

**Diplomarbeit**

**EINFLUSS DER FAKTOR XIII AKTIVITÄT AUF  
DAS OUTCOME BEI GASTROINTESTINALEN  
BLUTUNGEN**

eingereicht von

**Anna Traninger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin,  
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Andreas Blesl

# **1. Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 02.08.2023*

*Traninger Anna eh.*

## 2. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen Personen danken, die mich bei der Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuern, an erster Stelle Univ. FA Priv.-Droz. Dr.med. univ. Dr.scient. med. Andreas Blesl, der unzählige seiner freien Nachmittage und Nächte in den Fortschritt dieser Arbeit investiert hat. Der gleiche Dank gilt Ao. Univ.-Prof. Dr.med. univ. Christoph Högenauer. Beide haben mich während des gesamten Prozesses motiviert und angeleitet. Ihr fachkundiger Rat und ihre Unterstützung waren unerlässlich für die Erstellung dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich bei Univ.-Ass. Dipl.-Ing. Andrea Borenich bedanken, und dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, die mir bei der Auswertung der Daten mit ihrer Expertise und ihrem Rat zur Seite standen. Ich möchte mich bei Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr.med. univ. Thomas Wagner, und der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin bedanken, die mir die Auswertung der Blutprodukte ermöglicht haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der gesamten Zeit stets bestärkt und ermutigt haben. Ich bin sehr dankbar für die Unterstützung, die ich von all diesen Personen erhalten habe und weiß, dass ich ohne sie nicht in der Lage gewesen wäre, diese Arbeit zu vollenden.

### 3. Inhalt

1. Eidesstattliche Erklärung .....	2
2. Danksagung .....	3
3. Inhalt .....	4
4. Abkürzungen .....	7
5. Abbildungsverzeichnis .....	9
6. Tabellenverzeichnis .....	11
7. Zusammenfassung .....	12
8. Abstract.....	14
9. Einleitung .....	16
<b>9.1. Gerinnungssystem</b> .....	16
9.1.1. Primäre Hämostase.....	16
9.1.2. Sekundäre Hämostase .....	19
<b>9.2. Faktor XIII</b> .....	21
9.2.1. Klassifikation der verminderten Faktor XIII Aktivität.....	24
9.2.2. Angeborene, verminderte Faktor XIII Aktivität.....	26
9.2.3. Erworbene, verminderte Faktor XIII Aktivität.....	27
9.2.4. Minimale FXIII Aktivität .....	27
9.2.5. Artefakte.....	29
9.2.6. Gerinnungstests .....	29
<b>9.3. Gastrointestinale Blutung</b> .....	32
9.3.1. Präendoskopisches Management und Risikostratifizierung .....	33
9.3.2. Präendoskopisch verabreichte Medikamente .....	37
9.3.3. Gerinnungsstatus und Antikoagulanzen.....	39
9.3.4. Diagnostik .....	40
9.3.5. Therapie nicht variköser Blutung.....	40
9.3.6. Therapie gastrointestinaler Blutung bei portaler Hypertension.....	42
9.3.7. Hypothese.....	45
<b>9.4. Methoden und Material</b> .....	45

<b>9.5.</b>	<b>Einschlusskriterien</b> .....	46
<b>9.6.</b>	<b>Ausschlusskriterien</b> .....	46
<b>9.7.</b>	<b>Ethische Aspekte der Studie</b> .....	46
<b>9.8.</b>	<b>Statistische Auswertung</b> .....	47
<b>9.9.</b>	<b>Faktor XIII Messung</b> .....	47
<b>9.10.</b>	<b>Datenerhebung</b> .....	48
<b>9.11.</b>	<b>Zielgrößen</b> .....	49
<b>9.12.</b>	<b>Unterteilungen und Vergleiche</b> .....	49
9.12.1.	Vergleich 1 .....	49
9.12.2.	Vergleich 2 .....	50
9.12.3.	Vergleich 3 .....	50
<b>10.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	50
<b>10.1.</b>	<b>Gesamt-Patient*innenkollektiv</b> .....	50
10.1.1.	Vorerkrankungen .....	51
10.1.2.	Medikamenteneinnahme und -substitution .....	52
10.1.3.	Vitalparameter & Rockall-Score .....	53
10.1.4.	Koagulationsparameter .....	53
10.1.5.	Faktor XIII Aktivität .....	55
10.1.6.	Outcome .....	56
10.1.7.	Regressionsanalyse für Erythrozytenkonzentrate .....	59
10.1.8.	Regressionsanalyse für Endoskopien und Interventionen .....	60
10.1.9.	Regressionsanalyse für Mortalität .....	62
<b>10.2.</b>	<b>Auswertung nach Vergleichen</b> .....	63
<b>10.3.</b>	<b>Detailergebnisse Vergleich 1</b> .....	64
10.3.1.	Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und Interventionen .....	66
<b>10.4.</b>	<b>Detailergebnisse Vergleich 2</b> .....	67
10.4.1.	Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und Interventionen .....	69
<b>10.5.</b>	<b>Detailergebnisse Vergleich 3</b> .....	70
10.5.1.	Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und Interventionen .....	71

<b>11. Diskussion</b> .....	72
<b>11.1. FXIII Aktivität</b> .....	73
<b>11.2. Blutbild- und Koagulationsparameter</b> .....	74
<b>11.3. Transfusionsbedarf</b> .....	75
<b>11.4. Outcome &amp; Mortalität</b> .....	78
<b>11.5. Einfluss der Komorbiditäten</b> .....	79
<b>11.6. Case Reports aus der Gastroenterologie</b> .....	80
<b>11.7. Limitationen</b> .....	83
<b>12. Konklusio und Ausblick</b> .....	84
<b>13. Literaturverzeichnis</b> .....	85

## 4. Abkürzungen

- aC = aktiviertes Protein C
- ADP = Adenosindiphosphat
- AH13 = Acquired Hemophilia due to FXIII Inhibitors
- ALT = Alanin-Aminotransferase
- AP = Aktivierungspeptid
- APC = Argon Plasma Koagulation
- aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit
- ASS = Acetylsalicylsäure
- AST = Aspartat-Aminotransferase
- AT = Antithrombin
- ATP = Adenosintriphosphat
- AUC = Area under the curve
- CED = Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- CFC = Koagulationsfaktorenkonzentrat
- CT = Computertomographie
- CU = Colitis Ulzerosa
- DGVS = Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
- dL = Deziliter
- DOAK = direkte orale Antikoagulanzen
- E = Endonucleotidase Enzyme
- ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay
- EMR = endoskopische Mukosaresektion
- ERCP = endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
- ESD = endoskopische Submukosadisektion
- EST = Endoskopische Sphinkterotomie
- EUS = Endoskopische Ultraschalluntersuchung
- EXTREM = Thrombelastometrie extrinsisch
- FI = Faktor I, Fibrinogen
- FIa = aktivierter Faktor I, Fibrin
- FIB-4 = Fibrosis 4 Index
- FIB-TEM = Thrombelastometrie Thrombozyten-gehemmt
- FII = Faktor II, Prothrombin
- FIIa = aktivierter Faktor II, Thrombin
- FIII = Faktor III, Tissue Faktor (TF)
- FIV = Faktor IV, Kalziumionen
- FIX = Faktor IX, Antihämophiles Globulin B
- FV = Faktor V, Proakzelerin
- FVa = aktivierter Faktor V, Akzelerin
- FVII = Faktor VII, Prothrombinogen
- FVIII = Faktor VIII, Antihämophiles Globulin A
- FX = Faktor X, Stuart-Prower Faktor
- FXI = Faktor XI, Plasma Thromboplastin Antezedent
- FXII = Faktor XII, Hageman Faktor
- FXIII = Faktor XIII, Fibrinstabilisierender Faktor
- FFP = Fresh Frozen Plasma
- g = Gramm
- GI = Gastrointestinal(-trakt)
- GIT = Gastrointestinaltrakt
- GPIIb-IX-V = Glykoprotein Ib, IX, V
- GPIIb/IIIa = Glykoprotein IIb, IIa
- GPVI = Glykoprotein VI

- HAF13def = Hemorrhagic Acquired FXIII Deficiency
- HC II = Heparin Cofaktor II
- IBD = Inflammatory Bowel Disease
- INR = International Normalized Ratio
- ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis
- iV = intravenös
- KHK = Koronare Herzerkrankung
- MC = Morbus Crohn
- MELD = Model for End-stage Liver Disease
- mg = Milligramm
- mmHg = Millimeter Quecksilbersäule
- MRI = Magnetresonanztomographie
- MRT = Magnetresonanztomographie
- MW = Mittelwert
- NaCl = Natriumchlorid
- NADPH = Nicotinamideninukleotidphosphat
- NMH = Niedermolekulares Heparin
- NO = Stickstoffoxid
- NOAK = Neue orale Antikoagulanzen
- NSAID = Nicht steroidale Antirheumatika
- NSAR = Nicht steroidale Antirheumatika
- OAK = Orale Antikoagulanzen
- ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie
- OTSC = Over the scope Clip
- PAI-2 = Plasminogenaktivator Inhibitor 2
- PAR1 = Protease aktivierter Rezeptor 1
- PEG = perkutane endoskopische Gastrostomie
- PGI2 = Prostacyclin
- PL= Phospholipide
- PPI= Protonenpumpeninhibitor
- PTC = Perkutane transhepatische Cholangiographie
- PTCD = Perkutane Transhepatische Cholangiodrainage
- ROTEM = Rotationsthromboelastometrie
- S = Protein S
- SD = Standardabweichung
- SDS-PAGE = Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
- T = Thrombin
- TAE = Transarterielle Embolisation
- TAFI = Thrombin aktivierter Fibrinolyseinhibitor
- TAH = Thrombozytenaggregationshemmer
- TEG = Thrombelastographie
- TF = Tissue Factor
- TFPI = Tissue Faktor Pathway Inhibitor
- TM = Thrombomodulin
- tPA = Tissue Plasminogen Activator
- TXA2 = Thromboxan A2
- U = Units
- UFH = Unfraktioniertes Heparin
- VWF = Von Willebrand Faktor
- ZPI = Z-abhängiger Protease Inhibitor
- µl = Mikroliter

## 5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Gerinnungshemmende Eigenschaften des Gefäßendothels .....	16
Abbildung 2. Mechanismus der Thrombozytenaktivierung .....	17
Abbildung 3. Gerinnungskaskade mit extrinsischem und intrinsischem Pfad. ....	21
Abbildung 4. (A) FXIII-A2-Dimer basierend auf seiner Kristallstruktur, (B) Cartoon des Plasma-FXIII-A2B2-Tetramer .....	21
Abbildung 5. Schematische Darstellung der Aktivierung von Plasma- und zellulärem Faktor XIII. ....	22
Abbildung 6. Rolle der Quervernetzung bei der Thrombuskonsolidierung und der Befestigung der extrazellulären Matrix. ....	24
Abbildung 7. Das Konzept der erworbenen Hämophilie XIII (AH13) und der hämorrhagischen erworbenen verminderten FXIII(13)-Aktivität (HAF13def). ....	27
Abbildung 8. Kategorien für klinische Blutungsschweregrade und deren Verteilungen innerhalb der reduzierten Aktivität der Gerinnungsfaktoren. ....	29
Abbildung 9. Thrombelastographie eines Patient*innen mit schwerer, verminderter FXIII Aktivität. ....	30
Abbildung 10. Diagnose einer verminderten Faktor XIII Aktivität. ....	32
Abbildung 11. Geschlechterverteilung aller in die Studien eingeschlossenen Patient*innen. ....	51
Abbildung 12. Altersverteilung aller in die Studie eingeschlossenen Patient*innen. ....	51
Abbildung 13. Übersicht der erhobenen Vorerkrankungen aller in der Studie berücksichtigten Patient*innen. ....	52
Abbildung 14. Medikamenteneinnahme und -substitution. ....	53
Abbildung 15. Vitalparameter zum Zeitpunkt der Erstendoskopie. ....	53
Abbildung 16. INR-Werte bei Aufnahme & zum Zeitpunkt der Faktor XIII Bestimmung. ....	54
Abbildung 17. niedrigster Thrombozytenwert. ....	54
Abbildung 18. niedrigster Hämoglobinwert. ....	55
Abbildung 19. Faktor XIII Aktivität anhand der ersten gemessenen FXIII Aktivität während des stationären Aufenthalts. Darstellung mittels Boxplot. ....	56
Abbildung 20. Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten. ....	57
Abbildung 21. Benötigte Anzahl an Endoskopien & Interventionen gesamt. ....	57
Abbildung 22. Art der Blutstillung in Kategorien. ....	57
Abbildung 23. Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen im Krankenhaus (links) und auf der Intensivstation (rechts). ....	58
Abbildung 24. Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat in Vergleich 1. ....	66
Abbildung 25. Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten im Vergleich 1. ....	67

Abbildung 26. Faktor XIII Aktivität in Vergleich 2. ....	68
Abbildung 27. Unterschiede in der Substitution mit Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat in Vergleich 2, welche sich in FXIII Substituierte (ja) und nicht FXIII Substituierte (nein) unterteilt.....	69
Abbildung 28. Bedarf an Erythrozytenkonzentraten nach der FXIII Bestimmung in Abhängigkeit der FXIII Substitution bei Patient*innen mit reduzierter FXIII Aktivität.....	69
Abbildung 29. Faktor XIII Aktivität in Gruppe 3 mit einem Wert unter 70% (dunkel) und über 70% (hell.).....	71
Abbildung 30. Verbrauch an Erythrozytenkonzentrate im Vergleich 3.....	72
Abbildung 31. Die Substitution von FXIII-Einheiten ist für die verschiedenen Gruppen mit verminderter FXIII-Aktivität (aufgeschlüsselt in 10er Schritten) dargestellt. ....	77
Abbildung 32. Verlauf der Gerinnungsparameter einer 67-jährigen Patientin mit Autoimmunhepatitis und Dünndarmblutung. ....	82
Abbildung 33. Case Report eines 43-jährigen Mannes.....	83

## 6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifizierung der verminderten Faktor XIII Aktivität.....	26
Tabelle 2. Kategorien für klinische Blutungsschweregrade und deren Verteilungen innerhalb der Faktoren.....	28
Tabelle 3 Übersicht über Quantitative FXIII Assays .....	31
Tabelle 4 Forrest Klassifikation .....	41
Tabelle 5 Child Pugh Score.....	43
Tabelle 6 Spearman Korrelation Koagulationsparameter .....	55
Tabelle 7. Spearman Korrelation zwischen der FXIII Aktivität und den einzelnen Outcome Parametern.....	58
Tabelle 8. Poisson Regression für den Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten .....	60
Tabelle 9. Poisson Regression für Endoskopien und Interventionen zur Blutstillung .....	61
Tabelle 10. Cox-Regression für Mortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer .....	62
Tabelle 11. Unterteilung des Gesamtkollektivs zum weiteren Vergleich. Übersicht der inkludierten Patient*innen.....	63
Tabelle 12. Vergleichbarkeit der Gruppen .....	63
Tabelle 13 Übersicht Komorbiditäten im Vergleich der Patient*innen mit erniedrigter oder normaler Faktor XIII Aktivität.....	65
Tabelle 14 Übersicht Medikamenteneinnahme im Vergleich der Patient*innen mit erniedrigter und normaler Faktor XIII Aktivität.....	65
Tabelle 15 Übersicht Rockall-Score im Vergleich der Patient*innen mit erniedrigter und normaler Faktor XIII Aktivität .....	66
Tabelle 16. Kategorien der durchgeführten Interventionen in der Gruppeneinteilung der Patient*innen mit einer FXIII Aktivität unter 70%, sowie durchgeführter FXIII Substitution. ....	70
Tabelle 17. Kategorien der Interventionen in Vergleich 3. Unterteilung anhand der Faktor XIII Aktivität unter oder über 70%.....	72

## 7. Zusammenfassung

Hintergrund: Der Blutgerinnungsfaktor XIII, eine Transglutaminase, katalysiert die Bildung von Querverbindungen zwischen zwei Fibrinmolekülen und spielt daher eine bedeutende Rolle bei der Stabilisierung von Fibrin, welches für eine funktionierende Blutgerinnung essentiell ist. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen der Aktivität dieses Faktors auf den klinischen Verlauf von Patient\*innen mit gastrointestinalen Blutungen zu untersuchen.

Material & Methoden: In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden alle Patient\*innen des LKH-Universitätsklinikums Graz untersucht, bei denen im Zeitraum vom 1.1.2014 bis zum 16.09.2021 eine gastrointestinale Blutung auftrat und während dieses Ereignisses die FXIII-Aktivität im Blut bestimmt wurde. Es wurden Patient\*innen- und Blutungscharakteristika, Komorbiditäten, Medikation, Rockall-Score, Vitalparameter, die Faktor XIII Aktivität und die FXIII Substitution, Laborparameter, die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate, sowie die die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation und die Mortalität erfasst. Es erfolgte ein Vergleich anhand von drei Unterteilungen: 1. Vergleich: Normale ( $\geq 70\%$ ) vs. reduzierte ( $< 70\%$ ) FXIII-Aktivität 2. Vergleich: Durchgeführte vs. nicht durchgeführte Faktor XIII Substitution in der Gruppe mit reduzierter Aktivität; 3. Vergleich: Normale vs. und reduzierte FXIII Aktivität in den Gruppen ohne Faktor XIII Substitution.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 97 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen werden. Das mediane Alter lag bei 64 Jahre, 68% der Patient\*innen waren männlich... Die häufigsten Komorbiditäten waren Niereninsuffizienz und Leberzirrhose. Die mediane FXIII-Aktivität betrug 58% [IQR 44-76%]. Bei 66 (68%) Patient\*innen lag eine verminderte FXIII-Aktivität vor. Eine Faktor XIII Substitutionstherapie (Median 1750 internationale Einheiten [1250-2500]) wurde bei 24 Patient\*innen (24,7%) mit verminderter FXIII-Aktivität verabreicht. Es gab eine negative Korrelation zwischen dem Bedarf an Erythrozytenkonzentrat und der Faktor XIII Aktivität ( $-0,382$ ;  $p < 0,001$ ) sowie der Anzahl an durchgeführten Endoskopien und Interventionen pro Patient\*innen ( $-2,05$ ;  $p < 0,05$ ). Weiters zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der FXIII Aktivität und der INR ( $-0,243$ ;  $p < 0,05$ ) sowie eine positive Korrelation der FXIII Aktivität mit dem niedrigsten Thrombozyten Wert während des stationären Aufenthalts ( $0,296$ ;  $p < 0,01$ ) und dem niedrigsten Hämoglobinwert während des stationären Aufenthalts ( $0,280$ ;  $p < 0,01$ ). Patient\*innen mit einer FXIII Aktivität unter 70% benötigten signifikant mehr Erythrozytenkonzentrat (9 [5-12] vs. 4 [1-8],  $p < 0,001$ ). In der

multivariablen Regressionsanalyse zeigte sich, dass eine höherer Faktor XIII Aktivität mit einer Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten assoziiert war (IRR = 0,99, 95% CI: 0,98-0,99;  $p < 0,001$ ). Die Patient\*innen zeigten nach der Substitution des Faktor XIII eine Tendenz zu einem niedrigeren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten ( $p = 0,06$ ), aber die Substitution von Faktor XIII war mit einem höheren Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten über den gesamten Krankenhausaufenthalt assoziiert (IRR = 1,76, 95% CI: 1,53-2,01,  $p < 0,001$ ). Weiters war die Faktor XIII Substitution mit einer höheren Anzahl an Endoskopien und Interventionen (IRR = 1,32, 95% CI: 1,05-1,66,  $p = 0,02$ ) assoziiert.

Conclusio: Die vorliegende retrospektive Datenauswertung demonstriert den Zusammenhang der FXIII Aktivität mit dem klinischen Verlauf gastrointestinaler Blutungen. Eine verminderte FXIII Aktivität ist dabei mit einem höheren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und blutstillenden Eingriffen assoziiert. Dabei bleibt unklar, ob die verminderte Faktor XIII Aktivität selbst ursächlich für eine schwerer verlaufende Blutung ist oder eine Folge davon ist.

## 8. Abstract

Blood coagulation factor XIII, a transglutaminase, catalyses the formation of cross-links between two fibrin molecules and therefore plays an important role in the stabilization of fibrin, which is essential for functional blood coagulation. The aim of this work is to investigate the effects of the activity of this factor on the outcome of patients with gastrointestinal bleeding.

**Material & Methods:** In this retrospective data analysis, all patients of the University Hospital Graz who developed a gastrointestinal bleeding from 1/1/2014 to 16/09/2021 and had their FXIII activity evaluated were included. Patient characteristics, comorbidities, medications, Rockall score, vital signs, factor XIII activity and its substitution, laboratory parameters, number of red blood cell concentrates administered, and length of hospital and ICU stay and mortality were recorded. A comparison was made using three subdivisions: 1. comparison: normal vs. reduced FXIII activity (<70%); 2. comparison: administered vs. not administered substitution in the reduced activity group; 3. comparison: normal vs. and reduced FXIII activity in patients without factor XIII substitution.

**Results:** A total of 97 patients were included in the study. The median age was 64 years, 68% of patients were male. The most common comorbidities were renal insufficiency and liver cirrhosis. The median FXIII activity was 58% [IQR 44-76%]. Decreased FXIII activity was present in 66 (68%) cases. Factor XIII substitution therapy (median 1750 units [1250-2500]) was administered in 24 patients (24,7%) with decreased FXIII activity. There was a negative correlation between the need for red blood cell concentrates and the factor XIII activity (-0.382;  $p < 0.001$ ) as well as with the endoscopies and interventions performed (-2.05;  $p < 0.05$ ). Furthermore, there was a negative correlation between the factor XIII activity and the INR (-0.243;  $p < 0.05$ ) and a positive correlation of the factor XIII activity with the lowest platelet value (0.296;  $p < 0.01$ ) and the lowest haemoglobin value during the hospital stay (0.280;  $p < 0.01$ ). Patients with FXIII activity below 70% were in need of significantly more red blood cell concentrates (8 [5-12] vs. 4 [1-8],  $p < 0.001$ ). Multivariable regression analysis showed that a higher factor XIII activity was associated with a reduction in the need for red blood cell concentrates (IRR = 0.99, 95% CI: 0.98-0.99;  $p < 0.001$ ). Patients showed a trend towards a reduced need of red blood cell concentrates after factor XIII substitution ( $p = 0.6$ ), but factor XIII substitution was associated with a higher need of red blood cell concentrates over the entire hospital stay (IRR = 1.76, 95% CI: 1.53-2.01,  $p < 0.001$ ). Furthermore, factor

XIII substitution was associated with a higher number of endoscopies and interventions (IRR = 1.32, 95% CI: 1.05-1.66, p=0.02).

Conclusion: The present retrospective data analysis demonstrates the association of the FXIII activity with the outcome of gastrointestinal bleedings. Decreased FXIII activity is associated with an increased need for red blood cell concentrates and interventions. It remains unclear whether the reduced factor XIII activity itself is the cause of more severe bleedings or whether it is a consequence of it. Prospective studies are needed to verify these data.

## 9. Einleitung

### 9.1. Gerinnungssystem

Das Verständnis des Blutgerinnungssystems unterliegt einem stetigen Wandel und ist ein dynamischer Prozess. Davie, Ratnoff und Macfarlane beschrieben 1964 mit ihrem Artikel „Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting“ und „An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier“ die wesentlichen Eigenschaften des intrinsischen Weges der Gerinnungskaskade, bei der durch proteolytische Spaltung Proenzyme in ihre aktive Form umgewandelt werden und ihrerseits eine weitere Aktivierung von nachgeschalteten Proenzymen in Gang setzen.(1,2) Die Unterteilung in primäre und sekundäre Hämostase, sowie ihrerseits wieder in extrinsischen und intrinsischen Signalweg, bietet sich auch heute noch für das grundlegende Verständnis an.

#### 9.1.1. Primäre Hämostase

Durch die komplexe Interaktion von Thrombozyten, Gefäßendothel und adhäsiven Proteinen entsteht der anfängliche Thrombozytenpfropf. Das Endothel ist grundsätzlich von antithrombotischer Natur (Abbildung 1).

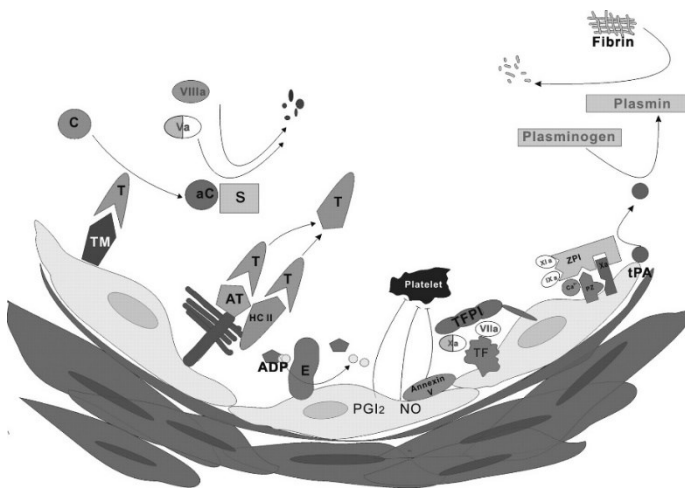


Abbildung 1. Gerinnungshemmende Eigenschaften des Gefäßendothels (3)

Thrombomodulin bindet Thrombin und hindert es so an der Spaltung von Fibrinogen, wodurch in weiterer Folge das Zymogen Protein C aktiviert und mit Protein S die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa abbaut. Das Endothel beinhaltet negativ geladene Glykosaminoglykane, die eine Ähnlichkeit zu Heparin aufweisen, welche Kofaktoren bei der Stimulierung von Antithrombin zur Inaktivierung von Thrombin sind. Der Heparin Kofaktor II wirkt auf ähnliche Weise bei der Hemmung von Thrombin. Adenosindiphosphat

wird durch Ectonucleotidase- Enzyme auf der endothelialen Plasmamembran abgebaut und so die Thrombozytenaggregation und Aktivierung verhindert. Das Endothel setzt auch Stickstoffmonoxid und Prostazyklin frei, welche synergistisch die Aggregation der Thrombozyten hemmen. Nicht glykolisierte Proteine, die Annexine, wirken calciumabhängig an Membranphospholipiden, verdrängen Gerinnungsfaktoren und verringern die Adhäsion der Thrombozyten. Der Tissue Factor Pathway Inhibitor hemmt den Tissue Faktor und Faktor VIIa. Der Z-abhängige Proteaseinhibitor ist ein Glykoprotein, das in Anwesenheit von Protein Z und Calcium den Faktor Xa auf der endothelialen Phospholipidoberfläche hemmt. In Abwesenheit von Kofaktoren kann es weiters die Faktoren IXa und XI a hemmen. Die proteolytische Spaltung von Plasminogen zu Plasmin wird katalysiert durch Gewebsplasminogenaktivator und ermöglicht auf diese Weise den Abbau von Fibrin.(3)

Die darunterliegende subendotheliale Schicht wiederum beinhaltet stark thrombogene Substanzen wie den Von-Willebrand-Faktor (vWF), Kollagen und Proteine, die an der Thrombozytenadhäsion beteiligt sind. Jeder vaskuläre Schaden führt daher zu einem arteriolärem Vasospasmus. Thromboxan A<sub>2</sub> aus Thrombozyten, lokale Mediatoren, wie Endothelin und neurogene Reflexmechanismen, unterstützen diese Reaktion. (4–6)

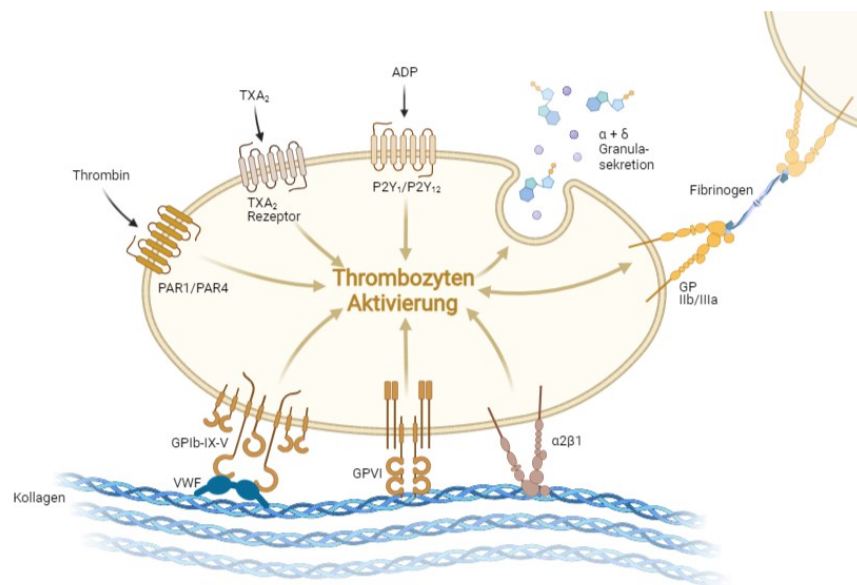


Abbildung 2. Mechanismus der Thrombozytenaktivierung, adaptiert von "platelet activation" by BioRender.com (2022), <https://app.biorender.com/biorender-templates>

Thrombozyten sind kernlose Zellfragmente, deren Ursprung die Megakaryozyten sind. Durch das Bilden eines Pfropfs zu Beginn der primären Hämostase ermöglichen sie die Ansammlung weiterer aktivierter Gerinnungsfaktoren, die in weiterer Folge zu

Thrombozytenaggregaten mit quervernetztem Fibrin führen. Voraussetzung dafür sind die im Thrombozyten enthaltenen Granula mit den nachfolgenden Inhalten. (7)

- $\alpha$  Granula: P-Selectin, Fibrinogen, Fibronectin, Faktor V/VIII, Plättchenfaktor IV
- $\delta$  Granula: ADP / ATP, Calcium, Serotonin, Histamin, Epinephrin

Unter physiologischen Bedingungen kommt es zu keiner Anhaftung der Thrombozyten an der Gefäßwand. Es gibt zwei unabhängige Wege der Thrombozytenaktivierung:

Der erste Weg ist gewebefaktorabhängig und es ist keine Zerstörung des Endothels erforderlich. Der konstitutiv exprimierte Gewebefaktor der Gefäßwand wird durch Disulfidisomerasen aktiviert was in weiterer Folge zur Bildung von Thrombin führt. Letzteres spaltet den Rezeptor PAR 1 der Thrombozyten und aktiviert sie auf diese Weise. Dadurch kommt es zur Interaktion von Thrombozyten, Glykoprotein VI, vWF und GP1b-V-IX mit Kollagen. (3,8,8–11)

Der zweite Weg läuft über die Aktivierung der Thrombozyten mittels ADP und der darauffolgenden Bindung an die Thrombozyten- Oberflächenrezeptoren P2Y1 und P2Y12. Dieser Prozess legt die Grundlage für die Thrombozytenaggregation, sowie die Anhaftung an subendotheliale Strukturen mittels Fibrinogen, Fibrin, vWF und Vitronectin. Die Ausschüttung der  $\alpha$  und  $\delta$  Granula wird ebenfalls durch ADP vermittelt. (8,12)

Je nach Verletzung oder Krankheit kann der eine oder andere Weg dominieren. Die Folgen und Auswirkungen der durch diese beiden Wege ausgelösten Signalkaskaden der Thrombozytenaktivierung sind dieselben. Die Redundanz der Mechanismen erklärt auch warum Inhibitoren von Zielmolekülen, wie GP VI im Kollagensignalweg oder gerinnungsfördernde Enzyme im Gewebefaktorsignalweg keinen vollständigen Schutz vor Thrombozytenaktivierung bei allen Erkrankungen bieten.(10)

Der vWF dient als Verbindung zwischen Endothelkollagen und den Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche, wie dem Glykoproteinkomplex Ib. Weiters fördert er die Thrombozytenadhäsion. (7,13) Ein sich entwickelnder Thrombus rekrutiert noch nicht stimulierte Thrombozyten. Auch innerhalb des Thrombus werden nicht alle Thrombozyten aktiviert, manche bleiben nur lose mit dem Thrombus verbunden und können sich auch wieder lösen. Die Thrombusbildung und seine Architektur sind ein dynamischer Prozess, welcher von Scherkräften, Strömung, Turbulenzen und der Anzahl der Thrombozyten des Blutkreislaufs abhängig ist.(9)

Im Anschluss an die Adhäsion werden die  $\alpha$  und  $\delta$  Granula freigesetzt. Auf diese Weise wird Calcium ausgeschüttet, das an die Phospholipide bindet, die bei der Aktivierung der Thrombozyten entstehen. Dadurch wird eine weitere Oberfläche für die Ansammlung aktivierter Gerinnungsfaktoren geschaffen. (14)

Thromboxan A<sub>2</sub> aus aktivierten Thrombozyten liefert den weiteren Stimulus für die fortschreitende Thrombozytenaggregation und vergrößert zusammen mit ADP das Thrombozytenaggregat, bis ein Pfropf entsteht. Dieser dichtet die Gefäßverletzung vorübergehend ab. Durch das ADP kommt es zu einer Konformationsänderung der GP IIb/IIIa Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Diese Änderung erhöht die Affinität des Integrins für seine Liganden vWF und Fibrinogen, wobei Fibrinogen durch Thrombin zu Fibrin katalysiert wird. Durch diesen Vorgang wird die Stabilität des Thrombozytenpfropfs erhöht. (7,15) Je nach Höhe der Scherkräfte spielt Fibrinogen (niedrigere Scherkräfte) oder vWF (höhere Scherkräfte) eine übergeordnete Rolle. Beide sind jedoch für die Akkumulation der Thrombozyten nicht zwingend erforderlich. (16–18)

Die Durchgängigkeit des Gefäßlumens muss jedoch aufrechterhalten bleiben und die Ausdehnung des Gerinnsels muss eingeschränkt werden. Für diesen Vorgang ist Prostazyklin zuständig. Es hemmt die Thrombozytenaggregation und sorgt durch sein Gleichgewicht mit Thromboxan A<sub>2</sub> dafür, dass die Thrombozytenaggregation genau lokalisiert bleibt. (7,19)

### **9.1.2. Sekundäre Hämostase**

Die sekundäre Hämostase wird in einen extrinsischen und in einen intrinsischen Weg unterteilt, die in der gemeinsamen Endstrecke mit dem Faktor X enden. Dieses klassische Modell erklärt die In-vitro Gerinnungstests, lässt sich aber In-vivo nicht vollständig erklären. (20)

Der Extrinsische Weg ist der Beginn der plasmavermittelten Hämostase und wird durch Tissue Faktor aus dem subendothelialen Gewebe gestartet. Die Endothelzellen selbst weisen nur eine geringe Aktivität des Tissue Faktors (TF) auf. Durch Endotoxin, Thrombin, Fibrin, verschiedene Zytokine, Scherkräfte und Hypoxie kann die Aktivität induziert werden. Ein weiterer Mechanismus ist die Steigerung der Expression durch Monozyten und Killerzellen sowie das vermehrte Vorkommen in der unmittelbaren Umgebung von Cholesterinablagerungen. Nach der Freisetzung verbindet sich TF mit Faktor VIIa sowie Calcium und fördert die Umwandlung des Faktor X in seine aktive Form. Um seine

signifikant gerinnungshemmende Aktivität zu erreichen, muss der Tissue Faktor mit Phospholipiden verbunden sein. (5,21–23)

Parallel zu diesen Vorgängen wird durch den Faktor XII der intrinsische Weg gestartet. FXII wird aktiviert durch den Kontakt mit Oberflächen und geladenen Molekülen. FXII ist auch von zentraler Bedeutung für das weitere Kontaktsystem bestehend aus hochmolekularem Kininogen und Präkallikrein. Dieses System kann auch als positive Rückkopplungsschleife auf den FXII fungieren. Die durch Präkallikrein vermittelte Verstärkung ist rund 30-mal wirksamer als die Autoaktivierung an Oberflächen. (24,25).

Für die Aufrechterhaltung der Gerinnung wurde auch eine kreuzweise Aktivierung beider Signalwege in vitro beobachtet. Der TF wird durch den Tissue Faktor Pathway Inhibitor gehemmt. Der Komplex bestehend aus TF und FVIIa kann jedoch FIX aus dem intrinsischen Weg aktivieren. Ebenso funktioniert die Verknüpfung des TF mit FVIIa, oder TF, FVIIa und FXa zur Aktivierung von FVIII. Weiters kann eine durch Thrombin vermittelte Rückkopplung an FXI zu einer Verstärkung desselbigen führen. Die Bedeutung in vivo ist noch nicht vollends geklärt. (24,26–31)

Auf einer Phospholipidoberfläche bildet der Faktor XI schließlich gemeinsam mit dem Kofaktor VIII einen Tenasekomplex, um den Faktor X zu aktivieren. Endothelzellen stellen eine geeignete Oberfläche für die intrinsische Tenasereaktion zur Verfügung. Der Faktor VIII ist in Endothelzellen lokalisiert, es wird jedoch auch eine Speicherung in Weibel Palade Körperchen diskutiert. (14,22,32)

Mit dem aktivierten Faktor X und seinem Kofaktor V beginnt die gemeinsame Endstrecke. Der Faktor V wird in den Endothelzellen synthetisiert und auch dort gebunden. Seine Expression kann durch mechanische Einwirkungen verstärkt werden. Gewebephospholipide, Thrombozytenphospholipide, Calcium und die beiden Faktoren X und V bilden gemeinsam den Prothrombinasekomplex. Dieser wandelt Prothrombin in Thrombin, das seinerseits wiederum Fibrinogen zu unlöslichem Fibrin spaltet. Der Faktor XIII wird durch Fibrin aktiviert und vernetzt die Fibrinpolymere, wodurch ein Fibrinnetz entsteht, und der Thrombus stabilisiert wird. Die Kaskade endet mit dem endgültigen sekundären hämostatischen Thrombus. (14,22)

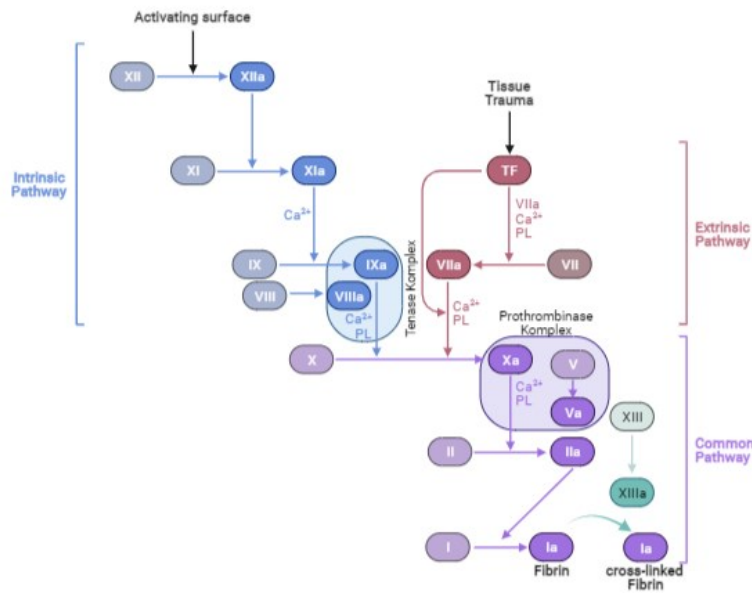


Abbildung 3. Gerinnungskaskade mit extrinsischem und intrinsischem Pfad, sowie gemeinsamer Endstrecke, adaptiert von "Coagulation Cyclus" by BioRender.com (2022), <https://app.biorender.com/biorender-templates>

## 9.2. Faktor XIII

Die Nomenklatur dieses Faktors orientiert sich an dem Artikel von Muszbek et al. (33)

Der tetramere Faktor XIII besteht aus homodimeren Proteinen, welche jeweils in vier aufeinanderfolgende Domänen gefaltet ist. Die Kerndomäne setzt sich aus einer katalytischen Triade zusammen, die in ähnlicher Art schon bei Cysteinproteasen beobachtet wurde. (34)

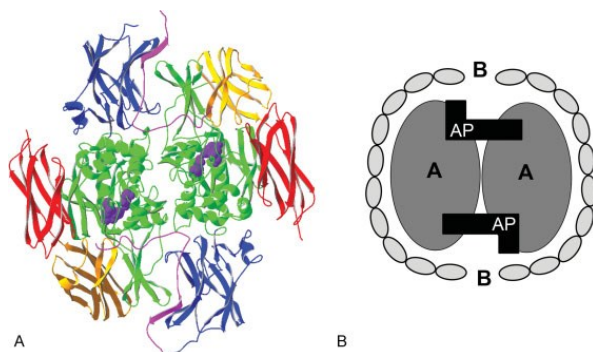


Abbildung 4. (A) FXIII-A2-Dimer basierend auf seiner Kristallstruktur, (B) Cartoon des Plasma-FXIII-A2B2-Tetramer (35)

Die A Untereinheit ist eine Protransglutaminase. Sie wird überwiegend von Monozyten/Makrophagen, Megakaryozyten/Thrombozyten, Chondrozyten und Osteoblasten/Osteozyten synthetisiert. Es wurden auch kleine Mengen des Enzyms in Hepatozyten gefunden. FXIII-A<sub>2</sub> kann aktiviert werden und ist dann katalytisch wirksam. Die A- Untereinheit setzt sich aus 5 Domänen zusammen. FXIII-A<sub>2</sub> wird durch die Aminosäuren, Salzbrücken und Wasserstoffbrücken zusammengehalten. Mutationen im Bereich dieser Aminosäuren führen zu einer verminderten FXIII-A-Aktivität. Entsprechende Lokalisationen konnten bei Patient\*innen mit angeborener verminderter Faktor XIII Aktivität. bereits identifiziert werden (Arg260Leu, Arg260Cys, Tyr283Cys, und Gly562Arg).(35–42)

Die B-Untereinheit ist für die A-Untereinheit in regulierender Weise tätig und fungiert als Trägerprotein. Die Synthetisierung und Sekretion findet durch Hepatozyten statt. Sie besteht aus 10 kurzen Konsensus-Wiederholungsdomänen, den sogenannten Sushi Domänen. Über die Domänen 4 und 9 interagieren vermutlich die B-Untereinheiten, um das FXIII-B<sub>2</sub>-Dimer zu bilden. Eine vollständige Kristallstruktur konnte jedoch noch nicht generiert werden (vgl. Abbildung 4B) Eine Hälfte der B- Untereinheit liegt als freies FXIII-B<sub>2</sub>-Dimer vor, während die andere Hälfte als Komplex mit FXIII-A vorliegt. (34,35,43,44)

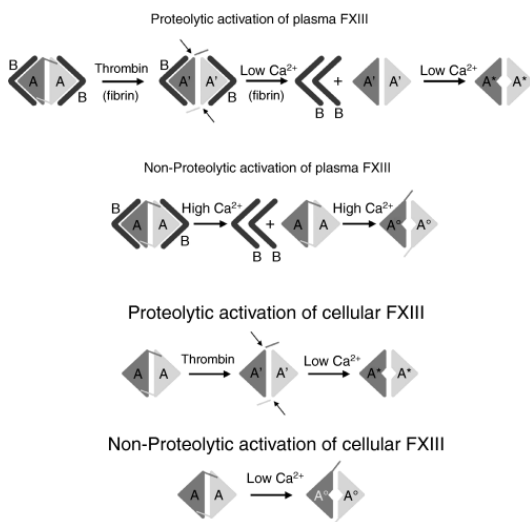


Abbildung 5. Schematische Darstellung der Aktivierung von Plasma- und zellulärem Faktor XIII (33)

Thrombin und Ca<sup>2+</sup> wandeln pFXIII in ein aktives Enzym um, wobei Thrombin ein Aktivierungspeptid jeder FXIII-A-Untereinheit im Tetramer abspaltet und durch Ca<sup>2+</sup> sowie die folglich dissoziierte B-Untereinheit aktiviert wird. Bei sehr hohen Ca<sup>2+</sup>

Konzentrationen  $> 50$  mmol/l kann eine Aktivierung auch ohne Proteolyse stattfinden in dem FXIII-B dissoziiert und FXIII-A ohne Beteiligung der Protease aktiv wird. Auf zellulärer Ebene kann cFXIII durch Thrombin und  $\text{Ca}^{2+}$  aktiviert werden, jedoch ohne Aktivierung der B-Untereinheit. Ist die FXIII-B abwesend, so reichen auch niedrigere  $\text{Ca}^{2+}$  Konzentrationen aus, um FXIII-A zu aktivieren. (45–48)

Das Aktivierungspeptid kommt beim Menschen nur auf Transglutaminase 1 und FXIII-A vor. AP-FXIII stabilisiert das FXIII-A<sub>2</sub> Dimer, reguliert die FXIII Aktivität durch Verschließen des Hohlraums im aktiven Zentrum und AP-FXIII wird ins freie Plasma freigesetzt. Durch die Thrombin induzierte Spaltung kann dort eine weitere FXIII Aktivierung bewirkt werden. (34,41,49–52)

Der pFXIII wird durch die proteolytische Spaltung von AP FXIII aktiviert, welche durch Thrombin,  $\text{Ca}^{2+}$  und Dissoziation der FXIII-B Untereinheiten bewerkstelligt wird. Durch diese Ereignisse durchlaufen die FXIII-A Untereinheiten Konformationsänderungen.  $\text{Ca}^{2+}$  bindet an den hoch affinen  $\text{Ca}^{2+}$  Rezeptor in der FXIII-A Untereinheit und ist entscheidend für die Umwandlung in die aktive Konformation und das Freilegen des Hohlraums im aktiven Zentrum. Der dadurch entstandene Spalt auf der Oberfläche von FXIII-A<sub>2</sub> ist eine Erkennungsstelle für die Fibrinogen  $\alpha$ -Kette, welche wichtig für die Substraterkennung und die anschließende Fibrinvernetzung ist. Dieser Mechanismus spielt daher eine wesentliche Rolle bei der Gerinnsel Stabilisierung. Die AP-FXIII Freisetzung ist die Voraussetzung dafür, dass dieser Mechanismus effizient funktionieren kann. Die Quervernetzung von Kollagen, Fibronectin und anderen extrazellulären Matrixproteinen ist einerseits wichtig für die Gewebereparatur, andererseits wird auf diese Weise die Grundlage für Proliferation und Migration von Osteoblasten und Leukozyten geschaffen. (35,41,53,54)

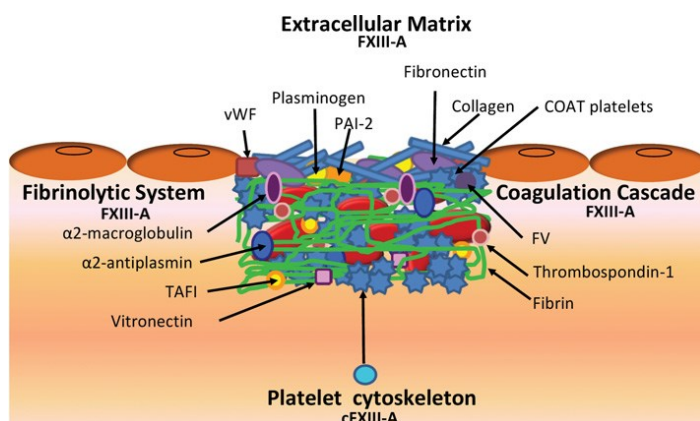


Abbildung 6. Rolle der Quervernetzung bei der Thrombuskonsolidierung und der Befestigung der extrazellulären Matrix (55)

Nachdem der FXIII durch Fibrin und Thrombozyten aktiviert wurde, erfahren die Thrombozyten eine Konformationsänderung durch die Vernetzung der Zytoskelettproteine. Diese wird durch cFXIII-A vermittelt. Es bilden sich COAT-Thrombozyten, die die Pro-Thrombinase Aktivität unterstützen. Das strukturelle Gerüst eines Thrombus wird gebildet, indem pFXIII-A das Fibrin quervernetzt. Das Gerinnsel soll weiters vor der Plasmin vermittelten Lyse geschützt werden. Das geschieht durch die Quervernetzung der Fibrinolyse-Inhibitoren. Auch Matrixproteine, Fibronectin, Kollagen und vWF unterstützen die Interaktion zwischen Zellen und Matrix. PAI-2 und Plasminogen werden querverbunden mit Komponenten der Matrix, was auf eine Rolle bei der Regulierung der Bildung von Plasmin und Aktivierung von Matrixmetalloproteinasen schließen lässt. Nikolajsen et al. haben in ihrer Studie mittels eines proteomischen Ansatzes und Transglutaminase spezifischer Markierungen die Plasmaproteinsubstrate des FXIIIa, sowie dessen reaktive Reste untersucht. Es konnten 147 FXIIIa Substrate gefunden werden, 132 sind bislang nicht beschrieben. Für 48 der FXIIIa Substrate konnte ein Einbau in die unlösliche Struktur der Fibringerinnsel gefunden werden und deren Beteiligung an der Komplementaktivierung, Gerinnung, Entzündungsreaktion, Immunreaktion und Organisation der extrazellulären Matrix nachgewiesen werden. (55,56)

### 9.2.1. Klassifikation der verminderten Faktor XIII Aktivität

Die normale Bandbreite für den pFaktor XIII liegt bei 70-130%, weswegen Werte unter 70% als verminderte Aktivität angesehen werden. Eine verminderte Faktor XIII Aktivität wird unterschieden in angeboren oder erworben. Die angeborene verminderte Aktivität des FXIII wurde erstmals 1960 in der Schweiz beschrieben. Die erworbene verminderte Aktivität kann

weitere unterteilt werden in Autoantikörper assoziiert, Inhibitor assoziiert, verminderte Aktivität durch erhöhten Verbrauch oder verminderte Synthese. Es gibt jedoch auch gemessene Mangelzustände, die auf Artefakte durch inkorrekte Blutabnahmen zurückzuführen sind. (57,58)

Tabelle 1 Klassifizierung der verminderten Faktor XIII Aktivität adaptiert von (58). DIC, disseminierte intravasale Gerinnung;  $\alpha$ 2PI,  $\alpha$ 2-Plasmin Inhibitor

<b><u>Klassifizierung der verminderten Faktor XIII Aktivität</u></b>
<b>A. Angeborene, verminderte Faktor XIII Aktivität</b>
1. Angeborener FXIII - A Mangel
2. Angeborener FXIII - B Mangel
3. Angeborener kombinierter FXIII - A und - B Mangel
<b>B. Erworbene, verminderte FXIII Aktivität</b>
1. Hämorrhagischer (symptomatischer) erworbener FXIII Mangel (einschließlich erworbener Hämophilie)
- Anti FXIII Autoantikörper (type I, neutralisierender Typ; type II, bindender Typ)
- FXIII Inhibitoren (Paraprotein etc.)
- schwerer sekundärerer FXIII Mangel (DIC, Chirurgie, Trauma, Lebererkrankungen, Leukämie)
- idiopathisch, kryptogen
2. Nicht hämorrhagischer (symptomatischer oder nicht symptomatischer) FXIII Mangel
- leichter sekundärer FXIII Mangel (DIC, Chirurgie, Trauma, Lebererkrankungen, Leukämie)
<b>C. erworbene Hämophilie XIII (erworbene Funktionsstörung von FXIII verwandten Molekülen)</b>
1. Autoantikörper gegen FXIII Substrate (Fibrinogen, $\alpha$ 2-PI, etc. )
2. Inhibitoren gegen FXIII Substrate (Fibrinogen, $\alpha$ 2-PI, etc. )
<b>D. Artefakte</b>
1. Probenfehler (Serum, falsche Kennzeichnung von Normalplasma)
2. Verbrauch von FXIII in Probe (Gerinnung durch unsachgemäße Blutentnahme)
3. Inaktivierung von FXIII in den Proben (Langzeitlagerung unter ungeeigneten Bedingungen)
4. Mangel an Reagenzien (Kalzium, Thrombin, usw.)

### 9.2.2. Angeborene, verminderte Faktor XIII Aktivität

Ein angeborene, verminderte Faktor XIII Aktivität ist eine seltene, autosomal rezessive Koagulopathie, von der in etwa 1 von 2.000.000 Menschen betroffen ist. Die Symptome umfassen unter anderem subkutane Blutungen, verspätete Nabelschnurblutungen, Muskelhämatome, postoperative Blutungen, Hämarthrosen und intrakranielle Blutungen. Je nach Lokus der Mutation kann die angeborene, verminderte Aktivität in FXIII- A oder

FXIII-B unterteilt werden. Die Arten der Mutation sind mannigfaltig und umfassen sowohl Missense- und Nonsense-Mutationen als auch kleine Deletionen, Insertionen mit und ohne Frame- Shift und Splicing Abnormalitäten. Die Patient\*innen mit einer Mutation in der B Untereinheit wiesen einen mildereren Phänotyp auf als Patient\*innen der Gruppe mit FXIII-A Mutation. In der Literatur sind derzeit mehr Fälle der FXIII-A Mutation beschrieben, jedoch gibt es auch eine entgegengesetzte Studie aus Deutschland, die darauf hinweist, dass auch die FXIII-B Mutationsvarianten häufiger als erwartet unter der deutschen Population vertreten ist (58–60)

### 9.2.3. Erworbene, verminderte Faktor XIII Aktivität

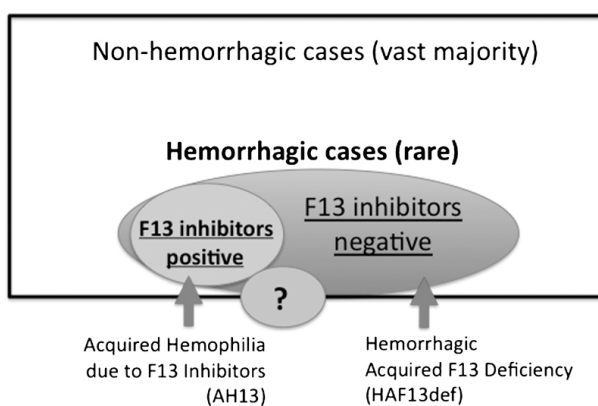


Abbildung 7. Das Konzept der erworbenen Hämophilie XIII (13) (AH13) und der hämorrhagischen erworbenen verminderten FXIII(13)-Aktivität (HAF13def) (58)

Erworbene Faktor XIII Mangelzustände werden von einer japanischen Studie auf Grund ihrer Ursache weiter unterteilt in Mängel, die durch Inhibitoren verursacht werden und solche, die durch Blutungen verursacht werden und bei denen kein Inhibitor nachgewiesen werden konnte (vgl. Abbildung 7). (58)

### 9.2.4. Minimale FXIII Aktivität

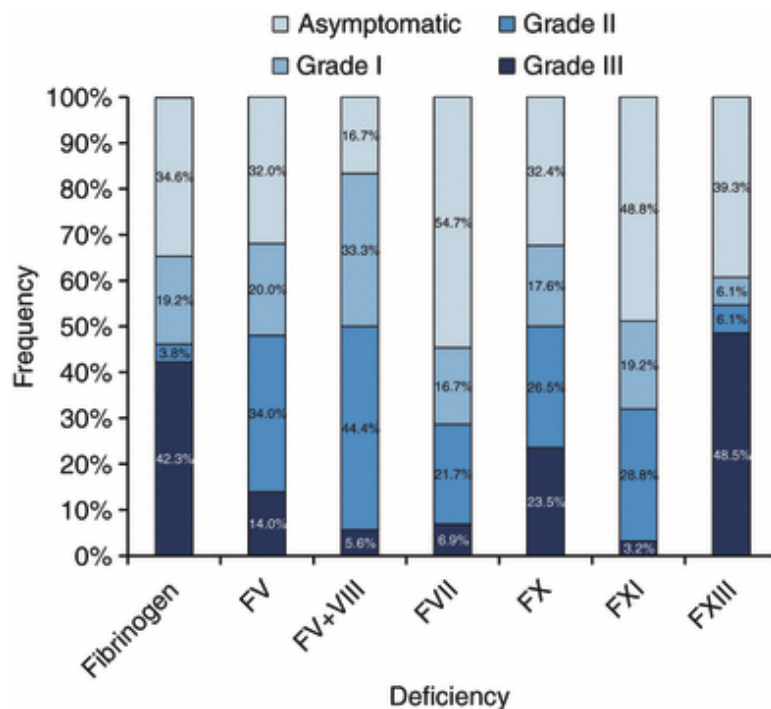
In einer 2012 durchgeführten Studie des European Network of Rare Bleeding Disorders konnte ein starker Zusammenhang zwischen der minimalen Faktoren-Aktivität und dem Schweregrad der Blutung festgestellt werden. Für den FXIII betrug die minimal, mediane Aktivität 31U/dl (10,83-50,31U/dL), um symptomfrei zu bleiben. Ein starker Zusammenhang konnte für ein Fallen der Aktivität unter 15 U/dL und einer Grad III Blutung, bestehend aus spontaner Blutung, intramuskulären Hämatomen, Hämarthrosen, Blutungen im zentralen Nervensystem, GI-, und Nabelschnurblutungen, festgestellt werden. Die Kategorien für Blutungen wurden in 3 Schweregrade unterteilt; GI-Blutungen wurden in

dieser Studie immer einer Grad III Blutung, der schwersten Blutungskategorie, zugeordnet. Beinahe die Hälfte der Patient\*innen mit reduzierter FXIII Aktivität erlitt eine Grad III Blutung. Die minimale Faktorenaktivität für eine Grad I Blutung wurde mit 16,85 U/dl (0-37,13U/dL) und für eine Grad II Blutung mit 2,63U/dL (0-23,71 U/dL) errechnet. Es wird jedoch auch eine große Variabilität innerhalb der Koagulopathien beschrieben, weshalb nach derzeitigem Stand kein Festlegen eines absoluten Minimallevels möglich oder sinnvoll ist. (61)

Tabelle 2. Kategorien für klinische Blutungsschweregrade und deren Verteilungen innerhalb der Faktoren (61)

Clinical bleeding severity	Definition
Asymptomatic	No documented bleeding episodes
Grade I bleeding	Bleeding that occurred after trauma or drug ingestion (antiplatelet or anticoagulant therapy)
Grade II bleeding	<i>Spontaneous minor bleeding:</i> bruising, ecchymosis, minor wounds, oral cavity bleeding, epistaxis and menorrhagia
Grade III bleeding	<i>Spontaneous major bleeding:</i> hematomas*, hemarthrosis, CNS, GI and umbilical cord bleeding

CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal. \*Intramuscular requiring hospitalization.



*Abbildung 8. Kategorien für klinische Blutungsschweregrade und deren Verteilungen innerhalb der reduzierten Aktivität der Gerinnungsfaktoren. Patient\*innen mit reduzierter Faktor XIII Aktivität (letzter Balken rechts) erlitten schwerere Blutungen (Grad III, 49%) im Vergleich zu Patient\*innen mit reduzierter Aktivität anderer Gerinnungsfaktoren. (61)*

Mehrere Studien konnten positive Auswirkungen einer FXIII Prophylaxe für Blutungskomplikationen bei angeborenen Mangelzuständen vorweisen, die zu signifikanten Reduktionen von Blutungen führten. Neben retrospektiven Analysen wurden auch klinische Multicenter Studien durchgeführt. Das European Network of Rare Bleeding Disorders weist in Arbeiten auf die verminderte Faktor XIII Aktivität als häufigsten unterdiagnostiziertesten Faktorenmangel hin. (61–65)

### **9.2.5. Artefakte**

Die Abnahme von Blutproben zur Gerinnungsdiagnostik sollte stets unter allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen erfolgen, um den menschlichen Einfluss auf das Ergebnis zu minimieren. Zusätzlich zu den allgemeinen präanalytischen Fehlerquellen, wie beispielsweise zu lange Venenstauung, inadäquate Benutzung von Nadeln oder Abnahme der Röhrchen in falscher Reihenfolge, zählen vor allem Probenfehler, unsachgemäße Blutentnahme mit Verbrauch des Faktors in vitro, zu lange Lagerung und ungeeignete Lagerbedingungen, Mangel an Reagenzien, wie beispielsweise Calcium oder Thrombin, zu den möglichen Fehlerquellen in der Faktor XIII Diagnostik. (58,66)

### **9.2.6. Gerinnungstests**

Beim ersten klinisch beschriebenen Fall einer verminderten Faktor XIII Aktivität 1960 in der Schweiz griffen die behandelnden Ärzte auf die Thrombelastographie im Zuge der Diagnostik zurück. Dieser Test ist auch heute noch in Verwendung, um die Blutungsneigung und die Therapie zu evaluieren. Eine geringere Amplitude und rasche Abnahme der Kurve können auf eine verminderte Faktor XIII Aktivität hinweisen. (67,68)

## TEG pattern Normal vs. Factor XIII deficient patient

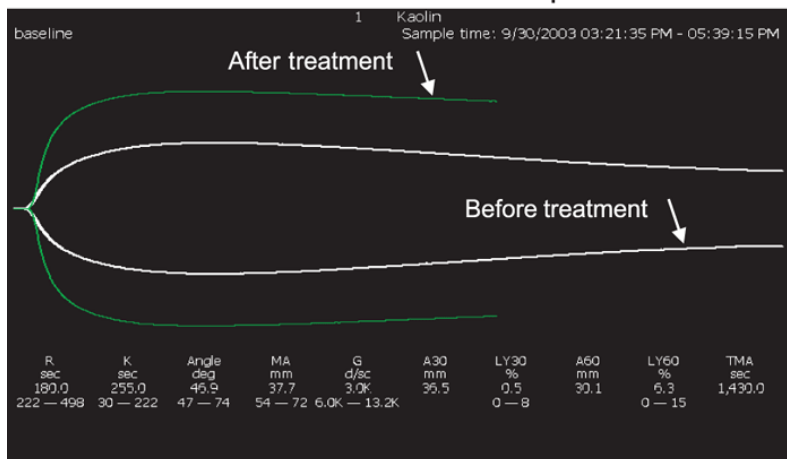


Abbildung 9. Thrombelastographie eines Patient\*innen mit schwerer, verminderter FXIII Aktivität. Weiß stellt die verringerte Gerinnselgröße und Gerinnselstärke, sowie die verstärkte Lyse vor der Gabe von Fibrogammin (FXIII Konzentrat) dar, die grüne Kurve nach der Infusion von FXIII. (67)

Im Hinblick auf die Herausforderungen im Zuge von Leberzirrhosen und die Auswirkungen auf das Gerinnungssystem kommt den globalen Gerinnungstests wieder mehr Bedeutung zu. Wie bereits erwähnt, sind die gängigen Gerinnungstests aPTT und INR nicht ausreichend, um eine verminderte Faktor XIII Aktivität zu detektieren und stellen darüber hinaus den Gerinnungszustand bei Lebererkrankungen nicht ausreichend präzise dar. Die Auswirkungen einer FXIII Zugabe in vitro führte in der Rotationsthrombelastographie (ROTEM) Analysen zu einer verbesserten maximalen Gerinnselstärke, schnellerer Bildung eines Gerinnsels und zu einer erhöhten Stabilität. Bedreli et al. konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Faktor XIII Aktivität und den thrombelastographischen Messungen bei end-stage Lebererkrankungen feststellen. Ein verringertes FXIII steht in Zusammenhang mit Auffälligkeiten in der ROTEM Messung, wie der Clotting time in EXTREM, Maximum Clot firmness in EXTREM und FIB-TEM, sowie weiters auch mit einer Häufung von Blutungskomplikationen. Der Zusammenhang zwischen der FXIII Aktivität und dem FIB-TEM konnte auch von Raspé et al. in einer Observationsstudie bei Patient\*innen mit stattgehabter kardiopulmonaler Bypass Operation festgestellt werden. (69–73)

Gerinnsel Löslichkeitstests sind weit verbreitete Screeningtests, obwohl bekannt ist, dass es durch Fehlen eines standardisierten Vorgehens zu einer stark limitierten Vergleichbarkeit

von Ergebnissen kommt und keine Aussage über die Quantität der Aktivität des FXIII getroffen werden kann. Der große Vorteil liegt in der Verfügbarkeit und dem Preis. Aus diesem Grund nimmt er, trotz des hohen Risikos eine Diagnose zu übersehen, einen Stellenwert in der Versorgung von Patient\*innen ein. Besonders in Ländern mit limitierter laboratorischer Versorgung kann unter Berücksichtigung der klinischen Präsentation der Patient\*innen ein solcher Test sinnvoll sein, obwohl hierfür im Allgemeinen keine Empfehlung mehr ausgesprochen wird. (74–76)

Quantitative Assays können in Antigen-basierte und Funktions-basierte Assays unterteilt werden.

*Tabelle 3 Übersicht über Quantitative FXIII Assays, adaptiert aus (76)*

<b>Assay Typ</b>	<b>Prinzip</b>
FXIII Antigen assay	FXIII-Antigentest Sandwich-Typ-ELISAs zum Nachweis von FXIII A2B2, FXIII-A oder FXIII-B je nach Antikörperspezifität Latex-Agglutinations-Immunoassay für FXIII-A-Antigen
Funktionaler FXIII Assay (Aktivitätsassay)	Ammoniak, der während der Transglutaminase-Reaktion freigesetzt wird, reagiert mit NADPH, das photometrisch erfasst wird Einbau kleiner Moleküle (z. B. Biotin-markiertes Pentylamin) oder Peptide in Proteinsubstrate (z. B. Fibrinogen), Nachweis des eingebauten Substrats mit einem markierten Marker (z. B. Streptavidin) oder Antikörper Fluorogener Assay auf der Grundlage der Isopeptidase-Aktivität: Transglutaminasen können auch Isopeptidbindungen spalten. Durch diese Spaltung wird ein Quencher-Molekül freigesetzt, was zu einem Anstieg der Fluoreszenz eines an ein Substrat gebundenen Fluorophors führt.

Monoklonale oder polyklonale Antikörper gegen die einzelnen Untereinheiten oder das A2B2 Tetramer werden im Zug der antikörperbasierten Tests verwendet. Die hierbei am meisten verbreitete Methode ist ein ELISA Test. Ergebnisse werden im Verhältnis zu Normalplasma oder standardisierten Vergleichsproben in Prozenteinheiten dargestellt. Bei dieser Art des Tests wird nur die Menge, nicht jedoch die Aktivität gemessen. In der Regel besteht zwischen Aktivität und Menge ein Zusammenhang, Ausnahmen bilden jedoch hereditäre Formen, wo eine Bestimmung von Aktivität und Menge erforderlich ist. (76)

Essays, welche die Aktivitätslevel bestimmen, basieren auf dem Nachweis von Ammoniak, das während der Transglutaminase Reaktion freigesetzt wird, auf dem Nachweis von

Substratmolekülen und Peptiden, die quervernetzt werden oder auf der Isopeptidaseaktivität der Transglutaminasen. Für niedrige Aktivitätsbereiche ist es sinnvoll die Probe mit einer Plasma Leerprobe zu vergleichen, um eine Überschätzung zu vermeiden, die durch chemische, FXIII unabhängige Reaktionen im Plasma hervorgerufen werden kann. (76–78)

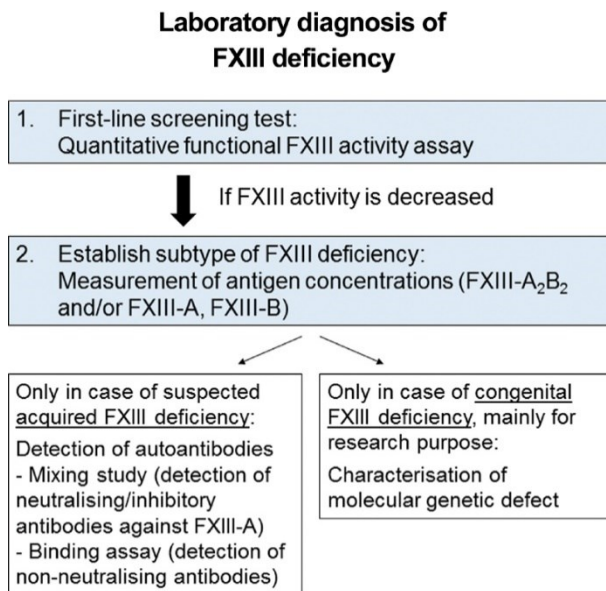


Abbildung 10. Diagnose einer verminderten Faktor XIII Aktivität (76)

Da ein quantitativer Funktionsessay alle Formen einer verminderten Faktor XIII Aktivität nachweist empfiehlt das Subkomitee des ISTH diesen als First Line Screening Test. In weiterer Folge werden Mängel durch eine Messung des A2B2 Tetramers im Plasma, der jeweiligen A und B Untereinheiten weiterunterteilt. In einem weiteren Schritt können neutralisierende und nicht neutralisierende Antikörper nachgewiesen werden, sowie die Quervernetzung des Fibrins mittels SDS PAGE überprüft werden. Eine molekulargenetische Analyse ist möglich, wird jedoch nur bei angeborener verminderter FXIII Aktivität empfohlen und derzeit überwiegend zu Forschungszwecken durchgeführt. (79) In Regionen, in denen Ehen zwischen blutsverwandten Partnern üblich sind, kommt es zu einer Häufung einiger Mutationen, sodass eine Typisierung dieser sinnvoll erscheint. Fallbeispiele sind vor allem aus dem Iran publiziert. (80)

### 9.3. Gastrointestinale Blutung

Zwischen den Leitlinien der einzelnen gastroenterologischen Gesellschaften zu gastrointestinalen Blutungen gibt es einige Unterschiede. Die Darstellung in dieser Diplomarbeit orientiert sich an der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für

Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), sowie dem entsprechenden Addendum.(81,82)

Eine Blutung im Gastrointestinaltrakt ist ein häufiges Ereignis unterschiedlichen Ausprägungsgrades und unterschiedlicher Lokalisation. In der Regel werden zwischen oberer, mittlerer und unterer Blutung unterschieden. Der Schweregrad unterteilt sich von einer rein laborchemischen Anämie bis hin zum hämodynamisch wirksamen Schock.

### **9.3.1. Präendoskopisches Management und Risikostratifizierung**

Im Rahmen der Vorstellung und ersten Anamnese sollte die Präsentation der Blutung abgeklärt werden. Diese umfasst Erbrechen, sowohl frisch als auch altblutig/Kaffeesatzartig, weiters Blutbeimengungen und -Auflagerungen des Stuhls, frisch, als auch altblutig/teerig. Begleitend zur Blutung kann es zu Agitationszuständen oder Vigilanzminderungen kommen. Auswirkungen auf den Kreislauf präsentieren sich als orthostatische Dysregulation bis hin zur Maximalausprägung, dem hämodynamischen Schock. Es sind auch Zeichen einer vorangegangenen Aspiration zu beachten. Bei der Anamnese ist auf gerinnungswirksame Medikamente ein besonderer Fokus zu legen. Diese umfassen Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamin K Antagonisten, NOAK/DOAK, Heparin und Nicht steroidale Antirheumatika. Die Leberzirrhose zählt zu den bedeutendsten Vertretern der gerinnungswirksamen Vorerkrankungen und damit als Risikofaktor für gastrointestinale Blutungen, ebenso wie Thrombosen im Splanchnikusgebiet, sowie hämatologische und gastrointestinale Neoplasien. Bereits vorbekannte Ulzera im Gastrointestinaltrakt, vorbekannte Blutungsepisoden variköser und nicht variköser Natur und kürzlich entfernte Polypen, sowie anderweitige Eingriffe im Gastrointestinaltrakt tragen zu einem erhöhten Risiko bei. (81)

Um eine obere von einer unteren gastrointestinalen Blutung zu unterscheiden, konnten in einer Metaanalyse neben den Standardinstrumenten der Anamnese, körperlichen Untersuchung und Laborwerten auch folgende Faktoren für eine obere gastrointestinale Blutung identifiziert werden: Vom Patient\*innen berichtetes Auftreten von Meläna, Meläna im Rahmen der körperlichen Untersuchung, Blut oder Kaffeesatz im Rahmen der nasogastralen Lavage und eine Harnstoff-Kreatinin Ratio über 30. Das Auftreten einer oberen gastrointestinalen Blutung war weniger wahrscheinlich, wenn sich im Stuhl frische Blutkoagelbefanden. (83)

Die Bestimmung des Hämoglobinwerts sollte bei Blutungsverdacht unbedingt erfolgen, eine Bestimmung des Laktatwerts kann bei der Einschätzung des individuellen Risikos unterstützend wirken. Zurückzuführen ist das auf eine Studie, bei der ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität auf der Intensivstation und einem erhöhten Laktat Spiegel innerhalb des ersten Tages gefunden wurde. Der Laktatwert wurde verglichen mit den etablierten Scores nach Rockall, einem Score zur Evaluierung des Mortalitätsrisikos von Patient\*innen mit gastrointestinalen Blutungen, oder dem Glasgow-Blatchford, einem Score zur Evaluation des Risikos von Patient\*innen mit oberen gastrointestinalen Blutungen. (84)

Die Varizenblutung ist eine Blutung mit hoher Mortalität und bedarf daher besonderer Aufmerksamkeit. Da es sich hierbei um eine Komplikation der portalen Hypertension handelt, sind die Prävention, das Screening und die Überwachung der Erkrankung und ihrer Progression betreffend Blutungsereignissen von äußerster Wichtigkeit. (85) Mit der Unterscheidung von varikösen und nicht varikösen Blutungen hat sich die retrospektive Studie von Rockey et al. befasst. Zur Vorhersage von Varizen und Varizen als Ursprung der Blutung wurden eine Thrombozytopenie, die AST-Thrombozyten-Ratio, AST-ALT Ratio und der Lok-Index mit nicht invasiven Labortests herangezogen. Die Patient\*innen wurden weiters unterteilt in Patient\*innen mit oberer gastrointestinaler Blutung mit und ohne Leberzirrhose. Die oben genannten Faktoren waren in der Lage, in einer Area under the Curve Analyse (0,80, 0,82, 0,64 bzw. 0,80) Varizen vorherzusagen, sowie diese als Blutungsquelle zu identifizieren (AUC= 0,76, 0,77, 0,57 bzw. 0,73). Für Patient\*innen mit Leberzirrhose war das nicht der Fall. (86) Als weiterer Faktor für die Vorhersage von Varizen konnte die Ratio aus Thrombozyten und Milzdurchmesser identifiziert werden, für die Varizenblutung waren ergänzend zu oben genannten Indikatoren auch der FIB-4 Index und die Thrombozyten-Milz Ratio als Prädiktoren gefunden worden(87)

Das individuelle Risiko des Patient\*innen für eine gastrointestinale Blutung, bezogen auf die Notwendigkeit einer Bluttransfusion, Intervention, Re-Blutung oder tödlichen Ausgang, kann mit Hilfe des Glasgow- Blatchford Scores ermittelt werden. Dieser bezieht sich auf obere, nicht variköse Blutungen. Herangezogen werden die Laborparameter Harnstoff und Hämoglobin, der systolischer Blutdruck, der Puls, die Frage nach Meläna und nach einer Synkope, vorbekannte Lebererkrankungen und Herzinsuffizienz. Ähnlich genau gelang die Vorhersage mit dem modifizierten Score, der lediglich die Vitalparameter Herzfrequenz und systolischer Blutdruck sowie die Laborparameter Hämoglobin und Harnstoff miteinschließt.

Anhand dieses Scores lassen sich NiedrigrisikoPatient\*innen identifizieren, welche mit einer Sensitivität von über 99% keine endoskopische Intervention benötigen und in weiterer Folge ambulant geführt werden können. (89)

Für untere gastrointestinale Blutungen ist kein vergleichbarer Score etabliert. Eine japanische Studie konnte ein Risiko-Punktesystem für untere gastrointestinale Blutungen entwickeln, welches Nicht steroidale Antirheumatika, die Abwesenheit von Durchfall und abdominaler Abwehrspannung, einen Blutdruck unter 100mmHg, Thrombozytenaggregationshemmer, Albuminspiegel von unter 3,0 g/dl, Komorbiditäten und Synkopen berücksichtigt. Dieser Score konnte mit dem Schweregrad der Blutung in Zusammenhang gebracht werden und korrelierte mit dem Risiko für Bluttransfusionen, der Hospitalisierungsdauer und benötigten Interventionen.(90) Bei einem direkten Vergleich dreier Scores für untere gastrointestinale Blutungen durch Camus et al. konnte lediglich der ASA-Score mit einer Genauigkeit von etwa 83% (Cut-off 75%) die Mortalität innerhalb 30 Tagen vorhersagen. Der Score wird jährlich durch die American Society of Anesthesiologists aktualisiert und beschreibt den physischen Zustand eines Patient\*innen zur präoperativen Evaluierung. (91–93)

Die Empfehlungen der DGVS umfassen daher eine stationäre Evaluierung bei Verdacht auf Varizenblutung, eine ambulante Versorgung bei Verdacht auf untere gastrointestinale Blutung unter stabilen Bedingungen (okkultes Blut oder gelegentliche Auflagerungen), sowie eine stationäre Aufnahme bei vitaler Gefährdung. (81)

Zum idealen Zeitpunkt der Endoskopie nach Erstkontakt finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Auch die Definition des Erstkontaktes kann allgemein auf ein Krankenhaus, oder aber auf ärztliches Personal der Gastroenterologie bezogen werden. Aus diesem Grund empfiehlt die DGVS bei oberen nicht varikösen Blutungen eine Endoskopie innerhalb von 24h. Bei hämorrhagischem Schock sollte der Stabilisierung ehestmöglich eine endoskopische Evaluierung folgen. Als weiterer unterstützender Score kann der AIMS65 herangezogen werden, der in einer Studie von Robertson et al. dem Rockall Score und Glasgow Blatchford Score in der Risikostratifizierungen oberer GI- Blutungen überlegen war. (82,94) Verglichen mit einem elektiven Eingriff innerhalb von 24-72h, brachte eine Koloskopie bei unteren GI- Blutungen zu einem früheren Zeitpunkt keinen Vorteil. Für das Outcome wurden in der von Avari et al. durchgeführten Metaanalyse die Hospitalisierungsdauer, Blutkonservenverbrauch, Anzahl der Interventionen und Mortalität

herangezogen. (82,95) Anders stellt sich die Situation bei varikösen Blutungen dar. Bezugnehmend auf die Leitlinien aus Großbritannien sollten nicht stabile Patient\*innen direkt nach hämodynamischer Stabilisierung, alle anderen Patient\*innen innerhalb von 24h endoskopiert werden. (81,96) Da schwere Verläufe bei unteren GI-Blutungen seltener vorkommen und die Mortalitätsrate geringer ist, sind die Empfehlungen in diesem Bereich zurückhaltender. Hämodynamisch wirksame Blutungen werden analog zu den varikösen und nicht varikösen Blutungen auf einer Intensiv- oder Überwachungsstation geführt. Bei Beimengung oder Auflagerung von frischem Blut sollte initial innerhalb von 12h eine Gastroskopie erfolgen und nach Ausschluss einer oberen GI-Blutung bei nicht medikamentös stabilisierbarem Zustand eine Koloskopie bei verkürzter Vorbereitungszeit. Ist der Patient hämodynamisch stabil, so wird die Koloskopie erst nach erfolgter Darmreinigung durchgeführt. (81,97)

Die Maßnahmen zur Stabilisierung, sowie zum Management des Volumenhaushalts orientieren sich auf Grund mangelnder expliziter Studien im Bereich der Gastroenterologie an der jeweils aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zur intravasalen Volumentherapie bei Erwachsenen. Ergänzend zur Therapie mit Kristalloiden, können Humanalbumin und ein Einsatz von Katecholaminen sinnvoll sein. Eine regelmäßige Reevaluierung mittels hämodynamischen Parametern, wie Blutdruck, Schlagvolumen und Herzfrequenz, klinischen Zeichen, wie dem Hautturgor, und bildgebender Verfahren soll angestrebt werden. (81,98)

Viallanueva et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen einer restriktiven und liberalen Strategie bei der Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei GI-Blutungen. Die restriktive Strategie transfundierte bei einem Fallen des Hämoglobinwerts unter 7g/dl, während bei der liberalen Strategie bereits bei einem Sinken des Hämoglobinwerts unter 9g/dl Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden. Das Outcome bezogen auf das Überleben innerhalb von 6 Wochen, Re-Blutungen, und unerwünschte Ereignisse war in der restriktiven Gruppe im Vergleich zur liberalen Gruppe signifikant besser. Diesem Ergebnis schließt sich auch die DGVS an und empfiehlt allogene Erythrozytenkonzentrate zur Stabilisation des Hämoglobins in einen Zielbereich zwischen 7-9g/dl. Eine Transfusion bei einem Hämoglobinwert über 10g/dl wird nicht empfohlen. Liegt jedoch eine massive Blutung oder ein hämorrhagischer Schock vor, so kann die Transfusion unabhängig des derzeit gemessenen Hämoglobinwertes vorgenommen werden. (81,99)

Der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren als Bolus wird bei nicht variköser oberer GI-Blutung empfohlen. Dies wird durch die Metaanalyse von Sreedharan et al. begründet, in der die Gabe von Protoneninhibitoren zwar hinsichtlich Sterblichkeit, Re-Blutung oder chirurgischen Eingriffen keinen Vorteil erbrachte, jedoch wurden in der Indexendoskopie weniger Blutungsstigmata gefunden, sowie weniger Interventionen benötigt. (100) Weiters konnten durch eine Protonenpumpeninhibitoren Therapie die notwendigen endoskopischen Interventionen, während der initialen Endoskopie reduziert werden. Eine Verzögerung der Endoskopie darf durch diese Therapie aber nicht entstehen. Die in der Metaanalyse inkludierten Studien führten die Therapie fort. Zwischen einer kontinuierlichen und intermittierenden Gabe konnten in einem systematischen Review nicht ausreichend Unterschiede gefunden werden, sodass nach derzeitigem Stand die Methoden als gleichwertig anzusehen sind. (81,101) Auch variköse Blutungen profitieren von einer Protonenpumpeninhibitoren-Therapie, wie eine Metaanalyse zur Wirksamkeit bei Patient\*innen mit Leberzirrhose von Lin et al. festgestellt hat. Die Präparate wurden dabei prophylaktisch oder im Notfallsetting verwendet. Die Nachblutung nach endoskopischer Therapie konnte reduziert werden, allerdings konnte ein Einfluss auf die Sterblichkeit über 1 Monat nicht sicher festgestellt werden. (102)

### **9.3.2. Präendoskopisch verabreichte Medikamente**

In einer Metaanalyse von Wells et al. wurden die derzeit gebräuchlichen vasoaktiven Medikamente Vasopressin, Somatostatin und ihre Analoga Terlipressin, Vapreotide und Octreotide auf ihre Auswirkungen im Rahmen variköser Blutungen untersucht. Die 30 eingeschlossenen Studien mit 3111 Patient\*innen kamen zu dem Schluss, dass der Einsatz mit einer niedrigeren 7 Tage Mortalität verbunden war, es zu einer Verbesserung der Hämostase gekommen war und die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt wurde. Die Nachweise wurden allerdings nur mit moderat bis niedriger Qualität beurteilt. Weiters konnte die Metaanalyse keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den einzelnen Medikamenten feststellen, allerdings auch hier unter Berücksichtigung einer sehr geringen Qualität der Aussage. (103). Die Wirksamkeit von Terlipressin wird auch in einer weiteren Metaanalyse bestätigt, bei der gegen Placebo verglichen wurde. Die Vergleiche mit endoskopischen Behandlungen, Somatostatin, Octreotide oder Vasopressin kamen auf Grund kleiner Patient\*innengruppen und mangelnder Aussagekraft zu keinem unterschiedlichen Ergebnis. (104) Die DGVS empfiehlt im Einklang mit diesen Studien eine Gabe eines

vasokonstriktiven Medikaments, Terlipressin, Somatostatin oder Octreotide, noch vor der Endoskopie, sowie die Weiterführung für 3-5 Tage. (81)

Ergänzend zu oben genannten vasoaktiven Medikamenten erscheint eine Gabe von Antibiotika bei Patient\*innen mit Zirrhose sinnvoll. Basierend auf der Metaanalyse Chavez-Tapia et al empfiehlt die DGVS eine Gabe von Antibiotika mit gram-negativem Wirkspektrum noch vor Therapiebeginn, sowie eine Fortführung über einen Zeitraum von 5-7 Tagen. Begründet wird das mit einer signifikant reduzierten Mortalität, reduzierter Mortalität durch bakterielle Infektionen, reduzierten bakteriellen Infektionen, reduzierter Anzahl an Re-Blutungen und einem kürzerem Krankenhausaufenthalt. Die individuellen Umstände des Patient\*innen, sowie Unterschiede bezüglich Resistenzverhalten von Erregern sind stets zu berücksichtigen. (81,105,106) Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für Endokarditis sollten keine Prophylaxe erhalten. Onkologische Patient\*innen oder Patient\*innen mit Neutropenie unter 500/ $\mu$ l sollten bei geplanten Interventionen antibiotisch abgeschirmt werden. (88)

Zur weiteren Vorbereitung im Rahmen schwerer oberer GI Blutungen vor der endoskopischen Therapie kann es sinnvoll sein, prokinetische Medikamente einzusetzen. Erythromycin wurde in mehreren Metaanalysen untersucht. Die DGVS beruft sich in ihrer Empfehlung vor allem auf die Studie von Theivanayagam et al., in denen die Gabe von Erythromycin zu einer verbesserten Sicht auf die Magenschleimhaut geführt hat. In weiterer Folge konnte auch die Rate an Zweiteingriffen, die benötigten Blutkonserven und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus reduziert werden. (81,107)

Vorbereitend auf die Endoskopie sollten bei schweren Blutungen mit Aspirationsrisiko ein Schutzintubation durchgeführt werden. Besteht durch die klinische Symptomkonstellation, wie etwa Enzephalopathie oder Hämatemesis, ein erhöhtes Risiko zu aspirieren, so kann auch hier eine prophylaktische Intubation erwogen werden. Auf Grund mangelnder randomisierter prospektiver oder retrospektiver Studien zu diesem Thema orientieren sich die Leitlinien an den Empfehlungen der DGVS zur Sedierung während der Intubation. (81,108)

Zu den Qualitätsanforderungen einer Endoskopie zählt auch eine umfassende Patient\*innenaufklärung, die 24h vor dem Eingriff durchgeführt werden sollte, ausgenommen hiervon sind Notfalluntersuchungen. Neben der geplanten endoskopischen Untersuchung muss diese auch mögliche Erweiterungen und Folgeeingriffe, sowie mögliche

Komplikationen enthalten. Eine Dokumentation der Durchführung in der Patient\*innenakte ist vorzunehmen. (81,88)

### **9.3.3. Gerinnungsstatus und Antikoagulanzen**

Vor einer Endoskopie empfiehlt die DGVS derzeit kein Routinescreening durchzuführen, sofern keine anamnestischen Faktoren und Vorerkrankungen vorliegen, die auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen. Eine positive Blutungsanamnese bei Eingriffen, angeborene Thrombozytopathien, internistische Vorerkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko, angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen oder eine erworbene Thrombozytenfunktionsstörung, sowie erworbene plasmatische Gerinnungsstörung halten zu einer erweiterten Diagnostik vor der Endoskopie an. Zu den Basisparameter der Gerinnung zählen Thrombozyten, Quick/INR und PTT. Weitere Faktoren und Einzelfaktoren sollten auf die Anamnese und Ergebnisse der Basisanalyse abgestimmt werden. (81,82) Bei Patient\*innen mit Lebererkrankungen kommt es durch die Schädigung der parenchymatösen und retikuloendothelialen Zellen zu einer komplexen Gerinnungsstörung, die auch den teilweise in der Leber synthetisierten Faktor XIII betrifft. Da sich ein neues Gleichgewicht zwischen den Faktoren einstellt, sinkt die Aussagekraft der konventionellen Gerinnungsbasisdiagnostik. Hier kann, wie bereits erwähnt, auf globale Gerinnungstests wie die Rotationsthrombelastometrie zurückgegriffen werden.(72)

Bei einer Endoskopie mit niedrigem Risiko (vgl. Abbildung 14) sollen thrombozytenaggregationshemmende Medikamente weitergeführt werden. Das gleiche Prozedere ist bei einer Antikoagulation mit Heparin und DOAK anzuwenden, auch Vitamin K Antagonisten können unter Berücksichtigung der INR weitergeführt werden. Bei einem Eingriff mit hohem Risiko aber niedrigem individuellem Thrombembolierisiko sollten Vitamin K Antagonisten und DOAK ohne Bridging pausiert werden, NMH und ADP Rezeptorantagonisten pausiert werden. ASS kann bei einigen Eingriffen, darunter einer Polypektomie, Varizenligatur, Ballondilatation, Stenteinlage oder Thermoablation, weitergeführt werden, aber sollte bei schwerwiegenderen Verfahren, wie der Drainage von Pankreaszysten oder endoskopischen Resektionsverfahren, 5 Tage pausiert werden. Bei einem hohen individuellen Thrombembolierisiko sollte in Erwägung gezogen werden den Eingriff zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Ist dies nicht möglich, so können ASS-Präparate weitergeführt werden, eine duale Plättchenhemmung sollte auf eine Monotherapie reduziert werden. Für alle anderen Präparate sollte in Zusammenarbeit mit der Kardiologie

ein Bridging erwogen werden und die Patient\*innen explizit über das höhere Blutungsrisiko im Rahmen der Intervention aufgeklärt werden.(81,88,109) Über das relative Risiko für gastrointestinale Blutungen unter den verschiedenen Antikoagulantien existiert in der Literatur derzeit noch keine einheitliche Datenlage. (110) Es gibt derzeit keine klare Empfehlung zu Grenzwerten der Gerinnungsbasisdiagnostik und endoskopischen Interventionen. Eine retrospektive Studie hat einen Zusammenhang von INR-Erhöhung und Identifizierung der Blutungsquelle gefunden. Eine Auswirkung auf klinische Parameter, wie Rezidivblutung, konnte nicht gefunden werden.(111) Ebenso konnte eine weitere retrospektive Studie keinen Zusammenhang zwischen einem supratherapeutischen INR Level und einer Rezidivblutung bei oberer GI-Blutung innerhalb von 30 Tagen nachweisen. Es konnten weiters keine signifikanten Unterschiede im Therapie Outcome zwischen Patient\*innen mit therapeutischer und supratherapeutischer INR gemessen werden.(112) Die DGVS empfiehlt im Einklang mit genannter Datenlage eine Durchführung endoskopischer Eingriffe im akuten Setting unabhängig der Laborparameter, ein Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmer im Rahmen einer Primärprophylaxe periinterventionell, sowie ein kardiologisch-neurologisches Konsil zur interdisziplinären Entscheidungsfindung. (81)

#### **9.3.4. Diagnostik**

Zur Diagnose einer gastrointestinalen Blutung stehen die endoskopischen Interventionen Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), Koloskopie, Ballonenteroskopie und Kapselendoskopie zur Verfügung. Ergänzend werden nicht endoskopische Interventionen zur Lokalisation der Blutungsquelle verwendet. Diese umfassen CT Angiographie, Angiographie und Szintigraphie. Als erste Wahl wird die ÖGD im Rahmen oberer GI-Blutungen eingesetzt, aber auch bei Symptomen einer unteren GI-Blutung, um eine schwere obere GI-Blutung auszuschließen. (81)

#### **9.3.5. Therapie nicht variköser Blutung**

Zur standardisierten Beschreibung der Blutung aus gastroduodenalen Ulzera wird die Forrest Klassifikation verwendet. (116) Mangels Alternativen für andere Blutungsloci kann diese auch für andere Lokalisationen im GI-Trakt herangezogen werden. Ergänzend sollte die Größe der Ulzera und ihre Lokalisation dokumentiert werden, da für manche Bereiche erhöhte Blutungsrisiken bestehen. (81)

Tabelle 3 Forrest Klassifikation (116)

---

Typ I	aktive Blutung
Typ Ia	arteriell spritzende Blutung (Rezidivrisiko 85-100 %)
Typ Ib	Sickerblutung (25-55 %)
Typ II	inaktive Blutung
Typ IIa	sichtbarer Gefäßstumpf (20-50 %)
Typ IIb	Koagelauftragung auf einer Ulkusläsion (20-40 %)
Typ IIc	Hämatinauftragung auf einer Ulkusläsion (5-10 %)
Typ III	Läsion ohne Blutungszeichen

---

Die ÖGD ist von entscheidender Bedeutung für Diagnose, Risikostratifizierung und Behandlung von oberen GI- Blutungen. Die Behandlung mit hämostatischen Therapien nimmt daher eine wichtige Schlüsselposition in diesem Prozess ein. (117) Derzeit stehen zur endoskopischen Therapie verdünnte Suprareninlösungen oder Fibrinkleber zur Verfügung. Weiters wird mit thermischer Koagulation, wie beispielsweise bipolarer Elektrokoagulation oder Argonplasma Laser, und Hämoclips gearbeitet. Sind diese nicht erfolgreich, können Vollwandverschlussclips und Hämostasesprays zur Anwendung kommen. Die Verwendung von anderweitigen Maßnahmen zur Sklerosierung der Blutungslokalisationen wird bei nicht varikösen Blutungen derzeit nicht empfohlen. (88,117)

Bezugnehmend auf die große Metaanalyse von Laine et McQuaid konnten nachstehende Ergebnisse beim Vergleich der einzelnen Therapiemodalitäten gefunden werden. Die Ergebnisse beziehen sich überwiegend auf Studien ohne Second-look Endoskopie. Zwischen einer alleinigen Therapie mit Epinephrin und anderen Monotherapien zur initialen Blutstillung konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden, jedoch ergab die Metaanalyse von drei eingeschlossenen Studien ohne Second-look Endoskopie eine signifikante Reduktion von Nachblutungen und Operationen unter der Monotherapie mit Epinephrin, die in weiterer Folge zu einer signifikanten Reduktion weiterer Interventionen und Sterblichkeit führte. Beim Vergleich von Epinephrin zu Epinephrin kombiniert mit einer zweiten Blutstillungsmethode brachten die kombinierten Blutstillungsmethoden einen Vorteil bezüglich Rezidivblutungen, benötigter Operationen und dringlicher Interventionen. Besonders groß war dieser Vorteil bei aktiven Blutungen und Blutungen mit nicht sichtbaren Gefäßen. Zwischen thermischen Hämostasemethoden und Sklerosierungsmittel konnte bei der initialen Hämostase kein Unterschied gefunden werden. Eine Ausnahme bilden dringliche Interventionen, da hier die thermischen Methoden den Sklerosierungsmittel

überlegen waren. Die Anwendung von Clips verglichen mit Epinephrin führte zu einer Reduktion von weiteren Blutungen und Operationen, jedoch zeigte sich keine Verbesserung der Mortalität. Clips führten jedoch im Vergleich mit anderen Monotherapien weniger oft zu einer initialen Blutstillung. Als Ergänzung wurde auch die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren untersucht. Ein Bolus mit anschließender Dauerinfusion eines PPIs zeigte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich weiterer Blutungen, Operationen, dringenden Interventionen und Sterblichkeit. (117) Ist die erste initiale Blutstillung nicht erfolgreich, so können entsprechend der Empfehlungen der DGVS zusätzliche Verfahren, wie over-the-scope Clips, hämostatische Pulver oder Injektionstechniken eingesetzt werden. Allerdings ist die derzeitige Studienlage hierzu gering. (81)

Bei Versagen der endoskopischen Therapie sollte eine chirurgisch oder radiologische Intervention durchgeführt werden. (81) Eine Metaanalyse verglich die Transarterielle Embolisation (TAE) mit einer chirurgischen Intervention. Das Risiko einer erneuten Blutung war dabei bei den TAE Patient\*innen signifikant höher, die Sterblichkeit zwischen den Gruppen unterschied sich aber nicht, ebenso wie die Notwendigkeit weiterer Eingriffe. Die Vergleichsgruppen wiesen allerdings Altersunterschiede auf, so waren die TAE Patient\*innen älter. (118) Zu diesem Ergebnis kamen auch zwei weitere Metaanalysen. Auch hier hatte die chirurgische Blutstillung einen Vorteil gegenüber der TAE. Es konnte kein Unterschied in der Sterblichkeitsrate festgestellt werden, jedoch weisen die Autoren auf eine schlechte Qualität oder die Heterogenität der eingeschlossenen Studien hin. (119,120) Der Vorteil der TAE gegenüber der operativen Methode liegt in der breiteren Anwendungsmöglichkeit bei morbidem Patient\*innen und dem Vermeiden operativer Eingriffe bei gleichzeitiger Reduktion weiterer Komplikationen. (81,118,119)

### **9.3.6. Therapie gastrointestinaler Blutung bei portaler Hypertension**

Portale Hypertension ist eine schwere Komplikation der Leberzirrhose, welche mit Aszites, hepatischer Enzephalopathie und Blutung aus den Umgehungskreisläufen, wie den gastroösophagealen Varizen assoziiert ist. Der hepatisch-venöse Druckgradient über 5mmHg gilt als Diagnosekriterium, klinisch bedeutsam sind Druckgradienten über 10mmHg durch ihr stark erhöhtes Risiko bei der Entwicklung von Varizen. Dieser Abschnitt orientiert sich am Konsensuspaper des Baveno VII Workshops. (121) Die gängigen Klassifikationen umfassen den Child Pugh Score, der die Stadieneinteilung der Leberzirrhose anhand dreier Laborwerten und zwei klinischen Befunden vornimmt, (122) und des MELD Score, der

durch das United Network for Organ Sharing eingeführt wurde und mit der 3 Monats-Mortalität korreliert. (123)

Tabelle 4 Child Pugh Score (122)

<b>CHILD PUGH SCORE</b>						
<b>Kriterium</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>	<b>Einheit</b>		
Serum Bilirubin	<2	2-3	>3	mg/dL		
Serum Albumin	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/dL		
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3			
Aszites	im keiner	mäßig	viel			
Ultraschall						
Hepatische	Stadium I-II		Stadium III- IV			
Enzephalopathie						
<b>Stadien und Prognose</b>						
<b>Punkte</b>	<b>Stadien</b>	<b>Überlebensrate 1 Jahr</b>	<b>ÜLR 2 Jahre</b>	<b>ÜLR 3 Jahre</b>	<b>ÜLR 5 Jahre</b>	<b>Perioperative Mortalität</b>
5-6	A	100%	85%	70%	50%	10%
7-9	B	81%	57%	36%	25%	30%
10-15	C	45%	35%	17%	15%	82%

$$\text{MELD} = 10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin ges. [mg/dl]}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Der MELD Score wird ganzzahlig gerundet, ergibt eine Punktzahl zwischen 6 und 40 und korreliert mit steigender Punktezahl mit erhöhter Mortalität binnen 3 Monaten.

Eine Varizenblutung des oberen Gastrointestinaltrakts, im Sinne einer Ösophagus- oder Magenvarizenblutung, ist ein Notfall und nach wie vor mit einer hohen Mortalität verbunden.. Von einer signifikanten Blutung wird gesprochen, wenn der Bedarf an Blutkonserven auf über 2 in 24h ansteigt, oder der Blutdruck unter 100mmHg sinkt, sowie die Herzfrequenz über 100 pro Minute steigt. (124) Erythrozytenkonzentrate sollten konservativ und erst ab einem Hämoglobin <7g/dl transfundiert werden, ergänzend werden Volumenersatztherapien zur Erhaltung der hämodynamischen Stabilität eingesetzt. Bereits bei Verdacht auf eine Varizenblutung sollte mit einer Gabe vasoaktiver Medikamente, wie Terlipressin, Somatostatin oder Octreotide, begonnen werden. . Zur Vorbereitung sollte bei Fehlen von Kontraindikationen eine Gabe prokinetischer Medikamente in Betracht gezogen

werden, um die Beurteilbarkeit zu verbessern. Eine begleitende antibiotische Therapie wird derzeit bei allen Patient\*innen mit Leberzirrhose und gastrointestinaler Blutung durchgeführt. Ob eine Antibiose auch bei Child Pugh A Zirrhosen, im Hinblick auf deren niedrigeres Risiko bezüglich bakterieller Infektionen und damit verbundener Mortalität, durchgeführt werden muss, ist Gegenstand derzeitiger Forschung. Sichert die Hämatemesis nicht vor Beginn der Endoskopie, oder liegt ein beeinträchtigter Bewusstseinszustand vor, sollten die Patient\*innen prophylaktisch intubiert werden. Eine Extubation sollte jedoch nach Ende der Intervention ehest möglich angestrebt werden. Da Malnutrition das Outcome bei LeberzirrhosePatient\*innen verschlechtert, sollte ehestmöglich mit oraler Ernährung begonnen werden. Protonenpumpeninhibitoren sollten bei dieser Patient\*innengruppe nach der Intervention gestoppt werden, sofern keine weitere Indikation zur Fortführung vorliegt. (121)

Als Primärtherapie der Ösophagusvarizenblutung während der Endoskopie wird eine Gummibandligatur empfohlen. Nach derzeitiger Datenlage können hämostatische Pudersprays nicht in der Primärtherapie empfohlen werden. Eine weitere Möglichkeit stellt die Verwendung von Histoacryl-Injektionen in die betroffenen Varizen dar. Da Varizenblutungen auf einen erhöhten portalen Druck zurückzuführen ist, sollte der Behandlung dessen Vorrang gegenüber Korrekturen etwaigen Gerinnungsabnormalitäten gegeben werden. Eine Gabe von Tranexamsäure wird nicht empfohlen. Eine unstillbare oder rezidivierende Varizenblutung stellt eine Indikation zur Anlage eines Transjugulären intrahepatisch-portosystemischen Shunts (TIPS) dar. (121,125)

Auf Grund der hohen Inzidenz von Ösophagusvarizen bei Patient\*innen mit Leberzirrhose, sollten Patient\*innen, welche nicht Betablockern behandelt werden können eine Endoskopie erhalten, wenn die Lebersteifigkeitsmessung über 20kPa oder die Thrombozyten unter  $150 \times 10^9$  sinken. (121) Eine Wiederholung sollte alle 2-3 Jahre stattfinden, wenn sich bei der Endoskopie keine Varizen zeigen, alle 1-2 Jahre bei Vorliegen kleinen Varizen. Wenn die Erkrankung von einem kompensierten in einen dekompensierten Zustand wechselt, sollte ebenfalls eine Screening Endoskopie durchgeführt werden. (126) Allen Patient\*innen mit Varizenblutung sollte eine abdominale Bildgebung angeboten werden, idealerweise eine Kontrastmittel unterstützte Modalität, CT oder MRI, um Thrombosen im Splanchnikusgebiet und ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen, sowie das Ausmaß der Umgehungskreisläufe zu erfassen. (121)

Die Anlage eines TIPS sollte bei Patient\*innen mit unkontrollierbaren Blutungen, trotz endoskopischer Intervention und kaenmedikamentöser Therapie, unabhängig vom vorliegenden Varizenstatus in Betracht gezogen werden.(121)

### **9.3.7. Hypothese**

Da der Faktor XIII in der Hämostase von großer Bedeutung ist, sowie maßgeblich an der Stabilisierung des Fibringerinnsels beteiligt ist und auf Grund der derzeitigen Studienlage, gehen wir davon aus, dass eine verringerte Aktivität des Faktor XIII zu einem ungünstigen Verlauf von gastrointestinalen Blutungen führen könnte. Studien in diesem Bereich existieren vorwiegend aus operativen Fächern und zeigen, dass eine verminderte Faktor XIII Aktivität vermehrt mit Blutungen und einem erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentraten im operativen Setting, sowie im Schockraum und Notfallmanagement, einhergeht. Weiters zeigten sich öfter Rezidivblutungen und Wundheilungsstörungen. Aus den internistischen Fächern, vor allem in Zusammenhang mit gastrointestinalen Blutungen, gibt es noch keine aussagekräftigen Daten

Wir gehen davon aus, dass Patient\*innen mit erniedrigter Faktor XIII Aktivität einen erhöhten Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten haben, eine erhöhte Anzahl an Notfallinterventionen und Re-Interventionen benötigen, eine längere stationäre Aufenthaltsdauer und möglicherweise auch eine erhöhte Mortalität haben. Des weiteren nehmen wir an, dass durch eine frühzeitige Feststellung einer derartigen verminderten Aktivität und durch die Substitution des Faktors der Verlauf der Blutung günstig beeinflusst werden kann. Das Ziel der Studie liegt somit in der Untersuchung des Zusammenhangs der Faktor XIII Aktivität und dem Verlauf einer gastrointestinalen Blutung. Weiters soll evaluiert werden, ob die FXIII Substitution zur Verbesserung des klinischen Verlaufs führt.

## **9.4. Methoden und Material**

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse. Die Identifikation der Patientinnen und Patient\*innen wurde über eine Recherche des Instituts für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation in MEDOCS durchgeführt. MEDOCS ist das Kommunikations- und Informationstool der Steirischen Landeskrankenhäuser, sowie des Universitätsklinikums Graz. Die Recherche umfasste die für diese Analyse relevante Bestimmung der Faktor XIII Aktivität und einen der folgenden Begriffe im Diagnosenkopf des Arztbriefes vom selben Aufenthalt: Gastrointestinale Blutung, GI-Blutung, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Hämatemesis, Hämatochezie, Meläna, Magenkarzinom,

N.ventriculi, Leberzirrhose, Cirrhosis hepatis, Ösophagusvarizenblutung, Mallory Weiss, Ulcus Dieulafoy, Divertikelblutung, Kolonkarzinom, Colonkarzinom, Angiodysplasien, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, IBD-U, IBD unclassified, Blutungsanämie, occulte Blutung, Magenblutung, Dünndarmblutung, Colonblutung, Dickdarmblutung, GI Blutung. Der Untersuchungszeitraum wurde von 1.1.2014 bis 16.09.2021 festgelegt.

Für die Erhebung der verabreichten Blutprodukte wurde das Programm eProgesa verwendet. eProgesa ist die von der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin verwendete Software zur Organisation des Einsatzes von Blutprodukten. Die auszuwertenden Daten wurden über einen dafür eingerichteten PC mit Zugangsbeschränkungen auf der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin erhoben. Für das Dokumentationsprogramm eProgesa wurde festgelegt, dass angeforderte und nicht wieder retournierte Konserven als transfundiert zu werten sind.

## **9.5. Einschlusskriterien**

Von den 565 identifizierten Patientinnen und Patient\*innen wurden jene Patient\*innen eingeschlossen, die nach Durchsicht der Unterlagen eine verifizierte gastrointestinale Blutung und eine zumindest einmalig vorliegenden Untersuchung der Faktor XIII Aktivität während dieser Blutungsepisode hatten. Konnte die Diagnose gastrointestinale Blutung nicht gesichert werden oder lagen zu wenige Daten zur Analyse vor, wurden die Patient\*innen nicht in die Studie miteingeschlossen. Stimmt die Bestimmung der Faktor XIII Aktivität nicht mit dem Blutungszeitraum überein, so wurden die Patient\*innen ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Patient\*innen jedes Geschlechts und jeder Altersgruppe über 18 Jahre wurden untersucht.

## **9.6. Ausschlusskriterien**

Die von uns vorab definierten Ausschlusskriterien umfassten ein Alter von unter 18 Jahren und die Diagnose einer Hämophilie A oder B oder anderer angeborener Gerinnungsstörungen. Patient\*innen mit laufender gerinnungshemmender Medikation oder mit erworbenen Blutgerinnungsstörungen wurden nicht ausgeschlossen.

## **9.7. Ethische Aspekte der Studie**

Alle Patient\*innen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert und damit pseudoanonymisiert. Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkungen an der Abteilung für

Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Graz gespeichert und anschließend pseudonymisiert vom Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation und der Diplomandin selbst ausgewertet. Der Zugriff auf die erfassten Daten wurde auf die an der Studie arbeitenden Personen Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, PD DDr. Andreas Blesl und Anna Traninger beschränkt.

Für diese Diplomarbeit wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein positives Ethikvotum (EK-Nummer: 33-123 ex 20/21) ausgestellt. Aufgrund des Studiendesigns einer retrospektiven Datenanalyse, der Pseudonymisierung der Daten im Sinne des Datenschutzes und dem Fehlen einer Intervention im Rahmen der Studie war kein Informed Consent durch die Patient\*innen notwendig Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den in der Deklaration von Helsinki und ihren Änderungen festgelegten ethischen Standards durchgeführt.

## **9.8. Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse wurde durch das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation mit R version 4.2.3 durchgeführt. Die Graphiken wurden mittels R, Microsoft Excel und GraphPad erstellt. Der Shapiro-Wilk und Q-Q Plots wurden verwendet, um die Normalverteilung zu prüfen. Zur Beschreibung der Variablen wurden deskriptive Statistiken verwendet; bei Normalverteilung wurde der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median (Interquartilsabstand) herangezogen; zur Überprüfung der Signifikanz wurden Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Man Whitney U Test und Fisher's exact test eingesetzt Die Korrelation wurde mittels Spearman Korrelation berechnet, die Berechnung der univariablen und multivariablen Regressionen wurde mit einer Poisson und Cox Regression durchgeführt. Hierfür wurde ein Konfidenzintervall von 95% festgelegt. Variablen mit p-Werten von  $<0.2$  in univariablen Regressionen wurden in die multivariable Regression aufgenommen. Alle Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

## **9.9. Faktor XIII Messung**

Die Faktor XIII Messung wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes aus einer Probe mit arteriellem oder venösem Vollblut, welches mit Natriumcitrat antikoaguliert war, durchgeführt. Es erfolgte eine quantitative Messung mittels Berichrom® Factor XIII, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Germany, einem funktionellen FXIII Assay. Das bei der Transglutaminase-Reaktion freigesetzte Ammoniak reagiert mit

NADH oder NADPH, welches photometrisch erfasst wird. FXIIIa verknüpft spezifisches Peptidsubstrat mit Glycinethylester unter Freisetzung von Ammoniak, welches in einer parallel ablaufenden Enzymreaktion bestimmt wird. Gemessen wird folglich die NADH Abnahme bei einer Extinktion von 340nm (128) auf einem Siemens Atellica® COAG 360 System. Die Ergebnisse werden in Relation zu einer normierten Referenz in Prozent angegeben. Die untere Quantifizierungsgrenze wird mit 15% angegeben, das lineare Intervall umfasst eine Range bis 150%.

## **9.10. Datenerhebung**

Vor der Erhebung wurden einige Definitionen zu den einzelnen Parametern von uns festgelegt. Im Folgenden werden diese aufgelistet:

Für die Unterscheidung der Blutungslokalisierung wurde aus Dokumentationsgründen eine Unterteilung in untere und obere gastrointestinale Blutung gewählt. Die Grenze zwischen den beiden Lokalisation stellt das Treitz'sche Band dar.

Für alle Datumsangaben und Zeitberechnungen wurde der Tag des Enddatum, der letzte Tag des Zeitraumes, mitgezählt.

Für die Parameter Harnstoff und Kreatinin wurde aus Dokumentationsgründen das erste Labor nach Aufnahme oder das erste Labor nach Feststellen einer gastrointestinalen Blutung herangezogen.

Für die Vitalparameter wurden die letzten Werte der Fieberkurve vor der Endoskopie oder die dokumentierten Werte während der Endoskopie herangezogen.

Bei mehr als einer Substitution des Faktor XIII wurde für den Parameter „Erythrozytenkonzentratsubstitution vor und nach FXIII Substitution“ die letzte FXIII Substitution herangezogen.

Bei mehr als einer Substitution des Faktor XIII und mehreren Messungen der Faktor XIII Aktivität wurde der niedrigste FXIII Wert vor der ersten Substitution und der höchste nach der letzten Substitution zur Auswertung herangezogen.

Bei mehr als einer Faktor XIII Bestimmung wurde als Unterscheidungszeitpunkt für die Endoskopien vor und nach der Bestimmung der Zeitpunkt der ersten Faktor XIII Bestimmung gewählt.

Das Aufnahmedatum wurde bei allen Patient\*innen bestmöglich zurückverfolgt. War das Aufnahmedatum im Falle der Übernahme des Patient\*innen aus einem anderen Klinikum nicht erhebbar, so wurde der Zeitpunkt der Übernahme als Aufnahme gewählt.

Für die Parameter, bei denen der niedrigste Laborwert im Rahmen des stationären Aufenthaltes erhoben wurde, wurde der niedrigste Wert im Rahmen des gesamten stationären Aufenthaltes, wenn jedoch nicht anders erhebbar, am Universitätsklinikum Graz verwendet.

Die Menge der Faktor XIII Substitution ist unvollständig dokumentiert, wenn mit der Substitution bereits vor Verlegung des Patient\*innen ins Universitätsklinikum begonnen wurde. Für die statistische Auswertung wurden nur die Substitutionen am Universitätsklinikum Graz berücksichtigt.

Für alle Interventionen gilt: Hat die gastrointestinale Blutung nach einer Intervention, beispielsweise ERCP, stattgefunden, so wurde diese Intervention nicht in der statistischen Auswertung unter dem Punkt „Anzahl der Eingriffe“ berücksichtigt. Fand die Blutung vor der Intervention statt, wurde die nachfolgende Intervention, beispielsweise TIPS Anlage, in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Alle Auswertungen, welche Endoskopien und Interventionen gemeinsam betrachten, werden als „Eingriffe“ bezeichnet.

## **9.11. Zielgrößen**

Als Hauptzielgröße wurde die Anzahl der substituierten Erythrozytenkonzentraten definiert. Sekundäre Zielgrößen waren die Gesamtanzahl aller Interventionen mit dem Ziel der Blutstillung (Endoskopien, radiologische Eingriffe, Operationen etc), die Gesamtanzahl aller Endoskopien, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation sowie die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes.

## **9.12. Unterteilungen und Vergleiche**

### **9.12.1. Vergleich 1**

In der ersten Gegenüberstellung wurde das Patient\*innenkollektiv anhand ihrer Faktor XIII Aktivität unterteilt. Als Grenze wurde hierbei ein Prozentwert von 70% festgelegt, da dieser am Universitätsklinikum Graz und der verwendeten Methode den oberen Grenzwert des Normbereiches darstellt.

### **9.12.2. Vergleich 2**

In dieser Gegenüberstellung wurden Patient\*innen mit einer erniedrigten Faktor XIII - Aktivität, also einem Prozentwert unter 70, berücksichtigt. Diese wurden weiters anhand der Substitution von Faktor XIII (Fibrogammin) in substituierte und nicht substituierte Patient\*innen unterteilt.

### **9.12.3. Vergleich 3**

Das Patient\*innenkollektiv der dritten Gegenüberstellung umfasst nur Patient\*innen, welche nicht substituiert wurden. Diese wurden weiter anhand ihrer Faktor XIII Aktivität unterteilt. Wie auch schon in der ersten Gegenüberstellung wurde auch hier ein Grenzwert von 70% festgelegt. Diese Unterteilung dient dazu, den Einflussfaktor Faktor XIII Substitution zu eliminieren.

## **10. Ergebnisse**

Im Rahmen einer in MEDOCS durchgeführten Suche konnten 565 Patientinnen und Patient\*innen mit 597 Blutungsereignissen identifiziert werden. 467 Patientinnen und Patient\*innen mit 498 Blutungsereignissen konnten nicht in die Analyse eingeschlossen werden, da sie nicht die von uns definierten Kriterien erfüllten. Schlussendlich konnten 97 Patient\*innen für diese wissenschaftliche Arbeit berücksichtigt werden.

### **10.1. Gesamt-Patient\*innenkollektiv**

Von den 97 identifizierten Patient\*innen waren 32% weiblich (n=31) und 68% männlich (n=66). Das mittlere Alter lag bei 65 Jahren ( $\pm 15$ ). 58% der Patient\*innen (n=56) erlitten eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt, 38% im unteren Gastrointestinaltrakt (n=37). Bei 4% der Patient\*innen (n=4) konnte keine genaue Blutungslokalisierung festgestellt werden. 76% der Patient\*innen (n=74) wurden auf Grund ihrer gastrointestinalen Blutung stationär am Universitätsklinikum Graz aufgenommen, die übrigen Patient\*innen wiesen einen anderen Aufnahmegrund auf, oder waren zum Zeitpunkt des Blutungsbeginns bereits im Krankenhaus.

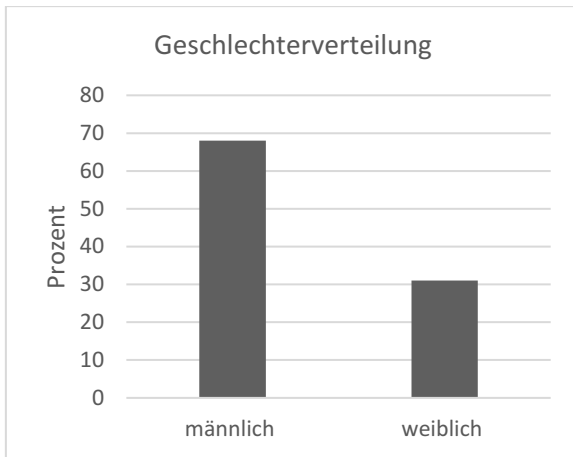


Abbildung 11. Geschlechterverteilung aller in die Studien eingeschlossenen Patient\*innen (n=97). Angabe in Prozent.

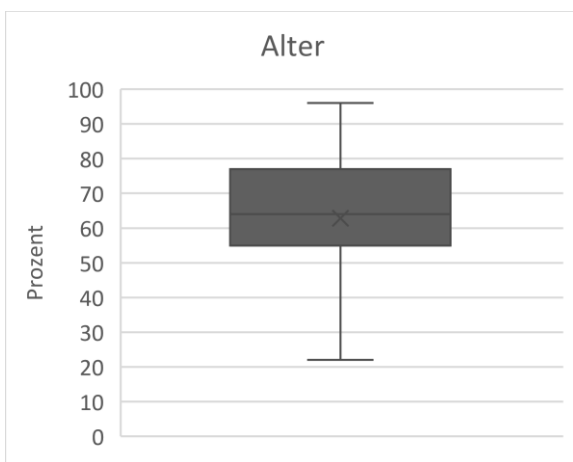


Abbildung 12. Altersverteilung aller in die Studie eingeschlossenen Patient\*innen (n=97). Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

### 10.1.1. Vorerkrankungen

Es fanden sich bei 29% der Patient\*innen (n=28) Ösophagusvarizen, sowie bei 21% (n=20) vorbekannte blutende Ulzerationen. 5% der Patient\*innen (n=5) litten an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, davon 2 Patient\*innen an Colitis Ulzerosa, 2 Patient\*innen an Morbus Crohn und 1 Patient an einer noch nicht klassifizierten, chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Von uns wurde fünf Gruppen von Komorbiditäten definiert: koronare Herzkrankheit (KHK), Malignom, metastasiertes Malignom, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose.. 21% litten an einer KHK (n=20), 17% an einem Malignom (n=16), 7% an einem metastasierten Malignom (n=7), 29% an einer Niereninsuffizienz (n= 28), und 25% an einer Leberzirrhose (n=24). 27% der Patient\*innen (n=26) wiesen keine der oben genannten Komorbiditäten auf.

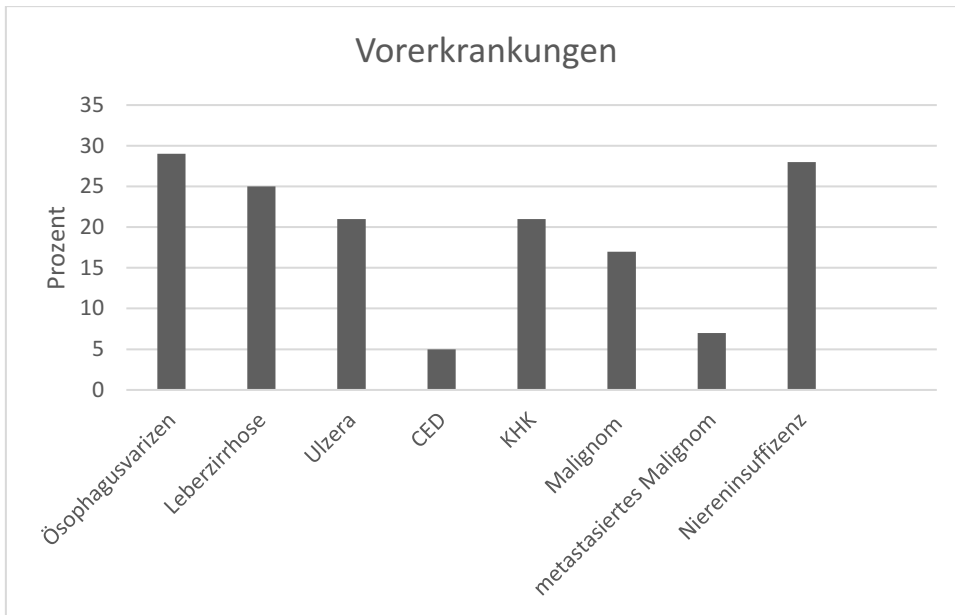


Abbildung 13. Übersicht der erhobenen Vorerkrankungen aller in der Studie berücksichtigten Patient\*innen. Ösophagusvarizen: Ösophagusvarizen vorhanden, Ulzera: Ulzera im Gastrointestinaltrakt vorhanden, CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung, KHK: Koronare Herzkrankheit. Angaben in Prozent.

### 10.1.2. Medikamenteneinnahme und -substitution

Von den 97 Patient\*innen war bei 17% eine Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika zu erheben (n=16), und bei 10% die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (n=10). 2% nahmen zum Zeitpunkt der Blutung noch Coumarine (n=2) und 14% direkte orale Antikoagulationen (n=14) ein. Im Rahmen der gastrointestinalen Blutung wurden 23% der Patient\*innen mit einer Substitution mit Prothrombinkomplex-Konzentrat (Beriplex®) oder Fibrinogenkonzentraten (Hämocompletan®) (n=22) versorgt.

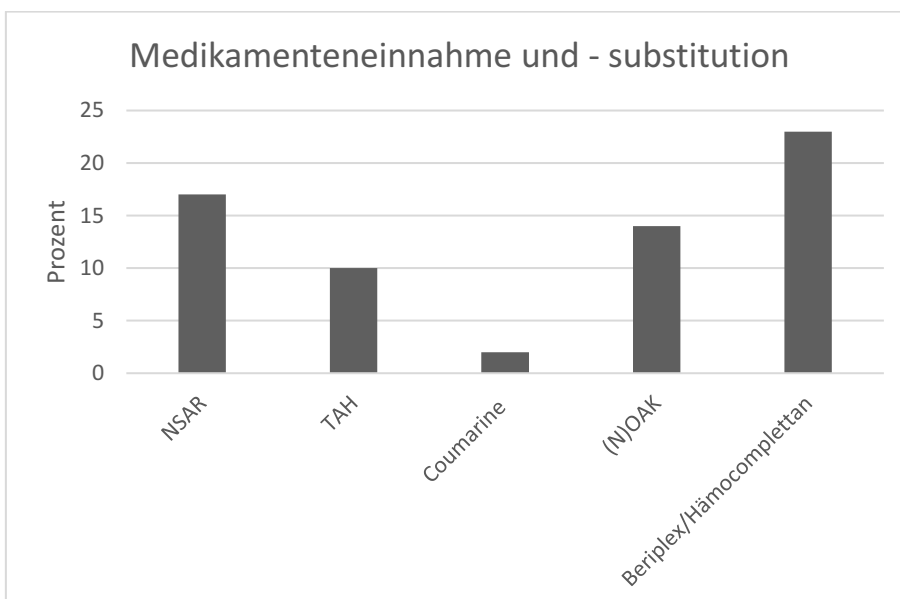


Abbildung 14. Medikamenteneinnahme und -substitution: NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, TAH: Thrombozytenaggregationshemmer, (N)OAK: (Neue) Orale Antikoagulantien. Angaben in Prozent.

### 10.1.3. Vitalparameter & Rockall-Score

Im Rahmen der ersten Endoskopie wurden die Vitalparameter, soweit rückverfolgbar erhoben und auch der Rockall-Score (n=81) bestimmt. Der mediane systolische Blutdruck lag bei 110 mmHg [IQR 99-127], der diastolische Blutdruck bei 64 mmHg [54-76] und die Herzfrequenz bei 90 bpm [72-108].

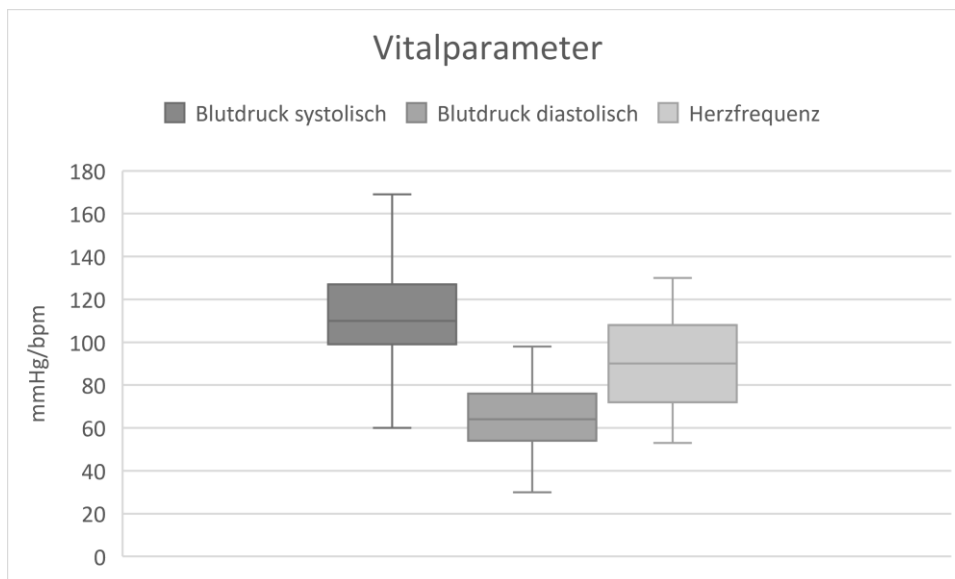


Abbildung 15. Vitalparameter zum Zeitpunkt der Erstendoskopie: Blutdruck systolisch, diastolisch und Herzfrequenz. Darstellung mittels Boxplots (Median, IQR und Range). Bpm = Beats per minute.

Die mediane Punkteanzahl des Rockall-Scores lag bei 6 [IQR 5-7] mit einer Range von 1-9 Punkten. Damit lag bei 11% ein niedriges Mortalitätsrisiko vor (n=9), bei 72% ein mittleres (n=58) und bei 17% ein hohes Mortalitätsrisiko (n=14) vor.

### 10.1.4. Koagulationsparameter

Die globalen Gerinnungstests aktivierte partielle Thrombinzeit (aPTT) und die Prothrombinzeit als International Normalized Ratio (INR) wurden sowohl zum Aufnahmezeitpunkt, als auch zeitgleich mit der ersten Bestimmung der Faktor XIII Aktivität erhoben. Ergänzend dazu wurde der niedrigste Thrombozytenwert und niedrigste Hämoglobinwert während des Aufenthalts erhoben.

Der mediane INR Wert bei Aufnahme lag bei 1,17 (1,05-1,55), zum Zeitpunkt der Faktor XIII Bestimmung bei 1,17 (1,04-1,41). Der mediane aPTT Wert bei Aufnahme lag bei 35 Sekunden (29-39) und bei 35 Sekunden (29-40) zum Zeitpunkt der Faktor XIII Bestimmung.

Der niedrigste Thrombozytenwert lag im Median bei  $107 \times 10^3/\mu\text{l}$  (51-165), während der niedrigste mediane Hämoglobinwert bei 6,5g/dl (5,65-7,2) lag.

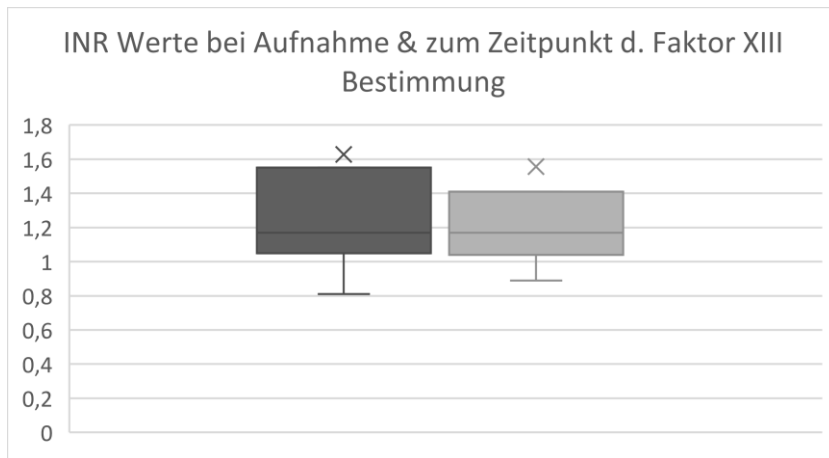


Abbildung 16. INR-Werte bei Aufnahme & zum Zeitpunkt der Faktor XIII Bestimmung. Im Rahmen des Aufnahmelaors und zeitgleich mit der Bestimmung des Faktor XIII wurden die International Normalised Ratio (INR) Werte erhoben. Darstellung mittels Boxplots (Median, IQR und Range).

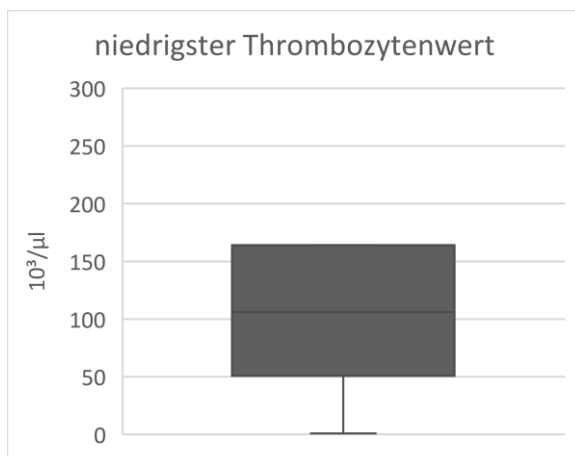


Abbildung 17. niedrigster Thrombozytenwert: Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

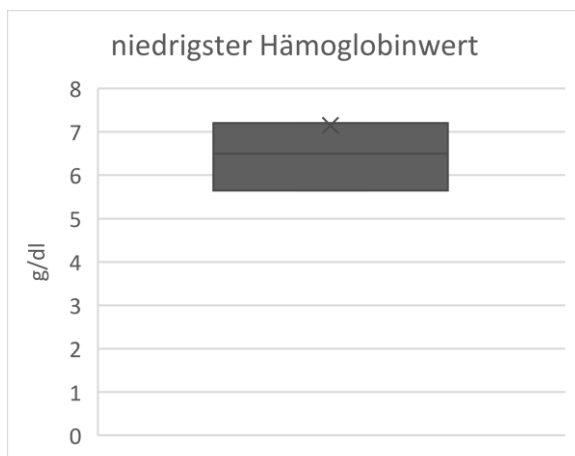


Abbildung 18. niedrigster Hämoglobinwert: Analog zum niedrigsten Thrombozytenwert wurde auch der niedrigste Hämoglobinwert während des stationären Aufenthalts erhoben. Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

Es besteht eine signifikante, negative Korrelation nach Spearman zwischen dem INR Wert zum Aufnahmezeitpunkt ( $r = -0,309$ ,  $p < 0,01$ ), sowie dem INR Wert zum Zeitpunkt der Faktor XIII Messung ( $r = -0,243$ ,  $p < 0,05$ ) und der Faktor XIII Aktivität. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante, positive Korrelation zwischen dem niedrigsten Thrombozytenwert während des Aufenthalts ( $0,296$ ;  $p < 0,01$ ), und dem niedrigsten Hämoglobinwert während des Aufenthalts ( $r = 0,280$ ,  $p < 0,01$ ) und der Faktor XIII Aktivität.

Tabelle 5 Spearman Korrelation Koagulationsparameter

<b>Spearman Korrelation zwischen FXIII Aktivität und...</b>		<i>p-Wert</i>
INR zum Aufnahmezeitpunkt	-0,309	<b>&lt;0,01</b>
INR zum Zeitpunkt der FXIII Bestimmung	-0,243	<b>&lt;0,05</b>
aPTT zum Aufnahmezeitpunkt	-0,127	<0,1
aPTT zum Zeitpunkt der FXIII Bestimmung	-0,066	<0,1
niedrigstem Thrombozytenwert	0,296	<b>&lt;0,01</b>
niedrigstem Hämoglobinwert	0,280	<b>&lt;0,01</b>

### 10.1.5. Faktor XIII Aktivität

Es zeigte sich in der Gesamtauswertung eine mediane Faktor XIII Aktivität von 58% [IQR 44-76]. 66 von 97 Patient\*innen hatten eine Faktor XIII Aktivität unter 70%, und wiesen damit eine verminderte Aktivität auf. 28% der Patient\*innen ( $n=27$ ) erhielten im Rahmen ihres Aufenthalts eine Substitution mit einem FXIII Präparat. Im Median wurde der FXIII Wert einen (IQR 0-6) Tag nach der Erstendoskopie ermittelt, sowie 6 (2-11) Tage nach der stationären Aufnahme. Es wurde im Median eine (1-3) Endoskopie durchgeführt, bevor die erste Bestimmung des Faktor XIII angeordnet wurde. Nach der Bestimmung wurden noch durchschnittlich eine weitere (0-2) Endoskopie durchgeführt.

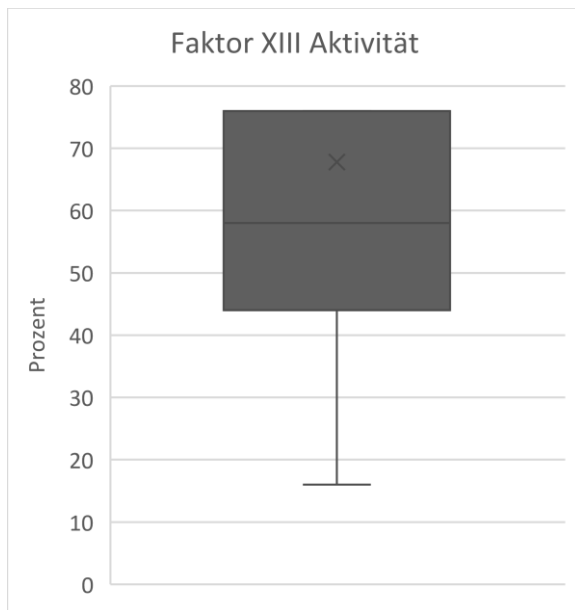


Abbildung 19. Faktor XIII Aktivität anhand der ersten gemessenen FXIII Aktivität während des stationären Aufenthalts. Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

### 10.1.6. Outcome

Im Median erhielten die Patient\*innen 7 (4-12) Erythrozytenkonzentrate, die Range lag bei 0 bis 39 Konserven. Es wurden 3 (2-4) Endoskopien und Interventionen durchgeführt, davon 46% mit Ziel einer endoskopischen Blutstillung (n=45), 16% der Patient\*innen wurden nicht endoskopisch behandelt (n=15). Bei 12% wurden endoskopische und nicht endoskopische Methoden zur Blutstillung verwendet (n=12), während bei 26% ein konservativer Weg gewählt wurde (n=25). Dabei handelt es sich beispielsweise um Endoskopien ohne Intervention, medikamentöse Behandlung oder eigenständiges Sistieren der Blutung.

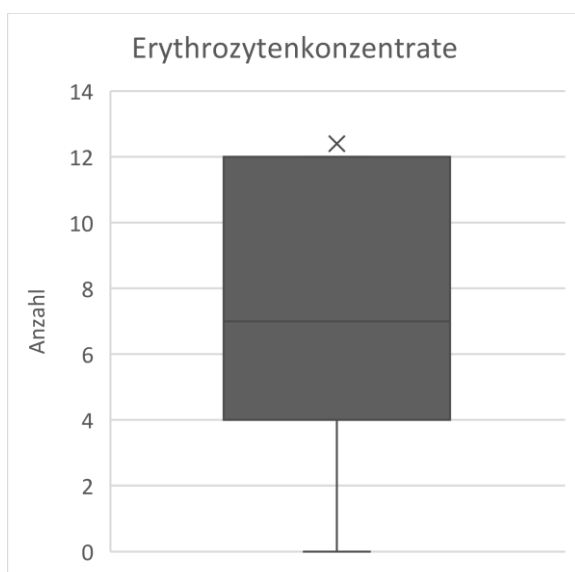


Abbildung 20. Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten: Es wurden alle Erythrozytenkonzentrate während des stationären Aufenthalts erhoben. Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

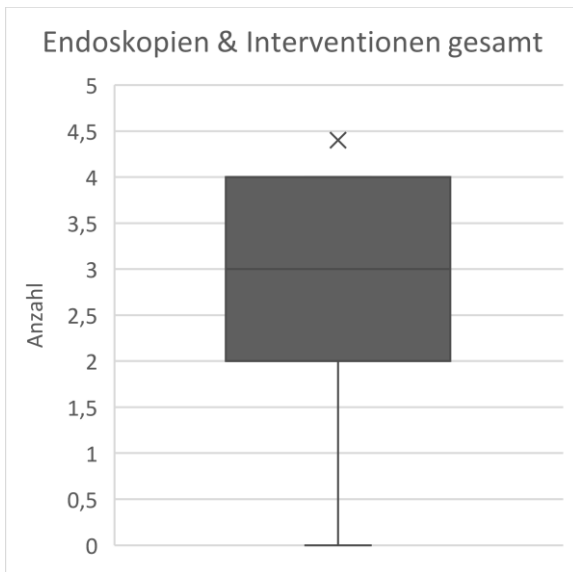


Abbildung 21. Benötigte Anzahl an Endoskopien & Interventionen gesamt: Alle Endoskopien und Eingriffe mit einer Intervention wurden erhoben. Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

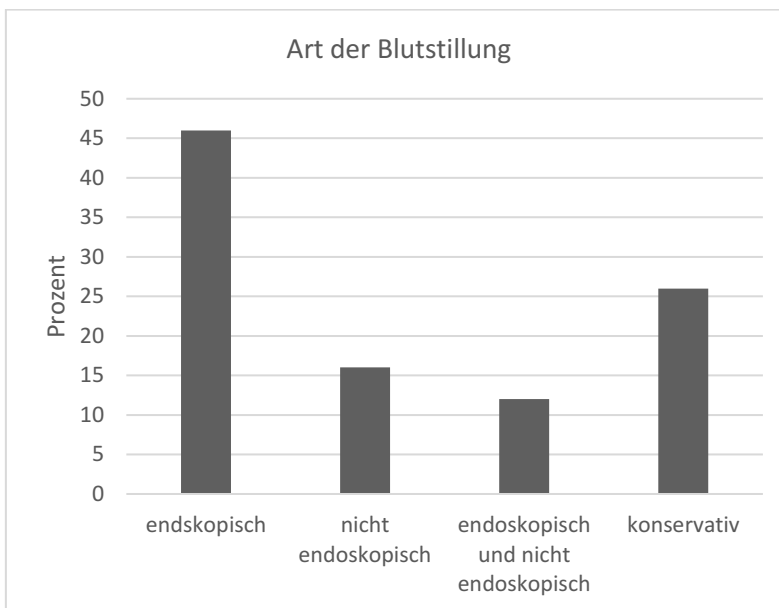


Abbildung 22. Art der Blutstillung in Kategorien: Die Interventionen wurden aufgeteilt in 4 Kategorien. Eine endoskopische Blutstillung wurde mittels Endoskop durchgeführt. Unter nicht endoskopischen Eingriffen wurden chirurgische oder radiologisch interventionelle Eingriffe erfasst. Wurden beide Methoden kombiniert, so wurde dies unter der Kategorie endoskopisch und nicht endoskopisch gezählt. Eine konservative Behandlungsmethode umfasste unter anderem medikamentöse Therapie, Transfusionen und spontanes Sistieren der Blutung. Angaben in Prozent.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte sich stark variabel. Die mediane Aufenthaltsdauer lag bei 21 Tagen [IQR 12-33] mit einer Range von 1 bis 142 Tagen. Davon wurden 60 Patient\*innen auf der Intensivstation behandelt und verbrachten dort im Median 5 Tage [3-

11]. Weitere Aufenthalte auf einer Intensivstation, die nicht im Rahmen der gastrointestinalen Blutung stattgefunden haben, wurden nicht berücksichtigt. Im Rahmen des stationären Aufenthalts verstarben 17% der Patient\*innen. (n=16, männlich=15, weiblich=1).

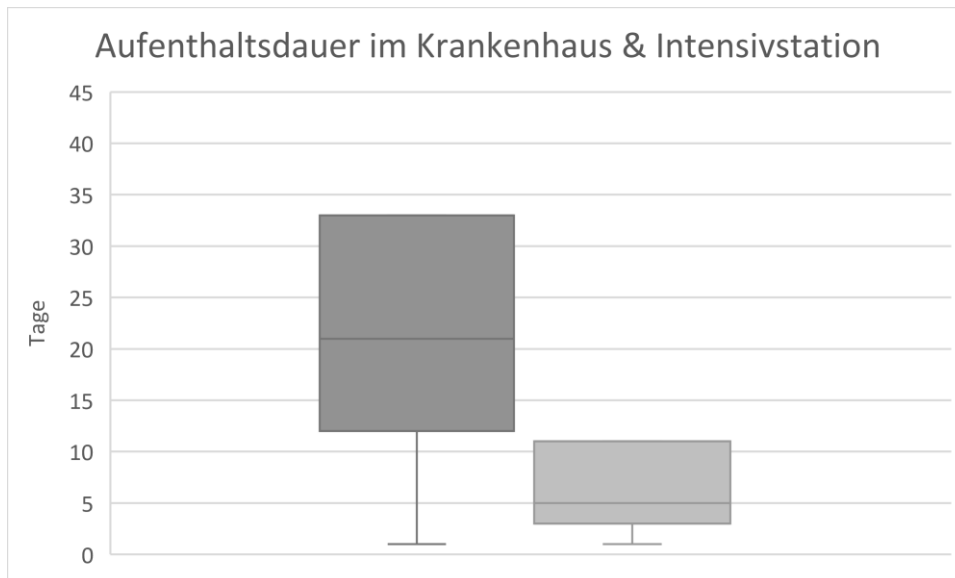


Abbildung 23. Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen im Krankenhaus (links) und auf der Intensivstation (rechts). Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

Die Korrelation nach Spearman konnte einen hoch signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen dem Gesamtverbrauch an Erythrozytenkonzentraten und der Faktor XIII Aktivität aufzeigen ( $r=-0,382$ ,  $p<0,001$ ). Ebenfalls signifikant erwies sich der Zusammenhang zwischen der Gesamtanzahl der Endoskopien und Interventionen im Hinblick auf die Faktor XIII Aktivität ( $r=-0,2$ ,  $p<0,05$ ). Weitere Ergebnisse können untenstehender Tabelle entnommen werden.

Tabelle 6. Spearman Korrelation zwischen der FXIII Aktivität und den einzelnen Outcome Parametern

<b><u>Spearman Korrelation zwischen FXIII Aktivität und...</u></b>		
		p-Wert
<b>Erythrozytenkonzentratverbrauch</b>	-0,382	<b>&lt;0,001</b>
EK nach FXIII Bestimmung	-0,093	<0,1
<b>Eingriffe gesamt (Endoskopien &amp; Interventionen)</b>	-0,205	<b>&lt;0,05</b>
Krankenhausaufenthaltsdauer	-0,143	<0,1
Intensivstationsaufenthaltsdauer	0,052	<0,1

### 10.1.7. Regressionsanalyse für Erythrozytenkonzentrate

Für die weitere Analyse wurde eine Poisson Regression durchgeführt, um die Assoziation zwischen dem Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und den folgenden Parametern festzustellen: Faktor XIII Aktivität, Fibrogammin® Substitution, Alter, Geschlecht, Art der Blutung, Leberzirrhose, Einnahme von Coumarinen oder NOAK, Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat (Beriplex®) oder Fibrogamminkonzentraten (Hämocompletan®), INR-Wert bei Faktor XIII Bestimmung, niedrigster Hämoglobinwert, niedrigster Thrombozytenwert und Punkte laut dem Rockall-Score. Der statistische Wert „Incidence Rate Ratio“ wird dabei verwendet, um den Einfluss der einzelnen Variablen auf das Vorkommen von bestimmten Ereignissen zu untersuchen. Ein IRR von 1,1 bedeutet eine um 10% erhöhte Ereignisrate im Vergleich zur Referenzgruppe, während ein IRR von 0,8 eine um 20% verringerte Ereignisrate anzeigen würde.

In der univariablen Poisson Regression zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verbrauch an Erythrozytenkonzentrate und der Faktor XIII Aktivität (IRR = 0,99 95% CI: 0,98-0,99;  $p < 0,001$ ). Ein signifikant höherer Verbrauch war außerdem assoziiert mit einer Substitution von Fibrogammin (IRR = 1,76, 95% CI: 1,53-2,01;  $p < 0,001$ ) sowie Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat (IRR = 1,66, 95% CI: 1,44-1,92,  $p < 0,001$ ). Eine Blutungslokalisation im unteren Gastrointestinaltrakt war assoziiert mit einem höheren Verbrauch an Blutkonserven (IRR = 1,27; 95% CI: 1,1-1,45,  $p < 0,001$ ). Eine höhere Punkteanzahl im Rockall-Score zeigte einen signifikanten, wenngleich geringen Anstieg des Verbrauchs an Erythrozytenkonzentraten (IRR = 1,06, 95% CI: 1,02-1,11,  $p = 0,008$ ). Höhere Hämoglobinwerte waren assoziiert mit einem geringeren Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten (IRR = 0,83, 95% CI: 0,79-0,86,  $p < 0,001$ ). Gleichmaßen verhält es sich mit den niedrigsten, gemessenen Thrombozytenwerten während des stationären Aufenthalts, wo höhere Werte mit einem geringeren Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten assoziiert waren (IRR = 0,77, 95% CI: 0,73-0,82,  $p < 0,001$ ).

In der multivariablen Regressionsanalyse konnten 77 Patient\*innen berücksichtigt werden. Alle Variablen weisen einen Variance Inflation Factor von kleiner oder gleich 1,5 auf. Es ergab sich eine unabhängige Assoziation zwischen der Faktor XIII Substitution und dem Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten (IRR: 1,30, 95% CI 1,09-1,56;  $p = 0,004$ ). Weiters war das männliche Geschlecht mit einem erhöhten Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten assoziiert (IRR: 1,55, 95% CI: 1,31-1,84,  $p < 0,001$ ). Ein höherer Hämoglobinwert war mit

einem niedrigeren Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten assoziiert (IRR 0,88; 95% CI 0,84-0,92;  $p < 0,001$ ). Gleichmaßen war ein höherer niedrigster Thrombozytenwert mit einem niedrigeren Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten assoziiert (IRR: 0,76, 95% CI 0,71-0,82,  $p < 0,001$ ). Auch die Punkte im Rockall-Score zeigten eine Assoziation mit dem Blutkonservenverbrauch: Eine hohe Punktezahl war mit einem erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentraten verbunden (IRR: 1,13, 95% CI 1,07-1,19,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 7. Poisson Regression für den Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten

	Poisson Regression für Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten							
	univariabel				multivariabel (N=77)			
	N	IRR	95% CI	p-value	IRR	95% CI	p-value	VIF
Faktor 13 Wert	97	0,99	0,98, 0,99	<b>&lt;0.001</b>	1,00	0,99, 1,00	0,232	1,1
Faktor 13 Substitution	97	1,76	1,53, 2,01	<b>&lt;0.001</b>	1,3	1,09, 1,56	<b>0.004</b>	1,4
Alter	97	1,00	1,00, 1,00	0,889				
Geschlecht	97			0,065			<b>&lt;0.001</b>	1,1
w		—	—		—	—		
m		1,15	0,99, 1,33		1,55	1,31, 1,84		
Art der Blutung	93			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>	1,5
obere GI-Blutung		—	—		—	—		
untere GI-Blutung		1,27	1,10, 1,45		2,28	1,89, 2,73		
Leberzirrhose	97	0,96	0,82, 1,12	0,616				
Einnahme Coumarine oder (N)OAK	97	1,08	0,90, 1,29	0,402				
Substitution von Beriplex oder Hämocompletan	97	1,66	1,44, 1,92	<b>&lt;0.001</b>	1,16	0,96, 1,39	0,120	1,3
INR-Wert bei F13 Bestimmung	94	1,06	0,90, 1,23	0,478				
niedrigster Hb	95	0,83	0,79, 0,86	<b>&lt;0.001</b>	0,88	0,84, 0,92	<b>&lt;0.001</b>	1,1
niedrigster Thrombozytenwert	96	0,77	0,73, 0,82	<b>&lt;0.001</b>	0,76	0,71, 0,82	<b>&lt;0.001</b>	1,2
Punkte lt Rockallscore	81	1,06	1,02, 1,11	<b>0.008</b>	1,13	1,07, 1,19	<b>&lt;0.001</b>	1,4

### 10.1.8. Regressionsanalyse für Endoskopien und Interventionen

Um die Assoziation zwischen der Gesamtanzahl an Endoskopien und Interventionen und den nachfolgenden Parametern festzustellen, wurde ebenfalls eine Regressionsanalyse nach Poisson durchgeführt: Faktor XIII Aktivität, Faktor XIII Substitution, Alter, Geschlecht, Art der Blutung, Leberzirrhose, Einnahme von Coumarinen oder NOAK, Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat oder Fibrinogenkonzentrat, INR-Wert bei Faktor XIII Bestimmung, niedrigster Hämoglobinwert, niedrigster Thrombozytenwert und Punkte laut dem Rockall-Score.

Die univariablen Poisson Regression zeigte eine Assoziation zwischen der Gesamtanzahl der Endoskopien und Interventionen und der Substitution von Faktor XIII (Fibrogammin®)

(IRR = 1,32, 95% CI: 1,05-1,6, p=0,02). Eine höhere Anzahl an Eingriffen war außerdem assoziiert mit dem jüngerem Alter (IRR = 0,99, 95% CI: 0,98-1,0, p=0,003), sowie mit einer Blutungslokalisierung im unteren Gastrointestinaltrakt (IRR = 1,27, 95% CI: 1,02-1,59, p=0,033). Die Substitution mit Prothrombinkomplex-Konzentrat oder Fibrinogenkonzentrat war assoziiert mit einer höheren Anzahl an Eingriffen (IRR = 1,55, 95% CI: 1,22-1,96, p<0,001).

In der multivariablen Regressionsanalyse konnten 76 Patient\*innen berücksichtigt werden. Alle Variablen weisen einen Variance Inflation Factor von kleiner oder gleich 1,5 auf. Die Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat war unabhängig assoziiert mit einem höheren Bedarf an Endoskopien und Interventionen (IRR 1,87, 95% CI 1,37-2,54, p<0,001). Ein niedrigerer INR Wert zum Zeitpunkt der ersten Faktor XIII Bestimmung stand in Zusammenhang mit erhöhtem Bedarf an Eingriffen (IRR 0,54, 95% CI 0,35-0,81, p=0,002). Weiters war ein höherer niedrigster Hämoglobinwert mit einem niedrigeren Bedarf an Eingriffen assoziiert (IRR 0,84, 95% CI 0,74-0,96, p=0,012).

Tabelle 8. Poisson Regression für Endoskopien und Interventionen zur Blutstillung

Poisson Regression für Endoskopien & Interventionen zur Blutstillung								
	univariabel				multivariabel (N = 76)			
	N	IRR	95% CI	p-value	IRR	95% CI	p-value	VIF
Faktor 13 Wert	97	1.00	0.99, 1.00	0.144	1.00	1.00, 1.01	0.099	1,2
Faktor 13 Substitution	97	1,32	1.05, 1.66	<b>0.020</b>	0.76	0.55, 1.04	0.085	1,5
Alter	97	0.99	0.98, 1.00	<b>0.003</b>	0.99	0.98, 1.00	0.098	1,2
Geschlecht	97			0.982				
w		—	—					
m		1.00	0.80, 1.27					
Art der Blutung	93			<b>0.033</b>			0.211	1,4
obere GI-Blutung		—	—		—	—		
untere GI-Blutung		1,27	1.02, 1.59		1,2	0.90, 1.61		
Leberzirrhose	97	1,06	0.82, 1.35	0.670				
Einnahme Coumarine oder (N)OAK	97	0,88	0.63, 1.19	0.400				
Substitution von Beriplex oder Hämo-completan	97	1,55	1.22, 1.96	<b>&lt;0.001</b>	1,87	1.37, 2.54	<b>&lt;0.001</b>	1,5
INR-Wert bei F13 Bestimmung	94	0.79	0.58, 1.04	0.098	0.54	0.35, 0.81	<b>0.002</b>	1,5
niedrigster Hb	95	0.94	0.87, 1.00	0.051	0.92	0.85, 1.00	<b>0.048</b>	1,1
niedrigster Thrombozytenwert	96	0.93	0.84, 1.03	0.176	0.84	0.74, 0.96	<b>0.012</b>	1,4
Punkte lt Rockallscore	81	0.94	0.87, 1.00	0.058	0.96	0.87, 1.05	0.335	1,6

### 10.1.9. Regressionsanalyse für Mortalität

Um die Assoziation zwischen der Mortalität während dem stationären Aufenthalt und nachfolgenden Parametern zu untersuchen, führten wir eine Cox-Regression durch. Die berücksichtigten Parameter waren: Faktor XIII Aktivität, Faktor XIII-Substitution, Alter, Geschlecht, Art der Blutung, Leberzirrhose, Einnahme von Coumarinen oder NOAK, Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat oder Fibrinogenkonzentrat, INR-Wert bei Faktor XIII-Bestimmung, niedrigster Hämoglobinwert, niedrigster Thrombozytenwert sowie Punkte laut dem Rockall-Score.

In der univariablen Cox-Regression zeigte sich, dass zwischen dem männlichen Geschlecht und der Mortalität eine Assoziation besteht, diese hatten ein beinahe 6fach erhöhtes Risiko für Mortalität (HR: 5,99, 95% CI: 0,79-45,4, p=0,024). Ein niedriger INR war mit einer 3,8fach erhöhten Mortalität verbunden (HR: 3,81, 95% CI 1,65-8,79, p=0,009).

In der multivariablen Cox-Regression konnte eine unabhängige Assoziation zwischen dem männlichen Geschlecht und einem erhöhten Mortalitätsrisiko gefunden werden (HR: 17,5, 95% CI 1,35-227, p=0,005).

Tabelle 9. Cox-Regression für Mortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer

Cox Regression für Mortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer								
	univariable			multivariable (N = 89)				
	HR2	95% CI2	p-value	HR2	95% CI2	p-value	VIF2	
Faktor 13 Wert	0.98	0.95, 1.01	0.081	1.0	0.96, 1.03	0.756	1,2	
F13 Substitution	1,01	0.35, 2.92	0.984					
Alter	1.00	0.97, 1.03	0.962					
Geschlecht			<b>0.024</b>			<b>0.005</b>	1,6	
w	—	—		—	—			
m	5,99	0.79, 45.4		17,5	1.35, 227			
Art der Blutung			0.108			0.871	1,3	
obere GI-Blutung	—	—		—	—			
untere GI-Blutung	0,38	0.11, 1.37		0.89	0.21, 3.74			
Leberzirrhose	1,59	0.54, 4.68	0.416					
Einnahme Coumarine oder (N)OAK	0,43	0.06, 3.27	0.355					
Beriplex®Hämocomplettan®	2,47	0.91, 6.69	0.086	2,13	0.60, 7.47	0.245	1,3	
INR-Wert bei F13 Bestimmung	3,81	1.65, 8.79	<b>0.009</b>	3,43	0.79, 14.9	0.126	1,4	
niedrigster Hb	0,73	0.47, 1.14	0.167	0.79	0.50, 1.23	0.294	1,1	
niedrigster Thrombozytenwert	0.75	0.52, 1.09	0.165	0.52	0.27, 1.02	0.051	1,6	
Punkte lt Rockallscore	1,17	0.80, 1.71	0.416					

## 10.2. Auswertung nach Vergleichen

Anhand der von uns festgelegten Kriterien, welche in den Methoden beschrieben wurden, wurden 3 Gruppeneinteilungen vorgenommen.

Tabelle 10. Unterteilung des Gesamtkollektivs zum weiteren Vergleich. Übersicht der inkludierten Patient\*innen.

Unterteilung	Anzahl ( Unterteilung 1/ Unterteilung 2)
Gesamtkollektiv	97
Vergleich 1	97 (66/31)
Vergleich 2	66 (24/42)
Vergleich 3	70 (42/28)

In der ersten Gegenüberstellung wurden das Patient\*innenkollektiv anhand der Faktor XIII Aktivität verglichen. In der zweiten Gegenüberstellung wurden nur Patient\*innen mit einer erniedrigten Faktor XIII Aktivität berücksichtigt. Diese wurden anhand der Substitution von Faktor XIII (Fibrogammin) in substituierte und nicht substituierte Patient\*innen unterteilt. Das Patient\*innenkollektiv des dritten Vergleichs umfasst nur Patient\*innen, welche nicht substituiert wurden. Diese wurden anhand ihrer Faktor XIII Aktivität weiter unterteilt.

Tabelle 11. Vergleichbarkeit der Gruppen [MW+SD]; [%]

	Vergleich 1			Vergleich 2			Vergleich 3		
	Faktor XIII Aktivität		p-Wert	Faktor XIII Substitution		p-Wert	Faktor XIII Aktivität		p-Wert
	<70	>=70		ja	nein		<70	>=70	
Alter	64 (±14)	66 (±16)	0,604	62 (±15)	65 (±14)	0,3346	65 (±14)	66 (±16)	0,792
Geschlecht	2,3	1,82	0,61	1,7	2,82	0,336	2,82	1,8	0,394
Art d. Blutung	39/25/2	17/12/2	0,833	13/11/0	26/14/2	0,390	26/14/2	15/11/2	0,550
Aufnahme	75,8	77,4	0,858	83,3	71,4	0,278	71,4	78,6	0,503
ÖVAR	29	29	0,98	25	1,7	0,607	17	25	0,831
Ulzera	20	23	0,743	25	17	0,523	17	25	0,393
CED	6	3	0,999	8	5	0,618	5	4	0,999
KHK	24	13	0,198	17	29	0,278	29	14	0,168
Malignom	17	16	0,947	13	19	0,733	19	14	0,751
Metast. Malignom	9	3,	0,424	13	7	0,66	7	4	0,645
NINS	29	29	0,98	33	26	0,538	26	32	0,589
Leberzirrhose	27	19	0,399	25	29	0,754	29	18	0,306
keine Vorerkrankung	26	29	0,734	21	29	0,489	29	29	0,999
NSAID	17	16	0,947	13	19	0,733	19	14	0,751
TAH	11	10	0,999	8	12	0,999	12	11	0,999
Coumarine	2	3	0,539	0	2	0,999	2	4	0,999
(N)OAK	17	10	0,538	17	17	0,999	17	11	0,729

Beripl. Hämoc.	/	29	9,7	<b>0,038</b>	50	16,7	<b>0,004</b>	17	4	0,132
Rockall		5,6 (±1,76)	6,1 (±1,62)	0,244	5,6 (±1,96)	5,6 (±1,67)	0,934	5,6 (±1,67)	6,2 (±1,6)	0,205
syst. RR		110 (±23)	118 (±25)	0,185	112 (±23)	109 (±23)	0,605	109 (±23)	121 (±26)	0,076
diast. RR		63 (±15)	69 (±15)	0,143	60 (±16)	64 (±15)	0,332	64 (±15)	67 (±16)	0,49
Herzfrequenz		91 (±20)	90 (±26)	0,753	94 (±21)	89 (±20)	0,458	89 (±20)	86 (±26)	0,866

*Vergleich 1: Patient\*innen mit einer FXIII Aktivität < und >70%, Vergleich 2: Patient\*innen mit einer FXIII Aktivität unter 70% und einer Substitution (ja/nein), Vergleich 3: Nicht substituierte Patient\*innen mit einer FXIII Aktivität < und > 70% Geschlecht (m:w Ratio), Art der Blutung (Blutungslokalisierung: obere/untere/undefinierte GI-Blutung), Aufnahme: Aufnahmegrund gastrointestinale Blutung, ÖVAR: Ösophagusvarizen, Ulzera: vorbekannte Ulzera, CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, KHK: Koronare Herzkrankheit, , NINS: Niereninsuffizienz, NSAID: Nicht steroidale Antirheumatika, TAH: Thrombozytenaggregationshemer, (N)OAK: (neue) orale Antikoagulantien, Prothrombinkomplex-Konzentrat & Fibrinogenkonzentrat, , syst. RR: systolischer Blutdruck, diast. RR: diastolischer Blutdruck*

Die Vergleichbarkeit der Gruppen wurde anhand der Parameter Alter, Geschlecht, Art der Blutung und Vorerkrankungen überprüft. Ergänzend dazu wurde mittels Rockall-Score und Vitalparameter versucht die Schocksymptomatik und damit Schwere der Blutung einzuschätzen. Weiters wurden die Gruppen bezüglich ihrer Medikamenteneinnahme und -substitution gegenübergestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in diesen Parametern. Einzig bei der Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat zeigte sich ein signifikanter Unterschied im ersten Vergleich anhand des FXIII Cut-offs von 70% (p=0,036) und im zweiten Vergleich anhand der Substitution des FXIII (50% vs 26,7%, p=0,004). Patient\*innen mit erniedrigter Faktor XIII Aktivität und mit Faktor XIII substituierte Patient\*innen erhielt demnach auch mehr Substitution von Gerinnungsprodukten.

### 10.3. Detailergebnisse Vergleich 1

In der Gruppeneinteilung 1 wurde das Gesamtkollektiv in eine Gruppe mit verringerter Faktor XIII Aktivität (n=66) und nicht verringerter Faktor XIII (n=31) Aktivität unterteilt. Im Mittel zeigte sich eine Aktivität von 49% (±13%) in der Gruppe mit niedrigeren Werten und 92% (±17) in der Gruppe mit normwertiger Aktivität. In der Gruppe mit erniedrigter Faktor XIII Aktivität vergingen im Median 1 Tag (IQR 0-6,8) nach der Erstendoskopie bis der Faktor XIII bestimmt wurde, in der anderen Gruppe waren es 2 Tage (IQR 0-3). In Bezug auf den Aufnahmetag vergingen im Median 6 Tage (IQR 2-13), sowie 6 Tage (IQR 1-10). Keiner dieser Unterschiede stellte sich als signifikant heraus. Vor der Bestimmung der Faktor XIII Aktivität kam es somit in der Gruppe mit erniedrigter FXIII Aktivität im Median zu 2 (1,0-3,0) Endoskopien, während in der Vergleichsgruppe im Median 1 (1,0-3,0)

Endoskopie durchgeführt wurde. Nach der Faktor XIII Bestimmung waren in beiden Gruppen ähnlich viele Endoskopien notwendig (jeweils 1 (0,2), p=0,216)

Tendenziell lässt sich eine Häufung von Komorbiditäten in der Gruppe mit erniedrigter FXIII Aktivität ablesen. 24% in der Gruppe mit reduzierter FXIII Aktivität litten an einer KHK, während es 13% in der Gruppe mit Faktor XIII Aktivität im Normbereich waren, bei den metastasierten Malignomen waren es 9% zu 3%, sowie in der Kategorie Leberzirrhose 27% gegenüber 19%.

*Tabelle 12 Übersicht Komorbiditäten im Vergleich der Patient\*innen mit erniedrigter oder normaler Faktor XIII Aktivität*

	N = 97	<70, N =66	>=70, N=31	p-value
KHK	20 (20.6%)	16 (24.2%)	4 (12.9%)	0.198
Malignom	16 (16.5%)	11 (16.7%)	5 (16.1%)	0.947
Metastasiertes Malignom	7 (7.22%)	6 (9.09%)	1 (3.23%)	0.424
Niereninsuffizienz	28 (28.9%)	19 (28.8%)	9 (29.0%)	0.980
Leberinsuffizienz	7 (7.22%)	4 (6.06%)	3 (9.68%)	0.677
Leberzirrhose	24 (24.7%)	18 (27.3%)	6 (19.4%)	0.399
keine Kormorbidität	26 (26.8%)	17 (25.8%)	9 (29.0%)	0.734

Es zeigte sich eine leichte Tendenz zur vermehrten Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten in der Gruppe mit reduzierter FXIII Aktivität, wie beispielweise die Einnahme von (N)OAK von 17% der Patient\*innen in der Gruppe mit einer Aktivität unter 70% im Vergleich zu 10% in der Gruppe mit ausreichender Aktivität.

*Tabelle 13 Übersicht Medikamenteneinnahme im Vergleich der Patient\*innen mit erniedrigter und normaler Faktor XIII Aktivität*

	N = 97	<70, N = 66	>=70, N = 31	p-value
Einnahme NSAID	16 (16.5%)	11 (16.7%)	5 (16.1%)	0.947
Einnahme Thrombozytenaggregationshemmer	10 (10.3%)	7 (10.6%)	3 (9.68%)	>0.999
Einnahme Coumarine	2 (2.06%)	1 (1.52%)	1 (3.23%)	0.539
Einnahme (N) OAK	14 (14.4%)	11 (16.7%)	3 (9.68%)	0.538
Substitution von Beriplex oder Hämocompletan	22 (22.7%)	19 (28.8%)	3 (9.68%)	0.036

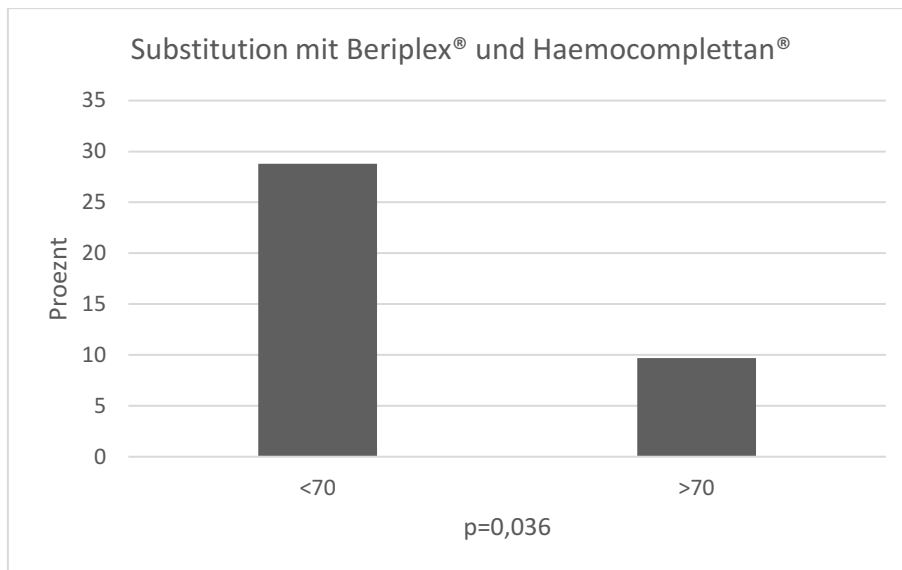


Abbildung 24. Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat in Vergleich 1. Angaben in Prozent.

Betrachtet man den Rockall-Score so lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (6 vs. 6 Punkte). Die in dem Score enthaltenen Vitalparameter zeigen analog dazu ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Dennoch lässt sich ein Trend erkennen: Berechnet man aus den medianen Werten den Schockindex, dem Quotienten aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, so steht in der erniedrigten Gruppe ein leicht erhöhter Indexwert von 0,86 einem Wert von 0,65 in der Gruppe mit Normalwert gegenüber, welcher noch in den physiologischen Bereich fällt.(127)

Tabelle 14 Übersicht Rockall-Score im Vergleich der Patient\*innen mit erniedrigter und normaler Faktor XIII Aktivität

	N = 97	<70, N = 66	>=70, N = 31	p-value
Punkte lt. Rockallscore				0.244
Median (IQR)	6.00 (5.00, 7.00)	6.00 (4.25, 7.00)	6.00 (5.00, 7.00)	
Unknown	16	8	8	
Prognose lt. Rockallscore				0.497
niedrig	9 (11.1%)	8 (13.8%)	1 (4.35%)	
mittel	58 (71.6%)	41 (70.7%)	17 (73.9%)	
hoch	14 (17.3%)	9 (15.5%)	5 (21.7%)	
Unknown	16	8	8	

### 10.3.1. Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und Interventionen

In der Gruppe mit erniedrigter Faktor XIII Aktivität wurden im Median 9 Erythrozytenkonzentrate (IQR 5-12) verabreicht, während in der Gruppe mit einer FXIII

Aktivität im Normbereich nur 4 Erythrozytenkonzentrate (IQR 1-8) verabreicht wurden ( $p < 0.001$ ).

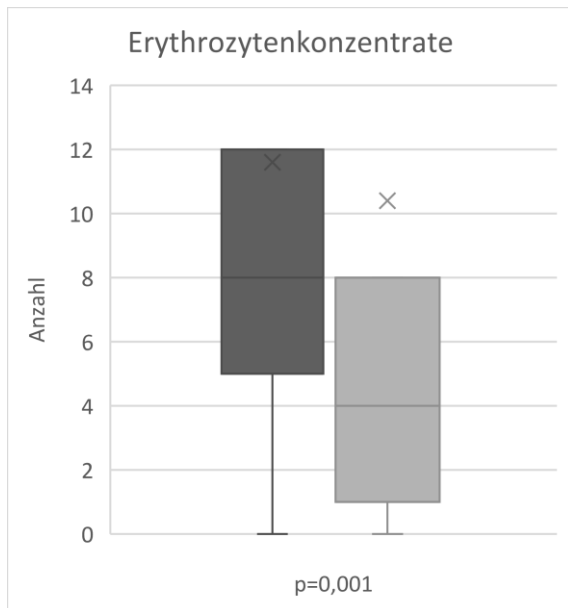


Abbildung 25. Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten im Vergleich 1. Darstellung mittels Boxplots (Median, IQR und Range).

Die Anzahl der Endoskopien vor und nach der Bestimmung der Faktor XIII Aktivität zeigt keinen signifikanten Unterschied. Gleiches gilt für die nötigen Interventionen während des Aufenthaltes. Wenn man jedoch Endoskopien und Interventionen zusammen betrachtet, ergibt sich eine mediane Anzahl von 4 (IQR 2-4,75) Eingriffen in der erniedrigten Gruppe im Vergleich zu 3 (1-4) Eingriffen in der Gruppe ohne erniedrigte Aktivität ( $p=0,091$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder auf der Intensivstation. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 28 Tage ( $\pm 21$ ) für die Gruppe mit niedriger Aktivität, davon 8 Tage ( $\pm 8$ ) auf der Intensivstation. In der Gruppe mit normaler Aktivität betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer 25 Tage ( $\pm 28$ ), davon 10 Tage ( $\pm 10$ ) auf der Intensivstation. Der Unterschied war nicht signifikant. Die Mortalitätsrate betrug 18,2% ( $n=12$ ) bei den Patient\*innen mit erniedrigter Faktorenaktivität und 12,9% ( $n=4$ ) bei der Gruppe mit normaler Faktor XIII Aktivität ( $p=0,514$ ).

#### 10.4. Detailergebnisse Vergleich 2

Im 2. Vergleich wurden die Patient\*innen mit erniedrigter Faktor XIII Aktivität weiter unterteilt in eine Gruppe, die diesen Faktor substituiert bekam ( $n=24$ ) und eine weitere Gruppe, bei der dies nicht der Fall war ( $n=42$ ). Zur Substitution wurde das Medikament Fibrogammin® verwendet. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es einen signifikanten

Unterschied im Hinblick auf die Faktor XIII Aktivität ( $p=0,029$ ). Im Durchschnitt lag die Faktor XIII Aktivität in der Gruppe, welche das Medikament erhalten haben, bei 45% (SD  $\pm 12$ ). Bei der Gruppe, die keine Substitutionstherapie bekamen, lag die mediane Aktivität bei 52% (44-59%). Bis zur Bestimmung des FXIII vergingen in der Substitutionsgruppe 3 Tage (IQR 0-7,3) nach Erstendoskopie, beziehungsweise 8 Tage (3-12) nach der stationären Aufnahme. In der Vergleichsgruppe waren es 1 Tag (0-4,8) nach Erstendoskopie, sowie 4 Tage (2-14) nach der stationären Aufnahme. Die Unterschiede erwiesen sich nicht als signifikant ( $p=0,542$  bzw.  $p=0,659$ ). Vor der Bestimmung wurden im Median 2 (1,0-3,0) Endoskopien und nach der Bestimmung noch eine (0-2,0) Endoskopie in der Substitutionsgruppe durchgeführt. In der Gruppe, welche keine Substitutionstherapie erhalten hat, war im Median eine (1,0-2,0) Endoskopie vor der Bestimmung ( $p=0,204$ ), sowie eine (0-2,0) Endoskopie nach der Bestimmung notwendig ( $p=0,867$ ).

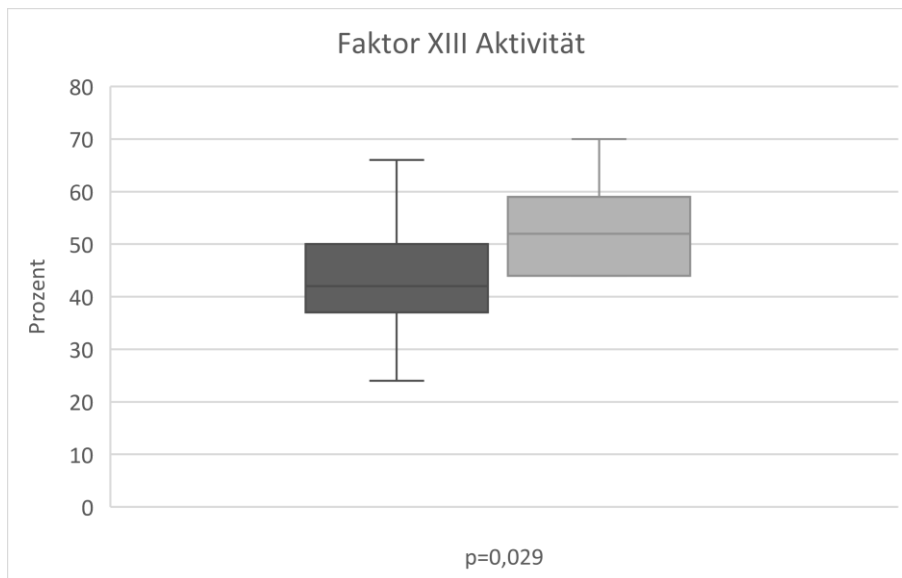


Abbildung 26. Faktor XIII Aktivität in Vergleich 2: Die Gruppe 2 wurde weiter unterteilt in Patient\*innen, die substituiert wurden (dunkel) und Patient\*innen, die nicht mit FXIII substituiert wurden (hell). Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

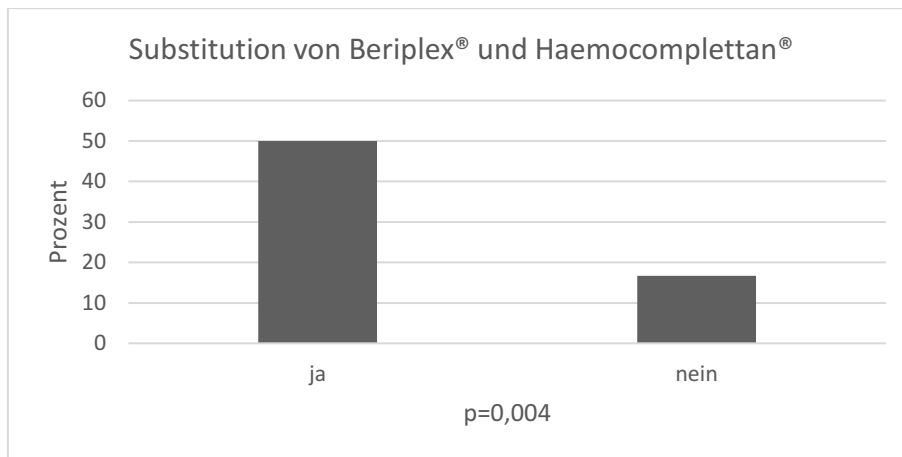


Abbildung 27. Unterschiede in der Substitution mit Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat in Vergleich 2, welche sich in FXIII Substituierte (ja) und nicht FXIII Substituierte (nein) unterteilt. Die Gruppe unterschied sich hinsichtlich der Substitution dieser beiden Medikamente signifikant. Angaben in Prozent.

#### 10.4.1. Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und Interventionen

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezugnehmend auf den Gesamtverbrauch von Erythrozytenkonzentraten erwies sich nicht als signifikant. Im Median lag der Bedarf bei 10 (IQR 6-15) Blutkonserven bei den Substituierten und bei 7 (4-11) Blutkonserven bei den Patient\*innen ohne Faktor XIII Substitution (p=0,096). Ein Trend zeigte sich nach der Bestimmung des Faktor XIII, hier wurden bei substituierten Patient\*innen im median keine Konserven mehr transfundiert (0, IQR 0 - 5) während bei der Gruppe der nicht substituierten noch 3 Konserven (IQR 1-6) benötigt wurden (p=0,066).

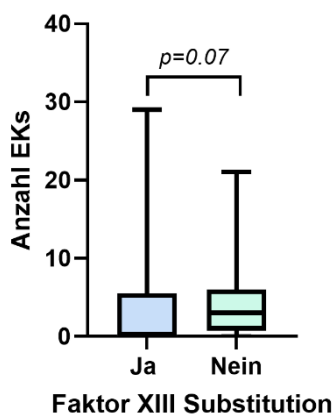


Abbildung 28. Bedarf an Erythrozytenkonzentraten nach der FXIII Bestimmung in Abhängigkeit der FXIII Substitution bei Patient\*innen mit reduzierter FXIII Aktivität (n=66)

Bei der Gegenüberstellung von Endoskopien und Interventionen zwischen diesen beiden Gruppen konnte eine nicht signifikante Tendenz festgestellt werden. Der Median lag bei der Gruppe mit einer Substitutionstherapie bei 4 Eingriffen [IQR 3-6] und in der

Vergleichsgruppe bei 3 Eingriffen [2-4] ( $p=0,055$ ). Auch bei alleiniger Betrachtung der Interventionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,295$ ). Im Median wurden 1 Intervention (1-3) in der Gruppe mit Substitution und 1 Intervention (1-2) in der Gruppe ohne eine solche Therapie durchgeführt.

*Tabelle 15. Kategorien der durchgeführten Interventionen in der Gruppeneinteilung der Patient\*innen mit einer FXIII Aktivität unter 70%, sowie durchgeführter FXIII Substitution.*

<b>Blutstillung</b>	<b>Substitutionsgruppe</b>	<b>Nicht substituierte Gruppe</b>
endoskopisch	37,5% (n=9)	57,1% (n=24)
nicht endoskopisch	29,3% (n=7)	7,14% (n=3)
kombiniert	12,5% (n=3)	9,54% (n=4)
konservativ	20,8% (n=5)	26,2% (n=11)

*Nicht endoskopische Eingriffe umfassen chirurgische und interventionell radiologische Eingriffe. Konservatives Management umfasst das Ausschöpfen aller medikamentösen und supportiven Maßnahmen abseits endoskopischer und nicht endoskopischer Eingriffe.*

Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug im Median 25 Tage (16-32) in der Substitutionsgruppe, sowie 23 Tage (13-35) in der nicht substituierten Gruppe ( $p=0,598$ ). Im Laufe der Aufenthaltsdauer verbrachte die Gruppe mit Substitutionstherapie im Median 8 Tage (4-13) auf einer Intensivstation, während dies nur für 4 Tage (2-8) in der Gruppe der nicht substituierten der Fall war ( $p=0,071$ ). Die Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar groß: 16,7% (n=4) vs. 19% (n=8) ( $p=0,999$ ).

### **10.5. Detailergebnisse Vergleich 3**

Die dritte Einteilung umfasst alle Patient\*innen, die keine Substitutionstherapie erhalten haben (n=70) und unterteilt diese neuerlich anhand ihrer Faktor XIII Aktivität. (<70: n=42, >70: n=28). Diese Unterteilung wurde gewählt, um den Effekt der Substitution auf die Gruppen zu eliminieren. Im Median lag der FXIII Aktivität in der erniedrigten Gruppe bei 51 ( $\pm 13$ ) und bei 93 ( $\pm 17$ ) in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ( $p<0,001$ ). In der Gruppe mit erniedrigter Aktivität wurde der FXIII im Median 1 Tag (IQR 0-4,8) nach der Erstendoskopie, sowie 4 Tage (2-14) nach Aufnahme bestimmt. Es vergingen im Median 2 Tage (IQR 0,3-3) nach der ersten Endoskopie und 5 Tage (2-11) nach der Aufnahme, bis das in der Vergleichsgruppe der Fall war.

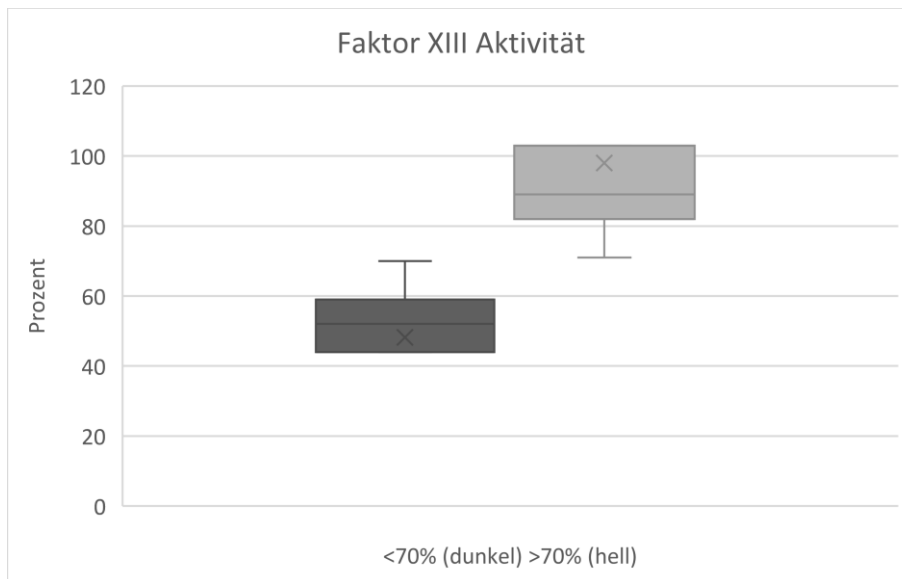


Abbildung 29. Faktor XIII Aktivität in Gruppe 3 mit einem Wert unter 70% (dunkel) und über 70% (hell.)

Während die Einnahme von Nicht-steroidalen Antirheumatika, Thrombozytenaggregationshemmern, Coumarinen und (neuen) oralen Antikoagulanzen beinahe ident waren, zeigte sich ein numerischer Unterschied ( $p=0,132$ ) bei der Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat. In der Gruppe mit erniedrigter Aktivität erhielten 16,7% ( $n=7$ ) ein solches Medikament und in der Vergleichsgruppe 3,57% ( $n=1$ ).

Beim Vergleich des systolischen Blutdrucks stehen durchschnittlich 109mmHg ( $\pm 23$ ) in der Gruppe mit erniedrigter Faktor XIII Aktivität 121 mmHg ( $\pm 26$ ) in der Vergleichsgruppe gegenüber ( $p=0,076$ ). Berechnet man aus den medianen Werten den Schockindex, so steht in der erniedrigten Gruppe ein leicht erhöhter Indexwert von 0,86 einem Wert von 0,64 in der Gruppe ohne verminderter FXIII Aktivität gegenüber. Letzterer fällt noch in den physiologischen Bereich des Schockindex. (127)

### 10.5.1. Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten und Interventionen

Der Bedarf an Erythrozytenkonzentrate lag in der Gruppe mit verminderter Faktor XIII Aktivität im Median bei 7 Konserven (4,3-10,8) und bei 4 Konserven (0,8-7,3) in der Gruppe mit Faktor XIII Aktivität im Normbereich ( $p=0,004$ ).



Abbildung 30. Verbrauch an Erythrozytenkonzentrate im Vergleich 3: Diese Einteilung unterteilt die nicht substituierten Patient\*innen in 2 Gruppen: <70 (dunkel) und >70 (hell). Es gibt einen signifikanten Unterschied im Bedarf an Erythrozytenkonzentraten zwischen diesen beiden Gruppen. Darstellung mittels Boxplot (Median, IQR und Range).

Es wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Endoskopien und Interventionen festgestellt ( $p=0,225$ ).

Tabelle 16. Kategorien der Interventionen in Vergleich 3. Unterteilung anhand der Faktor XIII Aktivität unter oder über 70%

Blutstillung	FXIII Aktivität <70%	FXIII Aktivität >=70%
endoskopisch	57,10%	39,30%
nicht endoskopisch	7,14%	17,90%
kombiniert	9,24%	14,30%
konservativ	26,20%	28,60%

Die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte numerische, nicht signifikante Unterschiede. In der erniedrigten Gruppe betrug die Dauer im Median 23 Tage, (IQR 13-35), in der Vergleichsgruppe 14 Tage (IQR 10-32,  $p=0,159$ ). Bei einem Intensivstation-Aufenthalt waren es in der erniedrigten Gruppe im Median 4 Tage (IQR 2-8), in der Vergleichsgruppe 5 Tag (IQR 3-12,  $p=0,337$ ). Die Mortalität betrug 19% in der erniedrigten Gruppe und 10,7% in der normalen Gruppe ( $p=0,506$ ).

## 11. Diskussion

In dieser Arbeit wurden insgesamt 97 Patient\*innen mit gastrointestinalen Blutungen und untersuchter Faktor XIII Aktivität im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse am Universitätsklinikum Graz identifiziert und ausgewertet. In der nachfolgenden Diskussion sollen die Ergebnisse in Zusammenschau mit der derzeitigen Literatur betrachtet werden.

## 11.1. FXIII Aktivität

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass bei zwei Drittel der Patient\*innen, bei welchen im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung die Faktor XIII Aktivität bestimmt wurde, eine erniedrigte Aktivität vorlag. Generell ist davon auszugehen, dass die Messung eher bei Patient\*innen mit schwereren oder länger persistierenden Blutungen durchgeführt wurde und daher eine gewisse Negativselektion in unserer Kohorte erfolgt, sein dürfte. Die durchschnittliche Aktivität lag in der Gruppe mit erniedrigter Aktivität bei 49%.

Dieser Wert ist ähnlich zu einer retrospektiven Analyse aus Madrid mit 39 Patient\*innen mit verminderter FXIII Aktivität im Rahmen einer, nicht näher bezeichneten, Blutung. Die Autoren dieser Studie stellten die Hypothese auf, dass das Aktivitätslevel, das für eine wirksame Hämostase notwendig ist, bei der erworbenen verminderten FXIII Aktivität höher liegt als die derzeit in Studien für die angeborene verminderte Aktivität publizierten 30%.publiziertIn einem Zeitraum von 3 Jahren, welcher sich mit unserem Beobachtungszeitraum deckt, wurde die FXIII Aktivität bei Patient\*innen gemessen, welche, im Unterschied zu unserer Analyse, eine Blutung trotz normalen Gerinnungstests aufwiesen. Wir konnten zusätzlich zu einer verminderte Faktor XIII Aktivität auch Abweichungen der Norm bei anderen Gerinnungsparameter, wie dem INR feststellen. Von den 39 Patient\*innen der Studie aus Madrid waren 15 Patient\*innen internistische und 24 Patient\*innen chirurgische Patient\*innen. Alle eingeschlossenen Patient\*innen wiesen eine FXIII Aktivität unter 70% auf und hatten eine durchschnittliche Aktivität von 44%. Die Studie ist insofern interessant, da sich die Einschlusskriterien ähneln, jedoch die demografischen Merkmale des Patient\*innenkollektivs, sowie auch die fachliche Zuteilung zur Chirurgie unterschiedlich sind. Das Medianalter betrug 61 Jahre, und es gab eine ähnliche Anzahl von Männern und Frauen (51,2% vs. 48,7%), während wir eine deutliche Prominenz des männlichen Geschlechts aufweisen konnten. Keiner der Patient\*innen hatte eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte von erblichem FXIII-Mangel. Die Hauptprädispositionsfaktoren für die verminderte FXIII Aktivität waren größere Operationen und Malignome. Alle oben genannten Punkte schränken demnach die Vergleichbarkeit stark ein, denn obwohl 15 Patient\*innen zu Beginn der Studie als internistische Patient\*innen geführt wurden, wurde bei 61,5% die verminderte FXIII Aktivität nach einer geplanten oder im Notfall durchgeführten Operation festgestellt. Im Durchschnitt vergingen 15 Tage von der Aufnahme ins Krankenhaus bis zur Bestimmung der Faktor XIII Aktivität. In unserer Studie waren es im Mittel 6 Tage [2-11], obwohl es für

die Bestimmung der FXIII Aktivität am Universitätsklinikum Graz derzeit kein einheitliches Vorgehen gibt. (128)

In einer retrospektiven Kohortenanalyse, welche an zwei Intensivstationen des Frankfurter Universitätsklinikum in der Zeit von 2011-2013 durchgeführt wurde, wurden 104 kritisch kranke Patient\*innen mit einer erworbenen Verringerung der Faktor XIII Aktivität im Rahmen einer Blutung während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation berücksichtigt. Es fand eine weitere Unterteilung in Gruppen anhand des Grundes für den Aufenthalt statt. Neben großen, chirurgischen Eingriffen (n=39) und traumatologischen Patient\*innen (n=12) wurden auch kleinere Eingriffe, wie Gastroskopien oder Tonsillektomien (n=9) und spontane Blutungen (n=24) berücksichtigt. Im Vergleich zwischen den Disziplinen (abdominal, gynäkologisch, Kopf-Hals, Gefäße, Trauma und andere) wiesen Patient\*innen mit einem abdominalen Fokus eine signifikant niedrigere FXIII Aktivität auf ( $p < 0,05$ ). Dieses Ergebnis ist nicht auf unsere Studie zu übertragen, weist jedoch auf die Dringlichkeit weiterer prospektiver Studien in viszeralen Fachgebieten hin. (129)

## **11.2. Blutbild- und Koagulationsparameter**

In unserer Studie wurde der niedrigste Hämoglobinwert erhoben. Dieser lag mit einem Median von 6,5g/dl in dem Bereich, welchen auch die bereits oben erwähnte deutsche Analyse von Schmitt et al. zeigt. Dort lag der mediane Wert bei 7,6. Dies ist insofern interessant, als dass die Autoren einen signifikanten Zusammenhang in der FXIII Aktivität und den niedrigsten Hämoglobinwerten sowie dem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten nachweisen konnten. (129). Wir konnten ebenfalls einen erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentraten bei niedrigerer Faktor XIII Aktivität feststellen.

Da sich Routineparameter, wie die aPTT oder der Quickwert, nur sehr begrenzt als aussagekräftig für die Identifizierung von FXIII Koagulopathien erwiesen haben, hat eine Schweizer Forschungsgruppe 272 chirurgische Patient\*innen mittels ROTEM EXTEM Thrombelastographie und Gerinnungsparameter untersucht. In der Regressionsanalyse konnten sie eine erniedrigte Faktor XIII Aktivität als wichtigsten unabhängigen Faktor bei erniedrigter Gerinnselfestigkeit identifizieren ( $r=0,4461$ ,  $p=0,005$ ), während bei hoher Gerinnselfestigkeit die Thrombozytenzahl und Fibrinogen Konzentration ( $r=0,6203$ ,  $p < 0,0001$ ) den größten Einfluss hatten. Da Untereinheiten des FXIII in den Thrombozyten und Megakaryozyten gebildet werden, erscheint dies durchaus nachvollziehbar. Auch in unserer Kohorte konnte eine Korrelation der Faktor XIII Aktivität und den Thrombozyten

festgestellt werden. Die niedrigsten Thrombozytenwerte unseres Patient\*innenkollektivs 106 (51-164) sind jedoch deutlich niedriger als jene der Schweizer Studie mit einem medianen Wert von 175, was auch auf das unterschiedliche Patient\*innenkollektiv, internistisch und chirurgisch zurückzuführen sein kann. In unserer Kohorte gab es Komorbiditäten, die mit der Thrombozytenzahl interagieren (z.B. Leberzirrhose). Insgesamt sind die Patient\*innenkollektive als sehr unterschiedlich anzusehen. (134) Ein interessanter Aspekt, der in dieser Diskussion hervorgehoben wird, ist die Rolle der Faktor XIII Aktivität als potenzieller Marker für die Schwere der Blutung. Es wurde beobachtet, dass Patient\*innen mit schweren Blutungen, die einen niedrigeren Hämoglobinspiegel aufweisen, auch eine gestörtere Gerinnungssituation haben. Die in unserer Analyse gefundene negative Korrelation von INR und FXIII Aktivität legt nahe, dass die FXIII Aktivität als Marker einer gestörten Gerinnungsfunktion fungiert und als potenzieller Marker für die Schwere einer Blutungssituation in Frage kommt. Eine weitere Möglichkeit es, dass eine verminderte Faktor XIII Aktivität ursächlich für eine ausgeprägtere Blutungssituation ist. Keine dieser Hypothesen konnte bisher in Studien belegt oder ausgeschlossen werden. Ziel wird es sein die Kausalität dieses Vorgangs in weiteren Studien zu erfassen.

### **11.3. Transfusionsbedarf**

Bisher gibt es keine randomisierten, kontrollierten Studien, welche die Auswirkungen der FXIII Aktivität und konsekutiver Substitution desselbigen, sowie dem nachfolgenden Transfusionsbedarf bei gastrointestinalen Blutungen untersuchen. Die meisten Untersuchungen wurden im Fachgebiet der Traumatologie und Chirurgie bei peri- und postoperativer Blutung durchgeführt. Hierbei hat sich die Gabe von Faktor XIII Konzentraten, bei einer FXIII Aktivität unter 70% etabliert. (130) Mehrere Studien konnten eine Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten zeigen, wenn bei verminderter FXIII Aktivität eine Substitution des Faktors durchgeführt wurde. (135,136). Wir konnten ebenfalls eine Tendenz zu mehr Bedarf an Erythrozytenkonzentraten bei nicht FXIII substituierten Patient\*innen mit erniedrigter FXIII Aktivität nachweisen. Während substituierte Patient\*innen nach der Bestimmung und Substitution des FXIII im Median keine Erythrozytenkonzentrate mehr benötigten, waren es bei den nicht Substituierten noch 3 Erythrozytenkonzentrate. Aufgrund des Fehlens relevanter Forschungsergebnisse im Bereich der Gastroenterologie, gestaltet sich eine eindeutige Einordnung unserer Resultate als schwierig. Dennoch lässt sich eine gewisse Parallele zu Daten aus der Traumatologie

erkennen, was zusätzlich verdeutlicht, dass weitere Forschung auch in der Inneren Medizin von entscheidender Bedeutung ist.

In einer offenen single-center Studie aus Innsbruck wurden traumatologische Patient\*innen mit einem Injury Severity Score über 15, Blutungszeichen und einer gestörten Blutgerinnung in der Fibrinpolymerisation oder ROTEM-Analyse hinsichtlich der Unterschiede in der Behandlung mit Fresh Frozen Plasma (FFP) oder Koagulationsfaktorenkonzentraten (CFC) innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Trauma untersucht. Das deutlich heterogene Patient\*innenkollektiv, die Art der Verletzungen und auch die Dauer der Nachbeobachtung lassen keine Schlüsse auf unsere Analyse zu, dennoch zeigten sich Parallelen in der Behandlung. Im Unterschied jedoch zu unserer Studie, bei der es kein einheitliches Vorgehen für den Zeitpunkt oder die Menge der Substitution gab, wurde in der Innsbrucker Studie folgendes Vorgehen für die CFC-Gruppe vereinbart: 20 iE Fibrogammin/kg Körpergewicht wurden zusammen mit jeder zweiten Fibrinogen Dosis und bei einem Blutungsscore von 2-3 sowie einer FXIII Aktivität unter 60% verabreicht. Die Rescue Therapie umfasste eine Verabreichung von Fibrinogen Konzentraten und Fibrogammin. In der FFP-Gruppe wurden 15 mL/kg Körpergewicht Fresh Frozen Plasma transfundiert. Insgesamt wurden 44 Patient\*innen in der FFP-Gruppe und 50 Patient\*innen in der CFC-Gruppe in die finale Analyse einbezogen. In der CFC-Gruppe wurden median 1500 iE Fibrogammin verabreicht, während es in der FFP-Gruppe 2000 iE Fibrogammin (2000-2500) waren. Es wurde auch ein Unterschied bei den Erythrozytenkonzentraten festgestellt: In der FFP-Gruppe wurden median 6 Konserven (4-11) benötigt, während es in der CFC-Gruppe 4 (2-7) waren. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da in der FFP-Gruppe der Bedarf an Massentransfusionen und Rescue Therapien deutlich erhöht war.(136)

In unserer Analyse erhielten Patient\*innen mit verminderter Faktor XIII Aktivität während ihres stationären Aufenthaltes, durchschnittlich 10 ( $\pm 7$ ) Erythrozytenkonzentrate. In der Gruppe der Patient\*innen, die ein Faktor XIII Präparat erhalten haben (n=24) lag der durchschnittliche Bedarf bei 12 ( $\pm 9$ ) Konserven, während die Gruppe ohne Substitution durchschnittlich 9 ( $\pm 6$ ) Erythrozytenkonzentrate benötigten. Da jedoch auch andere Parameter, wie beispielsweise Schockzeichen, benötigte Endoskopien und Interventionen oder der Bedarf an Prothrombinkomplex-Konzentrat und Fibrinogenkonzentrat zwischen den Gruppen Unterschiede aufwies, ist ein erhöhter Bedarf auf eine allgemein schwerere Blutungssituation dieser Subgruppe zurückzuführen. Wir konnten zwar, wie bereits erwähnt, eine Tendenz zu weniger Bedarf an Erythrozytenkonzentrate bei der Gruppe der

substituierten Patient\*innen nachweisen, jedoch erfolgt die Substitution vermutlich derzeit zu spät und uneinheitlich, um einen klaren Überlebensvorteil aufzuzeigen. Darüber hinaus sind größere Patient\*innenkollektive und ein einheitliches Vorgehen essentiell, um diese Hypothese weiter zu untermauern.

Weiters interessant ist die weiter oben bereits erwähnte Studie aus Frankfurt im Hinblick auf die Substitution des Faktor XIII. Die verabreichten Einheiten Fibrogammin unserer Studie (1750) sind vergleichbar mit jenen der deutschen Studie mit einem medianen Wert von 2500. Die deutsche Studie hat weiters die Substitution genauer anhand der FXIII Aktivität betrachtet. Patient\*innen mit einer FXIII Aktivität unter 50% erhielten die dreifache Menge an Fibrogamineinheiten substituiert als Patient\*innen mit einer Aktivität über 50%. In unserer Kohorte war die FXIII Aktivität der Substituierten ebenfalls niedriger. Es gab darüber hinaus keinen Unterschied in der Behandlung zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren führten als mögliche Gründe für die reduzierte FXIII Aktivität und benötigte Substitution des FXIII, die Halbwertszeit von rund 10 Tagen und prolongierte Blutungen, sowie disseminierte intravasale Gerinnungsstörungen an. Hier wird wiederum ersichtlich, dass es für die genaue Beurteilung der unabhängigen Auswirkungen der FXIII Substitution weiterer prospektiver Studien mit einheitlicher Vorgangsweise bedarf. (129)

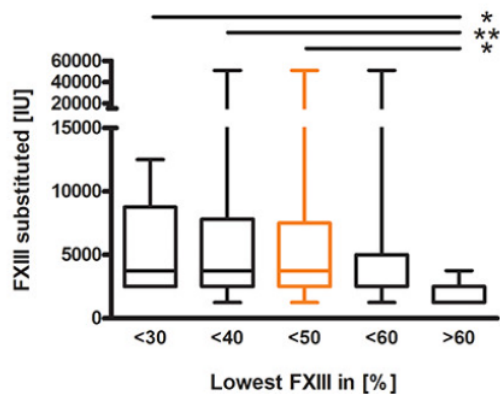


Abbildung 31. Die Substitution von FXIII-Einheiten ist für die verschiedenen Gruppen mit verminderter FXIII-Aktivität (aufgeschlüsselt in 10er Schritten) dargestellt. (129).

Bei unseren Daten wird auch deutlich, dass Fibrogammin in 250 IU und 1250IU Dosierungen verfügbar ist. Patient\*innen erhalten aus diesem Grund oftmals die Standarddosierung von 1250IU, sowie vielfache dieser Dosierungen. Diese Vorgehensweise ist nicht zuletzt auf den Mangel an Leitlinien und Empfehlungen in diesem Bereich zurückzuführen. Das European Journal of Anaesthesiology empfiehlt in der 2022

herausgegebenen Leitlinie zum Management perioperativer Blutungen beispielsweise in allen operativen Bereichen eine Überwachung und gegebenenfalls Korrektur der Faktor XIII Aktivität. (130) Im Allgemeinen wird die Dosierung abhängig von Einflussfaktoren wie dem individuellen Körpergewicht, aktuellen Laborwerten und dem klinischen Zustand des Patient\*innen angepasst. Die übliche Empfehlung für die Dosierung variiert je nach Präparat und klinischer Situation und liegt zwischen 15 und 30 IE pro Kilogramm Körpergewicht. Es ist davon auszugehen, dass Patient\*innen in unserer Studie arbiträr substituiert wurden. Der prozentuale Anstieg der Aktivität durch Substitution ist schwer vorhersehbar und hängt auch von der Art der klinischen Situation ab (aktive Blutung mit persistierendem Verlust vs. bereits gestillte Blutung). Es wird geschätzt, dass eine Steigerung der Aktivität um etwa 1 % pro 1 IE pro Kilogramm Körpergewicht verzeichnet werden kann, Die biologische Halbwertszeit des Faktor XIII liegt durchschnittlich zwischen 6 und 9 Tagen. (130–132) Ergänzend ist zu erwähnen, dass in einer Konserve Fresh Frozen Plasma etwa 300 IE Faktor XIII enthalten sind. (133)

#### **11.4. Outcome & Mortalität**

In unserer Analyse zeigte sich eine Mortalität von 16,5% im gesamten Patient\*innenkollektiv, 18,2% in der Gruppe mit erniedrigter Faktor XIII Aktivität. Unsere Patient\*innen verbrachten durchschnittlich 27 ( $\pm$ 23) Tage im Krankenhaus und 8 ( $\pm$ 8) Tage auf der Intensivstation. In der bereits oben erwähnten Studie aus Madrid zum Thema „Erworbene verminderte Faktor XIII Aktivität ist assoziiert mit hoher Mortalität“ wurden ähnliche Parameter wie in unserer Studie erhoben. Allerdings ist die Vergleichbarkeit auf Grund des unterschiedlichen Patient\*innenkollektivs (chirurgisch vs. internistisch) nur bedingt gegeben. Die vorliegenden Daten sollen vor dem Hintergrund eines deutlich schwerer erkrankten Patient\*innenkollektivs in dieser Studie betrachtet werden. Obwohl die Patient\*innen schwere Blutungen aufwiesen, wiesen sie alle normale Koagulationstests und keine Auffälligkeiten in anderen Gerinnungsfaktoren auf. In Ihrer Studie verbrachten die Patient\*innen durchschnittlich 49 Tage im Krankenhaus.- Es wurden 67% der Patient\*innen auf eine Intensivstation aufgenommen und verbrachten dort im Durchschnitt 14 Tage. Es konnte eine Korrelation zwischen einer niedrigen FXIII Aktivität und einem längeren Aufenthalt auf der ICU gefunden werden. Eine längere Zeit zwischen Aufnahme und FXIII Bestimmung war auch assoziiert mit einer höheren Prävalenz für das multiple Organ dysfunktion Syndrom (MODS) (16,5 vs. 4 Tage,) und korrelierte mit längeren

Aufenthalten im Krankenhaus und auf der Intensivstation. Die Prävalenz für das MODS lag bei 77%. Zur Stillung der Blutung war bei 54% der Patient\*innen ein Eingriff notwendig, während 46% konservativ behandelt wurden. Gesamt wurde eine Mortalität im Krankenhaus, unabhängig der FXIII Aktivität, von 38,5% beobachtet. Nicht beantwortet werden kann in dieser Studie die Frage, ob eine längere Dauer bis zur Faktor XIII Bestimmung und folglich auch frühere Möglichkeit den Mangel auszugleichen einen Mortalitätsunterschied bringen kann und auf diese Weise Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte verkürzt werden können. (128) Wir konnten keinen Mortalitätsvorteil in den unterschiedlichen Gruppen feststellen. Ein größeres Patient\*innenkollektiv, ein längerer Nachbeobachtungszeitraum und Verlaufskontrollen der FXIII Aktivität in einheitlichen Abständen könnten weitere Antworten zu dieser Fragestellung liefern. Die derzeitigen Grenzwerte für eine erniedrigte Faktor XIII Aktivität liegen bei 70%. Die Studie aus Madrid konnte in Ihrer Analyse einen Grenzwert für die FXIII Aktivität von 36,5% feststellen, die ESAIC- Leitlinie empfiehlt eine Substitution von FXIII bei Werten unter 60%. Die meisten Studien wählen einen Grenzwert in diesen beiden Bereichen. Unklar ist derzeit noch, ab wann oder wie sehr eine erworbene verminderte Faktor XIII Aktivität im Bereich zwischen diesen beiden Werten oder bei einer Aktivität über 70% Einfluss auf die Mortalität bei Blutungen hat.(128,130)

### **11.5. Einfluss der Komorbiditäten**

Die häufigsten Komorbiditäten unserer Patient\*innen waren vorbekannte Ösophagusvarizen (29%), Niereninsuffizienz (29%), Leberzirrhose (25%), Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt (21%), koronare Herzkrankheit (21%) und Malignome (17%).

Eine Forschergruppe aus Lund untersuchte den Zusammenhang zwischen IgA und IgG Antikörpern im Rahmen von Zöliakie und chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen auf Grund der Homologie zwischen verschiedenen Formen der Transglutaminase und dem Gerinnungsfaktor XIII. Die Titer der IgA und IgG Antikörper gegen diese beiden Antigene wurden bei 20 Zöliakie Patient\*innen verglichen, als Kontrollgruppe diente eine Gruppe mit 20 Endomysium Antikörper negativen Patient\*innen, 34 Morbus Crohn und 23 Colitis ulzerosa Patient\*innen. Faktor XIII IgG Antikörper zeigten ein unspezifisches Muster mit mäßig erhöhten Titern bei Patient\*innen mit Morbus Crohn. Trotz der ausgeprägten Homologie zur Gewebstransglutaminase zeigte sich nur selten ein höherer Titer von IgA Antikörpern gegen den Faktor XIII bei Zöliakie Patient\*innen und bei Patient\*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. (137) Eine Studie aus Leipzig stellte die

Hypothese auf, dass der Faktor XIII auf Grund seiner Rolle in der Fibrinstabilisierung und epithelialen Heilung bei chronischen Entzündungsbedingungen beeinträchtigt wird und sogar ein Prädiktor für die Krankheitsaktivität von CED sein könnte. In einer prospektiven Studie wurde daher der Verlauf der FXIII Aktivität bei leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa und rektaler Blutung untersucht. Die Messungen fanden während des akuten Schubes, nach Sistieren der Blutung und bei fehlender Krankheitsaktivität statt. Die Plasmaaktivität des FXIII wies jedoch keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Erkrankung auf. FXIII wurde nur bei 8 Patient\*innen während des Schubs unter dem Normalbereich < 70 % gemessen und stieg bei 7 dieser Patient\*innen während der Nachuntersuchung auf normale Aktivitätswerte an. Eine niedrigere FXIII Aktivität während des Schubs war nicht mit einer erhöhten Blutungsneigung verbunden. Die aufgestellte Hypothese konnte damit nicht bestätigt werden.(138)

In unserem Patient\*innenkollektiv wiesen jedoch nur 5% der Patient\*innen eine CED auf. Auf Grund der bereits oben genannten Studien, wollten wir auch diese Vorerkrankung erheben, da ein Unterschied zu erwarten war. Auf Grund der geringen Fallzahl lässt sich in unserer Analyse jedoch keine Aussage zu einem Zusammenhang zwischen der FXIII Aktivität und CED treffen. Die Datenlage zur verminderten Faktor XIII Aktivität im Rahmen gastrointestinaler Blutung ist ausgesprochen unzureichend. Es existieren nur vereinzelte Studien zu Blutungen mit verminderter Faktor XIII Aktivität im Rahmen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Im Rahmen unserer Studie wurden Patient\*innen ausgeschlossen, wenn der Faktor XIII nicht zum Zeitpunkt der gastrointestinalen Blutung bestimmt wurde. Patient\*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung bluten öfter chronisch über einen längeren Zeitraum und Beginn und Ende einer Blutung sind schwieriger zu bestimmen; auch ist eine stationäre Aufnahme nicht immer notwendig. Während dieser Blutungsepisoden wurde daher oftmals nicht der Faktor XIII bestimmt. Dies könnten Gründe für eine schlechte Repräsentation im Rahmen unserer Analyse sein.

## **11.6. Case Reports aus der Gastroenterologie**

Bei Leberzirrhose-Patient\*innen mit akuter Varizenblutung kann es trotz erfolgreicher endoskopischer Behandlung zu einer kritischen, vital bedrohlichen Rezidivblutung kommen. Die Studie von Premkumar et al. hat sich aus diesem Grund mit dem Blutungsverhalten von Leberzirrhose Patient\*innen bei Varizenblutungen beschäftigt. Es wurden 90 Patient\*innen (46,4 Jahre, 82,2% männlich, 58,8% alkoholbedingt) untersucht, die an Blutungen aus ösophagealen Varizen (82%), Magenvarizen (7%) oder ösophagealen Varizen mit

portalhypertensiver Gastropathie (3%) litten. Sie fanden heraus, dass Patient\*innen mit einer Rezidivblutung eine signifikant niedrigere FXIII Aktivität aufwiesen. (139) In unsere Analyse hatte das Bestehen einer Leberzirrhose bzw. von Ösophagusvarizen keinen Einfluss auf die Faktor XIII Aktivität.

Die einzigen beiden Case Reports aus dem Bereich der Gastroenterologie zu Blutungen mit assoziierter erniedrigter FXIII Aktivität stammen aus Japan. Yamada et al. berichten von einer 67 Jahre alten Frau mit einer Autoimmunhepatitis, welche auf Grund akuter Leberfunktionsstörungen und akutem Nierenversagen stationär aufgenommen wurde. Im Zuge der Abklärung wurden multiple Dünndarmulzera festgestellt. Trotz der Standardtherapie mit Protonenpumpeninhibitoren, endoskopischen Hämostase Maßnahmen und der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, kam es zum hämorrhagischen Schock. Während des Krankenhausaufenthalts wurden die Thrombozytenzahl und die Fibrinogen Werte durch Substitution im Normalbereich gehalten, und PT und APTT unterschieden sich nicht signifikant vom Zeitpunkt der Aufnahme. Die Autoren vermuteten eine reduzierte FXIII Aktivität als Ursache für die persistierende Blutung und bestimmten 21 Tage nach Aufnahme diesen Laborwert, welcher bei 47% lag. 2 Tage dem Verabreichen von FXIII Konzentraten wurde ein Aktivität von 125% gemessen und die Blutung sistierte.(140) Analog zum oben genannten Case Report präsentiert sich der Fall von Murata et al. Ein 43-jähriger, ansonsten gesunder Mann wurde mit Teerstühlen ohne weitere Symptomatik vorstellig. Bei Aufnahme wurde eine schwere Anämie mit einem Hämoglobinwert von 5,6g/dl festgestellt, die Gastroduodenoskopie brachte keine weiteren Erkenntnisse zur Blutungslokalisation. Das CT und die Kapselendoskopie zeigten weiterführend eine Blutungsquelle im Jejunum. Die Bestimmung der FXIII Aktivität ergab einen Wert von 41%, weshalb die Diagnose gastrointestinale Blutung mit assoziierter FXIII Koagulopathie gestellt wurde. In weiteren Untersuchungen konnten keine Antikörper gegen den FXIII gefunden werden, was auf eine sekundäre Koagulopathie hindeutet. Der Patient erhielt intravenöse FXIII Konzentrate (Fibrogammin) in einer Dosierung von 1200iE/Tag für 5 Tage und die Blutung sistierte folglich. Der Patient hatte in einem Follow-up von einem Jahr keine weitere Blutung, seine FXIII Aktivität blieb im Normalbereich und auch die Ballonenteroskopie ein Jahr nach der Blutung konnte keine Läsionen mehr feststellen.(141)

Diese Case Reports verdeutlichen die Notwendigkeit weiterer Studien im gastroenterologischen Bereich. Die im Median verabreichten Einheiten Fibrogammin aus unserer Studie sind, ebenso wie die demographischen Patient\*innendaten, sehr gut mit

diesen beiden Case Reports vergleichbar: im Median verabreichten wir 1750iE Fibrogammin Auch die minimalen Hämoglobinlevel um 5-6g/dl sind mit unseren Daten gut vergleichbar. Zusammenfassend fügen sich diese beiden Case Reports in die Ergebnisse unserer Analyse ein und deuten auf ein verbessertes Outcome von gastrointestinalen Blutungen bei erniedrigter Faktor XIII Aktivität durch Faktor XIII Substitution hin.

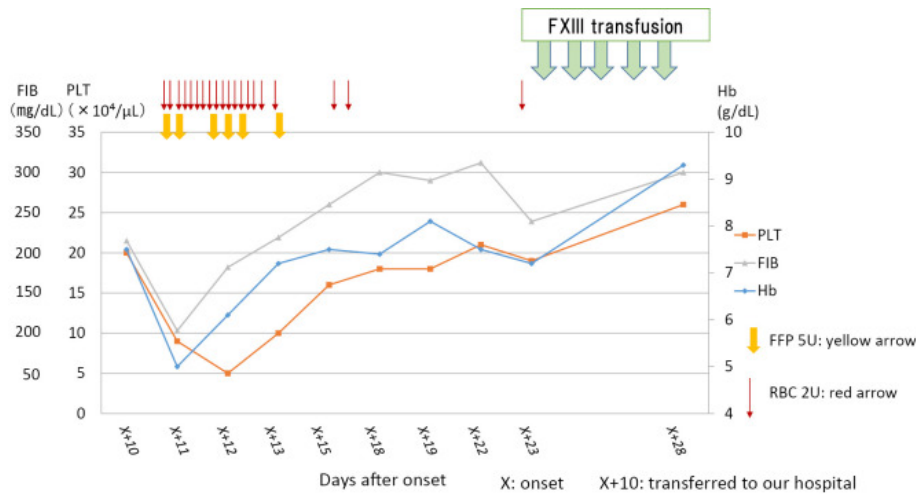
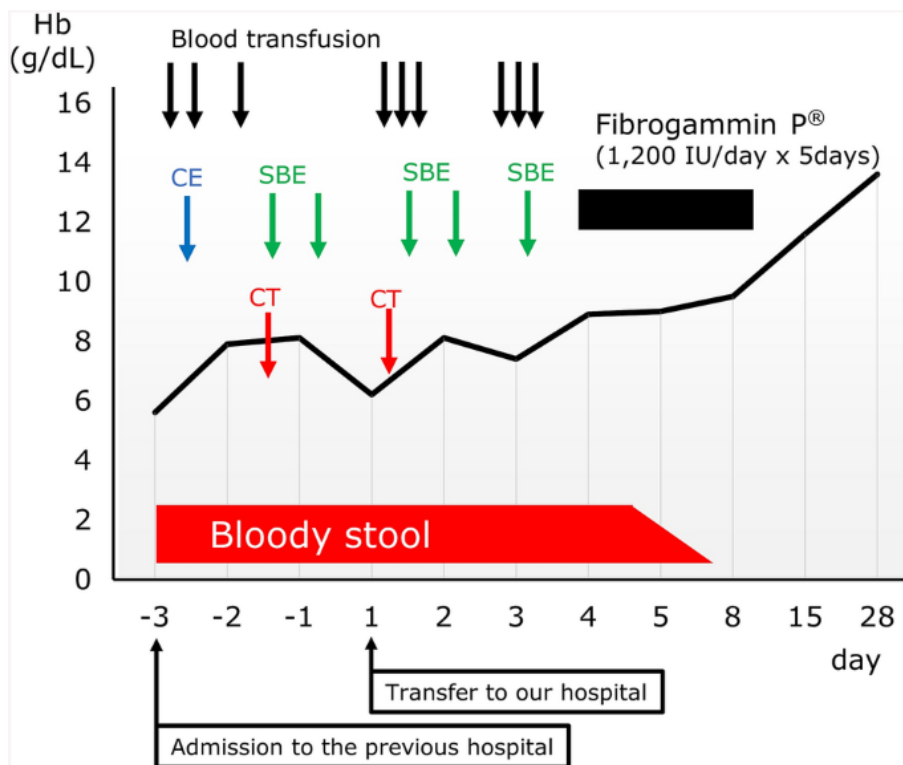


Abbildung 32. Verlauf der Gerinnungsparameter einer 67-jährigen Patientin mit Autoimmunhepatitis und Dünndarmblutung; XIII: Gerinnungsfaktor XIII, FFP: gefrorenes Frischplasma, FIB: Fibrinogen, Hb: Hämoglobin, PLT: Blutplättchen, RBC: rote Blutkörperchen. Adaptiert aus (140)



*Abbildung 33. Case Report eines 43-jährigen Mannes: 3 Tage lang bestand eine massive Dünndarmblutung, am 4. Tag iV Gabe von Fibrogammin 1200iE/Tag für 5 Tage.; Hb-Hämoglobin, CE-Kapsel-Enteroskopie, SBE-Einzel-Ballon-Enteroskopie, CT-Computertomographie. Adaptiert aus (141)*

## **11.7. Limitationen**

Neben der gegebenen Limitation einer single-center Studie und einem retrospektiven Studiendesign, ergaben sich im Rahmen der Erhebung und Auswertung der Daten folgende Limitationen:

1. Aus dem gewählten Studiendesign, der Beschränkung in den Dokumentationssystemen und der Umstellung auf ein elektronisches Fieberkurvenformat resultiert die geringe Fallzahl von 97 Patient\*innen, und eine teilweise unvollständige Erhebung der Parameter. Patient\*innen, bei denen ein Großteil der Parameter aus diesen Gründen nicht erhoben werden konnten, wurden daher nicht in der Auswertung berücksichtigt. Ein prospektives Studiendesign mit standardisierter, Zentren übergreifender Dokumentation könnte belastbarere Einblicke in die Auswirkungen der Faktor XIII Aktivität bei gastrointestinalen Blutungen ermöglichen, obwohl es sich in unserer Studie um eine sorgfältige und ausführliche retrospektive Dokumentation handelt.
2. Die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate wurde mit dem Dokumentationsprogramm eProgesa an der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin erhoben. Im Vorfeld zeigte sich bereits, dass die Dokumentation in den Fieberkurven inkonsistent war. Dies ist, neben der unvollständigen Dokumentation des ärztlichen Personals auch auf die Umstellung von Papierfieberkurven auf ein elektronisches Dokumentationsprogramm und dem parallelen Bestehen desselben auf den einzelnen Fachabteilung der Universitätsklinik für Innere Medizin zurückzuführen.
3. Im Rahmen der Substitution anderer Gerinnungsprodukte wurden von unserer Seite nur Fibrinogenkonzentrat und Prothrombinkomplex-Konzentrat berücksichtigt. Im Rahmen des klinischen Alltags werden zur Blutstillung eine Reihe an Maßnahmen konservativer und interventioneller Natur kombiniert. Wir haben versucht diese Aspekte bestmöglich, realitätsgetreu in verschiedenen Parameter, wie beispielsweise der Kategorie der Blutstillung, abzubilden. Eine Auswertung der unabhängigen

Wirksamkeit der Faktor XIII Substitution ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Die Arbeit spiegelt jedoch das Vorgehen im klinischen Alltag wider.

Für den Zeitpunkt der Bestimmung der Faktor XIII Aktivität und seiner Substitution liegen derzeit noch keine Leitlinien oder Empfehlungen vor. Dies erklärt die hohe individuelle Schwankungsbreite der Messungszeitpunkte zwischen den Patient\*innen und dadurch die eingeschränkte Vergleichbarkeit. Es zeigte sich jedoch bei der Durchsicht der Daten ein Trend zur frühzeitigeren Bestimmung der Faktor XIII Aktivität im Studienverlauf.

## **12. Konklusio und Ausblick**

Die vorliegenden Ergebnisse deuten erstmalig darauf hin, dass die Faktor XIII Aktivität und auch der Ausgleich von Aktivitätsdefiziten mit dem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und der Anzahl an Interventionen assoziiert ist. Dies legt nahe, dass ein frühzeitiges Erkennen einer verminderten Aktivität und eine ausreichende Substitution von Faktor XIII das Risiko für einen schlechteren klinischen Verlauf bei gastrointestinalen Blutungen reduzieren könnte, auch wenn in der vorliegenden Analyse kein Mortalitätsbenefit gezeigt werden konnte. Die Faktor XIII Aktivität scheint hierbei eher ein Surrogatparameter für die Schwere der Blutung als ein unabhängiger Faktor zu sein.

Blutungen im Gastrointestinaltrakt stellen eine bedeutende Pathologie in der Inneren Medizin, insbesondere in der Gastroenterologie, dar. Bisher gibt es innerhalb dieses Fachbereichs keine etablierten Leitlinien und Empfehlungen für die Diagnostik und das Management der Faktor XIII Aktivität. Diese von uns vorgelegte Studie reiht sich in die bereits vorhandene Forschung im Bereich der Chirurgie ein, wo der Faktor XIII bereits verstärkt bestimmt und substituiert wird. Sie liefert einen wertvollen Ausgangspunkt für zukünftige prospektive Studien, die notwendig sind, um die Relevanz der Faktor XIII Aktivität und dessen Substitution für das Outcome bei gastrointestinalen Blutungen umfassender bewerten zu können.

### 13. Literaturverzeichnis

1. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science*. September 1964;145(3638):1310–2.
2. Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature*. Mai 1964;202(4931):498–9.
3. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of Bleeding and Clotting in the Cardiac Surgery Patient. *Circulation*. 16. November 2010;122(20):2068–77.
4. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 15. Mai 1998;91(10):3527–61.
5. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth J Can Anesth*. Juni 2006;53(6 Suppl):S2-11.
6. Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem*. August 2000;46(8 Pt 2):1260–9.
7. Heemskerk JWM, Bevers EM, Lindhout T. Platelet Activation and Blood Coagulation. *Thromb Haemost*. 2002;88(8):186–93.
8. Dubois C, Panicot-Dubois L, Merrill-Skoloff G, Furie B, Furie BC. Glycoprotein VI–dependent and –independent pathways of thrombus formation in vivo. *Blood*. 15. Mai 2006;107(10):3902–6.
9. Dubois C, Panicot-Dubois L, Gainor JF, Furie BC, Furie B. Thrombin-initiated platelet activation in vivo is vWF independent during thrombus formation in a laser injury model. *J Clin Invest*. 2. April 2007;117(4):953–60.
10. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 28. August 2008;359(9):938–49.
11. Coughlin SR, Vu T khai H, Hung DT, Wheaton VI. Expression Cloning and Characterization of a Functional Thrombin Receptor Reveals a Novel Proteolytic Mechanism of Receptor Activation. *Semin Thromb Hemost*. April 1992;18(2):161–6.

12. Radomski M w., Palmer R m. j., Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol.* 1987;92(1):181–7.
13. Bergmeier W, Piffath CL, Goerge T, Cifuni SM, Ruggeri ZM, Ware J, u. a. The role of platelet adhesion receptor GPIIb/IIIa far exceeds that of its main ligand, von Willebrand factor, in arterial thrombosis. *Proc Natl Acad Sci.* 7. November 2006;103(45):16900–5.
14. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515–23.
15. Du X, Gu M, Weisel JW, Nagaswami C, Bennett JS, Bowditch R, u. a. Long range propagation of conformational changes in integrin alpha IIb beta 3. *J Biol Chem.* 5. November 1993;268(31):23087–92.
16. Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest.* 15. März 2000;105(6):699–701.
17. Goto S, Ikeda Y, Saldívar E, Ruggeri ZM. Distinct mechanisms of platelet aggregation as a consequence of different shearing flow conditions. *J Clin Invest.* 15. Januar 1998;101(2):479–86.
18. Ni H, Denis CV, Subbarao S, Degen JL, Sato TN, Hynes RO, u. a. Persistence of platelet thrombus formation in arterioles of mice lacking both von Willebrand factor and fibrinogen. *J Clin Invest.* 1. August 2000;106(3):385–92.
19. Ashby B, Daniel JL, Smith JB. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin North Am.* Februar 1990;4(1):1–26.
20. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth.* August 2004;93(2):275–87.
21. Owens AP, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost.* September 2010;104(3):432–9.

22. Stassen JM, Arnout J, Deckmyn H. The hemostatic system. *Curr Med Chem*. September 2004;11(17):2245–60.
23. Nemerson Y. Tissue Factor: Then and Now. *Thromb Haemost*. 1995;74(7):180–4.
24. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1. März 2019;39(3):331–8.
25. Wiggins R, Cochrane C. The autoactivation of rabbit hageman factor. *J Exp Med*. 1. November 1979;150(5):1122–33.
26. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1. Januar 2016;36(1):9–14.
27. Josso F, Prou-Wartelle O. Interaction of tissue factor and factor VII at the earliest phase of coagulation. *Thromb Diath Haemorrh Suppl*. 1. Januar 1965;17:35–44.
28. Lu G, Broze GJ, Krishnaswamy S. Formation of Factors IXa and Xa by the Extrinsic Pathway: Differential Regulation by Tissue Factor Pathway Inhibitor and Antithrombin III. *J Biol Chem*. 23. April 2004;279(17):17241–9.
29. Kamikubo Y, Mendolicchio GL, Zampolli A, Marchese P, Rothmeier AS, Orje JN, u. a. Selective factor VIII activation by the tissue factor–factor VIIa–factor Xa complex. *Blood*. 5. Oktober 2017;130(14):1661–70.
30. Soeda T, Nogami K, Matsumoto T, Ogiwara K, Shima M. Mechanisms of factor VIIa-catalyzed activation of factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2494–503.
31. Gailani D, Broze GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science*. 23. August 1991;253(5022):909–12.
32. Bono F, Hérault JP, Avril C, Schaeffer P, Lormeau JC, Herbert JM. Human umbilical vein endothelial cells express high affinity receptors for factor Xa. *J Cell Physiol*. 1997;172(1):36–43.
33. Muszbek L, Ariëns RA, Ichinose A, Xiii OB of the ISS on F. Factor XIII: recommended terms and abbreviations. *J Thromb Haemost*. 2007;5(1):181–3.

34. Yee VC, Pedersen LC, Le Trong I, Bishop PD, Stenkamp RE, Teller DC. Three-dimensional structure of a transglutaminase: human blood coagulation factor XIII. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19. Juli 1994;91(15):7296–300.
35. Schroeder V, Kohler HP. Factor XIII: Structure and Function. *Semin Thromb Hemost*. Juni 2016;42(4):422–8.
36. Vysokovsky A, Rosenberg N, Dardik R, Seligsohn U, Inbal A. Effect of four missense mutations in the factor XIII A-subunit gene on protein stability: studies with recombinant proteins. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. März 2006;17(2):125–30.
37. Maeda S, Zhang WG, Souri M, Yee VC, Ichinose A. Impaired dimer assembly and decreased stability of naturally recurring R260C mutant A subunit for coagulation factor XIII. *J Biochem (Tokyo)*. November 2012;152(5):471–8.
38. Souri M, Yee VC, Kasai K, Kaneshiro T, Narasaki K, Castaman G, u. a. Novel Y283C mutation of the A subunit for coagulation factor XIII: molecular modelling predicts its impaired protein folding and dimer formation. *Br J Haematol*. Juni 2001;113(3):652–4.
39. Souri M, Ichinose A. Impaired protein folding, dimer formation, and heterotetramer assembly cause intra- and extracellular instability of a Y283C mutant of the A subunit for coagulation factor XIII. *Biochemistry*. 13. November 2001;40(45):13413–20.
40. Takahashi N, Tsukamoto H, Umeyama H, Castaman G, Rodeghiero F, Ichinose A. Molecular mechanisms of type II factor XIII deficiency: novel Gly562-Arg mutation and C-terminal truncation of the A subunit cause factor XIII deficiency as characterized in a mammalian expression system. *Blood*. 15. April 1998;91(8):2830–8.
41. Komáromi I, Bagoly Z, Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. *J Thromb Haemost JTH*. Januar 2011;9(1):9–20.
42. Weisberg LJ, Shiu DT, Conkling PR, Shuman MA. Identification of normal human peripheral blood monocytes and liver as sites of synthesis of coagulation factor XIII a-chain. *Blood*. August 1987;70(2):579–82.

43. Souri M, Kaetsu H, Ichinose A. Sushi domains in the B subunit of factor XIII responsible for oligomer assembly. *Biochemistry*. 19. August 2008;47(33):8656–64.
44. Nagy JA, Henriksson P, McDonagh J. Biosynthesis of factor XIII B subunit by human hepatoma cell lines. *Blood*. Dezember 1986;68(6):1272–9.
45. Credo RB, Curtis CG, Lorand L. Ca<sup>2+</sup>-related regulatory function of fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. September 1978;75(9):4234–7.
46. Lorand L, Jeong JM, Radek JT, Wilson J. Human plasma factor XIII: Subunit interactions and activation of zymogen. *Methods Enzymol*. 1. Januar 1993;222:22–35.
47. Muszbek L, Haramura G, Polgár J. Transformation of Cellular Factor XIII into an Active Zymogen Transglutaminase in Thrombin-Stimulated Platelets. *Thromb Haemost*. 1995;73(4):702–5.
48. Muszbek L, Polgár J, Boda Z. Platelet Factor XIII Becomes Active without the Release of Activation Peptide during Platelet Activation. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):282–5.
49. Handrkova H, Schroeder V, Kohler HP. The activation peptide of coagulation factor XIII is vital for its expression and stability. *J Thromb Haemost JTH*. August 2015;13(8):1449–58.
50. Yee VC, Pedersen LC, Bishop PD, Stenkamp RE, Teller DC. Structural evidence that the activation peptide is not released upon thrombin cleavage of factor XIII. *Thromb Res*. 1. Juni 1995;78(5):389–97.
51. Schroeder V, Vuissoz JM, Caflisch A, Kohler HP. Factor XIII activation peptide is released into plasma upon cleavage by thrombin and shows a different structure compared to its bound form. *Thromb Haemost*. Juni 2007;97(6):890–8.
52. Schroeder V, Handrková H, Dodt J, Kohler HP. Free factor XIII activation peptide affects factor XIII function. *Br J Haematol*. März 2015;168(5):757–9.
53. Smith KA, Pease RJ, Avery CA, Brown JM, Adamson PJ, Cooke EJ, u. a. The activation peptide cleft exposed by thrombin cleavage of FXIII-A(2) contains a recognition site for the fibrinogen  $\alpha$  chain. *Blood*. 14. März 2013;121(11):2117–26.

54. Kohler HP. Interaction between FXIII and fibrinogen. *Blood*. 14. März 2013;121(11):1931–2.
55. Richardson VR, Cordell P, Standeven KF, Carter AM. Substrates of Factor XIII-A: roles in thrombosis and wound healing. *Clin Sci Lond Engl* 1979. Februar 2013;124(3):123–37.
56. Nikolajsen CL, Dyrland TF, Poulsen ET, Enghild JJ, Scavenius C. Coagulation factor XIIIa substrates in human plasma: identification and incorporation into the clot. *J Biol Chem*. 7. März 2014;289(10):6526–34.
57. Levy JH, Greenberg C. Biology of Factor XIII and clinical manifestations of Factor XIII deficiency. *Transfusion (Paris)*. Mai 2013;53(5):1120–31.
58. Ichinose A. Hemorrhagic Acquired Factor XIII (13) Deficiency and Acquired Hemorrhaphilia 13 Revisited. *Semin Thromb Hemost*. Juni 2011;37(04):382–8.
59. Ivaskevicius V, Biswas A, Loreth R, Schroeder V, Ohlenforst S, Rott H, u. a. Mutations affecting disulphide bonds contribute to a fairly common prevalence of F13B gene defects: results of a genetic study in 14 families with factor XIII B deficiency. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 1. Juli 2010;16(4):675–82.
60. Ivaskevicius V, Seitz R, Kohler HP, Schroeder V, Muszbek L, Ariens RAS, u. a. International Registry on Factor XIII Deficiency: A basis formed mostly on European data. *Thromb Haemost*. 2007;97(06):914–21.
61. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, u. a. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost*. April 2012;10(4):615–21.
62. Lusher J, Pipe SW, Alexander S, Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. März 2010;16(2):316–21.
63. Ashley C, Chang E, Davis J, Mangione A, Frame V, Nugent DJ. Efficacy and safety of prophylactic treatment with plasma-derived factor XIII concentrate (human) in patients

- with congenital factor XIII deficiency. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* Januar 2015;21(1):102–8.
64. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood.* 31. Mai 2012;119(22):5111–7.
  65. Dreyfus M, Barrois D, Borg JY, Claeysens S, Torchet MF, Arnuti B, u. a. Successful long-term replacement therapy with FXIII concentrate (Fibrogammin(®) P) for severe congenital factor XIII deficiency: a prospective multicentre study. *J Thromb Haemost JTH.* Juni 2011;9(6):1264–6.
  66. Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, Ten Cate H, Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J.* Dezember 2016;14(1):1–14.
  67. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia.* November 2008;14(6):1190–200.
  68. Schroeder V, Durrer D, Meili E, Schubiger G, Kohler HP. Congenital factor XIII deficiency in Switzerland: from the worldwide first case in 1960 to its molecular characterisation in 2005. *Swiss Med Wkly.* 19. Mai 2007;137(19–20):272–8.
  69. Saner FH, Gieseler RK, Akız H, Canbay A, Görlinger K. Delicate Balance of Bleeding and Thrombosis in End-Stage Liver Disease and Liver Transplantation. *Digestion.* 2013;88(3):135–44.
  70. Bedreli S, Sowa JP, Gerken G, Saner FH, Canbay A. Management of acute-on-chronic liver failure: rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut.* 1. Februar 2016;65(2):357–8.
  71. Theusinger OM, Baulig W, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM®). *Thromb Haemost.* 2010;104(08):385–91.

72. Bedreli S, Sowa JP, Malek S, Blomeyer S, Katsounas A, Gerken G, u. a. Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver Int.* April 2017;37(4):562–8.
73. Raspé C, Besch M, Charitos EI, Flöther L, Bucher M, Rückert F, u. a. Rotational Thromboelastometry for Assessing Bleeding Complications and Factor XIII Deficiency in Cardiac Surgery Patients. *Clin Appl Thromb.* Dezember 2018;24(9 Suppl):136S.
74. Jennings I, Kitchen S, Woods T a. L, Preston FE. Problems relating to the laboratory diagnosis of factor XIII deficiency: a UK NEQAS study. *J Thromb Haemost.* Dezember 2003;1(12):2603–8.
75. Jennings I, Kitchen S, Menegatti M, Palla R, Walker I, Makris M, u. a. Detection of Factor XIII deficiency: data from multicentre exercises amongst UK NEQAS and PRO-RBDD project laboratories. *Int J Lab Hematol.* August 2017;39(4):350–8.
76. Schroeder V. Laboratory Assessment of Coagulation Factor XIII. *Hämostaseologie.* November 2020;40(04):467–71.
77. Ajzner É, Muszbek L. Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency: a rebuttal. *J Thromb Haemost.* November 2004;2(11):2075–7.
78. Cini M, Legnani C, Frascaro M, Pancani C, Cappelli C, Rodorigo G, u. a. Measurement of factor XIII (FXIII) activity by an automatic ammonia release assay using iodoacetamide blank-procedure: no more overestimation in the low activity range and better detection of severe FXIII deficiencies. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 1. Mai 2016;54(5):805–9.
79. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens R a. S, Muszbek L, On B of the FX and FSS of the I. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* Juli 2011;9(7):1404–6.
80. Dorgalaleh A, Farshi Y, Alizadeh SH, Naderi M, Tabibian SH, Kazemi A, u. a. Challenges in implementation of ISTH diagnostic algorithm for diagnosis and classification of factor XIII deficiency in Iran. *J Thromb Haemost.* September 2015;13(9):1735–6.

81. Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, u. a. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung: AWMF-Register Nr. 021–28. Z Für Gastroenterol. September 2017;55(09):883–936.
82. Götz M, Biecker E, Dechêne A, Schilling D, Zipprich A, Trebicka J, u. a. Addendum zur S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Addendum Dezember 2021 – AWMF-Reg. Nr. 021-28, Versionsnummer 1.1. Z Für Gastroenterol. Juli 2022;60(07):1139–45.
83. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T, Fisher DA. Does This Patient Have a Severe Upper Gastrointestinal Bleed? JAMA. 14. März 2012;307(10):1072–9.
84. Koch A, Buendgens L, Dückers H, Bruensing J, Matthes M, Kunze J, u. a. Ursachen, Patient\*innenspezifische Risikofaktoren und prognostische Indikatoren bei akuter gastrointestinaler Blutung und intensivmedizinischer Therapieindikation. Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin. 1. April 2013;108(3):214–22.
85. Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? J Hepatol. 1. April 2020;72(4):774–84.
86. Rockey DC, Elliott A, Lyles T. Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. J Investig Med. 1. März 2016;64(3):745–51.
87. Kothari HG, Gupta SJ, Gaikwad NR, Sankalecha TH, Samarth AR. Role of non-invasive markers in prediction of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India. Turk J Gastroenterol. Dezember 2019;30(12):1036.
88. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, Smitten SI der, u. a. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie (Kurzversion), AWMF Register Nr. 021–022. Z Für Gastroenterol. Dezember 2015;53(12):1496–530.
89. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage. The Lancet. 14. Oktober 2000;356(9238):1318–21.

90. Aoki T, Nagata N, Shimbo T, Niikura R, Sakurai T, Moriyasu S, u. a. Development and Validation of a Risk Scoring System for Severe Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1. November 2016;14(11):1562-1570.e2.
91. Camus M, Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, Jutabha R, Ghassemi KA, u. a. Comparison of Three Risk Scores to Predict Outcomes of Severe Lower Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Gastroenterol*. Januar 2016;50(1):52–8.
92. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1. Mai 1941;2(3):281–4.
93. American Society of Anesthesiologists, Herausgeber. ASA Physical Status Classification System. [zitiert 3. August 2022]; Verfügbar unter: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
94. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, Chung W, Worland T, Terbah R, u. a. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointest Endosc*. 1. Juni 2016;83(6):1151–60.
95. Anvari S, Lee Y, Yu J, Doumouras AG, Khan KJ, Hong D. Urgent Versus Standard Colonoscopy for Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 5. Juli 2020;54(6):493–502.
96. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, u. a. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. November 2015;64(11):1680.
97. Meier A, Messmann H, Gölder SK. Endoscopic management of lower gastrointestinal bleeding. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin*. 1. Oktober 2015;110(7):515–20.
98. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Herausgeber. Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen. 21. September 2020;

99. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, u. a. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med.* 3. Januar 2013;368(1):11–21.
100. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, u. a. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 7. Juli 2010;2010(7):CD005415.
101. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 1. November 2014;174(11):1755–62.
102. Lin L, Cui B, Deng Y, Jiang X, Liu W, Sun C. The Efficacy of Proton Pump Inhibitor in Cirrhotics with Variceal Bleeding: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Digestion.* 2021;102(2):117–27.
103. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, u. a. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther.* Juni 2012;35(11):1267–78.
104. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 20. Januar 2003;2003(1):CD002147.
105. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, u. a. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(5):509–18.
106. Engelmann L, Schmitt DV. Tarragona strategy--appropriate antibiotic therapy in the ICU. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin.* 1. April 2014;109(3):156–61.
107. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, Gowda JT, Matteson ML, Choudhary A, u. a. Administration of Erythromycin Before Endoscopy in Upper Gastrointestinal Bleeding: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 2013;19(5):205–10.

108. Riphaut A, Wehrmann T, Hausmann J, Weber B, von Delius S, Jung M, u. a. Update S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2014 (AWMF-Register-Nr. 021/014). *Z Für Gastroenterol.* 18. August 2015;53(08):802–42.
109. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, u. a. Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 13. Februar 2012;172(3):209–16.
110. Radadiya D, Devani K, Brahmhatt B, Reddy C. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter? – A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Dezember 2021;33(1S):e50.
111. Peloquin JM, Seraj SM, King LY, Campbell EJ, Ananthakrishnan AN, Richter JM. Diagnostic and Therapeutic Yield of Endoscopy in Patients with Elevated INR and Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med.* 1. Juni 2016;129(6):628–34.
112. Shim CN, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC, u. a. Is Endoscopic Therapy Safe for Upper Gastrointestinal Bleeding in Anticoagulated Patients With Supratherapeutic International Normalized Ratios? *Am J Ther.* 1. Juli 2016;23(4):e995–1003.
113. Witt DM, Delate T, Garcia DA, Clark NP, Hylek EM, Ageno W, u. a. Risk of Thromboembolism, Recurrent Hemorrhage, and Death After Warfarin Therapy Interruption for Gastrointestinal Tract Bleeding. *Arch Intern Med.* 22. Oktober 2012;172(19):1484–91.
114. Sengupta N, Marshall AL, Jones BA, Ham S, Tapper EB. Rebleeding vs Thromboembolism After Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding in Patients on Direct Oral Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1. Dezember 2018;16(12):1893-1900.e2.
115. Hu W, Cai H, Zhang J. Direct oral anticoagulants versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with prior gastrointestinal bleeding: a network meta-analysis of real-world data. *Eur J Clin Pharmacol.* 1. Juli 2022;78(7):1057–67.
116. ENDOSCOPY IN GASTROINTESTINAL BLEEDING. *The Lancet.* 17. August 1974;304(7877):394–7.

117. Endoscopic Therapy for Bleeding Ulcers: An Evidence-Based Approach Based on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1. Januar 2009;7(1):33–47.
118. Kyaw M, Tse Y, Ang D, Ang TL, Lau J. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endosc Int Open.* März 2014;2(1):E6–14.
119. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, Atherton H, Griffiths EA. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol.* 16. April 2014;7:93–104.
120. Tarasconi A, Baiocchi GL, Pattonieri V, Perrone G, Abongwa HK, Molfino S, u. a. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 1. Februar 2019;14(1):3.
121. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, u. a. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* April 2022;76(4):959–74.
122. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *BJS Br J Surg.* 1973;60(8):646–9.
123. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, u. a. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 1. Januar 2003;124(1):91–6.
124. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 1. September 2015;63(3):743–52.
125. Orloff MJ, Hye RJ, Wheeler HO, Isenberg JI, Haynes KS, Vaida F, u. a. Randomized trials of endoscopic therapy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus portacaval shunt for emergency and elective treatment of bleeding gastric varices in cirrhosis. *Surgery.* 1. Juni 2015;157(6):1028–45.

126. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD, Co the PGC of the AA for the S of LD and the PPC of the A. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. September 2007;102(9):2086–102.
127. Allgöwer M, Burri C. Shock-index. *Ger Med Mon*. 1. Januar 1968;13(1):14–9.
128. Duque P, Chasco-Ganuza M, Ortuzar A, Almaraz C, Terradillos E, Perez-Rus G, u. a. Acquired FXIII Deficiency is Associated with High Morbidity. *Thromb Haemost*. 6. Juni 2021;048–56.
129. Schmitt FCF, der Forst M von, Miesbach W, Casu S, Weigand MA, Alesci S. Mild Acquired Factor XIII Deficiency and Clinical Relevance at the ICU—A Retrospective Analysis. *Clin Appl Thromb*. Januar 2021;27:10760296211024740.
130. Kietaiabl, Afshari A, P A, C A, G B, E DR, u. a. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *European Journal of Anaesthesiol* . 4. Januar 2023.
131. Adam EH, Kreuer S, Zacharowski K, Weber CF, Wildenauer R. Gerinnungsfaktor XIII. *Anaesthesist*. 1. Januar 2017;66(1):52–9.
132. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. *Transfus Med Hemotherapy*. 3. Mai 2016;43(3):223–32.
133. C von H, Mk K, C S, M S, K M, M S, u. a. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days. *Transfusion (Paris)*. Mai 2009
134. von Rappard S, Hinnen C, Lussmann R, Rechsteiner M, Korte W. Factor XIII Deficiency and Thrombocytopenia Are Frequent Modulators of Postoperative Clot Firmness in a Surgical Intensive Care Unit. *Transfus Med Hemotherapy*. 22. März 2017;44(2):85–92.
135. Kaserer A, Casutt M, Sprengel K, Seifert B, Spahn DR, Stein P. Comparison of two different coagulation algorithms on the use of allogenic blood products and coagulation

- factors in severely injured trauma patients: a retrospective, multicentre, observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 8. Januar 2018;26(1):4.
136. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, u. a. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 1. Juni 2017;4(6):e258–71.
137. Sjöberg K, Eriksson S, Tenngart B, Roth EB, Leffler H, Stenberg P. Factor XIII and Tissue Transglutaminase Antibodies in Coeliac and Inflammatory Bowel Disease. Autoimmunity. Januar 2002;35(5):357–64.
138. Bernerth K, Schiefke I, Liebscher K, Raczynski S, Kottmann T, Teich N. Factor-XIII activity in patients with mild to moderate ulcerative colitis and active bleeding: a prospective observational study. *BMC Res Notes.* Dezember 2018;11(1):1–5.
139. Premkumar M, Mehtani R, Kulkarni A, Duseja A, De A, Taneja S, u. a. Association of Heparin-Like Effect, Factor VII/XIII Deficiency and Fibrinolysis with Rebleeding Risk in Cirrhosis with Acute Variceal Bleeding. *Dig Dis Sci.* 19. August 2022;68.
140. Yamada Y, Abe T, Ochiai H, Ashizuka S. Refractory Duodenal Bleeding Ulcers Successfully Treated with Factor XIII Transfusion. *Intern Med.* 7. Juli 2021;60(14):2217.
141. Murata M, Inatomi O, Ono K, Imai T, Iwasa M, Kawahara M, u. a. A case of life-threatening small intestinal bleeding accompanied by lower coagulation factor XIII activity. *Clin J Gastroenterol.* 1. Dezember 2020;13(6):1178–82.