige Merkmale herausgearbeitet werden konnten, die das weibliche Geschlecht als

möglicherweise vorteilhaft erweisen, oder, dass sich anders gesagt die Frage ergibt, ob das männliche Geschlecht möglicherweise ein Risikofaktor für behandlungsbedürftige Angiodysplasien sein könnte. Aufgrund der geringen Datenmenge, wie auch der Tatsache, dass die Daten nach Fällen aufgenommen wurden und somit auch mehrere Fälle ein und denselben Patienten mit den bereits bekannten Vorerkrankungen betreffen können, ist es nur bedingt möglich, hier eine Aussage zu treffen.

Auch ein Zusammenhang mit bereits bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, insb. Nikotinkonsum stellte sich als Risikofaktor heraus. Da in diesen Fällen Gefäße die Grundlage bilden, lässt sich auch hier über eine Erweiterung der bereits aus der Literatur bekannten Liste von Risikofaktoren diskutieren.

Ob ASS auch hier ein protektiver Effekt zuzuschreiben ist, bleibt in weiteren Arbeiten zu überprüfen.

4.2 Limitationen und Stärken

Im Rahmen der Möglichkeiten dieser Arbeit erfolgte eine sehr detaillierte deskriptive Darstellung mit breitem Blick auf das Thema der gastrointestinalen Angiodysplasien. Es konnten einige interessante Punkte herausgearbeitet werden, die zu weiterer Forschung anregen sollten, bedenkt man insbesondere die stetig steigende Lebenserwartung der Menschen und die damit immer größer werdende Rolle der Angiodysplasien im Rahmen der Ursachen gastrointestinalen Blutungen.

Eine weitere Limitation ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, womit keine statistisch untermauerten Aussagen zur Wirksamkeit der APC-Therapie im Vergleich mit den aufgeführten alternativen Therapieverfahren möglich sind. Im Rahmen der Literaturrecherche fällt weiterhin auf, dass viele grundlegende Artikel zum behandelten Themenkomplex schon vor Jahren geschrieben wurden,

aber noch viele Fragen unbeantwortet verbleiben, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht. Aktuellere Studien wurden - soweit verfügbar - mit aufgenommen, allerdings sind wohl auch in Zukunft zu diesem speziellen Thema kaum zusätzliche Studien zu erwarten.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde über einen Zeitraum von 2008 bis 2017 ein Patientenkollektiv von 48 PatientenInnen mit insgesamt 108 Untersuchungen aufgenommen. Aufnahmekriterium waren mit APC therapierte behandlungsbedürftige Angiodysplasien, sowohl isoliert (49 %), als auch im Rahmen anderer Vorerkrankungen (GAVE-Syndrom (42,3 %), PHG (5,9 %), Heyde-Syndrom 2,9 %). Die Stichprobe bestand aus 32 männlichen Patienten und 16 weiblichen Patientinnen. Es wurden sowohl der Stellenwert der APC-Therapie im Rahmen gastrointestinaler Angiodysplasien untersucht, als auch Risikofaktoren und gemeinsame Merkmale des betroffenen Patientenkollektivs herausgearbeitet und mittels SPSS statistisch ausgewertet.

In Zusammenschau der erhobenen Daten zeigte sich das männliche Geschlecht in dieser Studie als nachteilig für den Krankheitsverlauf. Darauf verweist das Durchschnittsalter, das beim männlichen Geschlecht - zwar nicht signifikant, aber dennoch auffällig - geringer war als das Behandlungsalter der Frauen (69,52 bei Frauen vs. 65,68 Jahre bei Männern). Auch in der Darstellung der Blutungssituation waren die Männer benachteiligt, da sie von der prognostisch ungünstigeren akuten Blutungssituation (Forrest I) häufiger betroffen waren als die Frauen (Männer 67 % vs. Frauen 33 %). Die günstigere Variante (Forrest III) lag hingegen beim weiblichen Geschlecht häufiger vor (Frauen 68,8 % vs. Männer 53,8 %). Männliche Patienten wiesen zudem eine geringere Therapieansprechrates auf. Diese wurde anhand des Hämoglobinwertes untersucht. Beim männlichen Geschlecht zeigte sich nicht nur ein geringerer Ausgangs-Hb-Wert (bei Aufnahme 7,95 g/dl bei den Männern vs. 8,46 g/dl bei den Frauen), sondern im Vergleich zu den Frauen auch im Verlauf ein geringerer Hb-Wert-Anstieg (bei Entlassung 9,16 g/dl bei den Männern vs. 9,85 g/dl bei den Frauen). Zudem erhielten Männer mit im Durchschnitt drei Erythrozytenkonzentraten mehr Transfusionen als die Frauen mit 2,59 Erythrozytenkonzentraten. Insgesamt kann mit einem durchschnittlichen Hb-Wert-Anstieg von 1,3 Hb-Punkten im Verlauf des Aufenthaltes in der

Universitätsklinik Tübingen jedoch ein Erfolg der durchgeführten APC-Therapien untermauert werden.

Weiterhin konnte der wichtige Zusammenhang zwischen dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und Angiodysplasien dargestellt werden. So konnten in 33,7 % ein chronisch fortgesetzter Nikotinkonsum und in 70 % der Fälle, als häufigste Komorbidität, eine arterielle Hypertonie identifiziert werden.

Hierzu passen auch die vorgestellten Studienergebnisse, die einen möglichen positiven Zusammenhang therapiebedürftiger Angiodysplasien mit der Einnahme von ASS implizieren: In unserer Stichprobe lag zwischen den APC-Wiederholungssitzungen mit Einnahme von ASS ein Zeitraum von 237,9 Tagen vs. 117,4 Tagen ohne Einnahme von ASS.

Insgesamt ließ sich so erstaunlicherweise ein eher protektiver Einfluss antithrombogener Medikamente beobachten. Die durchschnittliche Dauer zwischen APC-Wiederholungssitzungen war mit Einnahme der Medikamente mit Einfluss auf die Hämostase mit im Durchschnitt 166,54 Tagen länger als ohne Einnahme antithrombogener Medikamente (125,69 Tage).

Als limitierend stellt sich in unserer Studie das Fehlen einer Kontrollgruppe und eine relativ kleine Stichprobe dar. Dennoch konnten in dieser Arbeit einige interessante Punkte herausgearbeitet werden, die zu weiterer Forschung anregen sollten.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Arestéh K, Baenkler H, Bieber C et al. (2009) *Angiodysplasien des Dünndarms*. In Duale Reihe Innere Medizin, 2. Auflage, Thieme Verlag 2009: 530-531.
- 2) Athanasoulis CA, Galdabini JJ, Waltman AC, Novelline RA, Greenfield AJ, Ezpeleta MI (1978) Angiodysplasia of the colon: A cause of rectal bleeding. *Cardiovasc Radiol* 1977-1978, 1(1): 3-13. doi. 10.1007/BF02551967.
- 3) Balakumar P, Kaur J (2009) Is nicotine a key player or spectator in the induction and progression of cardiovascular disorders? *Pharmacol Res* 2009, 60(5): 361– 368. doi. 10.1016/j.phrs.2009.06.005.
- 4) Bemvenuti GA, Jülich MM (1998) Ethanolamine injection for sclerotherapy of angiodysplasia of the colon. *Endoscopy* 1998, 30(6): 564-569. doi. 10.1055/s-2007-1001345.
- 5) Biecker E, Heller J, Schmitz V, Lammert F, Sauerbruch T (2009) Effiziente Diagnostik und Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen. *Deutsches Ärzteblatt CME Kompakt* 2009(1): 6a-6i.
- 6) Bizid S, Mériam S, Abdallah HB, Haddad W, Bouali R, Abdelli N (2015) Traitement des angiodysplasias digestives hémorragiques par électrocoagulation au plasma argon: à propos de 69 cas. *La Tunisie Médicale, Journal de la Société Tunisienne des Sciences Médicales* 2015, 93(010): 606-611.
- 7) Blackshear J, McRee C, Safford R et.al. (2016) von Willebrand Factor Abnormalities and Heyde Syndrome in Dysfunctional Heart Valve Prostheses. *Jama Cardiol* 2016, 1(2):198-204. doi. 10.1001/jamacardio.2016.0075.
- 8) Bode C, Bode CJ, Hahn EG, Rossol S, Schäfer C, Schuppan D (2002) Alkohol und Leber. In: Singer et.al., ed. *Kompendium Alkohol, Folgekrankheiten, Klinik, Diagnostik, Therapie*. Springer Verlag 2002: 199-249.

- 9) Boley SJ, Sammartano R, Adams A, DiBiase A, Kleinhaus S, Sprayregen S (1977) On the Nature and Etiology of Vascular Ectasias of the Colon: Degenerative lesions of aging. *Gastroenterology* 1977, 72(4 Pt 1): 650-60.
- 10) Caldeira D, Barra M, Ferreira A et.al. (2015) Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther* 2015, 42(11-12): 1239-1249.
doi. 10.1111/apt.13412.
- 11) Casonato A, Sponga S, Pontara E et.al. (2011) von Willebrand factor abnormalities in aortic valve stenosis: Pathophysiology and impact on bleeding. *Thromb Haemost* 2011, 106(1):58-66. doi. 10.1160/TH10-10-0634.
- 12) Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM (1996) Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1996, 91(11): 2329-2332.
- 13) Chen HM, GE ZZ, Liu WZ et.al. (2009) The mechanisms of thalidomide in treatment of angiodysplasia due to hypoxia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009, 48(4): 295-298.
- 14) Chiu YC, Lu LS, Wu KL, et.al. (2012) Comparison of argon plasma coagulation in management of upper gastrointestinal angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia hemorrhage. *BMC Gastroenterol* 2012, 12:67: 1-7. doi. 10.1186/1471-230X-12-67.
- 15) Cho S, Zanati S, Yong E et.al. (2008) Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 2008, 68(5): 895-902. doi. 10.1016/j.gie.2008.03.1109.
- 16) Cody MC, O'Donovan TP, Hughes RW Jr. (1974) Idiopathic gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *Am J Dig Dis* 1974, 19(5): 393-398. doi. 10.1007/BF01255601.
- 17) Cote R, Zhang Y, Hart RD et.al. (2014) ASA failure: does the combination ASA/clopidogrel confer better long-term vascular protection? *Neurology* 2014, 82(5): 382-389. doi. 10.1212/WNL.0000000000000076.

- 18) Coxib and traditional NSAID Trialists` (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Mheri A et.al. (2013) Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013, 382(9894): 769-779. doi. 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
- 19) Czymek R, Kempf A, Roblick UJ et.al. (2008) Surgical treatment concepts for acute lower gastrointestinal bleeding. *J Gastrointest Surg* 2008, 12: 2212-2220. doi. 10.1007/s11605-008-0597-5.
- 20) De Palma GD, Rega M, Masone S et.al. (2005) Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study, *Gastrointestinal Endoscopy* 2005, 62(4): 529-534.
doi. 10.1016/s0016-5107(05)01588-9.
- 21) Döhler KD, Walker S, Mentz P, Fossmann K, Starnitz M (2003) Wirkmechanismen der vasokonstriktiven Therapie der Ösophagusvarizenblutung. *Z. Gastroenterol* 2003, 41: 1001-1016.
- 22) Dusold R, Burke K, Carpentier W, Dyck WP (1994) The accuracy of technetium-99 m-labeled red cell scintigraphy in localizing gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1994, 89(3): 345-348.
- 23) Eiden P (2014), Volumentherapie mit Kristalloiden und Humanalbumin. *Deutsches Ärzteblatt* 2014, 111(47): A-2082.
- 24) Ell C, Hagenmüller F, Schmitt W, Riemann JF, Hahn EG, Hohenberger W (1995) Multizentrische prospektive Untersuchung zum aktuellen Stand der Therapie der Ulkusblutung in Deutschland. *Dtsch med Wschr* 1995, 120(1-2): 3-9.
- 25) Ell C, May A (2006) Mid-gastrointestinal Bleeding: Capsule Endoscopy and Push-and- pull Enteroscopy Give Rise to a New Medical Term. *Endoscopy* 2006, 38(1): 73-75. doi. 10.1055/s-2005-921131.
- 26) Erbe Elektromedizin GmbH (2015) APC 2 das ganze Spektrum der Argonplasma-Koagulation (APC).
<https://de.erbe-med.com/de-de/produkte/detail/apc-2-fuer-vio-argon-plasma-koagulationsgeraet/>, Anwendungen. Accessed Oktober 28, 2017.

- 27) Erbe (2017) Gastroenterologie, Anwendung und praktische Tipps: 26
file:///C:/Users/Admin/Downloads/85800-031_ERBE_DE_Anwenderbroschuere_Gastroenterologie__D064043.pdf
Accessed Oktober 30, 2021.
- 28) Erbe (2015) Grundlagen der Elektrochirurgie: 13.
<https://be.erbe-med.com/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=35909&token=8a7dea643a527d05ca7fbd57581ebe310bac2a8e>. Accessed October 10, 2021.
- 29) Fischbach W (2019) Medikamenteninduzierte gastrointestinale Blutung. *Internist* 2019, 60(6): 597–607. doi. 10.1007/s00108-019-0610-y.
- 30) Foutch PG (1993) Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993, 88(6): 807-818.
- 31) Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA (1995) Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol* 1995, 90(4): 564-567.
- 32) Garcia-Compeán D, Del Cueto-Aguilera A, Jimenez-Rodriguez AR, González-González J, Maldonado-Garza HJ (2019) Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. *World Journal of Gastroenterology* 2019, 25(21): 2549-2564. doi. 10.3748/wjg.v25.i21.2549 .
- 33) Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ et.al. (2011) Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011, 141(5): 1629-37. e1-4. doi. 10.1053/j.gastro.2011.07.018.
- 34) Geisthoff U, Nguyen H, Röth A, Seyfert (2015) How to manage patients with hereditary haemorrhagic teleangiectasia. *British Journal of Haematology* 2015, 171(4): 443-452. doi. 10.1111/bjh.13606 .
- 35) Gölder SK, Messmann H (2011) Akute gastrointestinale Blutungen. *Gastroenterologe* 2011, 7:57-70. doi. 10.1007/s11377-010-0519-4.
- 36) Götz M., Anders M., Biecker E. et al (2017) S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol* 2017, 55: 883-936.

- 37) Gordon FH, Watkinson A, Hodgson H (2001) Vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001, 15(1): 41-58. doi. 10.1053/bega.2000.0155.
- 38) Grundy SM (2016) Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016, 26(4):364-73. doi. 10.1016/j.tcm.2015.10.004.
- 39) Haag S (2013) Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern: Wirklich unbedenklich? *Dtsch Med Wochenschr* 2013, 138(45): 2319-2321. doi. 10.1055/s-0033-1349562.
- 40) Hayat M, Axon AT, O'Mahony S (2000) Diagnostic yield and effect on clinical outcomes of push enteroscopy in suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2000, 32(5): 369-372. doi. 10.1055/s-2000-9003.
- 41) Heidt J, Langers AM, van der Meer FJ, Brouwer RE. (2006) Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *Neth J Med* 2006, 64(11): 425-428.
- 42) Herold G. und Mitarbeiter (2018) Gastrointestinale (GI) Blutung. In: Herold G, ed. *Innere Medizin*. 2018: 454-458.
- 43) Holleran G, Hall B, Zgaga L, Breslin N, McNamara D (2016) The natural history of small bowel angiodysplasia. *Scand J Gastroenterol* 2016, 51(4): 393-399. doi. 10.3109/00365521.2015.1102317.
- 44) Hudzik B, Wilczek K, Gasior M (2016) Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ* 188(2): 135-138. doi. 10.1503/cmaj.150194.
- 45) Igawa A, Oka S, Tanaka S, Kunihara S et.al. (2015) Major predictors and management of small-bowel angioectasia. *BMC Gastroenterol* 2015, 15: 108. doi. 10.1186/s12876-015-0337-8.
- 46) Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinnear DG, Goresky CA (1984) Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984, 87(5): 1165-1170.
- 47) Jairath V, Kahan BC, Gray A et.al. (2015) Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a

- pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015, 386(9989): 137-144. doi. 10.1016/S0140-6736(14)61999-1.
- 48) Jakob M (1996) Klinische Chemie, Hämatologie, Gerinnung. In: Jakob M, ed. *Normalwerte pocket*, 1. Auflage, Börm Bruckmeier Verlag. 1996: 23, 36, 42-45.
- 49) Jung HJ, Ryu SH, Park KS et.al. (2014) A case of spontaneous bacterial peritonitis following argon plasma coagulation for angiodysplasias in the colon. *Korean J Gastroenterol* 2014, 64(2): 115-118. doi. 10.4166/kjg.2014.64.2.115.
- 50) Junquera F, Feu F, Papo M et.al. (2001) A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001, 121(5): 1073-1079. doi. 10.1053/gast.2001.28650.
- 51) Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada JR (1999) Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 1999, 94(4): 1070-1076. doi. 10.1111/j.1572-0241.1999.01017.x.
- 52) Khamaysi I, Gralnek IM (2013) Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) – Initial evaluation and management. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2013, 27(5): 633-638. doi. 10.1016/j.bpg.2013.09.002.
- 53) Kim KR, Jun CH, Cho KM et.al. (2015) Can proton pump inhibitors reduce rebleeding following Histoacryl sclerotherapy for gastric variceal hemorrhage? *Korean J Intern Med* 2015, 30(5): 593-601. doi. 10.3904/kjim.2015.30.5.593.
- 54) Koch A, Buendgens L, Dückers H et.al. (2013) Bleeding origin, patient-related risk factors, and prognostic indicators in patients with acute gastrointestinal hemorrhages requiring intensive care treatment. A retrospective analysis from 1999 to 2010. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013, 108(3): 214-222. doi. 10.1007/s0063-013-0226-2.

- 55) Kondapally Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakuraman R et.al. (2012) Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012, 172(3): 209-216. doi. 10.1001/archinternmed.2011.628.
- 56) Kringen MK, Narum S, Lygren I et.al. (2011) Reduced platelet function and role of drugs in acute gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011, 108(3): 194-201. doi. 10.1111/j.1742-7843.2010.00643.x.
- 57) Kubba AK, Dallal H, Haydon GH, Hayes PC, Palmer KR (1999) The effect of Octreotide on gastroduodenal blood flow measured by laser Doppler flowmetry in rabbits and man. *Am J Gastroenterol* 1999, 94(4): 1077-1082. doi. 10.1111/j.1572-0241.1999.929_b.x.
- 58) Kurosaki M, Saegert W, Abe T, Lüdecke DK (2008) Expression of vascular endothelial growth factor in growth hormone-secreting pituitary adenomas: special reference to the octreotide treatment. *Neurol Res* 2008, 30(5): 518-522. doi. 10.1179/174313208X289499.
- 59) Lange C, Manz K, Rommel A, Schienkiewitz A, Mensink G (2016) Alkoholkonsum von Erwachsenen in Deutschland: Riskante Trinkmengen, Folgen und Maßnahmen. Robert Koch Institut 2016. doi. 10.17886/RKI-GBE-2016-025.
- 60) Lau JY, Sung JJ, Lee KK et.al. (2000) Effect of Intravenous Omeprazole on Recurrent Bleeding after Endoscopic Treatment of Bleeding Peptic Ulcers. *N Engl J Med* 2000, 343: 310-316. doi. 10.1056/NEJM200008033430501.
- 61) Li J, Liu S, Cao G et.al. (2018) Nicotine induces endothelial dysfunction and promotes atherosclerosis via GTPCH1. *J Cell Mol Med* 2018, 22(11): 5406 – 5117. doi. 10.1111/jcmm.13812.
- 62) Liang CC, Wang SM et al, (2014) Upper gastrointestinal bleeding in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014, 9(8): 1354-1359. doi. 10.2215/CJN.09260913.

- 63) Liberski S, McGarrity T, Hartle R, Varano V, Reynolds D (1994) The watermelon stomach: Long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy. *Gastrointest Endosc* 1994, 40(5): 584-587. doi. 10.1016/s0016-5107(94)70258-6.
- 64) Lim LG, Ho KY, Chan YH et.al. (2011) Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high- risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011, 43(4): 300-306. doi. 10.1055/s-0030-1256110.
- 65) Lin HJ, Wang K, Perng CL et.al. (1996) Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996, 22(4): 267-271. doi. 10.1097/00004836-199606000-00005.
- 66) Makris M (2006) Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Res* 2006, 118 Suppl 1: 13-17. doi. 10.1016/j.thromres.2006.01.022.
- 67) Marcuard SP, Weinstock JV (1988) Gastrointestinal angiodysplasia in renal failure. *J Clin Gastroenterol* 1988, 10(5): 482-484. doi. 10.1097/00004836-198810000-00003.
- 68) Mathou NG, Lovat LB, Thorpe SM, Bown SG (2004) Nd:YAG laser induces long-term remission in transfusion-dependent patients with watermelon stomach. *Lasers Med Sci* 2004, 18(4): 213-218. doi. 10.1007/s10103-003-0284-4.
- 69) McAlister VC (2006) Regression of Cutaneous and Gastrointestinal Telangiectasia with Sirolimus and Aspirin in a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med* 2006, 144(3): 226-7. doi. 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00030.
- 70) McQuaid KR, Laine L (2006) Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine* 2006, 119(8): 624-638. doi. 10.1016/j.amjmed.2005.10.039.
- 71) Medtronic (2016) Helpful treatment for all your GAVE Cases: Barrx TM RFA Focal Catheters.

<https://asiapac.medtronic.com/content/dam/covidien/library/emea/en/product/ablation-systems/barrx-focal-catheters-brochuresellsheet.pdf>.

Accessed Oktober 30, 2021.

- 72) Meier PN, Manns MP (2000) Angiodysplasien. In G.K Adler et al. (eds), ed. *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000: 983-985.
- 73) Min YW, Lim KS, Min BH et.al. (2014) 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, 40(6): 695-704. doi. 10.1111/apt.12875.
- 74) Moparty B, Raju GS (2005) Role of hemoclips in a patient with cecal angiodysplasia at high risk of recurrent bleeding from antithrombotic therapy to maintain coronary stent patency: a case report. *Gastrointest Endosc* 2005, 62(3): 468-469. doi. 10.1016/s0016-5107(05)01634-2.
- 75) Müller EA, Krattinger R (2016) Gastrointestinale Erkrankungen. In: Siepmann T et.al., ed. *Arzneimitteltherapiebuch, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage*, Thieme Verlag 216: 200-207.
- 76) Müller MM, Geisen C, Zachrowski K, Tonn T, Seifried E (2015) Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Indikationen, Trigger und Nebenwirkungen. *Dtsch Arztebl Int* 2015, 112: 507-518. doi. 10.3238/arztebl.2015.0507.
- 77) Naidu H, Huang Q, Mashimo H (2014) Gastric antral vascular ectasia: the evolution of therapeutic modalities. In: *Endoscopy International Open* 2014, 2(2): E67-E73. doi. 10.1055/s-0034-1365525.
- 78) Neumeister B, Böhm BO (2018) In *Klinikleitfaden Labordiagnostik, 6. Auflage*, Elsevier-Verlag 2018: 449.
- 79) Norton ID, Wang L, Levine SA et.al. (2002) Efficacy of colonic submucosal saline solution injection for the reduction of iatrogenic thermal injury. *Gastrointest Endosc* 2002, 56(1): 95-99. doi. 10.1067/mge.2002.125362.

- 80) Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Varela E, Davolos JR (2004) Argon plasma coagulation for prevention of recurrent bleeding from GI angiodysplasias. *Gastrointest Endosc* 2004, 60(6): 881-886. doi. 10.1016/s0016-5107(04)02221-7.
- 81) Parrado RH, Lemus HN, Coral-Alvarado PX, Lopez GQ (2015) Gastric Antral Vascular Ectasia in Systemic Sclerosis: Current Concepts. *Int J Rheumatology* 2015: 1-6. doi. 10.1155/2015/762546.
- 82) Pharmazeutische Zeitung (2008) Nicht-steroidale Antirheumatika und Glucocorticoide. Ausgabe 41. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-412008/nicht-steroidale-antirheumatika-und-glucocorticoide/>. Accessed Oktober 31, 2021.
- 83) Pschyrembel (2017) *Klinisches Wörterbuch*, 267. Auflage, Berlin/Boston, Walter de Gruyter GmbH 2017: 707, 1780.
- 84) Richter JM, Christensen MR, Colditz GA, Nishioka NS (1989) Angiodysplasia. Natural history and efficacy of therapeutic interventions. *Dig Dis Sci* 1980, 34(10): 1542-1546. doi. 10.1007/BF01537107.
- 85) Rikala M, Kastarinen H, Tiittanen R, Huupponen R, Korhonen M (2016) Natural history of bleeding and characteristics of early bleeders among warfarin initiators – a cohort study in Finland. *Clin Epidemiol* 2016, 8: 23-35. doi. 10.2147/CLEP.S91379.
- 86) Rogers BH (1980) Endoscopic diagnosis and therapy of mucosal vascular abnormalities of the gastrointestinal tract occurring in elderly patients and associated with cardiac, vascular and pulmonary disease, *Gastrointest Endosc.* 1980, 26(4): 134-138. doi. 10.1016/s0016-5107(80)73303-5.
- 87) Rosenfeld G, Enns R (2009) Argon photocoagulation in the treatment of gastric antral vascular ectasia and radiation proctitis. *Can J Gastroenterol* 2009, Vol 23(12): 801-804. doi. 10.1155/2009/374138.
- 88) Sami SS, Al-Araji, Ragunath K (2014) Review article: gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014, 39(1):15-34. doi. 10.1111/apt.12527.

- 89) Schneppenheim R, Budde U (2008) Angeborenes und erworbenes von-Willebrand-Syndrom. In: *Hämostaseologie, Progress in Haemostasis*. Thieme Verlag 2008, 28(95):312-319. doi. 10.1055/s-0037-1617179.
- 90) Schunkert H (2018) Management der arteriellen Hypertonie, ESC/ESH-Leitlinie 2018, Springer-Verlag: 695-700.
- 91) Selinger RR, McDonald GB, Hockenbery DM, Steinbach G, Kimney MB (2006) Efficacy of neodymium:YAG laser therapy for gastric antral vascular ectasia (GAVE) following hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006, 37(2): 191-197. doi. 10.1038/sj.bmt.1705212.
- 92) Shibukawa G, Irisawa A, Sakamoto N et.al. (2007) Gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with systemic sclerosis: relapse after endoscopic treatment by argon plasma coagulation. *Intern Med* 2007, 46(6): 279-283. doi. 10.2169/internalmedicine.46.6203.
- 93) Shoenfeld Y, Eldar M, Bedazovsky B, Levy MJ, Pinkhas J (1980) Aortic stenosis associated with gastrointestinal bleeding. A survey of 612 patients. *Am Heart J* 1980, 100(2): 179-182. doi. 10.1016/0002-8703(80)90113-1.
- 94) Shurafa M, Kamboj G (2003) Thalidomide for the treatment of bleeding angiodysplasias. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(1): 221-222. doi. 10.1111/j.1572-0241.2003.07201.x.
- 95) Singal AK, Karthikeyan (2019) Aspirin for primary prevention: Is this the end of the road? *Inidan Heart J* 2019, 71(2):113-117. doi. 10.1016/j.ihj.2019.04.001.
- 96) Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI et.al. (2010) Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 7: 1-54. doi. 10.1002/14651858. CD005415.pub3.
- 97) St. Romain P, Boyd A, Zheng J, Chow SC, Burbridge R, Wild D (2019) Radiofrequency ablation (RFA) vs, argon plasma coagulation (APC) for the management of gastric antral vascular ectasia (GAVE) in patients with and without cirrhosis: results from a retrospective analysis of a large

- cohort of patients treated at a single center, *Endoscopy International Open* 2019, 6(3): E266-E270. doi. 10.1055/s-0043-123187.
- 98) Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE et.al. (2011) Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* 2011, 117: 1071-1080. doi. 10.1182/blood-2010-01-264501.
- 99) Swanepoel AC, Naidoo P, Nielsen VG, Pretorius E (2017) Clinical relevance of hypercoagulability and possible hypofibrinolysis associated with estrone and estriol. *Microsc Res Tech* 2017, 80(7): 697-703. doi.10.1002/jemt.22854.
- 100) Szilagyi A, Ghali MP (2006) Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Can J Gastroenterol* 2006, 20(3): 171-178. doi. 10.1155/2006/859435.
- 101) Tariq T, Karabon P et al. (2019) Secondary angiodysplasia- associated gastrointestinal bleeding in end-stage renal disease: Results from the nationwide inpatient sample. *World J Gastrointest Endosc.* 2019, 11(10): 504-514. doi. 10.4253/wjge.v11.i10.504.
- 102) Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M et.al. (1999) Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: An open pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999, 94(10): 2909-2911. doi. 10.1111/j.1572-0241.1999.01436.x.
- 103) Veauthier B, Hornecker JR (2018) Crohn`s Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018, 98(11): 661-669.
- 104) Verma S, Attallah MA, Jarrin Jara MD, Gautam AS, Khan S (2020) Angiodysplasia in Renal Disease Patients: Analysis of Risk Factors and Approach to Manage such Patients. *Cureus* 2020, 12(8): e9784. doi. 10.7759/cureus.9784.
- 105) Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG (1992) Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: Is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet* 1992, 340(8810): 35-37. doi. 10.1016/0140-6736(92)92434-h.

- 106) Weickert U (2008) Mittlere gastrointestinale Blutung. In: Riemann JF, ed. *Gastroenterologie in Klinik und Praxis*. Band 1. Thieme Verlag KG Stuttgart 2008: 76-79. doi. 10.1055/b-0034-79849.
- 107) Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2009) *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Deutscher Aertzte-Verlag. 4. überarbeitete Auflage: 16-21.
- 108) Woodall MN, Nakaji P, Spetzler RF (2019) Benefits of Treating Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Retrospective Analysis of 14 Patients. *World Neurosurgery* X. 3: 100029. doi. 10.1016/j.wnsx.2019.100029.
- 109) Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M (2016) Rapid Restoration of Thrombus Formation and High-Molecular- Weight von Willebrand Factor Multimers in Patients with Severe Aortic Stenosis After Valve Replacement. *J Atheroscler Thromb*. 2016, 23(10): 1150-1158. doi. 10.5551/jat.34421.
- 110) Zammit SC, Sidhu R, Sanders D (2017) Refractory Anaemia Secondary to Small Bowel Angioectasias – Comparison between Endotherapy Alone versus Combination with Somatostatin Analogues. *Gastrointestin Liver Dis*. 2017, 26(4): 369-374. doi. 10.15403/jgld.2014.1121.264.zam.
- 111) Zinsser E, Will U, Gottschalk P, Bosseckert H (1999) Bowel gas explosion during argon plasma coagulation. *Endoscopy* 1999, 31(4): S26.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Diese retrospektive Studie wurde in der Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung durch Prof. Dr. med. Ruben Plentz angefertigt. Die Datenerhebung, statistische Auswertung und Interpretation führte ich in Zusammenarbeit mit ihm durch. Inhaltlich zitierte Textstellen wurden als solche gekennzeichnet. Es wurden keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet.

8 Anhang statistische Auswertung

8.1 Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabelle 1: | Tests auf Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnow) | 93 |
| Tabelle 2: | Behandlungsalter (Alter)..... | 94 |
| Tabelle 3: | Behandlungsalter bei Männern vs. Frauen..... | 94 |
| Tabelle 4: | Mann-Whitney-U-Test | 95 |
| Tabelle 5: | Geschlechtsverteilung | 95 |
| Tabelle 6: | Aufenthaltsdauer (d)..... | 95 |
| Tabelle 7: | Ösophagus..... | 96 |
| Tabelle 8: | Antrum..... | 96 |
| Tabelle 9: | Corpus..... | 96 |
| Tabelle 10: | Cardia..... | 97 |
| Tabelle 11: | Bulbus | 97 |
| Tabelle 12: | Duodenum..... | 97 |
| Tabelle 13: | Jejunum..... | 97 |
| Tabelle 14: | Coecum..... | 98 |
| Tabelle 15: | Colon ascendens | 98 |
| Tabelle 16: | Colon transversum | 98 |
| Tabelle 17: | Colon descendens..... | 98 |
| Tabelle 18: | Sigma | 99 |
| Tabelle 19: | Rectum..... | 99 |
| Tabelle 20: | Endoskopieindikation | 99 |
| Tabelle 21: | Aufnahme..... | 100 |
| Tabelle 22: | Grunderkrankung | 100 |
| Tabelle 23: | Differenzierung nach Geschlecht | 101 |
| Tabelle 24: | Chi-Quadrat-Tests..... | 102 |
| Tabelle 25: | Wattzahl | 102 |
| Tabelle 26: | Forrest I..... | 102 |
| Tabelle 27: | Forrest I bei Männern vs. Frauen | 103 |
| Tabelle 28: | Exakter Test nach Fisher | 103 |
| Tabelle 29: | Forrest II..... | 103 |
| Tabelle 30: | Forrest II bei Männern vs. Frauen | 104 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabelle 31: | Exakter Test nach Fisher | 104 |
| Tabelle 32: | Forrest III..... | 104 |
| Tabelle 33: | Forrest III bei Männern vs. Frauen | 105 |
| Tabelle 34: | Exakter Test nach Fisher | 105 |
| Tabelle 35: | Kreuztabelle chronischer Alkoholkonsum*Forrest I..... | 106 |
| Tabelle 36: | Kreuztabelle chronischer Alkoholkonsum*Forrest II..... | 106 |
| Tabelle 37: | Kreuztabelle chronischer Alkoholkonsum*Forrest III..... | 106 |
| Tabelle 38: | Kreuztabelle chronischer Nikotinkonsum*Forrest I..... | 107 |
| Tabelle 39: | Kreuztabelle chronischer Nikotinkonsum*Forrest II..... | 107 |
| Tabelle 40: | Kreuztabelle chronischer Nikotinkonsum*Forrest III..... | 107 |
| Tabelle 41: | Alkohol- und/oder Nikotinkonsum..... | 108 |
| Tabelle 42: | Chronischer Alkoholkonsum bei Männern vs. Frauen..... | 108 |
| Tabelle 43: | Exakter Test nach Fisher | 109 |
| Tabelle 44: | Chronischer Nikotinkonsum bei Männern vs. Frauen..... | 109 |
| Tabelle 45: | Exakter Test nach Fisher | 110 |
| Tabelle 46: | Chronischer Alkoholkonsum gesamt..... | 110 |
| Tabelle 47: | Chronischer Nikotinkonsum gesamt..... | 110 |
| Tabelle 48: | von-Willebrand-Syndrom..... | 111 |
| Tabelle 49: | Faktor XIII Mangel | 111 |
| Tabelle 50: | Diabetes mellitus | 111 |
| Tabelle 51: | arterielle Hypertonie | 111 |
| Tabelle 52: | Koronare Herzerkrankung (KHK) | 112 |
| Tabelle 53: | Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) | 112 |
| Tabelle 54: | Leberzirrhose | 112 |
| Tabelle 55: | Niereninsuffizienz..... | 112 |
| Tabelle 56: | Hypothyreose | 113 |
| Tabelle 57: | Aortenstenose | 113 |
| Tabelle 58: | Sklerodermie | 113 |
| Tabelle 59: | Dyslipidämie..... | 113 |
| Tabelle 60: | Vorhofflimmern..... | 114 |
| Tabelle 61: | Vorhofflimmern bei Männern vs. Frauen | 114 |
| Tabelle 62: | Exakter Test nach Fisher | 115 |
| Tabelle 63: | Aspirin (ASS) 100 mg..... | 115 |
| Tabelle 64: | GP IIb/IIIa Antagonisten | 115 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| Tabelle 65: | Faktor X Inhibitoren..... | 115 |
| Tabelle 66: | Fondaparinux | 116 |
| Tabelle 67: | unfraktioniertes Heparin | 116 |
| Tabelle 68: | niedermolekulares Heparin | 116 |
| Tabelle 69: | P2Y12-Blocker | 116 |
| Tabelle 70: | Vitamin K-Antagonisten..... | 117 |
| Tabelle 71: | Dabigatran..... | 117 |
| Tabelle 72: | Hirudin-Analoga | 117 |
| Tabelle 73: | Kreuztabelle Medikation Blutgerinnung*Geschlecht..... | 117 |
| Tabelle 74: | Anzahl der Behandlungen auf Patientenebene | 118 |
| Tabelle 75: | Dauer zwischen den Behandlungen (Tage) vs. Blutgerinnungsmedikation | 118 |
| Tabelle 76: | Mann-Whitney-U-Test | 118 |
| Tabelle 77: | Dauer zwischen den Behandlungen (Tage) vs. ASS | 119 |
| Tabelle 78: | Mann-Whitney-U-Test | 119 |
| Tabelle 79: | Octreotide..... | 119 |
| Tabelle 80: | Hämoglobinwerte im Verlauf | 120 |
| Tabelle 81: | Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben | 120 |
| Tabelle 82: | Paarweise Vergleiche..... | 121 |
| Tabelle 83: | Hb-Wert Männer im Verlauf..... | 121 |
| Tabelle 84: | Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben | 121 |
| Tabelle 85: | Paarweise Vergleiche..... | 122 |
| Tabelle 86: | Hb-Wert Frauen im Verlauf | 122 |
| Tabelle 87: | Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben | 122 |
| Tabelle 88: | Änderung Hb-Wert mit Ek vs. ohne Ek..... | 123 |
| Tabelle 89: | Teststatistiken ^a | 123 |
| Tabelle 90: | Änderung Hb mit Ek vs. ohne Ek bei Männern..... | 124 |
| Tabelle 91: | Änderung Hb mit Ek vs. ohne Ek bei Frauen | 125 |
| Tabelle 92: | Teststatistiken ^{a,b} | 125 |
| Tabelle 93: | Statistiken..... | 126 |
| Tabelle 94: | Thrombozyten (x10 ³ /µl) | 126 |
| Tabelle 95: | PTT (sec) | 127 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 96: Erythrozytenkonzentrate bei Männern vs. Frauen..... | 127 |
| Tabelle 97: Mann-Whitney-U-Test | 128 |
| Tabelle 98: Erythrozytenkonzentrate Anzahl (n)..... | 128 |
| Tabelle 99: Pantoprazol pro Tag (n) | 128 |
| Tabelle 100: Pantoprazol Anzahl pro Tag (n) | 129 |
| Tabelle 101: Einnahme von Pantoprazol gesamt..... | 129 |
| Tabelle 102: Pantoprazol (mg)..... | 129 |
| Tabelle 103: Pantoprazol (mg)..... | 130 |
| Tabelle 104: Omeprazol..... | 130 |
| Tabelle 105: Omeprazol (n) | 130 |
| Tabelle 106: Omeprazol (n) | 131 |
| Tabelle 107: H2-Antagonisten | 131 |
| Tabelle 108: NSAR p.o. | 131 |
| Tabelle 109: Glucocorticoide p.o..... | 132 |
| Tabelle 110: Kreuztabelle NSAR / Corticosteroide*Geschlecht..... | 132 |

8.2 Normalverteilungstests und Auswahl der anzuwendenden Testverfahren

| | df | Signifikanz |
|--|-----|-------------|
| Behandlungsalter (Jahre) | 104 | ,003 |
| Pantoprazol pro Tag (n) | 94 | ,000 |
| Hb bei Aufnahme (g/dl) | 91 | ,000 |
| Hb im Verlauf (g/dl) | 87 | ,000 |
| Hb bei Entlassung (g/dl) | 85 | ,000 |
| Hämatokrit (%) | 89 | ,000 |
| INR | 88 | ,000 |
| Thrombozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | 89 | ,200 |
| Erythrozytenkonzentrate (n) | 94 | ,000 |

Tabelle 1: Tests auf Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnow)

Die erhobenen Stichproben Behandlungsalter, Pantoprazoltagesdosis, Hb-Werte bei Aufnahme, im Verlauf und bei Entlassung, Hämatokrit, INR-Wert, Thrombozytenzahl und Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurden mit einem Kolmogorow-Smirnow-Test auf ihre Abweichung von der Normalverteilung (Nullhypothese) überprüft:

Nur die Thrombozyten waren normalverteilt: $p = 0,2$.

Alle anderen Variablen waren nicht normalverteilt: $p < 0,01$. Hier konnte die Nullhypothese jeweils verworfen werden.

Zur weiteren Auswertung der nicht normalverteilten Daten werden deshalb nichtparametrische Testverfahren gewählt.

8.3 Behandlungsalter

| | | |
|--------------------|---------|--------|
| N | Gültig | 104 |
| | Fehlend | 0 |
| Mittelwert | | 66,94 |
| Median | | 68,05 |
| Standardabweichung | | 12,922 |
| Minimum | | 28 |
| Maximum | | 94 |
| Perzentile | 25 | 57,80 |
| | 50 | 68,05 |
| | 75 | 76,43 |

Tabelle 2: Behandlungsalter (Alter)

| | Behandlungsalter (Jahre) | | |
|--------------------|--------------------------|----------|--------|
| | Geschlecht | | |
| | männlich | weiblich | Gesamt |
| Mittelwert | 65,68 | 69,52 | 66,94 |
| SD | 12,97 | 12,61 | 12,92 |
| 95% KI - untere G. | 62,59 | 65,12 | 64,42 |
| 95% KI - obere G. | 68,78 | 73,92 | 69,45 |
| 25. Perzentile | 57,18 | 64,35 | 58,10 |
| Median | 67,38 | 68,19 | 68,05 |
| 75. Perzentile | 75,88 | 77,49 | 76,25 |
| Minimum | 28 | 44 | 28 |
| Maximum | 89 | 94 | 94 |
| Anzahl | 70 | 34 | 104 |
| Gültige Anzahl | 70 | 34 | 104 |

Tabelle 3: Behandlungsalter bei Männern vs. Frauen

| | Behandlungsalter (Jahre) |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,243 |

Tabelle 4: Mann-Whitney-U-Test

8.4 Geschlechtsverteilung

| | Häufigkeit | Prozent |
|-------------|------------|---------|
| Männlich | 70 | 67,3 |
| Weiblich | 34 | 32,7 |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 |

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung

8.5 Aufenthaltsdauer

| | | |
|--------------------|---------|-------|
| N | Gültig | 87 |
| | Fehlend | 17 |
| Mittelwert | | 8,53 |
| Median | | 6,00 |
| Standardabweichung | | 6,753 |
| Minimum | | 1 |
| Maximum | | 38 |
| Perzentile | 25 | 3,00 |
| | 50 | 6,00 |
| | 75 | 11,00 |

Tabelle 6: Aufenthaltsdauer (d)

8.6 Lokalisation der vaskulären Läsionen

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 99 | 95,2 | 96,1 |
| Ja | 4 | 3,8 | 3,9 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 7: Ösophagus

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 65 | 62,5 | 63,1 |
| Ja | 38 | 36,5 | 36,9 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 8: Antrum

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 90 | 86,5 | 87,4 |
| Ja | 13 | 12,5 | 12,6 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 9: Corpus

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 91 | 87,5 | 88,3 |
| Ja | 12 | 11,5 | 11,7 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 10: Cardia

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 94 | 90,4 | 91,3 |
| Ja | 9 | 8,7 | 8,7 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 11: Bulbus

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 74 | 71,2 | 71,8 |
| Ja | 29 | 27,9 | 28,2 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 12: Duodenum

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 99 | 95,2 | 96,1 |
| Ja | 4 | 3,8 | 3,9 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 13: Jejunum

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 95 | 91,3 | 92,2 |
| Ja | 8 | 7,7 | 7,8 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 14: Coecum

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 97 | 93,3 | 94,2 |
| Ja | 6 | 5,8 | 5,8 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 15: Colon ascendens

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 102 | 98,1 | 99,0 |
| Ja | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 16: Colon transversum

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 102 | 98,1 | 99,0 |
| Ja | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 17: Colon descendens

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 102 | 98,1 | 99,0 |
| Ja | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 18: Sigma

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 92 | 88,5 | 89,3 |
| Ja | 11 | 10,6 | 10,7 |
| Gesamtsumme | 103 | 99,0 | 100,0 |
| Fehlend | 1 | 1,0 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 19: Rectum

8.7 Endoskopieindikation und stationäre Aufnahme

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|------------------------|------------|---------|-----------------|
| Anämie | 44 | 42,3 | 43,1 |
| Teerstuhl/Hämatochezie | 50 | 48,1 | 49,0 |
| Hämatemesis | 4 | 3,8 | 3,9 |
| Strahlenproktitis | 3 | 2,9 | 2,9 |
| Elektiv | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Gesamtsumme | 102 | 98,1 | 100,0 |
| Fehlend | 2 | 1,9 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 20: Endoskopieindikation

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|---------------------------------------|------------|---------|-----------------|
| Gastroenterologie | 80 | 76,9 | 80,8 |
| Kardiologie | 11 | 10,6 | 11,1 |
| THG (Thorax, Herz, Gefäßchirurgie) | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Hämatologie | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Ambulant | 5 | 4,8 | 5,1 |
| Endokrinologie | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Gesamtsumme | 99 | 95,2 | 100,0 |
| Fehlend | 5 | 4,8 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 21: Aufnahme

8.8 Grunderkrankung

| | Häufigkeit | Prozent |
|----------------------------------|------------|---------|
| Angiodysplasien | 51 | 49,0 |
| GAVE-Syndrom | 44 | 42,3 |
| Portal hypertensive Gastropathie | 6 | 5,8 |
| Heyde-Syndrom | 3 | 2,9 |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 |

Tabelle 22: Grunderkrankung

| | | | Geschlecht | | Gesamt |
|---------|----------------------------------|----------------------------|------------|----------|--------|
| | | | männlich | weiblich | |
| Ursache | Angiodysplasien | Anzahl | 36 | 15 | 51 |
| | | % innerhalb von Ursache | 70,6% | 29,4% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 51,4% | 44,1% | 49,0% |
| | GAVE-Syndrom | Anzahl | 29 | 15 | 44 |
| | | % innerhalb von Ursache | 65,9% | 34,1% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 41,4% | 44,1% | 42,3% |
| | Portal hypertensive Gastropathie | Anzahl | 5 | 1 | 6 |
| | | % innerhalb von Ursache | 83,3% | 16,7% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 7,1% | 2,9% | 5,8% |
| | Heyde-Syndrom | Anzahl | 0 | 3 | 3 |
| | | % innerhalb von Ursache | 0,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 0,0% | 8,8% | 2,9% |
| Gesamt | Anzahl | 70 | 34 | 104 | |
| | % innerhalb von Ursache | 67,3% | 32,7% | 100,0% | |
| | % innerhalb von Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tabelle 23: Differenzierung nach Geschlecht

| | Wert | Df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) |
|---|--------------------|----|--|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 7,165 ^a | 3 | ,067 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 104 | | |
| a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,98. | | | |

Tabelle 24: Chi-Quadrat-Tests

8.9 Leistungseinstellung (Watt) / APC

| | | |
|--------------------|---------|--------|
| N | Gültig | 65 |
| | Fehlend | 39 |
| Mittelwert | | 40,09 |
| Median | | 40,00 |
| Standardabweichung | | 19,504 |
| Minimum | | 20 |
| Maximum | | 160 |
| Perzentile | 25 | 30,00 |
| | 50 | 40,00 |
| | 75 | 40,00 |

Tabelle 25: Wattzahl

8.10 Forrestsituation

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 54 | 51,9 | 55,7 |
| Ja | 43 | 41,3 | 44,3 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 26: Forrest I

| | | | Geschlecht | | Gesamt |
|-----------|------|----------------------------|------------|----------|--------|
| | | | Männlich | weiblich | |
| Forrest I | nein | Anzahl | 33 | 21 | 54 |
| | | % innerhalb von Forrest I | 61,1% | 38,9% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 50,8% | 65,6% | 55,7% |
| | Ja | Anzahl | 32 | 11 | 43 |
| | | % innerhalb von Forrest I | 74,4% | 25,6% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 49,2% | 34,4% | 44,3% |
| Gesamt | | Anzahl | 65 | 32 | 97 |
| | | % innerhalb von Forrest I | 67,0% | 33,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 27: Forrest I bei Männern vs. Frauen

| | Wert | Df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|--|--------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 1,918 ^a | 1 | ,166 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,196 | ,121 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 97 | | | | |
| a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 14,19. | | | | | |

Tabelle 28: Exakter Test nach Fisher

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 91 | 87,5 | 93,8 |
| Ja | 6 | 5,8 | 6,2 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 29: Forrest II

| | | | Geschlecht | | Gesamt |
|------------|------|----------------------------|------------|----------|--------|
| | | | männlich | weiblich | |
| Forrest II | nein | Anzahl | 59 | 32 | 91 |
| | | % innerhalb von Forrest II | 64,8% | 35,2% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 90,8% | 100,0% | 93,8% |
| | Ja | Anzahl | 6 | 0 | 6 |
| | | % innerhalb von Forrest II | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 9,2% | 0,0% | 6,2% |
| Gesamt | | Anzahl | 65 | 32 | 97 |
| | | % innerhalb von Forrest II | 67,0% | 33,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 30: Forrest II bei Männern vs. Frauen

| | Wert | Df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|---------------------------|--------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 3,149 ^a | 1 | ,076 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,173 | ,084 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 97 | | | | |

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,98.

Tabelle 31: Exakter Test nach Fisher

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 40 | 38,5 | 41,2 |
| Ja | 57 | 54,8 | 58,8 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 32: Forrest III

| | | | Geschlecht | | Gesamt |
|-------------|------|-----------------------------|------------|----------|--------|
| | | | männlich | weiblich | |
| Forrest III | nein | Anzahl | 30 | 10 | 40 |
| | | % innerhalb von Forrest III | 75,0% | 25,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 46,2% | 31,3% | 41,2% |
| | Ja | Anzahl | 35 | 22 | 57 |
| | | % innerhalb von Forrest III | 61,4% | 38,6% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 53,8% | 68,8% | 58,8% |
| Gesamt | | Anzahl | 65 | 32 | 97 |
| | | % innerhalb von Forrest III | 67,0% | 33,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 33: Forrest III bei Männern vs. Frauen

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|---------------------------|--------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 1,966 ^a | 1 | ,161 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,192 | ,118 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 97 | | | | |

Tabelle 34: Exakter Test nach Fisher

8.11 Forrestsituation in Abhängigkeit von chronischem Nikotin- und Alkoholkonsum

| | | | Forrest I | | Gesamt |
|---------------------------|------|----------------|-----------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| chronischer Alkoholkonsum | Ohne | Anzahl | 33 | 27 | 60 |
| | | % in Forrest I | 68,8% | 62,8% | 65,9% |
| | Mit | Anzahl | 15 | 16 | 31 |
| | | % in Forrest I | 31,3% | 37,2% | 34,1% |
| Gesamt | | Anzahl | 48 | 43 | 91 |
| | | % in Forrest I | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 35: Kreuztabelle chronischer Alkoholkonsum*Forrest I

| | | | Forrest II | | Gesamt |
|---------------------------|------|-----------------|------------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| chronischer Alkoholkonsum | Ohne | Anzahl | 56 | 4 | 60 |
| | | % in Forrest II | 65,1% | 80,0% | 65,9% |
| | Mit | Anzahl | 30 | 1 | 31 |
| | | % in Forrest II | 34,9% | 20,0% | 34,1% |
| Gesamt | | Anzahl | 86 | 5 | 91 |
| | | % in Forrest II | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 36: Kreuztabelle chronischer Alkoholkonsum*Forrest II

| | | | Forrest III | | Gesamt |
|---------------------------|------|------------------|-------------|--------|--------|
| | | | Nein | ja | |
| chronischer Alkoholkonsum | Ohne | Anzahl | 25 | 35 | 60 |
| | | % in Forrest III | 64,1% | 67,3% | 65,9% |
| | Mit | Anzahl | 14 | 17 | 31 |
| | | % in Forrest III | 35,9% | 32,7% | 34,1% |
| Gesamt | | Anzahl | 39 | 52 | 91 |
| | | % in Forrest III | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 37: Kreuztabelle chronischer Alkoholkonsum*Forrest III

| | | | Forrest I | | Gesamt |
|---------------------------|------|----------------|-----------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| chronischer Nikotinkonsum | Ohne | Anzahl | 33 | 24 | 57 |
| | | % in Forrest I | 68,8% | 55,8% | 62,6% |
| | Mit | Anzahl | 15 | 19 | 34 |
| | | % in Forrest I | 31,3% | 44,2% | 37,4% |
| Gesamt | | Anzahl | 48 | 43 | 91 |
| | | % in Forrest I | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 38: Kreuztabelle chronischer Nikotinkonsum*Forrest I

| | | | Forrest II | | Gesamt |
|---------------------------|------|-----------------|------------|--------|--------|
| | | | nein | Ja | |
| chronischer Nikotinkonsum | Ohne | Anzahl | 54 | 3 | 57 |
| | | % in Forrest II | 62,8% | 60,0% | 62,6% |
| | Mit | Anzahl | 32 | 2 | 34 |
| | | % in Forrest II | 37,2% | 40,0% | 37,4% |
| Gesamt | | Anzahl | 86 | 5 | 91 |
| | | % in Forrest II | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 39: Kreuztabelle chronischer Nikotinkonsum*Forrest II

| | | | Forrest III | | Gesamt |
|---------------------------|------|------------------|-------------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| chronischer Nikotinkonsum | Ohne | Anzahl | 22 | 35 | 57 |
| | | % in Forrest III | 56,4% | 67,3% | 62,6% |
| | Mit | Anzahl | 17 | 17 | 34 |
| | | % in Forrest III | 43,6% | 32,7% | 37,4% |
| Gesamt | | Anzahl | 39 | 52 | 91 |
| | | % in Forrest III | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

a) 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 13,20.

Tabelle 40: Kreuztabelle chronischer Nikotinkonsum*Forrest III

8.12 Alkohol und/oder Nikotinkonsum

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent | Kumulative Prozente |
|---------------------------------|------------|---------|-----------------|---------------------|
| Ohne Alkohol- und Nikotinkonsum | 37 | 35,6 | 38,1 | 38,1 |
| Alkohol- oder Nikotinkonsum | 54 | 51,9 | 55,7 | 93,8 |
| Alkohol- und Nikotinkonsum | 6 | 5,8 | 6,2 | 100,0 |
| Gesamtsumme | | | | |
| Fehlend | | | | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | | |

Tabelle 41: Alkohol- und/oder Nikotinkonsum

| | | | Geschlecht | | Gesamt |
|---------------|------|-------------------------------|------------|----------|--------|
| | | | männlich | weiblich | |
| Alkoholkonsum | nein | Anzahl | 48 | 18 | 66 |
| | | % innerhalb von Alkoholkonsum | 72,7% | 27,3% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 72,7% | 58,1% | 68,0% |
| | ja | Anzahl | 18 | 13 | 31 |
| | | % innerhalb von Alkoholkonsum | 58,1% | 41,9% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 27,3% | 41,9% | 32,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 66 | 31 | 97 |
| | | % innerhalb von Alkoholkonsum | 68,0% | 32,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 42: Chronischer Alkoholkonsum bei Männern vs. Frauen

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|---|--------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 2,085 ^a | 1 | ,149 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,167 | ,114 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 97 | | | | |
| a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 9,91. | | | | | |

Tabelle 43: Exakter Test nach Fisher

| | | | Geschlecht | | Gesamt |
|---------------|------|-------------------------------|------------|----------|--------|
| | | | männlich | weiblich | |
| Nikotinkonsum | nein | Anzahl | 36 | 26 | 62 |
| | | % innerhalb von Nikotinkonsum | 58,1% | 41,9% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 54,5% | 83,9% | 63,9% |
| | ja | Anzahl | 30 | 5 | 35 |
| | | % innerhalb von Nikotinkonsum | 85,7% | 14,3% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 45,5% | 16,1% | 36,1% |
| Gesamt | | Anzahl | 66 | 31 | 97 |
| | | % innerhalb von Nikotinkonsum | 68,0% | 32,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 44: Chronischer Nikotinkonsum bei Männern vs. Frauen

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|---------------------------|--------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 7,865 ^a | 1 | ,005 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,006 | ,004 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 97 | | | | |

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,19.

Tabelle 45: Exakter Test nach Fisher

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 66 | 63,5 | 68,0 |
| Ja | 31 | 29,8 | 32,0 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 46: Chronischer Alkoholkonsum gesamt

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 62 | 59,6 | 63,9 |
| Ja | 35 | 33,7 | 36,1 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| | | | |

Tabelle 47: Chronischer Nikotinkonsum gesamt

8.13 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 96 | 92,3 | 99,0 |
| Ja | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 48: von-Willebrand-Syndrom

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|--------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 96 | 92,3 | 99,0 |
| Ja | 1 | 1,0 | 1,0 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme: | 104 | 100,0 | |

Tabelle 49: Faktor XIII Mangel

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 63 | 60,6 | 64,9 |
| Ja | 34 | 32,7 | 35,1 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 50: Diabetes mellitus

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 29 | 27,9 | 29,9 |
| Ja | 68 | 65,4 | 70,1 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 51: arterielle Hypertonie

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 65 | 62,5 | 67,0 |
| Ja | 32 | 30,8 | 33,0 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 52: Koronare Herzerkrankung (KHK)

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 94 | 90,4 | 96,9 |
| Ja | 3 | 2,9 | 3,1 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 53: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 61 | 58,7 | 62,9 |
| Ja | 36 | 34,6 | 37,1 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 54: Leberzirrhose

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 42 | 40,4 | 43,3 |
| Ja | 55 | 52,9 | 56,7 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 55: Niereninsuffizienz

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 81 | 77,9 | 83,5 |
| Ja | 16 | 15,4 | 16,5 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 56: Hypothyreose

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 85 | 81,7 | 87,6 |
| Ja | 12 | 11,5 | 12,4 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 57: Aortenstenose

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 58: Sklerodermie

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 84 | 80,8 | 86,6 |
| Ja | 13 | 12,5 | 13,4 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 59: Dyslipidämie

8.14 Vorhofflimmern

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige |
|-------------|------------|---------|---------|
| Nein | 62 | 59,6 | 63,9 |
| Ja | 35 | 33,7 | 36,1 |
| Gesamtsumme | 97 | 93,3 | 100,0 |
| Fehlend | 7 | 6,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 60: Vorhofflimmern

| | | | Geschlecht | | Gesamt |
|--------|------|----------------------------|------------|----------|--------|
| | | | männlich | weiblich | |
| VHF | Nein | Anzahl | 36 | 26 | 62 |
| | | % innerhalb von VHF | 58,1% | 41,9% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 54,5% | 83,9% | 63,9% |
| | Ja | Anzahl | 30 | 5 | 35 |
| | | % innerhalb von VHF | 85,7% | 14,3% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 45,5% | 16,1% | 36,1% |
| Gesamt | | Anzahl | 66 | 31 | 97 |
| | | % innerhalb von VHF | 68,0% | 32,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 61: Vorhofflimmern bei Männern vs. Frauen

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|---------------------------|--------------------|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 7,865 ^a | 1 | ,005 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,006 | ,004 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 97 | | | | |

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,19.

Tabelle 62: Exakter Test nach Fisher

8.15 Antithrombogene Medikamente

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 73 | 70,2 | 76,8 |
| Ja | 22 | 21,2 | 23,2 |
| Gesamtsumme | 95 | 91,3 | 100,0 |
| Fehlend | 9 | 8,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 63: Aspirin (ASS) 100 mg

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 64: GP IIb/IIIa Antagonisten

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 90 | 86,5 | 95,7 |
| Ja | 4 | 3,8 | 4,3 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 65: Faktor X Inhibitoren

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 66: Fondaparinux

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 92 | 88,5 | 97,9 |
| Ja | 2 | 1,9 | 2,1 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 67: unfraktioniertes Heparin

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 84 | 80,8 | 89,4 |
| Ja | 10 | 9,6 | 10,6 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 68: niedermolekulares Heparin

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 81 | 77,9 | 86,2 |
| Ja | 13 | 12,5 | 13,8 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 69: P2Y12-Blocker

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 86 | 82,7 | 91,5 |
| Ja | 8 | 7,7 | 8,5 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 70: Vitamin K-Antagonisten

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 93 | 89,4 | 98,9 |
| Ja | 1 | 1,0 | 1,1 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 71: Dabigatran

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 72: Hirudin-Analoga

| Medikation Blutgerinnung | | Geschlecht | | Gesamt |
|--------------------------|-------------------------------|------------|----------|--------|
| | | männlich | weiblich | |
| Nein | Anzahl | 37 | 17 | 54 |
| | % in Medikation Blutgerinnung | 68,5% | 31,5% | 100,0% |
| | % in Geschlecht | 58,7% | 53,1% | 56,8% |
| Ja | Anzahl | 26 | 15 | 41 |
| | % in Medikation Blutgerinnung | 63,4% | 36,6% | 100,0% |
| | % in Geschlecht | 41,3% | 46,9% | 43,2% |
| Gesamt | Anzahl | 63 | 32 | 95 |
| | % in Medikation Blutgerinnung | 66,3% | 33,7% | 100,0% |
| | % in Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| (9 fehlende Angaben) | | | | |

Tabelle 73: Kreuztabelle Medikation Blutgerinnung*Geschlecht

| | Häufigkeit | Prozent |
|----------------------------------|------------|---------|
| 1 | 32 | 66,67 |
| 2 | 5 | 10,42 |
| 3 | 6 | 12,50 |
| 4 | 1 | 2,08 |
| 5 | 1 | 2,08 |
| 6 | 1 | 2,08 |
| 13 | 1 | 2,08 |
| 16 | 1 | 2,08 |
| Gesamt | 48 | 100,0 |
| Wiederholungsbehandlungen (N=56) | | |

Tabelle 74: Anzahl der Behandlungen auf Patientenebene

| | Dauer zwischen den Behandlungen (Tage) | | |
|----------------|--|--------|--------|
| | Medikation Blutgerinnung | | |
| | ohne | mit | gesamt |
| Mittelwert | 125,69 | 166,54 | 135,90 |
| SD | 202,95 | 230,63 | 208,62 |
| 25. Perzentile | 21,00 | 37,00 | 21,50 |
| Median | 56,00 | 55,00 | 55,50 |
| 75. Perzentile | 112,00 | 252,00 | 131,00 |
| Minimum | 1 | 1 | 1 |
| Maximum | 907 | 837 | 907 |
| Anzahl | 39 | 13 | 52 |
| Gültige Anzahl | 39 | 13 | 52 |

Tabelle 75: Dauer zwischen den Behandlungen (Tage) vs. Blutgerinnungsmedikation

| | Dauer (Tage) |
|--------------------------------------|--------------|
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,482 |

Tabelle 76: Mann-Whitney-U-Test

| | Dauer zwischen den Behandlungen (Tage) | | |
|----------------|---|--------|--------|
| | ASS | | |
| | ohne | mit | gesamt |
| Mittelwert | 117,36 | 237,88 | 135,90 |
| SD | 192,69 | 273,81 | 208,62 |
| 25. Perzentile | 21,00 | 40,00 | 21,50 |
| Median | 51,50 | 174,00 | 55,50 |
| 75. Perzentile | 111,00 | 315,50 | 131,00 |
| Minimum | 1 | 7 | 1 |
| Maximum | 907 | 837 | 907 |
| Anzahl | 44 | 8 | 52 |
| Gültige Anzahl | 44 | 8 | 52 |

Tabelle 77: Dauer zwischen den Behandlungen (Tage) vs. ASS

| | Dauer (Tage) |
|--------------------------------------|--------------|
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,269 |

Tabelle 78: Mann-Whitney-U-Test

8.16 Thalidomid und Octreotide

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 90 | 86,5 | 100,0 |
| Fehlend | 14 | 13,5 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 79: Octreotide

Keine Einnahme von Thalidomid.

8.17 Laborparameter im Verlauf

| | Hb bei Aufnahme (g/dl) | Hb im Verlauf (g/dl) | Hb bei Entlassung (g/dl) |
|----------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| Mittelwert | 8,11 | 8,82 | 9,37 |
| SD | 2,05 | 1,14 | ,97 |
| 25. Perzentile | 7,00 | 8,00 | 8,80 |
| Median | 8,20 | 8,70 | 9,40 |
| 75. Perzentile | 9,30 | 9,70 | 10,00 |
| Minimum | 4,1 | 6,3 | 6,5 |
| Maximum | 15,6 | 12,9 | 12,9 |
| Anzahl | 104 | 104 | 104 |
| Gültige Anzahl | 91 | 87 | 85 |

Tabelle 80: Hämoglobinwerte im Verlauf

| | |
|--|--------|
| Gesamtzahl | 85 |
| Teststatistik | 29,082 |
| Freiheitsgrad | 2 |
| Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test) | ,000 |

Tabelle 81: Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

| Sample 1-Sample 2 | Test-statistik | Std.-Fehler | Standardtest statistik | Sig. | Korr. Sig. ^a |
|---|----------------|-------------|------------------------|------|-------------------------|
| HB bei Aufnahme (g/dl)-HB im Verlauf (g/dl) | -,400 | ,153 | -2,608 | ,009 | ,027 |
| HB bei Aufnahme (g/dl)-HB bei Entlassung (g/dl) | -,800 | ,153 | -5,215 | ,000 | ,000 |
| HB im Verlauf (g/dl)-HB bei Entlassung (g/dl) | -,400 | ,153 | -2,608 | ,009 | ,027 |

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

Tabelle 82: Paarweise Vergleiche

| | Hb bei Aufnahme (g/dl) | Hb im Verlauf (g/dl) | Hb bei Entlassung (g/dl) |
|----------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| Mittelwert | 7,95 | 8,70 | 9,16 |
| SD | 2,00 | ,98 | ,82 |
| 25. Perzentile | 6,80 | 8,00 | 8,60 |
| Median | 8,15 | 8,70 | 9,10 |
| 75. Perzentile | 8,90 | 9,60 | 9,80 |
| Minimum | 4,5 | 6,5 | 6,5 |
| Maximum | 15,6 | 10,4 | 10,5 |
| Anzahl | 70 | 70 | 70 |
| Gültige Anzahl | 62 | 60 | 59 |

Tabelle 83: Hb-Wert Männer im Verlauf

| | |
|--|--------|
| Gesamtzahl | 59 |
| Teststatistik | 25,609 |
| Freiheitsgrad | 2 |
| Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test) | ,000 |

Tabelle 84: Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

| Sample 1-Sample 2 | Test-statistik | Std.-Fehler | Standardtest-statistik | Sig. | Korr. Sig. ^a |
|---|----------------|-------------|------------------------|------|-------------------------|
| HB bei Aufnahme (g/dl)-HB im Verlauf (g/dl) | -,517 | ,184 | -2,808 | ,005 | ,015 |
| HB bei Aufnahme (g/dl)-HB bei Entlassung (g/dl) | -,907 | ,184 | -4,925 | ,000 | ,000 |
| HB im Verlauf (g/dl)-HB bei Entlassung (g/dl) | -,390 | ,184 | -2,117 | ,034 | ,103 |

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

Tabelle 85: Paarweise Vergleiche

| | Hb bei Aufnahme (g/dl) | Hb im Verlauf (g/dl) | Hb bei Entlassung (g/dl) |
|----------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| Mittelwert | 8,46 | 9,10 | 9,85 |
| SD | 2,14 | 1,43 | 1,14 |
| 25. Perzentile | 7,50 | 8,00 | 9,30 |
| Median | 8,30 | 8,70 | 9,90 |
| 75. Perzentile | 9,80 | 10,30 | 10,40 |
| Minimum | 4,1 | 6,3 | 7,7 |
| Maximum | 13,8 | 12,9 | 12,9 |
| Anzahl | 34 | 34 | 34 |
| Gültige Anzahl | 29 | 27 | 26 |

Tabelle 86: Hb-Wert Frauen im Verlauf

| | |
|--|-------|
| Gesamtzahl | 26 |
| Teststatistik | 4,925 |
| Freiheitsgrad | 2 |
| Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test) | ,085 |

Tabelle 87: Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben

| | Hb: Entlassung-Aufnahme (g/dl) | | |
|----------------|----------------------------------|------|--------|
| | Erythrozytenkonzentrat (nein/ja) | | |
| | nein | ja | gesamt |
| Mittelwert | ,27 | 1,86 | 1,48 |
| SD | 1,07 | 1,73 | 1,73 |
| 25. Perzentile | -,50 | ,90 | ,10 |
| Median | -,05 | 1,80 | 1,30 |
| 75. Perzentile | ,80 | 3,20 | 2,80 |
| Minimum | -,9 | -3,3 | -3,3 |
| Maximum | 3,4 | 5,9 | 5,9 |
| Anzahl | 27 | 67 | 94 |
| Gültige Anzahl | 20 | 65 | 85 |

Tabelle 88: Änderung Hb-Wert mit Ek vs. ohne Ek

| | Hb: Entlassung-Aufnahme (g/dl) |
|---|--------------------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 264,500 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,000 |
| a. Gruppierungsvariable: Erythrozytenkonzentrat (nein/ja) | |

Tabelle 89: Teststatistiken^a

| | Hb: Entlassung-Aufnahme (g/dl) | | |
|---|----------------------------------|------|--------------------------------|
| | Erythrozytenkonzentrat (nein/ja) | | |
| | nein | ja | gesamt |
| Mittelwert | ,45 | 1,72 | 1,44 |
| SD | 1,16 | 1,68 | 1,66 |
| 25. Perzentile | -,20 | ,80 | ,40 |
| Median | ,10 | 1,70 | 1,20 |
| 75. Perzentile | ,90 | 2,90 | 2,80 |
| Minimum | -,9 | -3,3 | -3,3 |
| Maximum | 3,4 | 5,2 | 5,2 |
| Anzahl | 16 | 46 | 62 |
| Gültige Anzahl | 13 | 46 | 59 |
| a. Geschlecht = männlich | | | |
| Teststatistiken ^{a,b} | | | |
| | | | Hb: Entlassung-Aufnahme (g/dl) |
| Mann-Whitney-U-Test | | | 137,500 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | | | ,003 |
| a. Geschlecht = männlich | | | |
| b. Gruppierungsvariable: Erythrozytenkonzentrat (nein/ja) | | | |

Tabelle 90: Änderung Hb mit Ek vs. ohne Ek bei Männern

| | Hb: Entlassung-Aufnahme (g/dl) | | |
|--------------------------|----------------------------------|------|--------|
| | Erythrozytenkonzentrat (nein/ja) | | |
| | Nein | ja | gesamt |
| Mittelwert | -,06 | 2,17 | 1,57 |
| SD | ,88 | 1,87 | 1,93 |
| 25. Perzentile | -,50 | 1,30 | -,30 |
| Median | -,30 | 1,90 | 1,75 |
| 75. Perzentile | ,00 | 3,60 | 3,20 |
| Minimum | -,9 | -1,2 | -1,2 |
| Maximum | 1,8 | 5,9 | 5,9 |
| Anzahl | 11 | 21 | 32 |
| Gültige Anzahl | 7 | 19 | 26 |
| a. Geschlecht = weiblich | | | |

Tabelle 91: Änderung Hb mit Ek vs. ohne Ek bei Frauen

| | Hb: Entlassung-Aufnahme (g/dl) |
|---|--------------------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 23,500 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | ,013 |
| a. Geschlecht = weiblich | |
| b. Gruppierungsvariable: Erythrozytenkonzentrat (nein/ja) | |

Tabelle 92: Teststatistiken^{a,b}

8.18 Weitere Laborparameter

| | | HKT (%) | INR | CRP (mg/dl) |
|--------------------|---------|---------|------|-------------|
| N | Gültig | 89 | 88 | 82 |
| | Fehlend | 15 | 16 | 22 |
| Mittelwert | | 25,28 | 1,30 | 1,28 |
| Median | | 24,90 | 1,10 | ,54 |
| Standardabweichung | | 6,26 | ,58 | 1,78 |
| Minimum | | 14,5 | ,8 | ,01 |
| Maximum | | 46,4 | 4,0 | 6,70 |
| Perzentile | 25 | 21,60 | 1,00 | ,13 |
| | 50 | 24,90 | 1,10 | ,54 |
| | 75 | 29,25 | 1,38 | 1,39 |

Tabelle 93: Statistiken

| | | |
|-----------------|---------|---------|
| N | Gültig | 89 |
| | Fehlend | 15 |
| Mittelwert | | 200,19 |
| Median | | 214,00 |
| Std.-Abweichung | | 106,739 |
| Minimum | | 29 |
| Maximum | | 496 |
| Perzentile | 25 | 121,00 |
| | 50 | 214,00 |
| | 75 | 274,00 |

Tabelle 94: Thrombozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

| | | |
|--------------------|---------|---------|
| N | Gültig | 89 |
| | Fehlend | 15 |
| Mittelwert | | 47,225 |
| Median | | 29,000 |
| Standardabweichung | | 65,0948 |
| Minimum | | 23,0 |
| Maximum | | 455,0 |
| Perzentile | 25 | 27,000 |
| | 50 | 29,000 |
| | 75 | 34,000 |

Tabelle 95: PTT (sec)

8.19 Erythrozytenkonzentrate (EK's)

| | EK (n) | | |
|--------------------|------------|----------|--------|
| | Geschlecht | | |
| | männlich | weiblich | gesamt |
| Mittelwert | 3,00 | 2,59 | 2,86 |
| SD | 2,91 | 3,42 | 3,08 |
| 95% KI - untere G. | 2,26 | 1,36 | 2,23 |
| 95% KI - obere G. | 3,74 | 3,83 | 3,49 |
| 25. Perzentile | ,00 | ,00 | ,00 |
| Median | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| 75. Perzentile | 4,00 | 4,00 | 4,00 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 |
| Maximum | 15 | 17 | 17 |
| Anzahl | 70 | 34 | 104 |
| Gültige Anzahl | 62 | 32 | 94 |

Tabelle 96: Erythrozytenkonzentrate bei Männern vs. Frauen

| | |
|--------------------------------------|--------|
| | EK (n) |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,227 |

Tabelle 97: Mann-Whitney-U-Test

| | | |
|-----------------|---------|-------|
| N | Gültig | 94 |
| | Fehlend | 10 |
| Mittelwert | | 2,86 |
| Median | | 2,00 |
| Std.-Abweichung | | 3,078 |
| Minimum | | 0 |
| Maximum | | 17 |
| Perzentile | 25 | ,00 |
| | 50 | 2,00 |
| | 75 | 4,00 |

Tabelle 98: Erythrozytenkonzentrate Anzahl (n)

8.20 Medikamente mit protektiver Wirkung auf die gastrointestinale Schleimhaut

| | | |
|--------------------|---------|------|
| N | Gültig | 94 |
| | Fehlend | 10 |
| Mittelwert | | 1,51 |
| Median | | 2,00 |
| Standardabweichung | | ,715 |
| Minimum | | 0 |
| Maximum | | 2 |
| Perzentile | 25 | 1,00 |
| | 50 | 2,00 |
| | 75 | 2,00 |

Tabelle 99: Pantoprazol pro Tag (n)

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent | Kumulative Prozente |
|-------------|------------|---------|-----------------|---------------------|
| 0 | 12 | 11,5 | 12,8 | 12,8 |
| 1 | 22 | 21,2 | 23,4 | 36,2 |
| 2 | 60 | 57,7 | 63,8 | 100,0 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 | |
| Fehlend | 10 | 9,6 | | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | | |

Tabelle 100: Pantoprazol Anzahl pro Tag (n)

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|------------|---------|------------------|
| Nein | 12 | 11,5 | 13,5 |
| Ja | 77 | 74,0 | 86,5 |
| Gesamt | 89 | 85,6 | 100,0 |
| Fehlend | 15 | 14,4 | |
| Gesamt | 104 | 100,0 | |

Tabelle 101: Einnahme von Pantoprazol gesamt

| | | |
|--------------------|---------|--------|
| N | Gültig | 93 |
| | Fehlend | 11 |
| Mittelwert | | 33,33 |
| Median | | 40,00 |
| Standardabweichung | | 13,936 |
| Minimum | | 0 |
| Maximum | | 40 |
| Perzentile | 25 | 40,00 |
| | 50 | 40,00 |
| | 75 | 40,00 |

Tabelle 102: Pantoprazol (mg)

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent | Kumulative Prozente |
|-------------|------------|---------|-----------------|---------------------|
| 0 | 12 | 11,5 | 12,9 | 12,9 |
| 20 | 7 | 6,7 | 7,5 | 20,4 |
| 40 | 74 | 71,2 | 79,6 | 100,0 |
| Gesamtsumme | 93 | 89,4 | 100,0 | |
| Fehlend | 11 | 10,6 | | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | | |

Tabelle 103: Pantoprazol (mg)

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|------------|---------|------------------|
| Nein | 91 | 87,5 | 96,8 |
| Ja | 3 | 2,9 | 3,2 |
| Gesamt | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamt | 104 | 100,0 | |

Tabelle 104: Omeprazol

| | | |
|--------------------|---------|------|
| N | Gültig | 94 |
| | Fehlend | 10 |
| Mittelwert | | ,04 |
| Median | | ,00 |
| Standardabweichung | | ,250 |
| Minimum | | 0 |
| Maximum | | 2 |
| Perzentile | 25 | ,00 |
| | 50 | ,00 |
| | 75 | ,00 |

Tabelle 105: Omeprazol (n)

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent | Kumulative Prozente |
|-------------|------------|---------|-----------------|---------------------|
| 0 | 91 | 87,5 | 96,8 | 96,8 |
| 1 | 2 | 1,9 | 2,1 | 98,9 |
| 2 | 1 | 1,0 | 1,1 | 100,0 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 | |
| Fehlend | 10 | 9,6 | | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | | |

Tabelle 106: Omeprazol (n)

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 93 | 89,4 | 98,9 |
| Ja | 1 | 1,0 | 1,1 |
| Gesamtsumme | 94 | 90,4 | 100,0 |
| Fehlend | 10 | 9,6 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 107: H2-Antagonisten

8.21 Medikamente mit schädlichem Einfluss auf die gastrointestinale Schleimhaut

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 92 | 88,5 | 96,8 |
| Ja | 3 | 2,9 | 3,2 |
| Gesamtsumme | 95 | 91,3 | 100,0 |
| Fehlend | 9 | 8,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 108: NSAR p.o.

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent |
|-------------|------------|---------|-----------------|
| Nein | 78 | 75,0 | 82,1 |
| Ja | 17 | 16,3 | 17,9 |
| Gesamtsumme | 95 | 91,3 | 100,0 |
| Fehlend | 9 | 8,7 | |
| Gesamtsumme | 104 | 100,0 | |

Tabelle 109: Glucocorticoide p.o.

| | | Geschlecht | | Gesamt |
|-----------------------|-----------------------------|------------|----------|--------|
| | | männlich | weiblich | |
| Nein | Anzahl | 51 | 26 | 77 |
| | % in NSAR / Corticosteroide | 66,2% | 33,8% | 100,0% |
| | % in Geschlecht | 79,7% | 83,9% | 81,1% |
| Nur NSAR | Anzahl | 1 | 0 | 1 |
| | % in NSAR / Corticosteroide | 100,0% | ,0% | 100,0% |
| | % in Geschlecht | 1,6% | ,0% | 1,1% |
| Corticosteroide | Anzahl | 10 | 5 | 15 |
| | % in NSAR / Corticosteroide | 66,7% | 33,3% | 100,0% |
| | % in Geschlecht | 15,6% | 16,1% | 15,8% |
| NSAR+ Corticosteroide | Anzahl | 2 | 0 | 2 |
| | % in NSAR / Corticosteroide | 100,0% | ,0% | 100,0% |
| | % in Geschlecht | 3,1% | ,0% | 2,1% |
| Gesamt | Anzahl | 64 | 31 | 95 |
| | % in NSAR / Corticosteroide | 67,4% | 32,6% | 100,0% |
| | % in Geschlecht | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 110: Kreuztabelle NSAR / Corticosteroide*Geschlecht

9 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Plentz für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit unter seiner Betreuung zu verfassen und für die unverzüglichen Antworten auf meine Fragen auch nach seinem Ruf nach Bremen. Ein besonderer Dank gilt meinem Vater, der mich die ganzen Jahre hinweg unterstützte und nicht zuletzt diese Arbeit Korrektur gelesen hat sowie meiner ganzen Familie die mich durch alle Höhen und Tiefen der letzten Jahre begleitet hat. Vielen Dank auch an meinen guten Freund Michael für die Beratung zur statistischen Auswertung meiner Daten und an die Transfusionsmedizin Tübingen für den Zugang zu ihrem Bereich zur Datenerhebung.