

Geschlechtsspezifischer Unterschied von Varizenblutungen und Nicht-Varizenblutungen bei Leberzirrhose auf die Sterblichkeit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Rukiye Bektas

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Jonel Trebicka

2. Gutachter: Prof. Dr. Sebastian Strieth

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.02.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Allgemeine Innere Medizin
Gastroenterologie / Hepatologie / Portale Hämodynamik
Direktor: Prof. Dr. med. Strassburg

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	8
1.1	Einleitung	8
1.2	Material und Methoden	9
1.3	Ergebnisse	11
1.4	Diskussion	19
1.5	Zusammenfassung	22
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	22
2.	Veröffentlichung	26
	Abstract	26
	Introduction	26
	Materials and Methods	26
	Results	27
	Discussion	29
	References	32
3.	Danksagung	34

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen (<i>Acute on chronic liver failure</i>)
AIH	Autoimmune Hepatitis
ALT	Alanin- Aminotransferase
AST	Aspartat- Aminotransferase
BUN	Blut Harnstoff - Stickstoff
CP	Child- Pugh Wert
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie
GIB	Gastrointestinale Blutungen
GOV 1	Gastroösophageale Varizen Typ 1
GOV 2	Gastroösophageale Varizen Typ 2
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
IGV 1	Isolierte gastrische Varizen Typ 1
IGV 2	Isolierte gastrische Varizen Typ 2
LOS	Length of hospital stay
MELD	Model für Lebererkrankungen im Endstadium (<i>Model for End-stage Liver Disease</i>)
NSBB	Nicht selektive Betablocker
NVB	Nicht-Varizenblutung
OGIB	Obere gastrointestinale Blutung
PBC	Primär billiäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis

TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
VB	Varizenblutung
WBC	Anzahl weißer Blutkörperchen

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Leberzirrhose repräsentiert das endgültige Stadium einer Vielzahl von chronischen Lebererkrankungen. Sie zeichnet sich durch eine progressive strukturelle und funktionelle Degeneration der Leber aus, wobei gesundes Parenchymgewebe durch diffuses fibröses Gewebe ersetzt wird. Diese komplexe Pathophysiologie führt zu einer signifikanten Beeinträchtigung der hepatischen Funktion und begünstigt die Entstehung lebensbedrohlicher Komplikationen. Die Entwicklung einer portalen Hypertension und die eingeschränkte Entgiftungsfunktion der Leber gehören zu den Folgen der Strukturveränderungen in der Leber.

PatientInnen mit einer Leberzirrhose sind lange asymptomatisch, bis klinische Symptome eine Dekompensation der Erkrankung deutlich machen (Smith et al., 2019). Häufig sind GIB ein klinisches Erscheinungsbild der Leberzirrhose, die sowohl von einer VB als auch von einer NVB ausgehen können (Merli et al., 2003). Die Entwicklung einer ösophagealen Varize ist bei PatientInnen mit einer Leberzirrhose sehr häufig. Im Falle eines Blutungsereignisses ist dies bei 50 % der Fälle mit einer Morbidität und Mortalität assoziiert (Bambha et al., 2008).

Ursache für die dekompensierte Leberzirrhose und deren klinische Komplikationen, wie der Varizenblutungen oder Aszites, ist ein Hypertonus im Pfortadersystem (EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018).

In den vergangenen Jahren konnte das Mortalitätsrisiko durch die Implementierung verbesserter therapeutischer Strategien erfolgreich gemindert werden. Insbesondere während akuter Blutungsepisoden wurde die Anwendung eines präventiven TIPS in Erwägung gezogen, um den Druck im Pfortadersystem zu reduzieren (Garcia et al., 2013; Hernández-Gea et al., 2019). Diese interventionelle Maßnahme hat sich als effektiv erwiesen, um die Prognose des Krankheitsverlaufs der betroffenen PatientInnen signifikant zu verbessern. Weiterhin wurde die Rolle der NSBB in der Therapie von PatientInnen mit Leberzirrhose weiter evaluiert.

Das Ereignis einer NVB scheint im Krankheitsverlauf besser auszugehen als bei einer VB, wobei der Grund aussteht. Es ist evident, dass das Geschlecht eine signifikante Rolle spielt, ungeachtet dessen, ob es sich um eine variköse oder nicht-variköse Blutung handelt, da verschiedene Prozesse und Parameter geschlechtsabhängig sind. Beispiele hierfür sind die Sarkopenie, der Kreatinin- und Cystatin C-Spiegel, die Kollagen III/IV-Ablagerungen in der Leber sowie die Entstehung eines postoperativen akuten Leberversagens (ACLF) (Praktijnjo et al., 2018, 2019; Torner et al., 2020; Lehmann et al., 2019; Klein et al., 2020).

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen auch im Alkoholmetabolismus. Trotz besserer physischer Körperfunktion von Männern zeigt sich bei Frauen eine auffällig bessere mentale Gesundheit und Lebensqualität (Arthur et al., 1984; Bianco et al., 2013).

Im Folgenden wird mit dieser Arbeit untersucht, ob geschlechtsspezifische Unterschiede und prognostische Faktoren von PatientInnen mit Verdacht auf eine obere GIB vorliegen, insbesondere anhand der Unterscheidung zwischen NVB und VB, welche zur Risikostratifizierung herangezogen wird.

1.2 Material und Methoden

Die vorliegende Studie hat retrospektiv von Juni 2012 bis September 2015 insgesamt 313 PatientInnen der Abteilung für Innere Medizin der Universitätsklinik Bonn in Deutschland erfasst. Die PatientInnen kamen mit Verdacht auf GIB und Verdacht auf Leberzirrhose in die Universitätsklinik Bonn und waren über 18 Jahre alt. Die PatientInnen ohne bestätigte Leberzirrhose, Blutungsereignisse oder untere GIB nach der Endoskopie wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Ethikkommissionen der Universitätsklinik Bonn haben das Protokoll der Studie genehmigt (203/13). Schriftlich informierte Zustimmungen für alle Interventionen wurden von den betroffenen PatientInnen eingeholt.

Definitionen

Die obere GIB wird als jede Art von Blutung definiert, die im Bereich des oberen Ösophagus bis zum Treitz'schen Band auftritt (Lirio RA. Management of Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: Variceal and Nonvariceal. Gastrointest Endosc Clin,

2016) und die laut PatientInnengeschichte in Form von Hämatemesis (Erbrechen von frischem Blut), Kaffeersatz Erbrechen oder Teerstuhl als klinische Auffälligkeit bereits bekannt wurde oder diesbezüglich eine klinische Dokumentation vorliegt.

„Schock“ wurde definiert als positiver Schock-Index > 0.8 (Christ et al., 2016). Obere und untere Endoskopie wurde gemäß den nationalen deutschen Richtlinien betreffend gastrointestinale Blutungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS) durchgeführt (Götz et al., 2017). VB wurden diagnostiziert und dokumentiert, wenn klinische Verdachtssymptome durch endoskopische Blutungssymptome bestätigt wurden.

Zu den präendoskopischen Blutungssymptomen zählen Hämatemesis, Kaffeersatz-Erbrechen, Teerstuhl. Zu den endoskopischen Blutungssymptomen zählen aktive Blutungen, inaktive Blutungen, weiße Läsionen, Varizen-Erosionen, rote Läsionen auf großen Varizen oder adhärenzte Koagelauflagerungen auf Ulkurläsionen (Pohlmann et al., 2018). NVB wurde diagnostiziert, wenn die klinischen Symptome sich ohne Anzeichen von VB darstellten und eine portal-hypertensive Gastropathie oder eine Blutung ausgehend von Geschwüren als Blutungsursache angenommen wurden.

Eine umfassende Untersuchung der Laborwerte und der körperlich physischen Parameter fand bei der ersten klinischen Vorstellung, nach der endoskopischen Blutstillungsmaßnahme und in Nachsorgesequenzen von sechs Wochen, sechs Monaten und einem Jahr statt.

Eine erfolgreiche Hämostase wurde definiert, wenn stabile Vitalparameter vorlagen und keine Nachblutungen innerhalb der ersten 5 Tage stattfanden. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Gesamtmortalität nach einem Jahr festgesetzt.

Die Einteilung der ösophagealen Varizen erfolgte entweder in klein oder groß basierend auf ihrer Ausdehnung in den Ösophagus Lumen. Die Einteilung der gastrischen Varizen erfolgte gemäß der von Sarin et al. Vorgeschlagenen – und von Baveno 1996 gebilligten – Kriterien, welche 4 Typen beschreiben. Der erste Typus ist die Gastro-ösophageale Varize (GOV1), wo die Varizen entlang der geringeren Krümmung des Magens liegen und sich auf den Ösophagus ausdehnen. Beim Typus 2 (GOV2) Varizen liegen die Varizen entlang der stärkeren Krümmung des Magens und dehnen sich ebenso in den Ösophagus aus. Die isolierten gastrischen Varizen (IGV 1 und IGV 2) können zwei Typen darstellen;

Typus 1 (IGV1) findet sich am Mageneingang bei Abwesenheit von ösophagealen Varizen, wohingegen Typus 2 (IGV 2) außerhalb der Cardia-Fundus-Region oder am anschließenden Duodenum liegt.

Konnte endoskopisch eine Blutung aktiv spritzend oder sickernd aus der Varizenläsion festgestellt werden, so wurde dies als aktive Blutung eingeordnet.

Statistische Analyse

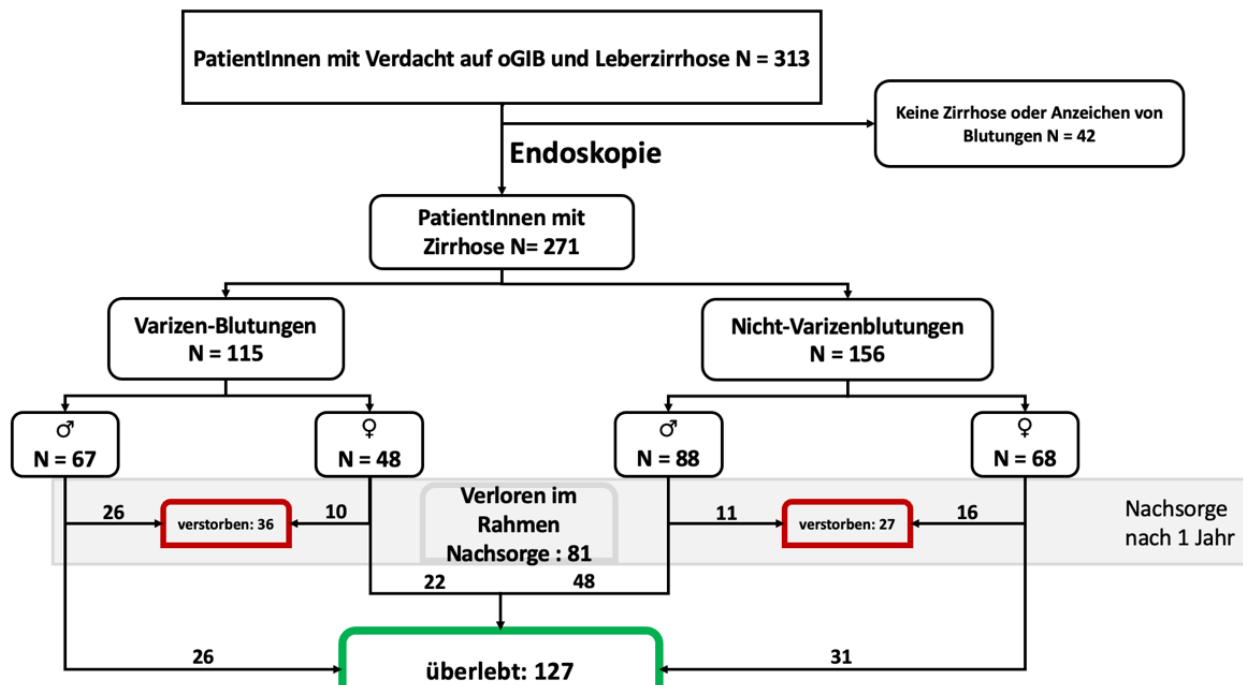
Beschreibende Daten werden als Medianwert (Interquartilsabstand) für numerische und als Anteilswert (Prozentsatz von der Gesamtheit) für kategoriale Variablen übermittelt. Im Fall von fehlenden Werten wurde eine bereinigte Untergruppen-Zahl (N) in eckigen Klammern hinter einem gegebenen Wert aufgeführt. Für die Ermittlung normal und nicht-normal verteilter Gruppen, wurden ein *t*-test, bzw. Mann-Whitney-U-Test angewendet. Ein Chi-Quadrat-Test wurde für kategoriale Variablen angewendet. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen (Vorwärtsselektion) wurden durchgeführt, um Korrelationen zwischen prädiktiven Faktoren und klinischen Ergebnissen zu bestimmen. Der Zweiseitige p- Wert von < 0.05 wurde als statistisch bedeutend betrachtet und wurde einzeln übermittelt, um den Bedeutungsgrad der Ergebnisse zu visualisieren. Kovariaten mit p-Werten < 0.05 bei der univariaten Analyse wurden in das multivariate Modell mit einbezogen. Paarweise Zuordnung (PSM) nach Blutungstypus, Alter und MELD-Wert wurden für die weitere Überlebensanalyse durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und verglichen mit den Gruppen durch Logrank-Tests. Univariate und multivariate Analysen wurden sowohl bei allen 271 PatientInnen, als auch in geschlechterspezifischen Gruppen durchgeführt, um Störgrößen für das 1-jährige Überleben zu bestimmen. Statistische Analysen wurden mit IBM® SPSS® Statistics 24 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt.

1.3 Ergebnisse

Charakteristika der PatientInnen

In unserer Studie analysierten wir 313 PatientInnen, wovon 42 PatientInnen ausgeschlossen wurden, da sie entweder an keiner Leberzirrhose erkrankt waren oder endoskopisch eine Blutung nicht bestätigt wurde. Bei somit 271 PatientInnen überwogen

die NVB mit 156 (58 %) den VB (42 %) mit 115 (vgl. Abb. 1). Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren und 57 % der PatientInnen waren männlich. Bei 52 % der PatientInnen war die Leberzirrhose alkoholtoxischer Genese, bei 20 % virusbedingt (PBC, PSC, AIH). Bei Aufnahme lag der mediane MELD-Wert bei 14 und der Child-Pugh (CP)-Wert bei 8, wobei sich die CP-Klassen auf 66 (23 %), 150 (57 %) und 55 (20 %) der PatientInnen in den Klassen A, B bzw. C verteilen. Bei 74 % der PatientInnen waren bereits bekannte Komplikationen einer Zirrhose, wie z. B. hepatische Enzephalopathie, Aszites, Gelbsucht festgestellt worden. Nach einem Jahr hatten 139 der PatientInnen überlebt, 69 konnten nicht nachuntersucht werden und 63 waren verstorben (vgl. Tab. 1).



Quelle: Variceal bleeding has increased mortality compared to nonvariceal bleeding only in males. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2020; 33(1S): p e94-e101, e98.

Abb. 1: Ablaufdiagramm, welche die PatientInnenkohorte, die Klassifizierungen und das Überleben in der Nachsorge beschreibt. Modifiziert nach Erasmus et al. 2021

Die Todesursache wurde bei 33 von 63 PatientInnen dokumentiert: Das ACLF war bei 4 PatientInnen (3.4%) mit VB und bei 4 PatientInnen (2.6%) in der NVB-Gruppe Grund für das Versterben. Die Sepsis wurde bei 12 PatientInnen (10.3%) mit VB und 13 PatientInnen (8.3%) mit NVB als Todesursache dokumentiert. Insgesamt erhielten 10 PatientInnen eine Lebertransplantation (2 / 1.7% bei den VB und 8 / 5.1% bei den NVB).

Einen Zeitraum von 235 Tagen betrug die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit einschließlich der 81 PatientInnen, die im Intervall verloren gingen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bei Betrachtung der Gruppen nach Todesursache, Lebertransplantationen oder der durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit.

Rolle des Blutungstypus

Insgesamt stellten sich 115 PatientInnen (42,4 %) mit VB und 156 (57.6%) mit NVB vor. Ursachen der NVB waren portale hypertensive Gastropathie in 116 (74.4%) der Fälle, bei 6.4% waren es Geschwürblutungen nach Band-Ligaturen und bei 19.9% der Fälle unbekannte Ursache sowie "sonstige Ursachen" bei 3.2% der Fälle. Die Behandlung der NVB war entweder unbehandelt (41%), nur endoskopisch (39,7%), nur pharmazeutisch (3,8%), dual (14,7 %), oder durch TIPS-Revision (0,6%). Bei Gegenüberstellung von VB und NVB in Bezug auf das Geschlecht (58% zu 56 % männlich), das Alter (Durchschnitt 60 zu 58), die Ätiologie der Zirrhose, die Anzahl der vorherigen Dekompensationen und Blutungen waren beide Blutungstypen ähnlich.

Der Schweregrad der Lebererkrankungen war bei beiden Gruppen auch vergleichbar mit einem MELD von 14 (bei VB) zu 15 (bei NVB) sowie in Bezug auf Child-Pugh-Punkten 8 (bei VB) zu 7 (bei NVB). Ebenso die Anzahl der PatientInnen mit HE, Aszites oder Gelbsucht sind bei beiden Blutungstypen ähnlich.

Bei Erstaufnahme unterschieden sich die PatientInnen der Blutungsgruppe (VB) mit niedrigerem Hämoglobin (Hb) Werten und höheren Werten für weiße Blutkörperchen (WBC).

Ein deutlich höherer Anteil der PatientInnen mit VB wurde bei Aufnahme mit einem Schock vorstellig. Innerhalb der ersten 24 Stunden erhielten mehr VB-PatientInnen eine Endoskopie und wurden im Anschluss an das Blutungsereignis per prophylaktischer Antibiose (Abx) erfolgreich behandelt. (vgl. Tab.1)

Tab. 1: Basischarakteristika der Gesamt-Kohorte. Modifiziert nach Erasmus et al. 2021

Parameter		Gesamt (n=271)	VB (n = 115)	NVB (n = 156)
demographische Patientendaten	Männlichen Geschlechts	155 (57%)	67 (58%)	88 (56%)
	Alter	59	60	58
	[Jahre]	[51 – 68]	[50 – 70]	[51 – 67]
	Alkoholische Leberzirrhose	141 (52%)	60 (52%)	81 (52%)
	Virale Leberzirrhose	53 (20%)	22 (19%)	31 (20%)
	Sonstige Leberzirrhose	77 (28%)	33 (29%)	44 (28%)
	Vorherige Blutungen	87 (32%)	45 (39%)	47 (30%)
	Aktiver Alkoholismus	105 (39%)	45 (39%)	60 (38%)
	Vorherige Dekompensation	170 (63%)	70 (61%)	100 (65%)
	Ascites	138 (51%)	51 (67%)	87 (66%)
	Hepatische Enzephalopathie	71 (26%)	35 (30%)	36 (23%)
	Auf Abx zur Zeit der Blutung*	88 (33%)	47 (41%)	41 (26%)
	PVT	40 (15%)	19 (17%)	21 (14%)
	HCC	18 (7%)	10 (7%)	8 (6%)
Werte	MELD zu Beginn	14 [11 – 19]	14 [10 – 20]	15 [11 – 18]
	CLIF–C AD	51 [44 – 58]	52 [46 – 59]	50 [43 – 57]
	Child Klasse A / B / C	66 (24%) / 150 (55%) / 55 (20%)	26 (23%) / 62 (54%) / 27 (23%)	40 (26%) / 88 (56%) / 28 (18%)
	Child Punkte	8 [7 – 9]	8[7 – 9]	7[6 – 9]
	Labor	Hb [g/dL] ***	9.7 [8.2 – 11.7]	9.2 [7.5 – 10.8]
WBC [1000/dL] **		7.0 [4.8 – 10.2]	7.7 [5.4 – 10.5]	6.6 [4.4 – 8.8]
PLT [1000/dL]		106 [67 – 158]	104 [67 – 143]	110 [67 – 171]
ALT [U/L]		30 [20 – 48]	31 [19 – 47]	29 [20 – 50]
AST [U/L]		50 [33 – 77]	50 [35 – 89]	50 [33 – 74]
Creatinin [mg/dL]		1.1 [0.8 – 1.6]	1.1 [0.8 – 1.7]	1.0 [0.8 – 1.5]
BUN [mg/dL]		53 [30 – 86]	55 [32 – 98]	48 [25 – 78]
Natrium [mEq/dL]		138 [135 – 141]	138 [135 – 141]	138 [135 – 140]
Bilirubin [mg/dL]		1.8 [1.0 – 3.4]	1.6 [0.9 – 3.5]	1.9 [1.1 – 3.4]

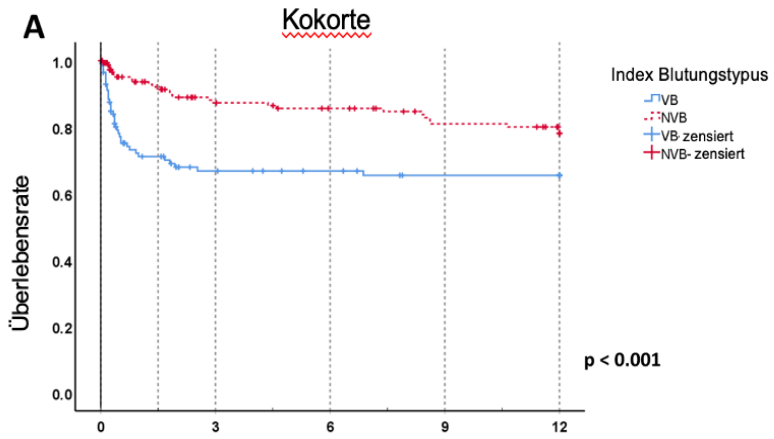
	INR	1.3 [1.1 – 1.5]	1.3 [1.1 – 1.6]	1.3 [1.1 – 1.5]
Komplikationen	Schock bei Aufnahme	7 (3%)	6 (6%)	1 (1%)
	Komplikationen bei Aufnahme	200 (74%)	91 (79%)	109 (70%)
	<i>Hepatische Enzephalopathie</i>	65 (25%)	33 (28%)	32 (20%)
	Grad I–II / III – IV	55 (20%) / 10 (5%)	28 (24%) / 5 (4%)	27 (17%) / 5 (3%)
	<i>Ascites</i>	164 (61%)	78 (68%)	86 (55%)
	Milde–moderate / refraktorische	98 (36%) / 66 (24%)	47 (41%) / 31 (27%)	51 (33%) / 35 (22%)
	<i>Gelbsucht</i>	51 (19%)	22 (19%)	29 (19%)
	Sonstige	85 (35%)	43 (38%)	42 (27%)
Behandlung	Endo. <6h ** / <12h ** / <24h **	94 / 107 / 126	54 / 59 / 67	40 / 48 / 59
	Intubation für Endo. ***	28 (10%)	21 (19%)	7 (5%)
	Verwendung Abx- Prophylaxe ***	178 (66%)	91 (80%)	87 (58%)
	Anzahl RBK in 24h ***	0 [0 – 2]	2 [0 – 2]	0 [0 – 2]
	Ausgang	Lebt nach einem Jahr	139 (51%)	54 (47%)
Gesamtdauer Hospitalisierung		13 [7 – 23]	15 [7 – 24]	12 [6 – 22]

Daten werden als Mittelwerte [Interquartilsabstand] oder ggfs. als n (%) präsentiert. Der Chi-Quadrat-Test wurde für kategoriale Variablen und der Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen verwendet. Die Liste der Parameter wird mit den jeweiligen Gesamtbedeutungswerten ($\$ < 0.1$, * < 0.05 , ** < 0.01 , *** < 0.001) angezeigt, nach Blutungstypus verglichen, Statistisch bedeutende Unterschiede zwischen PatientInnen mit VB und NVB sind durch Fettdruck hervorgehoben. Abx: Antibiotika; CLIF–C AD: chronisches Leberversagen Konsortium akute Dekompensation Wert; Endo.: Endoskopie; Hb: Hämoglobin; INR: International normalisiertes Verhältnis; PLT: Blutplättchen; PVT: Portale Venen-Thrombose; RBC: Erythrozytenkonzentrat. Quelle: Erasmus et al., 2021

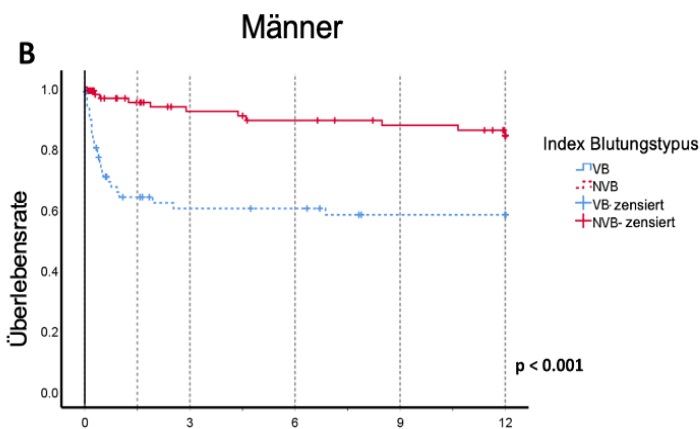
Eine nach Blutungstypus stratifizierte Kaplan-Meier-Überlebenskurve weist einen wesentlich schlechteren Ausgang für PatientInnen mit Index VB auf (vgl. Abb. 2A).

Die Cox-Regression in der gesamten Kohorte zeigte, dass VB, das Vorhandensein eines HCC oder Aszites, WBC, AST und MELD (bei Behandlungsbeginn) die Mortalität jeweils erhöhten.

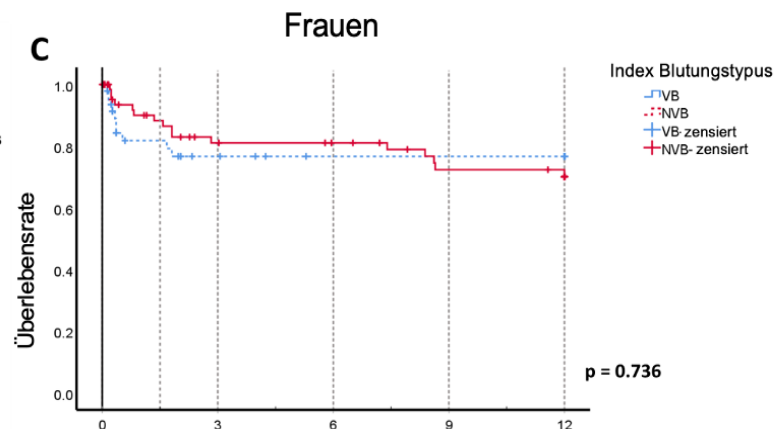
Die geschlechtsspezifische Stratifikation war besonders interessant: Männer mit VB hatten ein deutlich schlechteres Ergebnis als mit NVB, wo hingegen die Überlebensraten bei Frauen bei beiden Blutungstypen vergleichbar waren (vgl. Abb. 2B und 2C).



Patienten unter Risiko						
	Start	6 W	3 M	6 M	9 M	12 M
VB	115	69	58	53	48	48
NVB	156	119	105	98	87	81



Patienten unter Risiko						
	Start	6 W	3 M	6 M	9 M	12 M
VB	67	37	32	31	26	26
NVB	88	69	62	58	54	49



Patienten unter Risiko						
	Start	6 W	3 M	6 M	9 M	12 M
VB	48	32	26	22	22	22
NVB	68	50	43	40	33	32

Quelle: Erasmus et al. Variceal bleeding has increased mortality compared to nonvariceal bleeding only in males. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2020; 33(1S): p e94-e101, e98

Abb. 2: Kaplan–Meier-Kurve: Überleben innerhalb eines Jahres der Gesamtpopulation nach Blutungstypus (VB / NVB): Jede Abstufung ist ein PatientInnen Tod; Jeder Haken auf der Linie ist ein verlorener Patient für die Nachsorge. Modifiziert nach Erasmus et al. 2021

Propensity-Score-Matching bei Männern und Frauen sowie die Rolle des Blutungstypus auf die Sterblichkeit

Aufgrund eines Ungleichgewichtes von Männern und Frauen wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt, um die Schwere der Lebererkrankungen geschlechtsspezifisch zu untersuchen und um eine Gegenüberstellung in Bezug auf bestimmtem Parameter durchzuführen (vgl. Tab. 2).

Bei der männlichen Untergruppe (n = 116), hatten Patienten mit VB einen deutlich niedrigeren Hämoglobin-Wert als Patienten mit NVB und eine Hyponatriämie war ausgeprägt. In der männlichen Kohorte starben vor allem 38% Patienten mit VB, gegenüber nur 12% mit NVB, innerhalb eines Jahres.

Bei der männlichen Untergruppe (n = 116), hatten Patienten mit VB einen deutlich niedrigeren Hämoglobin-Wert als Patienten mit NVB und eine Hyponatriämie war ausgeprägt. In der männlichen Kohorte starben vor allem 38% Patienten mit VB, gegenüber nur 12% mit NVB, innerhalb eines Jahres.

Bei weiblichen Patientinnen wurden bedeutende Unterschiede in der Anzahl der Patientinnen mit Schock bei Einweisung festgestellt: 10% bei VB gegenüber 0% bei NVB.

Tab. 2:

Kohorte nach Propensity-Score-Matching und nach Geschlecht. Modifiziert nach Erasmus et al. 2021

Parameter		♂ = 116		♀ = 82	
demographische Patientendaten	Blutungstypus	VB (n= 58)	NVB (n= 58)	VB (n= 41)	NVB (n= 41)
	Alter [Jahre]	60 [51 – 71]	59 [51 – 67]	61 [50 – 68]	57 [51 – 67]
	Alkoholische/ virale / sonstige Zirrhose	35 (60%) / 11 (20%)	32 (55%) / 12 (21%)	18 (44%) / 8 (20%)	17 (41%) / 6 (15%)
	Vorherige Blutungen	12 (21%)	14 (24%)	15 (37%)	18 (44%)
	Aktiver Alkoholismus	22 (38%)	23 (40%)	17 (41%)	8 (20%)
	Vorherige Dekompensation	25 (43%)	23 (40%)	15 (37%)	16 (39%)
	Ascites	37 (64%)	40 (69%)	24 (59%)	32 (78%)
	Hepatische Enzephalopathie	29 (50%)	34 (59%)	16** (39%)	29 (71%)
		19 (33%)	14 (24%)	13 (32%)	8 (20%)
	Werte	MELD bei Baseline	15 [11 – 19]	15 [10 – 20]	13 [10 – 17]
CLIF-C AD		55 [46 – 60]	49 [43 – 55]	50 [43 – 57]	48 [43 – 59]
Child-Klasse A / B / C		10 (17%) / 34 (59%) / 14 (24%)	14 (24%) / 34 (59%) / 10 (17%)	10 (24%) / 23 (56%) / 8 (20%)	5 (12%) / 29 (71%) / 7 (17%)
Child-Punkte		8 [7 – 9]	7 [7 – 9]	8 [7 – 9]	8 [7 – 9]
Hb [g/dL]		8.8*** [7.3 – 10.8]	10.7 [9.2 – 13.2]	9.5 [8.2 – 11.0]	10.1 [8.4 – 12.3]
Labor Parameter	WBC [1000/dL]	7.1 [5.0 – 12.1]	6.1 [4.4 – 8.8]	8.0 [5.9 – 9.2]	6.7 [3.8 – 8.7]
	PLT [1000/dL]	103 [65 – 127]	107 [70 – 173]	97 [70 – 156]	120 [82 – 188]

	ALT [U/L]	26 [19 – 43]	30 [22 – 55]	31 [19 – 44]	27 [18 – 37]
	AST [U/L]	49 [28 – 80]	45 [30 – 74]	49 [37 – 68]	48 [35 – 72]
	Creatinin [mg/dL]	1.3 [1.0 – 1.7]	1.0 [0.8 – 1.6]	0.9 [0.7 – 1.3]	0.9 [0.7 – 1.3]
	Natrium [mEq/dL]	136* [134 – 140]	139 [136 – 141]	139 [136 – 141]	137 [134 – 140]
	Bilirubin [mg/dL]	1.6 [0.9 – 3.5]	1.8 [1.0 – 3.1]	1.5 [0.8 – 2.6]	1.8 [1.2 – 3.6]
	BUN [mg/dL]	64 [36 – 104]	57 [30 – 81]	48 [31 – 70]	46 [25 – 69]
	INR	1.2 [1.2 – 1.5]	1.2 [1.1 – 1.4]	1.3 [1.2 – 1.6]	1.3 [1.1 – 1.5]
Komplikation	Schock bei Aufnahme	0 (0%)	0 (0%)	4* (10%)	0 (0%)
	Keine HE /	42 (72%) /	46 (79%) /	27 (66%) / 11	30 (73%) /
	Grad I–II /	15 (26%) /	10 (17%) /	(27%) / 3	10 (24%) /
	III–IV	1 (2%)	2 (3%)	(7%)	1 (2%)
	Keine Ascites / moderate / refrakorische	17 (29%) / 24 (41%) / 17 (29%)	24 (41%) / 23 (40%) / 11 (19%)	13 (32%) / 17 (41%) / 11 (27%)	12 (29%) / 17 (41%) / 12 (29%)
Behandlung	Abx Prophylaxe	49** (84%)	35 (60%)	31** (76%)	19 (46%)
	Anzahl RBC in 24h	2*** [0 – 2]	0 [0 – 0]	0* [0 – 2]	0 [0 – 0]
Ausgang	Gesamt Tage Hospitalisierung	15* [10 – 24]	12 [6 – 22]	16 [7 – 27]	15 [8 – 24]
	Innerhalb einem Jahr verstorben	22** (38%)	7 (12%)	9 (22%)	8 (20%)

Daten werden als Mittelwerte präsentiert. Der Chi-Quadrat-Test wurde für kategoriale Variablen und der Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen verwendet. Liste der Parameter nach dem Propensity-Score-Matching für den Blutungstypus mit dem zugehörigen Signifikanzwert entweder gekennzeichnet mit Sternchen oder Dollar-Zeichen zum Vergleich zwischen den Blutungsarten des gleichen Geschlechts ($\$ < 0.1$, * < 0.05 , ** < 0.01 , *** < 0.001). Abx: Antibiotika; CLIF–C AD: chronisches Leberversagen Konsortium akute Dekompensation Wert; Endo.: Endoskopie; Hb: Hämoglobin; INR: International normalisiertes Verhältnis; PLT: Blutplättchen; PVT: Portale Venen-Thrombose; RBC: Erythrozytenkonzentrat.

Quelle: Erasmus et al.,2021

Eine uni- und multivariate Analyse durch Cox-Regression bei den zusammengeführten Untersuchungspopulationen zeigte, dass NVB nur bei männlichen Patienten unabhängig in Verbindung stehen mit niedrigerer Sterblichkeit, während ein erhöhter BUN, MELD ALT unabhängig in Verbindung standen mit erhöhter Sterblichkeit sowohl bei männlichen wie

auch weiblichen Patientinnen. Lediglich bei weiblichen Patientinnen war das Vorhandensein einer HE, höheres Alter und WBC unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit.

1.4 Diskussion

Unsere Studie untersuchte Unterschiede von PatientInnen mit Leberzirrhose, die sich mit OGIB vorstellten. Signifikant betrachtete Parameter waren das Geschlecht und der Blutungstypus. Nach Untersuchung der gesamten Kohorte konnte festgestellt werden, dass bei Männern VB zu einer höheren Sterblichkeit als bei NVB geführt haben, während bei weiblichen Patientinnen VB und NVB einen ähnlich gleichen Ausgang der Erkrankung zeigten.

Die Entwicklung von Varizen und Blutungen gehen direkt von einer portalen Hypertension aus (Götz et al., 2017). Das Hauptziel der Behandlung und Prävention von neuen Blutungsereignissen ist es den portalen Blutdruck entweder durch nicht-selektive Betablocker (NSBB) oder invasiv durch interventionelle TIPS oder chirurgische portosystemische Shunts zu reduzieren (de Franchis, 2015).

NVB stellen das Ergebnis von multifaktoriellen Ereignissen dar, die nicht völlig verstanden werden und aufgrund verschiedener Faktoren abgesehen von portaler Hypertension entstehen können. Beispiele hierfür sind Hypokoagulabilität, Magengeschwüre, Urämie aufgrund von Nierenversagen oder hepatorenales Syndrom oder je nach Schweregrad einer Lebererkrankung (Fujishiro et al., 2016; Lanas et al., 2018).

Die Schwere der Lebererkrankung verschlechtert die Prognose bei OGIB, da sie durch eine Vielzahl von Komplikationen die Sterblichkeit erhöht, die sich in der Folge von Blutungsereignissen entwickeln (Pant et al., 2015; Nojkov et al., 2016).

Somit stehen die Auswirkungen von VB oder NVB im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Lebererkrankung. Studien konnten bisher jedoch nicht zeigen, welche Rolle der Blutungstypus im Ausgang der Erkrankung hat, da der Schweregrad der Lebererkrankung nicht miteinbezogen wurde.

Wir konnten aufzeigen, dass der Blutungstypus bei nach dem Schweregrad des Lebererkrankung eingeteilten PatientInnengruppen eine signifikante Rolle spielt.

Dieser Unterschied war jedoch nur bei männlichen Patienten bedeutend, während bei weiblichen Patientinnen der Blutungstypus die Auswirkungen nicht beeinflusste. Somit scheint das biologische Geschlecht einen Faktor darzustellen, welcher den Ausgang bei PatientInnen mit Zirrhose beeinflusst. Verschiedene Studien haben bereits darauf aufmerksam gemacht, dass mehrere geschlechtsspezifische Unterschiede wichtig sein könnten für den Ausgang der Erkrankung der Leberzirrhose (Torner et al., 2020; Lehmann et al., 2019; Klein et al., 2020). Die Entwicklung von Zirrhosen und HCC scheint häufiger bei Männern vorzukommen (Bartolomeo et al., 2011), während die autoimmune Hepatitis häufiger bei Frauen auftritt (Yang et al., 2015).

Bezüglich der Frage, ob Männer oder Frauen unterschiedliche Ergebnisse bei OGIB haben, liegen jedoch unterschiedliche Daten vor.

In unserer Kohorte von 271 PatientInnen waren 57 % der Patienten männlich, wobei VB insgesamt einen schlechteren Verlauf hatten. Wenn sie nach Geschlecht stratifiziert wurden, wurden keine Unterschiede bei den Überlebensraten in der Gesamt-Kohorte festgestellt. Um geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Überlebenschancen zu analysieren und so viele Störfaktoren wie möglich auszuschließen, gruppieren wir unsere Kohorte nach Geschlecht, Alter und Schwere der Lebererkrankung und analysierten die Unterschiede nach Geschlecht zwischen den Blutungsgruppen.

Der oben erwähnte Unterschied bei der Überlebensrate nach Log-rank Test wurde durch das Propensity Score Matching bestätigt. Die Cox-Regression zeigte auch, dass der Blutungstypus einen bedeutenden unabhängigen Faktor bei der Überlebensrate bei männlichen Patienten darstellte, während bei weiblichen Patientinnen HE, ALT, WBCs und BUN in Korrelation mit dem schlimmsten Ausgang standen, der Blutungstypus jedoch nicht.

Es gibt bereits einige Studien, die das Geschlecht als Risikofaktor untersucht haben. Schemmer et al. haben dies u.a. im Rahmen einer Risikofaktoranalyse bei 121 PatientInnen in Folge analysiert und herausgefunden, dass männliche Patienten

möglicher Weise geringfügig schlechter dastehen ($p = 0.065$, Odds ratio 4.8), wobei die Zirrhose in der Studie kein absolutes Inklusionskriterium war (Schemmer et al., 2006).

Tandon et al. verglichen klinische Ergebnisse gemessen an der Länge des Krankenhausaufenthalts (Length of hospital Stay / LOS) und der Wiederaufnahmerate innerhalb von 30 Tagen bei zirrhotischen PatientInnen mit entweder Varizen- oder Nicht-Varizenblutungen (Tandon et al., 2018). Bei ihrer Gruppe von 116 untersuchten PatientInnen fanden sie einen Trend zu Sterblichkeit zwischen VB und NVB (15.1% vs 9.3%). Darüber hinaus wurde der LOS nicht in Verbindung mit dem Geschlecht gebracht und der Zusammenhang mit der Mortalität und dem Geschlecht wurde ebenso nicht beschrieben.

In unserer Studie beobachteten wir den Verlauf über einen längeren Zeitraum und untersuchten eine größere Gruppe von PatientInnen. Außerdem verbesserten wir die Analyse, indem die Schwere der Lebererkrankung, Alter und Geschlecht mit einbezogen wurden, um in der Lage zu sein, zwischen den Blutungstypen unterscheiden zu können. Unsere Daten zeigten zunächst, dass VB im Vergleich zu NVB mit einem schlimmeren Ausgang in Verbindung stehen. In der nicht gruppierten Gesamtkohorte jedoch konnte kein Überlebensunterschied zwischen beiden Geschlechtern gefunden werden. Sobald jedoch nach Blutungsgruppen stratifiziert wurde, konnte festgestellt werden, dass Männer einen viel schlimmeren Verlauf mit VB hatten als mit NVB, während das Endergebnis für Frauen in beiden Blutungsgruppen vergleichbar schlecht war.

Nach unserem besten Wissen ist unsere Studie die erste, die geschlechtsspezifische Unterschiede für die Überlebensrate zwischen Blutungsgruppen nach Ausschluss von Störfaktoren verglichen hat. Darüber hinaus haben die Resultate verschiedene klinische Implikationen, indem sie potenzielle HochrisikopatientInnen unter männlichen Patienten mit Varizenblutungen identifizieren. Bei Männern ist eine Risikostratifikation im Falle einer Blutung sehr wichtig sowie eine engere Nachsorge nach der Endoskopie mit Varizenblutungen, wie es bereits von aktuellen Richtlinien angeregt wird.

Diese Studie ist begrenzt durch ihren retrospektiven Beobachtungscharakter. Störfaktoren wie Sarkopenie oder Unterernährung wurden nicht betrachtet, weil sie bei den Aufnahmeuntersuchungen nicht verzeichnet wurden. Die retrospektive Gestaltung und der post hoc Charakter ihrer Analyse waren weitere begrenzende Faktoren dieser

Studie. Außerdem kann eine schlechte Dokumentation der Behandlungen nicht ausgeschlossen werden, zu weiteren Verzerrungen führen und eine weitere Einschränkung dieser Studie darstellen.

1.5 Zusammenfassung

Die Erkrankung der Leberzirrhose ist nach wie vor für beide Geschlechter mit einer schlechten Prognose verknüpft. Das klinische Bild einer OGIB (VB und NVB) sind signifikante Diagnosen und Signale, die geschlechtsspezifisch den Therapieverlauf bestimmen sollten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PatientInnen-Prognose nicht nur vom Typ der Blutungsursache abhängt, sondern auch vom Geschlecht; es mag nötig sein, verschiedene Bewältigungsstrategien auf Basis dieser beiden Faktoren zu ergreifen.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Komplikation der VB im Vergleich zu NVB eine höhere Sterblichkeit bei Männern verursachen, während bei den Frauen der GIB-Typus keinen Einfluss auf das Ergebnis hat. Dies unterstreicht, dass geschlechtsspezifisches klinisches Management auf dem Blutungstypus nach der Endoskopie basieren sollte.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Arthur MJ, Lee A, Wright R. Sex differences in the metabolism of ethanol and acetaldehyde in normal subjects. Clin Sci 1984; 67:397-401

Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. Gut 2008; 57:814-820

Bartolomeo N, Trerotoli P, Serio G. Progression of liver cirrhosis to HCC: an application of hidden Markov model. BMC Med Res Methodol 2011; 11:38

Bianco T, Cillo U, Amodio P, Zanusi G, Salari A, Neri D, et al. Gender differences in the quality of life of patients with liver cirrhosis related to hepatitis C after liver transplantation. *Blood Purif* 2013; 36:231-236

Christ M, Geier F, Bertsch T, Singler K. Diagnostik und Management der Sepsis außerhalb der Intensivstation. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2016; 141:1074-1081

Erasmus H-P, Bektas R, Orland K, Trifonova S, et al. Variceal bleeding has increased mortality compared to nonvariceal bleeding only in males. *Eu J Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 33: e94-e101

European Association for the study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2):406-460

Franchis R de. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-752

Fujishiro M, Iguchi M, Kakushima N, Kato M, Sakata Y, Hoteya S, et al. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc* 2016; 28:363-378

Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58:45-50

Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol* 2017; 55:883-936

Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology* 2019; 69:282-293

Klein LM, Chang J, Gu W, Manekeller S, Jansen C, Lingohr P, et al. The Development and Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure After Surgical Interventions. *Liver Transpl* 2020; 26:227-237

Lanas A, Dumonceau J-M, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18020

Lehmann J, Praktiknjo M, Nielsen MJ, Schierwagen R, Meyer C, Thomas D, et al. Collagen type IV remodelling gender-specifically predicts mortality in decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2019; 39:885-893

Lirio RA. Management of Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: Variceal and Nonvariceal. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016; 26:63-73

Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, Santis A de, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266-272

Nojkov B, Cappell MS. Distinctive aspects of peptic ulcer disease, Dieulafoy's lesion, and Mallory-Weiss syndrome in patients with advanced alcoholic liver disease or cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22:446-466

Pant C, Desai M, Deshpande A, Taylor R, Olyae M, Gilroy R. Esophageal variceal bleeding in hospitalized patients with cirrhosis. *J Hosp Med* 2015; 10:453-456

Pohlmann A, Tebricka J, Götz M, Steurer M. Gastrointestinale Blutung. *Gastroenterologie up2date* 2018; 14: 43-61

Praktiknjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, et al. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67:1014-1026

Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, et al. Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clinical and translational gastroenterology* 2019; 10:e00025

Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100(12): 759-770

Tandon P, Bishay K, Fisher S, Yelle D, Carrigan I, Wooller K, et al. Comparison of clinical outcomes between variceal and non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33:1773-1779

Torner M, Mangal A, Scharnagl H, Jansen C, Praktiknjo M, Queck A, et al. Sex specificity of kidney markers to assess prognosis in cirrhotic patients with TIPS. *Liver Int* 2020; 40:186-193

Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren L-L, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:1230-1236

2. Veröffentlichung

Original article

Variceal bleeding has increased mortality compared to nonvariceal bleeding only in males

Hans-Peter Erasmus^{a,*}, Rukiye Bektas^{b,*}, Katharina Orland^b, Svetlozara Trifonova^b, Wen-Yi Gu^a, Frank Erhard Uschner^a, Maximilian J. Brol^b, Johannes Chang^b, Michael Praktikjnjo^b, Christian P. Strassburg^b, Jonel Trebicka^{a,c} and Christian Jansen^b

Background Gastrointestinal bleedings (GIBs) are frequent in cirrhotic patients and lead to high morbidity and mortality. Lately, there have been conflicting reports on the role of and bleeding type [variceal bleeding and nonvariceal bleeding (NVB)]. This study investigated the predictors of mortality in patients with variceal bleeding and NVB with relationship to sex differences.

Materials and methods A total of 271 patients with suspected upper GIB who underwent endoscopy were included. Patients were followed up at 1 week, 6 months and 1 year after admission. Univariate and multivariate logistic or Cox regression analyses investigated correlations of predictive factors and clinical outcomes. Propensity score matching was performed to control for severity of disease and compare groups for sex and bleeding type.

Results A total of 42 patients were excluded (cirrhosis or bleeding not confirmed). The remaining patients were classified by bleeding type into patients with variceal bleeding ($n = 115$) or NVB ($n = 156$). Males ($n = 155$) had higher mortality in variceal bleeding than in NVB, while in females ($n = 116$) mortality was similar in the two bleeding types. This was confirmed after matching in males ($n = 116$) and females ($n = 82$). Further independent predictors of mortality in males were model for end-stage liver disease (MELD) at baseline, blood urea nitrogen, alanine aminotransferase, while in females age, leukocytes, MELD, history of ascites and hepatic encephalopathy.

Conclusion This study shows that variceal bleeding has higher mortality in males compared to NVB, while in females the type of GIB does not impact the outcome. This highlights that sex-specific clinical management should be based on bleeding type after endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 33: e94–e101
Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Introduction

Upper gastrointestinal bleedings (GIB) in cirrhosis can arise from either variceal bleedings or nonvariceal bleedings (NVB).

The development of esophageal varices is common in cirrhotic patients, with a prevalence of about 50%, their rupture resulting in a hemorrhagic event with high morbidity and mortality [1–9].

In recent years, mortality was reduced due to improvements in therapeutic management strategies during the acute bleeding episode and the postinterventional care period, for example, by preemptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) [10,11]. There has been evidence of NVB events having better outcome than variceal bleeding, though the cause is not entirely clear.

Sex seems to influence outcome independently of the type of bleeding. This is not surprising, since several processes and outcomes are dependent on sex, such as sarcopenia [12,13], creatinine and cystatin C [14], collagen III/IV deposition within liver tissue [15,16] and development of acute-on-chronic liver failure (ACLF) after surgery [17]. There also appears to be a significant difference in alcohol metabolism [18]. Though males with cirrhosis have significantly higher scores of physical body function, females have a better quality of life in areas of mental health [19].

The aim of this study was to analyze sex-specific differences and prognostic factors among patients presenting with suspected upper GIB and stratify risk between bleeding types.

Materials and methods

This study retrospectively enrolled 313 patients of the Department of Internal Medicine, University Clinic Bonn (Germany) from June 2012 to September 2015. Patients had arrived at the hospital with suspected upper gastrointestinal-hemorrhage and suspected cirrhosis and were over the age of 18. Patients without confirmation of cirrhosis or bleeding events, or lower GIB were excluded after endoscopy. The ethics committees of the University Clinic Bonn approved the study protocol (203/13). Written informed consent for all interventions was obtained from included patients.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2021, 33:e94–e101

Keywords: acute-on-chronic liver failure, acute decompensation, cirrhosis, endoscopy, gender, gender-specific medicine, liver, upper gastrointestinal bleeding, sex-specific differences, varices

^aDepartment of Internal Medicine I, Goethe University, Frankfurt, Germany,

^bDepartment of Medicine I, University of Bonn, Bonn, Germany and ^cEuropean Foundation for the Study of Chronic Liver Failure – EF Clif, Barcelona, Spain

Correspondence to Jonel Trebicka, MD, PhD, Department of Internal Medicine I, Goethe University Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt, Germany

Tel: +49 69 6301 4544; e-mail: jonel.trebicka@kgu.de

*Hans-Peter Erasmus and Rukiye Bektas contributed equally to the writing of this article.

Received 22 July 2020 **Accepted** 24 September 2020

Definitions

Upper GIB, as defined by any bleeding arising from the upper esophagus to the ligament of Treitz [20], was suspected based on patient history or clinical findings, that is, when patients presented or reported hematemesis, coffee-ground vomit or melena. Shock was defined as a positive shock-index >0.8 [21]. Upper and lower endoscopy were performed according to the German national guidelines on GIBs by the German Society of Gastroenterology (Digestive and Metabolic Diseases) [22]. Variceal bleeding was diagnosed when clinical suspicion signs were confirmed by endoscopic bleeding signs; the former were hematemesis, coffee ground vomitus, melena or hematochezia confirmed by hospital staff, the latter were active bleedings, white nipple signs, variceal erosions, red-color signs on large varices or adherent blood clots. NVB was diagnosed when the clinical signs presented without endoscopic signs of variceal bleeding and a portal-hypertensive gastropathy or ulcer bleeding were deemed the cause of bleeding.

At initial presentation, after hemostatic treatment and at follow-up intervals of 6 weeks, 6 months and 1-year data about the patients' history, physical and laboratory examination values were collected. Successful initial hemostasis was defined by stable vital signs and an absence of rebleeding signs within the first 5 days. The primary outcome was all-caused mortality during 1-year follow-up.

The esophageal varices were classified as either small or large based on their extension into the esophageal lumen; gastric varices were classified according to the criteria suggested – and Baveno consensus-endorsed in 1996 – by Sarin *et al.* who described four types: Gastroesophageal varices type 1 (GOV1) and type 2 (GOV2) are varices that lie along the lesser and greater curvature of the stomach, respectively, and extend into the esophagus. Isolated gastric varices can be of two types, type 1 (IGV1) being found in the cardia in the absence of esophageal varices and type 2 (IGV2) being those outside of the cardiofundal region or in the proximal duodenum. Bleeding was deemed active whenever blood was seen endoscopically in a jet stream or oozing from a variceal lesion.

Treatment

In our center vasoconstrictors, proton pump inhibitors and prophylactic antibiotics were administered as soon as possible after admission. Transfusion of red blood cells occurred whenever the hemoglobin blood concentration dropped below 7g/dL prior to endoscopic treatment. Based on the clinical presentation, history of the patient and partly endoscopic findings, initial hemostatic treatment comprised drugs, endoscopy or a complete lack or combination of these. Endoscopic treatment included both endoscopic band ligation and tissue glue injections. Other treatment possibilities were TIPS placements or revision of existing TIPS or the creation of surgical shunts. All procedures were performed by practitioners experienced in their field of specialty or by experienced residents under the supervision of an experienced specialist.

Statistical analysis

Descriptive data are reported as median (interquartile range) for numerical and as counts (percentage of

total) for categorical variables. In cases of missing values, adjusted subgroup number (N) is listed in square brackets behind a given value. For assessment of normal and non-normal distributed groups, the Student's t -test and Mann–Whitney U test were used, respectively; Chi-square test was used for categorical variables. Univariate and multivariate Cox regression (forward selection) analyses were performed to find correlations of predictive factors and clinical outcomes. Two-tailed P values of <0.05 were considered statistically significant and are individually reported to visualize the degree of significance of findings. Covariates with P values <0.05 in the univariate analysis were selected into multivariate model. Propensity score matching by bleeding type, age and model for end-stage liver disease (MELD) score was performed for further survival analysis showed by Kaplan–Meier curves compared between groups by log-rank tests. Univariate and multivariate analyses were performed both in all 271 patients and in sex-specific grouping to detect confounders for 1-year survival. Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics 24 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

Results

Patient characteristics

A total of 313 patients were recruited. Of these, a cumulative 42 patients were excluded either if they were not cirrhotic ($n=22$) or bleeding was not confirmed endoscopically ($n=37$). A total of 271 patients were hence included for analysis, with a slight majority of 156 (58%) NVBs to 115 variceal bleedings (42%) (Fig. 1). The median age was 59 years (51–68), and 155 (57%) patients were male. The etiology of cirrhosis was either alcohol (141, 52%), viral (53, 20%) or other causes (77, 28%) including, primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and autoimmune hepatitis (AIH). Patients with chronic hepatitis B (6/5.2% in the variceal bleeding group, 5/3.2% in the NVB group), PBC/PSC (7/6.0% in the variceal bleeding group, 12/7.7% in the NVB group), or AIH (3/2.6% in the variceal bleeding group, 1/0.6% in the NVB group), were treated according to current recommendations. No difference was observed between bleeding groups. We could not see a difference in outcome in patients treated or untreated. Median MELD-score at time of inclusion was 14 (11–19) and Child-Pugh score was 8 (7–9) with Child-Pugh class being distributed with 66 (23%), 150 (57%) and 55 (20%) of patients in classes A, B and C, respectively. At presentation, 200 (74%) of these patients had cirrhosis-related complications, such as hepatic encephalopathy, ascites, jaundice or others. After 1 year, 139 of these survived, 69 were lost to follow-up and 63 died (see Table 1). The cause of death was documented in 33 out of 63 patients. It was due to ACLF in 4 (3.4%) patients in variceal bleeding and 4 (2.6%) patients in NVB and due to sepsis in 12 (10.3%) patients in variceal bleeding and 13 (8.3%) patients in NVB. Ten patients received a liver transplant (2/1.7% in variceal bleeding, 8/5.1% in NVB). Average follow-up time including 81 patients lost during the interval was 235 days. No difference among groups regarding cause of death, liver transplants or average follow-up time was statistically significant.

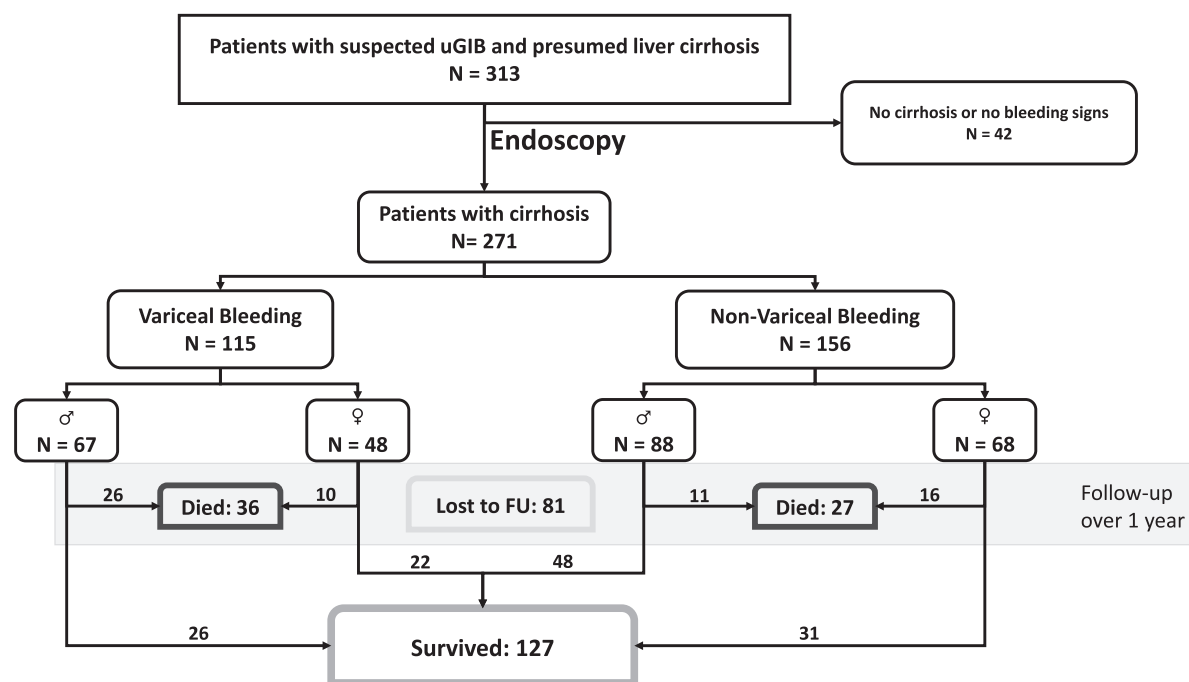


Fig. 1. Flowchart describing the patient cohort, enrollment and classification steps as well as the survival during follow-up.

Role of bleeding type

A total of 115 (42.4%) of patients presented with variceal bleeding, 156 (57.6%) with NVB. Causes of NVB were portal hypertensive gastropathy in 116 (74.4%) cases, post-banding ulcers in 10 (6.4%) cases, of unknown source in 31 (19.9%) cases and labeled as ‘other source’ in 5 (3.2%) cases. Treatment of NVB was none, endoscopic only, pharmaceutical only, dual, or by TIPS revision in 63 (41.0%), 62 (39.7%), 6 (3.8%), 23 (14.7%) or 1 (0.6%), respectively. Gender (58 vs. 56% male), age (median 60 vs. 58), and etiology of cirrhosis were similar in variceal bleeding vs. NVB, as was number of past decompensations and bleedings. The severity of liver disease was also comparable with MELD of 14 vs. 15 and 8 vs. 7 Child-Pugh points, respectively. The percentage of patients presenting with either hepatic encephalopathy, ascites or jaundice was also similar. Patients in the bleeding groups differed in the hemoglobin and white blood cell count (WBC) level at admission with lower hemoglobin and higher WBC levels. Significantly more patients with variceal bleeding presented in shock and more variceal bleeding patients received endoscopy within 24h and were treated with antibiotic prophylaxis after the bleeding event (see Table 1). Bleeding control was achieved in all 105 (90.5%) cases of variceal bleeding and 150 (96.2%) cases of NVB with no significant difference.

A Kaplan–Meier survival curve stratified by bleeding type showed a significantly worse outcome for patients with index variceal bleeding (see Fig. 2a). Cox regression in the entire cohort showed that variceal bleeding, presence of hepatocellular carcinoma (HCC) or ascites, WBC, serum AST and MELD at baseline independently increased mortality (see Table 2). Interestingly, the

difference in survival was marked when stratified by gender: Males with variceal bleeding had a significantly worse outcome than in NVB, while females had comparable survival in both bleeding groups (see Fig. 2b and c).

Propensity score matching for males and females and role of bleeding type in mortality

Nonetheless, as the abovementioned groups were unbalanced, propensity score matching was performed, to control for the severity of liver disease separately in males and females. The baseline characteristics of male and female patients and their bleeding types are shown in Table 3. In the matched male subgroup ($n=116$), patients with variceal bleeding had significantly lower hemoglobin than in NVB (8.8 g/dL vs. 10.7 g/dL, $P<0.05$) and hyponatremia was more pronounced (136 vs. 139 mmol/L, $P<0.05$). Most importantly, 38% of patients with variceal bleeding vs. just 12% with NVB died within 1 year. In females, significant differences were found in the number of patients in shock at admission (10 vs. 0%) in variceal bleeding vs. NVB. The Kaplan–Meier analysis of the matched groups confirmed that males the results found in the entire cohort (see Fig. 3a and b). Univariate and multivariate analysis by Cox regression in the matched populations showed that NVB was independently associated with lower mortality in males only [multivariate hazard ratio: 0.05 (95% CI, 0.01–0.26), $P<0.001$], whereas higher blood urea nitrogen (BUN), MELD and serum alanine aminotransferase (ALT) were independently associated with higher mortality in both males and females. In females only, the presence of hepatic encephalopathy, and increased age and total WBC were all independent risk factors of increased mortality (see Table 4).

Table 1. Baseline characteristics of overall cohort

Parameter	Total (n=271)	Variceal bleeding (n=115)	NVB (n=156)
Demographics			
Male sex	155 (57%)	67 (58%)	88 (56%)
Age (years)	59 (51–68)	60 (50–70)	58 (51–67)
Alcoholic cirrhosis	141 (52%)	60 (52%)	81 (52%)
Viral cirrhosis	53 (20%)	22 (19%)	31 (20%)
Other cirrhosis	77 (28%)	33 (29%)	44 (28%)
Previous bleeding	87 (32%)	45 (39%)	47 (30%)
Active alcoholism	105 (39%)	45 (39%)	60 (38%)
Previous decompensation	170 (63%)	70 (61%)	100 (65%)
Ascites	138 (51%)	51 (67%)	87 (66%)
Hepatic encephalopathy	71 (26%)	35 (30%)	36 (23%)
On Abx at time of bleeding*	88 (33%)	47 (41%)	41 (26%)
PVT	40 (15%)	19 (17%)	21 (14%)
HCC	18 (7%)	10 (7%)	8 (6%)
Scores			
MELD at baseline	14 (11–19)	14 (10–20)	15 (11–18)
CLIF-C AD	51 (44–58)	52 (46–59)	50 (43–57)
Child class A/B/C	66 (24%)/150 (55%)/55 (20%)	26 (23%)/62 (54%)/27 (23%)	40 (26%)/88 (56%)/28 (18%)
Child score	8 (7–9)	8 (7–9)	7 (6–9)
Laboratory parameters			
Hb (g/dL)***	9.7 (8.2–11.7)	9.2 (7.5–10.8)	10.3 (8.5–12.8)
WBC (1000/dL)**	7.0 (4.8–10.2)	7.7 (5.4–10.5)	6.6 (4.4–8.8)
PLT (1000/dL)	106 (67–158)	104 (67–143)	110 (67–171)
ALT (U/L)	30 (20–48)	31 (19–47)	29 (20–50)
AST (U/L)	50 (33–77)	50 (35–89)	50 (33–74)
Creatinine (mg/dL)	1.1 (0.8–1.6)	1.1 (0.8–1.7)	1.0 (0.8–1.5)
BUN (mg/dL)	53 (30–86)	55 (32–98)	48 (25–78)
Sodium (mEq/dL)	138 (135–141)	138 (135–141)	138 (135–140)
Bilirubin (mg/dL)	1.8 (1.0–3.4)	1.6 (0.9–3.5)	1.9 (1.1–3.4)
INR	1.3 (1.1–1.5)	1.3 (1.1–1.6)	1.3 (1.1–1.5)
Shock at admission*	7 (3%)	6 (6%)	1 (1%)
Complications			
Complications at admission	200 (74%)	91 (79%)	109 (70%)
Hepatic Encephalopathy	65 (25%)	33 (28%)	32 (20%)
Grade I–II/III–IV	55 (20%)/10 (5%)	28 (24%)/5 (4%)	27 (17%)/5 (3%)
Ascites	164 (61%)	78 (68%)	86 (55%)
Mild–moderate/refractory	98 (36%)/66 (24%)	47 (41%)/31 (27%)	51 (33%)/35 (22%)
Jaundice	51 (19%)	22 (19%)	29 (19%)
Other*	85 (35%)	43 (38%)	42 (27%)
Treatment			
Endoscopy in <6h**/<12h**/<24h**	94/107/126	54/59/67	40/48/59
Need for intubation for Endo***	28 (10%)	21 (19%)	7 (5%)
Use of Abx Prophylaxis***	178 (66%)	91 (80%)	87 (58%)
Number of RBC in 24h***	0 (0–2)	2 (0–2)	0 (0–2)
Outcome			
Alive at 1 year	139 (51%)	54 (47%)	85 (55%)
Total days of hospitalization	13 (7–23)	15 (7–24)	12 (6–22)

Data presented as median (interquartile range) or n (%), as appropriate. The Chi-square test was used for categorical variables and the Mann–Whitney U test for continuous variables. The list of parameters is shown with respective overall significance values (§ <0.1, * <0.05, ** <0.01, *** <0.001), compared by bleeding type with inter-group significance (Group compared to NB, same as above; Group compared to variceal bleeding: § <0.1, + <0.5, ++ <0.05, +++ <0.001). Statistically significant differences between patients with variceal and nonvariceal bleedings are highlighted in bold.

Abx, antibiotics; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CLIF-C AD, chronic liver failure Consortium Acute Decompensation score; Hb, hemoglobin; HCC, hepatocellular carcinoma; INR, international normalized ratio; MELD, model of end-stage liver disease; NVB, nonvariceal bleeding; PLT, platelets; PVT, portal vein thrombosis; RBC, packed red blood cells; WBC, white blood cell count.

Discussion

Our study investigated differences in patients with liver cirrhosis presenting with upper GIB along the dimensions of both sex and bleeding type. Variceal bleeding had overall higher mortality than NVB in males, while in females variceal bleeding and NVB showed similar outcome.

Varices development and bleeding are directly caused by portal hypertension [23]. In fact, in both treatment and rebleeding prophylaxis, the major aim is to decrease portal pressure by either nonselective beta-blockers or invasively, using interventional (TIPS) or surgical portosystemic shunts [2]. On the other hand, NVB is a multifactorial and not entirely understood entity derived from several factors, other than portal hypertension, such as hypocoagulability, peptic ulcers, uremia arising from kidney failure or hepatorenal syndrome or severity of liver disease [24,25]. The severity of liver disease worsens prognosis in upper gastrointestinal hemorrhage, since it contributes to mortality likely due to a multiplicity of complications, developing in the aftermath of bleeding events [26,27]. Therefore, outcome after variceal bleeding or NVB is majorly affected by severity of liver disease. Studies so far have not been able to clarify the question whether bleeding type matters in determining the outcome, since they did not control for severity of liver disease. We could demonstrate that bleeding type matters in patient groups matched by severity of the liver disease. Yet, this difference was only significant in males, while in females bleeding type did not influence outcome. Therefore, biological sex seems to be a factor influencing outcome in patients with cirrhosis.

In fact, several studies have brought to attention that several sex-specific differences might be important in determining the outcome of cirrhotic patients [14,15,17]. The development of cirrhosis and HCC appears to be more frequent in males [28], while AIH has a higher prevalence in females [29]. However, conflicting data exist on whether males and females have a different outcome in the event of upper GIB. In our cohort of 271 patients, little more than half of the patients were male, with variceal bleeding having a worse outcome overall. When stratified by sex, no survival differences were found in the overall cohort. To analyze sex-specific survival differences and exclude as many confounding factors as possible, we matched our cohort by sex, age and severity of liver disease and analyzed the differences within either sex between bleeding groups. The abovementioned difference in survival by log-rank was confirmed by propensity score matching. Cox regression also showed bleeding type to be a significant independent factor in survival of male patients, while in females hepatic encephalopathy, ALT, WBCs and BUN were correlated with worse outcome, but the bleeding type was not.

There have been some studies that evaluated sex as a risk factor. Schemmer *et al.* analyzed it among others in a risk factor analysis of 121 consecutive patients and found that males might slightly worse ($P=0.065$, odds ratio 4.8) [30]. However, in that study, cirrhosis was not an absolute inclusion criterion. Tandon *et al.* compared clinical outcomes as measured by the length of hospital stay (LOS) and 30-day readmission rate in cirrhotic patients with either variceal or nonvariceal bleedings [31]. In their set

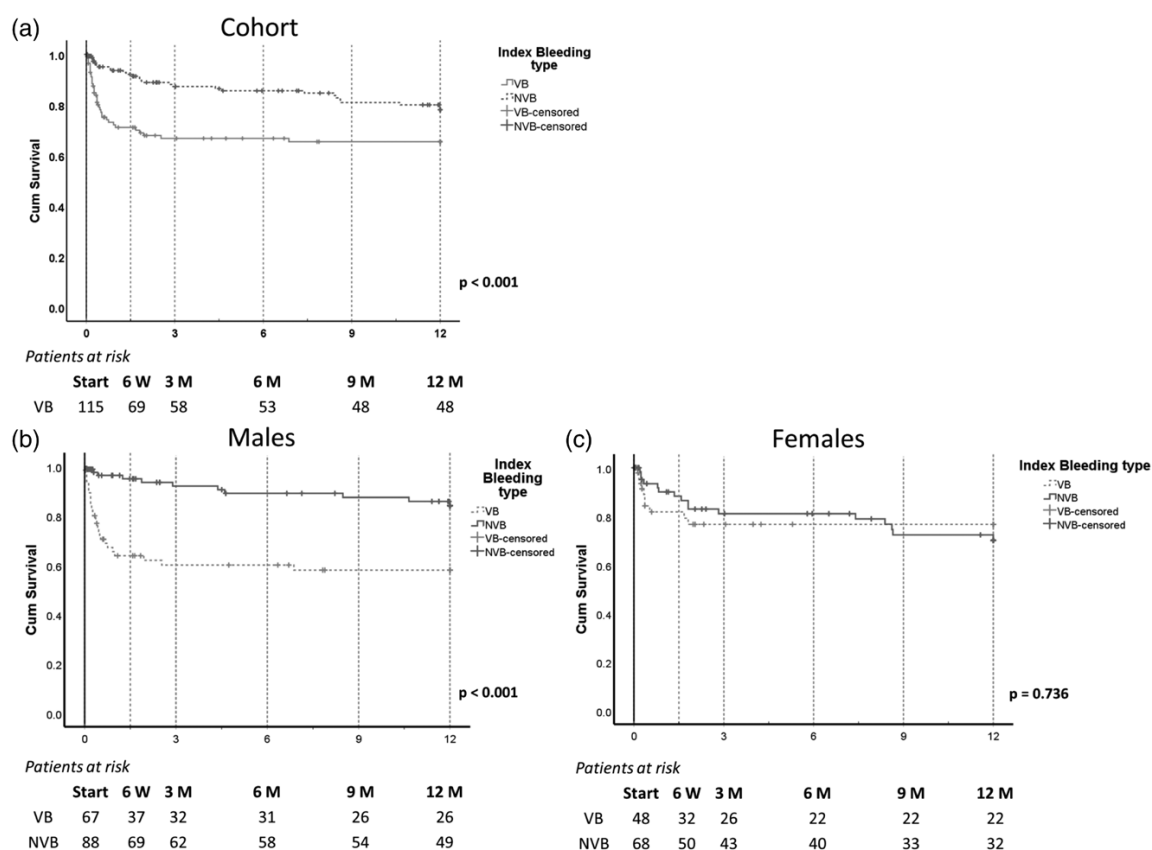


Fig. 2. Kaplan-Meier curves of survival at 1 year in the overall population by bleeding type. The survival curves for the overall population. Each step is a patient death, each small tick on the line is a patient lost to follow-up. (a) Whole cohort; (b) in males and (c) in females. NVB, nonvariceal bleeding.

Table 2. Univariate and multivariate analysis by Cox regressions in the whole population

Parameter	Univariate hazard ratio and 95% CI	P	Multivariate hazard ratio and 95% CI	P
Presence of NVB	0.47 (0.29–0.78)	0.003	0.41 (0.22–0.78)	0.006
HCC	2.98 (1.42–6.27)	0.004	4.38 (1.74–11.04)	0.002
Ascites	4.94 (2.35–10.40)	<0.001	4.12 (1.46–11.64)	0.008
WBCs	1.08 (1.06–1.11)	0.039	1.06 (1.02–1.09)	0.002
AST	1.002 (1.002–1.003)	<0.001	1.002 (1.000–1.003)	0.002
MELD at baseline	1.15 (1.11–1.19)	<0.001	1.10 (1.06–1.15)	<0.001
Refractory ascites	2.94 (1.76–4.91)	<0.001		
Jaundice	2.68 (1.58–4.54)	<0.001		
Hepatic encephalopathy	1.94 (1.16–3.24)	0.012		
Hemoglobin	0.80 (0.71–0.89)	0.039		
BUN	1.01 (1.01–1.01)	<0.001		

Complications and lab parameters were evaluated at initial presentation. Parameters are listed with significance and hazard ratios with 95% confidence interval. AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CI, confidence interval; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model of end-stage liver disease score; NVB, nonvariceal bleeding.

of 116 included patients, they did find a trend in mortality between variceal bleeding and NVB (15.1 vs. 9.3%). Moreover, LOS was not associated with sex and the relationship between mortality and sex was not described in the article. In our study, we observed outcomes over a longer time period, and included a larger set of patients. Moreover, we improved the analyses by adjusting for liver disease severity, age and sex to be able to compare between bleeding groups. First, our data showed that variceal bleeding was associated with a worse outcome compared to NVB. However, in the unmatched overall cohort, no difference between survival in males or females were found.

Once stratified by bleeding groups, males were found to have a much worse outcome with variceal bleeding rather than with NVB, while an equally bad outcome was found for females in both bleeding groups. This association was confirmed after matching by sex and severity of disease.

To the best of our knowledge, our study is the first to compare sex-differences in survival within bleeding groups after excluding confounding. Furthermore, these findings have several clinical implications by identifying potential high-risk patients in males with variceal bleeding. In males, it is important to stratify by bleeding. Especially closer follow-up after endoscopy should be an important

Table 3. Cohort after propensity score matching and classified by sex

Parameter	♂ = 116		♀ = 82	
Demographics				
Bleeding type	Variceal bleeding (n=58)		NVB (n=41)	
Age (years)	60 (51–71)		61 (50–68)	
Alcoholic/viral/other cirrhosis	35 (60%)/11 (20%)/12 (21%)	32 (55%)/12 (21%)/14 (24%)	18 (44%)/8 (20%)/15 (37%)	17 (41%)/6 (15%)/18 (44%)
Previous bleeding	22 (38%)	23 (40%)	17 (41%)	8 (20%)
Active alcoholism	25 (43%)	23 (40%)	15 (37%)	16 (39%)
Previous decompensation	37 (64%)	40 (69%)	24 (59%)	32 (78%)
Ascites	29 (50%)	34 (59%)	16** (39%)	29 (71%)
Hepatic encephalopathy	19 (33%)	14 (24%)	13 (32%)	8 (20%)
Scores				
MELD at baseline	15 (11–19)		13 (10–17)	
CLIF-C AD	55 (46–60)		50 (43–57)	
Child class A/B/C	10 (17%)/34 (59%)/14 (24%)	14 (24%)/34 (59%)/10 (17%)	10 (24%)/23 (56%)/8 (20%)	5 (12%)/29 (71%)/7 (17%)
Child score	8 (7–9)		8 (7–9)	
Laboratory parameters				
Hb (g/dL)	8.8*** (7.3–10.8)		9.5 (8.2–11.0)	
WBC (1000/dL)	7.1 (5.0–12.1)		8.0 (5.9–9.2)	
PLT (1000/dL)	103 (65–127)		97 (70–156)	
ALT (U/L)	26 (19–43)		31 (19–44)	
AST (U/L)	49 (28–80)		49 (37–68)	
Creatinine (mg/dL)	1.3 (1.0–1.7)		0.9 (0.7–1.3)	
Sodium (mEq/dL)	136* (134–140)		139 (136–141)	
Bilirubin (mg/dL)	1.6 [0.9–3.5]		1.5 (0.8–2.6)	
BUN (mg/dL)	64 (36–104)		48 (31–70)	
INR	1.2 (1.2–1.5)		1.3 (1.2–1.6)	
Complications				
Shock at admission	0 (0%)		4* (10%)	
No hepatic encephalopathy/grades I–II/III–IV	42 (72%)/15 (26%)/1 (2%)	46 (79%)/10 (17%)/2 (3%)	27 (66%)/11 (27%)/3 (7%)	30 (73%)/10 (24%)/1 (2%)
No ascites/moderate/refractory	17 (29%)/24 (41%)/17 (29%)	24 (41%)/23 (40%)/11 (19%)	13 (32%)/17 (41%)/11 (27%)	12 (29%)/17 (41%)/12 (29%)
Treatment				
Use of Abx prophylaxis	49** (84%)		31** (76%)	
Number of RBC in 24 h	2*** (0–2)		0* (0–2)	
Outcome				
Total days of hospitalization	15* (10–24)		16 (7–27)	
Deceased at 1 year	22** (38%)		9 (22%)	

Data presented as median (interquartile range) or *n* (%), as appropriate. The Chi-square test was used for categorical variables and the Mann–Whitney *U* test for continuous variables. List of parameters after propensity score matching for bleeding type with related significance value as marked by either asterisks and dollar signs for comparison between the bleeding types in the same sex ($\$ < 0.1$, * < 0.05 , ** < 0.01 , *** < 0.001).

Abx, antibiotics; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CLIF-C AD, chronic liver failure Consortium Acute Decompensation score; Hb, hemoglobin; HCC, hepatocellular carcinoma; INR, international normalized ratio; MELD, model of end-stage liver disease; NVB, nonvariceal bleeding; PLT, platelets; PVT, portal vein thrombosis; RBC, packed red blood cells; WBC, white blood cell count.

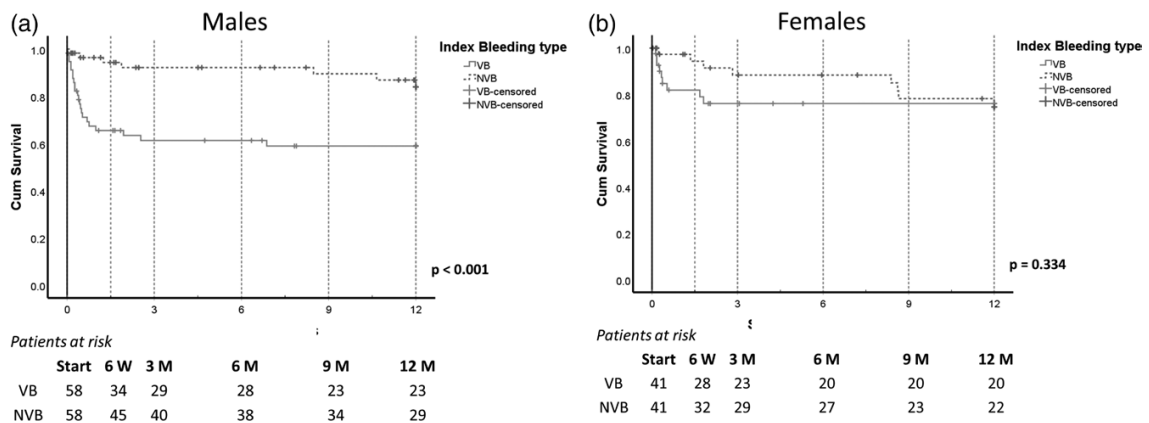


Fig. 3. Kaplan–Meier curves of survival at 1 year in a population matched by bleeding type. The survival curves for the matched population. Each step is a patient death, each small tick on the line is a patient lost to follow-up. (a) In males. (b) In females. NVB, nonvariceal bleeding.

focus specific to male cirrhotics with variceal bleeding as already suggested by current guidelines.

This study was limited by its retrospective observational character. Confounding factors such as sarcopenia or malnutrition were not regarded because they were not recorded in the registry. The retrospective design and the

post hoc character of its analysis were further limitations of this study. Moreover, poor documentation of treatments can not be excluded, may induce further bias and may be a further limitation of this study, for example, only 80% of patients with variceal bleeding received prophylactic anti-biotherapy. In summary, patient prognosis is dependent

Table 4. Univariate and multivariate analysis done by Cox regressions in the matched population split by sex

Parameter	Univariate hazard ratio and 95% CI	P	Multivariate hazard ratio and 95% CI	P
Male				
Presence of NVB	0.27 (0.13–0.55)	<0.001	0.05 (0.01–0.26)	<0.001
HCC	3.64 (1.59–8.34)	0.002		
Ascites	5.29 (2.05–13.61)	0.001		
WBCs	1.19 (1.12–1.26)	<0.001		
MELD at baseline	1.15 (1.09–1.21)	<0.001	1.20 (1.09–1.33)	<0.001
Hemoglobin	0.74 (0.63–0.86)	<0.001		
On Abx	2.10 (1.09–4.05)	0.027		
Shock	19.50 (2.28–166.88)	0.007		
BUN	1.01 (1.01–1.01)	<0.001	1.01 (1.00–1.02)	0.015
Child-Pugh points	1.34 (1.18–1.52)	<0.001		
ALT	1.004 (1.00–1.01)	0.047	1.01 (1.00–1.01)	0.006
Female				
Previous ascites	3.12 (1.31–7.42)	0.010	4.28 (1.00–18.34)	0.051
Hepatic encephalopathy	2.64 (1.22–5.70)	0.014	4.05 (1.18–13.87)	0.026
Ascites	4.25 (1.27–14.16)	0.019		
Age	1.04 (1.01–1.07)	0.015	1.11 (1.03–1.20)	0.006
MELD	1.14 (1.07–1.21)	<0.001	1.17 (1.06–1.29)	0.002
Child-Pugh points	1.44 (1.18–1.76)	<0.001		
WBCs	1.07 (1.03–1.11)	0.001	1.22 (1.07–1.40)	0.003
BUN	1.02 (1.01–1.03)	<0.001		

Complications and lab parameters were evaluated at initial presentation. Parameters are listed with significance and hazard ratios with 95% confidence interval. Abx, antibiotics; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model of end-stage liver disease score; NVB, nonvariceal bleeding; WBC, white blood cell count.

not only on the type of bleeding source but also on sex; different management strategies might need to be adopted based on these two factors.

Acknowledgements

We thank Gudrun Hack and Silke Bellinghausen for their excellent technical support.

The authors were supported by grants from Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB TRR57 P18 and CRC1382) H2020 European Institute of Innovation and Technology (668031 and 825694) H2020 Societal Challenges (731875) and CELLEX Foundation (PREDICT). The funders had no influence on study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

R.B., K.O., S.T. and C.J.: acquisition of data. W.Y.G., F.E.U., M.P., C.P.S., J.C. and M.J.B.: interpretation of data, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content. J.T.: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content, administrative, technical and material support, funding recipient and study supervision. H.P.E. and C.J.: analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266–272.
- de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743–752.
- Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008; 57:814–820.
- Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology* 2005; 42:793–801.
- Thomopoulos K, Theocharis G, Mimidis K, Lampropouloukaratza C, Alexandridis E, Nikolopoulou V. Improved survival of patients presenting with acute variceal bleeding prognostic indicators of short- and long-term mortality. *Dig Liver Dis* 2006; 38:899–904.
- Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kougioumtzian A, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:1623–1630.
- Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014; 146:412–19.e3.
- Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40:793–801.
- Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16:1343–1349.
- García-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58:45–50.
- Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al.; International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Preemptive-TIPS improves outcome in high-risk variceal bleeding: an observational study. *Hepatology* 2019; 69:282–293.
- Praktiknjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, et al. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67:1014–1026.
- Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, et al. Sarcopenia is associated with development of acute-on-chronic liver failure in decompensated liver cirrhosis receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10:e00025.
- Torner M, Mangal A, Scharnagl H, Jansen C, Praktiknjo M, Queck A, et al. Sex specificity of kidney markers to assess prognosis in cirrhotic patients with TIPS. *Liver Int* 2020; 40:186–193.
- Lehmann J, Praktiknjo M, Nielsen MJ, Schierwagen R, Meyer C, Thomas D, et al. Collagen type IV remodelling gender-specifically predicts mortality in decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2019; 39:885–893.
- Praktiknjo M, Lehmann J, Nielsen MJ, Schierwagen R, Uschner FE, Meyer C, et al. Acute decompensation boosts hepatic collagen type

- III deposition and deteriorates experimental and human cirrhosis. *Hepatol Commun* 2018; 2:211–222.
- 17 Klein LM, Chang J, Gu W, Manekeller S, Jansen C, Lingohr P, *et al.* The development and outcome of acute-on-chronic liver failure after surgical interventions. *Liver Transpl* 2020; 26:227–237.
 - 18 Arthur MJ, Lee A, Wright R. Sex differences in the metabolism of ethanol and acetaldehyde in normal subjects. *Clin Sci (Lond)* 1984; 67:397–401.
 - 19 Bianco T, Cillo U, Amodio P, Zanus G, Salari A, Neri D, *et al.* Gender differences in the quality of life of patients with liver cirrhosis related to hepatitis C after liver transplantation. *Blood Purif* 2013; 36:231–236.
 - 20 Lirio RA. Management of upper gastrointestinal bleeding in children: variceal and nonvariceal. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016; 26:63–73.
 - 21 Christ M, Geier F, Bertsch T, Singler K. Diagnostik und management der sepsis außerhalb der intensivstation. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141:1074–1081.
 - 22 Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, *et al.*; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie; Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (federführend); Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV); Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie (DeGIR); Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) und Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie (CAES) der DGAV; Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin (DGIIN); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK); Akademie für Ethik in der Medizin (AEM); Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH); Collaborators: S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding – Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS. *Z Gastroenterol* 2017; 55:883–936.
 - 23 de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5:645–663.
 - 24 Fujishiro M, Iguchi M, Kakushima N, Kato M, Sakata Y, Hoteya S, *et al.* Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc* 2016; 28:363–378.
 - 25 Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Galnek IM, *et al.* Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18020.
 - 26 Pant C, Desai M, Deshpande A, Taylor R, Olyae M, Gilroy R. Esophageal variceal bleeding in hospitalized patients with cirrhosis. *J Hosp Med* 2015; 10:453–456.
 - 27 Nojkov B, Cappell MS. Distinctive aspects of peptic ulcer disease, Dieulafoy's lesion, and Mallory-Weiss syndrome in patients with advanced alcoholic liver disease or cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22:446–466.
 - 28 Bartolomeo N, Trerotoli P, Serio G. Progression of liver cirrhosis to HCC: an application of hidden Markov model. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11:38.
 - 29 Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren LL, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: east meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:1230–1236.
 - 30 Schemmer P, Decker F, Dei-Anane G, Henschel V, Buhl K, Herfarth C, Riedl S. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: risk factor analysis of 121 consecutive patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12:3597–3601.
 - 31 Tandon P, Bishay K, Fisher S, Yelle D, Carrigan I, Wooller K, Kelly E. Comparison of clinical outcomes between variceal and non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33:1773–1779.

3. Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. med. Jonel Trebicka für die Bereitstellung und die hervorragende Betreuung dieser Promotionsarbeit.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken.

Meine besondere Wertschätzung gilt meiner Familie, die mir in den vielen Jahren meines Studiums zur Seite standen und mir immer großen Rückhalt gegeben haben.