

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Zentrum für Innere Medizin

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologie mit den Sektionen Infektiologie und Tropenmedizin

Prof. Dr. med Samuel Huber

Prof. Dr. med Ansgar W. Lohse

## **Prädiktion von Infektionen bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Sebastian Giacomo Wittmann  
aus Ingolstadt

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.09.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Klaus Ruckdeschel**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Johannes Kluwe**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Arbeitshypothese und Fragestellung .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>4</b>
2.1	Die Leberzirrhose .....	4
2.1.1	Ätiopathogenese .....	5
2.1.1.1	Alkoholtoxische Leberzirrhose .....	5
2.1.1.2	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung.....	7
2.1.1.3	Chronisch virale Hepatitiden.....	8
2.1.1.4	Sonstige Ursachen.....	9
2.1.2	Klinik .....	10
2.1.3	Klassifikation und Prognose.....	11
2.1.4	Diagnostik.....	12
2.2	Komplikationen der Leberzirrhose .....	13
2.2.1	Portale Hypertension.....	13
2.2.2	Klinische Dekompensationen .....	14
2.2.2.1	Hydrome Dekompensation und Aszites.....	15
2.2.2.2	Varizen und gastrointestinale Blutung.....	16
2.2.2.3	Hepatorenales Syndrom .....	16
2.2.2.4	Hepatische Enzephalopathie.....	17
2.2.2.5	Akut-auf-chronisches Leberversagen.....	18
2.2.3	Hepatozelluläres Karzinom.....	20
2.3	Therapeutische Strategien .....	21
2.3.1	Allgemeinmaßnahmen und kausale Behandlungsansätze .....	21
2.3.2	Kontrolle der portalen Hypertonie .....	22
2.3.3	Prophylaktische Antibiotikaregime .....	24
2.4	Leberzirrhose und bakterielle Infektionen .....	25
2.4.1	Einführung .....	25
2.4.2	Spontan-bakterielle Infektionen.....	25
2.4.3	Infektionen als Auslöser klinischer Dekompensationen.....	26
2.4.4	Pathogenese von bakteriellen Infektionen.....	27
2.4.4.1	Bakterielle Translokation .....	27
2.4.4.2	Endotheliale Dysfunktion.....	29
2.4.4.3	Systemische Inflammation und Immundysregulation .....	30
2.4.4.4	Immundysfunktion.....	33

<b>3</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>34</b>
3.1	Studiendesign.....	34
3.2	Datenerhebung.....	35
3.3	Ethik und legale Aspekte.....	36
3.4	Statistische Analyse.....	37
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>39</b>
4.1	Bakterielle Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen.....	40
4.1.1	Charakterisierung und klinische Eigenschaften.....	40
4.1.2	Auftreten von Infektionen im weiteren stationären Verlauf.....	48
4.1.3	Prädiktion für das Auftreten von erworbenen Infektionen im stationären Verlauf.....	52
4.2	Auftreten von bakteriellen Infektionen im mittelfristigen Verlauf.....	54
4.2.1	Prädiktion für das Auftreten von Infektionen im mittelfristigen Verlauf.....	58
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>61</b>
5.1	Biomarker als Indikator für ein erhöhtes Infektionsrisiko.....	62
5.1.1	Infektionen während der Index-Hospitalisierung.....	62
5.1.2	Infektionen binnen 180 Tagen nach initialer Hospitalisierung.....	68
5.2	Limitationen.....	72
5.3	Ausblick.....	73
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b> .....	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>77</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>78</b>
<b>10</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>80</b>
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>81</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>95</b>
<b>13</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>96</b>
<b>14</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>97</b>

### 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Leberzirrhose ist eine chronische und meist irreversible Lebererkrankung, welche durch fibrotischen und narbigen Umbau des Leberparenchyms entsteht. Aus der Literatur ist bekannt, dass auf der einen Seite Patient:innen mit Leberzirrhose eine erhöhte Infektanfälligkeit aufweisen, auf der anderen Seite aber bakterielle Infektionen einen der häufigsten Auslöser für schwerwiegende klinische Dekompensation darstellen können (Fernandez and Gustot, 2012). Diese Dekompensationen sind mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Arvaniti et al., 2010).

In verschiedenen klinischen Studien wurde die Wirksamkeit und Mortalitätsreduktion von primär- und sekundärprophylaktischen Breitbandantibiotikaregime belegt (Jalan et al., 2014). Die Identifikation von Prädiktoren für das Auftreten von Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose könnte es erlauben, prophylaktische Therapieansätze gezielt und damit restriktiver, im Sinne des Antibiotic-Stewardships, in Risikogruppen einzusetzen. Vielversprechende Ansätze sind die Untersuchung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie z.B. Interleukin 6 (IL 6) und von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag), ein Surrogatmarker der endothelialen Dysfunktion (Mandorfer et al., 2018, Lin et al., 2015).

Die Arbeit untersucht die Hypothese, dass anhand von Laborparametern das Auftreten von Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose vorhergesagt werden kann. Um dies zu prüfen, soll die folgende Fragestellung beantwortet werden:

Sagen die Prädiktoren IL 6 und vWF das Auftreten von Infektionen während (i) des stationären Aufenthaltes und (ii) innerhalb eines mittelfristigen Zeitraums von 180 Tagen nach erfolgter Hospitalisierung zuverlässiger vorher, als die Routineparameter CRP und Leukozyten?

In der vorliegenden Arbeit werden daher mittels einer prospektiven, observationellen Studie oben genannte Fragestellungen untersucht.

## 2 Einleitung

### 2.1 Die Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist ein komplexes Krankheitsbild, das als gemeinsames und stereotypes Reaktionsmuster der Leber auf eine chronisch-progrediente Leberzellschädigung zu verstehen ist (Zhou et al., 2014). Pathologische Charakteristika sind Zelldegeneration und Nekrose von Hepatozyten und anderen Leberzellen und eine reaktive Bindegewebsvermehrung, die die Organarchitektur der Leber schädigt und zu einem Verlust der klassischen Läppchenstruktur führt (Ferrell, 2000, Anthony et al., 1978). Dieser Prozess läuft ungeordnet ab und kann sich im histologischen Bild des Regeneratknoten zeigen. Man unterscheidet eine mikronoduläre (Regeneratknoten bis  $\varnothing < 3$  mm), eine makronoduläre ( $\varnothing \geq 3$  mm bis 3 cm) und eine gemischt-knotige Form (Kellner, 2019, Anthony et al., 1978). Die Bindegewebsvermehrung greift auch auf Gefäßstrukturen über und vermindert so den Gefäßquerschnitt der Leber. Funktionelle Folgen dieser histologischen Veränderungen sind Leberinsuffizienz und portale Hypertension (Bloom et al., 2015, Tsochatzis et al., 2014).

Die Zirrhose ist eine häufige Erkrankung der Leber. Eine englische Studie bestimmte die Inzidenz auf 14,6 pro 100.000 Personenjahre für die Jahre 1992 - 2001. Die Prävalenz wurde auf 76,3 pro 100.000 Einwohner für Personen über 25 Jahre im Jahre 2001 geschätzt (Fleming et al., 2008). Männer sind doppelt so häufig von der Leberzirrhose betroffen wie Frauen. An den Folgen einer Leberzirrhose starben 2016 weltweit 12,57 Millionen Menschen, ein Zuwachs von 12,4 % verglichen mit dem Jahr 2006 (Naghavi et al., 2017). Auch in Deutschland stellt die Leberzirrhose und deren Folgen ein gravierendes Gesundheitsproblem dar. Die Diagnose wird jährlich bei ca. 14 - 26 pro 100.000 Einwohnern gestellt, und mehr als 13.000 Menschen versterben jährlich in Deutschland an deren Komplikationen (Karkmann et al., 2018, Blachier et al., 2013).

### **2.1.1 Ätiopathogenese**

Als Auslöser der chronisch-progredienten Leberzellschädigung kommen vielfältige Schadstoffe in Frage. Die häufigsten Gründe in Deutschland und Europa sind der schädliche Gebrauch von Alkohol, die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und die chronisch virale Hepatitis (Blachier et al., 2013). Eine Übersicht über andere mögliche Auslöser und Noxen gibt Tabelle 1.

#### **2.1.1.1 Alkoholtoxische Leberzirrhose**

Schädlicher Alkoholkonsum gehört in Deutschland zu den häufigsten Auslösern einer Leberzirrhose (Blachier et al., 2013). Dabei ist der Zusammenhang zwischen der Menge an Alkohol und dem Entstehen der Zirrhose gut untersucht. In einer Metaanalyse zeigte sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ab einem Schwellenwert von ca. 12 - 24 g reinem Alkohol pro Tag. Männer unterscheiden sich von Frauen durch eine erhöhte Toleranzgrenze (ca. 36-48 g/ Tag) (Rehm et al., 2010). Deutschland und Europa sind weltweiter Spitzenreiter bei der Menge an konsumiertem Alkohol. Laut Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verzeichnet Europa ca. 21,3 g/Tag (9,8 l/Tag) an Konsum von reinem Alkohol pro Kopf (Weltgesundheitsorganisation, 2018).

In einer dänischen Populationsstudie wurden für die Jahre 2001-2005 eine Inzidenzrate von 22,5 (25,7-17,4) für Männer und 11,8 (11,2-12,4) für Frauen pro 100.000 Einwohner für die alkoholische Leberzirrhose bestimmt. Die Prävalenzraten waren analog zu der Inzidenz 132,6 (130,7-134,5) und 70,1 (68,8-71,5) pro 100.000 Einwohner (respektive Männer und Frauen) (Jepsen et al., 2008).

Die alkoholtoxisch-bedingte Leberzirrhose repräsentiert einen Teil des Spektrums der alkoholischen Lebererkrankung (alcohol-related liver disease, ALD). Dieses Spektrum reicht von der kompensierten und vielleicht langen Zeit klinisch inapparenten alkoholischen Fettlebererkrankung über die alkoholische Steatohepatitis (ASH), bis hin zu der irreversiblen Leberzirrhose. Die Endstadien der ALD gelten alle als Präkanzerosen des hepatozellulären Karzinoms (HCC) (Thursz et al., 2018, Villanueva, 2019, Teschke, 2018).

Pathophysiologisch wirkt Alkohol (Ethanol) auf die Leber als obligates Toxin. Es wird im Zytosol der Hepatozyten primär über das NAD-abhängige Enzym Alkoholdehydrogenase metabolisiert, sekundär sind auch P450-Systeme in Mikrosomen und die Katalase in den Peroxisomen involviert. Über das Zwischenprodukt Acetaldehyd entsteht letztendlich Acetat, dieses wird in den Zitratzyklus zur Energiegewinnung eingeschleust (Kellner, 2019). Besonders Acetaldehyd ist sehr reaktiv, reagiert mit zelleigenen Bestandteilen und führt dadurch zu Glutathionmangel, Lipid-Peroxidation und mitochondrialen Schädigungen (Gao and Bataller, 2011). All diese Veränderungen bringen Stoffwechselwege in Hepatozyten ins Ungleichgewicht, induzieren oxidativen Stress und führen letztendlich zur Apoptose von Hepatozyten und anderen lebereigenen Zellen (Feldstein and Gores, 2005).

Ursachen der Leberzirrhose
<b>toxisch bedingte Leberzirrhose</b> Alkohol Medikamente (Methotrexat, Isoniazid u.a.) Toxine (z.B. Tetrachlormethan)
<b>autoimmunologisch bedingte Leberzirrhose</b> Autoimmunhepatitis primäre biliäre Cholangitis (PBC) primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
<b>metabolisch bedingte und kongenitale Leberzirrhose</b> Fructoseintoleranz nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) Hämochromatose Morbus Wilson Galaktosämie Mukoviszidose kongenitale Leberfibrose $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel Glykogenspeicherkrankheit progressive familiäre Cholestase Atresie der Gallengänge
<b>infektiös bedingte Leberzirrhose</b> chronische Virushepatitis (HBV, HBC, HEV) Tropenkrankheiten (Bilharziose, Leberegel)

<b>zirkulatorisch bedingte Leberzirrhose</b> Stauungzirrhose (Cirrhose cardiaque) Budd-Chiari-Syndrom
<b>Leberzirrhose infolge einer Gallenwegsobstruktion</b> iatrogene Gallengangsschädigung Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)
<b>kryptogene Leberzirrhose</b> eine auslösende Ursache wird vermutet, kann aber nicht nachgewiesen werden

**Tabelle 1:** Ätiologien der Leberzirrhose, HBV: Hepatitis B-Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, HEV: Hepatitis E-Virus, modifiziert nach Kellner et al, 2019

### 2.1.1.2 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) beschreibt analog zur ALD ein Spektrum an verschiedenen Krankheitsidentitäten, die fließend ineinander übergehen. Die NAFLD wird als leberspezifische Manifestation des metabolischen Syndroms verstanden (Friedman et al., 2018), kann aber auch unabhängig von dessen Komorbiditäten auftreten. Beginnend mit der Steatosis Hepatis, der nicht-alkoholischen Fettleber (*nonalcoholic fatty liver*, NAFL), entwickelt sich bei fortlaufender Erkrankung/ Exposition die nicht-alkoholische Steatohepatitis (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), die schlussendlich in Zirrhose und HCC endet (Friedman et al., 2018, Villanueva, 2019). Diese klassische Kaskade wird allerdings zunehmend immer mehr in Frage gestellt, auch weil es Hinweise gibt, dass Patient:innen mit NAFLD auch ohne NASH eine Leberzirrhose entwickeln können (Singh et al., 2015, McPherson et al., 2015). Das Vorliegen einer Leberfibrose stellt den härtesten Prädiktor für die Mortalität bei NAFLD/NASH dar (Friedman et al., 2018).

Ganz allgemein beschreibt die NAFLD die Einlagerung von Fett - vornehmlich Triglyceride - in über 5 % der Hepatozyten, wobei signifikanter Alkoholkonsum (20 g reinen Alkohol pro Tag für Männer, 10 g reinen Alkohol pro Tag für Frauen), medikamentös-toxische, autoimmune und anderweitige Ursachen einer Lebererkrankung differentialdiagnostisch ausgeschlossen worden sein müssen (Blachier et al., 2013). Der Begriff NASH wiederum beschreibt zusätzlich nach histologischer

Sicherung des Vorhandenseins einer chronischen und entzündlichen Leberzellschädigung mit und ohne Leberfibrose (Friedman et al., 2018).

Pathophysiologisch wird davon ausgegangen, dass überschüssige Energie in Form von Kohlenhydraten und Fettsäuren die Kapazität der Leber zur Energieprozessierung überbeansprucht und es daher zu Aggregation von toxischen Fettsäuren in den Hepatozyten kommt. Die freien Fettsäuren induzieren oxidativen Stress, der letztendlich zu zellulären Schädigungen führt (Cusi, 2012, Neuschwander-Tetri, 2010). Das metabolische Syndrom mit seinen Ausprägungen arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, systemische Hyperglykämie und erhöhten Bauchumfang sind die wichtigsten Risikofaktoren und stellen gleichzeitig die wichtigsten Komorbiditäten dar (Friedman et al., 2018, Huang, 2009).

Die NAFLD ist ein weltweites und ernsthaftes Problem, mit stetig wachsenden Inzidenzen. Die globale Prävalenz für NAFLD beträgt 25,2 %, mit der höchsten Prävalenz im Mittleren Osten und in Südamerika. In Europa wird eine Prävalenz von 23,7 % (95%-CI 16,2-33,5) in der Allgemeinbevölkerung angegeben (Younossi et al., 2016). Damit ist jeder Vierte betroffen. In einer amerikanischen Studie wird davon ausgegangen, dass bis zu 14,5 % der kompensierten Zirrhosen eine NASH als zugrundeliegenden Auslöser haben (Goldberg et al., 2017). Darüber hinaus ist die NAFLD die am schnellsten wachsende Indikation für eine Lebertransplantation in den USA. Zwischen 2002 und 2012 gab es eine 14 %-prozentige Steigerung pro Jahr in der Alterskategorie 18-40 Jahre (Doycheva et al., 2018).

### **2.1.1.3 Chronisch virale Hepatitiden**

Auch chronische, virale Infektionen der Leber, unter anderen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) und Hepatitis B-Virus (HBV), sind für die Entstehung der Leberzirrhose relevant. Pathophysiologisch steht die chronische Inflammationsaktivität aufgrund der chronischen viralen Infektion der Hepatozyten als Auslöser der hepatischen Umbauprozesse im Mittelpunkt. Weltweit werden den chronischen HCV- und HBV-Infektionen bis zu 57 % der Leberzirrhosen zugeschrieben, diese forderten 2002 bis zu 446.000 Tote (Perz et al., 2006). In (West-) Europa und Deutschland beobachtet

man hingegen durch Impfprogramme (HBV-Impfung), Aufklärungsarbeit und bessere Screening-Tests einen Rückgang der HBV-, vor allem aber der HCV-Inzidenz (Blachier et al., 2013). In letzter Zeit gewinnt auch das Hepatitis E-Virus (HEV), vornehmlich bekannt als Auslöser einer akuten, selbstlimitierenden Hepatitis, mit seiner Fähigkeit zur Persistenz bei immungeschwächten Patient:innen (HIV-Infektion, Zustand nach Organtransplantation), zunehmend als Auslöser einer Leberzirrhose an Bedeutung (Kamar et al., 2008).

Es wird davon ausgegangen, dass in Europa bis zu 35 % der Leberzirrhosen und 32 % aller HCC durch eine chronische HCV-Infektion verursacht werden (Mühlberger et al., 2009). Der wichtigste Übertragungsweg für HCV ist parenteral, zurzeit allen voran bei injizierendem Drogenkonsum. Kontaminierte Blutprodukte stellten, bevor es ein allgemeines HCV-Screening (vor 1991) gab, ein besonderes Risiko dar. Eine sexuelle Übertragung ist ebenso möglich (Ansaldi et al., 2014, Robert-Koch-Institut, 2018). Dem Robert Koch Institut (RKI) wurden im Jahre 2018 5.891 Fälle einer HCV-Diagnose übermittelt, dies entspricht einer Inzidenz von 7,1 pro 100.000 Einwohner in Deutschland (Robert-Koch-Institut, 2019). Die HCV-Hepatitis chronifiziert in etwa 85 % der Fälle, davon gehen 10-20 % in eine Zirrhose über (Alter, 1997).

Das HBV wird vor allem parenteral (Nadelstichverletzungen bei medizinischem Personal, intravenöser Drogenabusus, kontaminierte Erythrozytenkonserven), sexuell bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr und vertikal über Mutter zu Kind übertragen (Poynard et al., 2003). Das RKI meldete 4.507 Fälle für Deutschland für das Jahr 2018. In 5-10 % der Fälle verläuft die Infektion chronisch (Robert-Koch-Institut, 2019). Eine Zirrhose entsteht in 20-30 % der Chronisch-Infizierten, ein HCC bei ca. 25 %. Damit werden 10-15 % der HCC durch eine chronische HBV-Infektion ausgelöst (Blachier et al., 2013).

### **2.1.1.4 Sonstige Ursachen**

Auch autoimmune Krankheiten können Ursache einer Leberzirrhose sein. Sowohl die Autoimmunhepatitis (AIH), also auch die primär biliäre Cholangitis (PBC) und

die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) führen ohne Therapie zur Leberzirrhose (Blachier et al., 2013). Bei Diagnosestellung finden sich bei Patient:innen mit AIH in bis zu 35 % der Fälle eine Leberzirrhose (Teufel et al., 2009).

Weitere Ursachen einer Leberzirrhose sind vielfältig und seltener (Tabelle 1). Bei 10-15 % der Zirrhosen lässt sich keine Ursache eruieren, diese werden als kryptogene Leberzirrhose bezeichnet (Holstege et al., 2018a).

### **2.1.2 Klinik**

Das Krankheitsbild der Leberzirrhose ist als eine chronisch-progrediente Entwicklung anzusehen. Die Zirrhose verläuft zunächst meist klinisch inapparent, wenn nicht, bemerken die Patient:innen eher unspezifische Allgemeinsymptome. Patienten und Patientinnen klagen über Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsmin- derung, teils auch über Druck- und Völlegefühl im Oberbauch. In der klinischen Un- tersuchung lassen sich Leberhautzeichen darstellen, wie zum Beispiel Spider naevi, Palmar- und Plantarerythem, Lacklippen, Lackzunge, Zungenatrophie, Leukonychie und Hautatrophie mit Teleangiektasien. Funktionelle Störungen im Hormonhaushalt durch fehlende Metabolisierung der Sexualhormone in der Leber äußern sich bei männlichen Patienten durch einen Verlust der sekundären Geschlechtsmerkmale wie zum Beispiel verminderte Körperbehaarung am Bauch („Bauchglatze“), Ho- denatrophie und Gynäkomastie, bei weiblichen Patientinnen durch Störungen im Menstruationszyklus (Holstege et al., 2018a, Dancygier, 2003).

Mit der stetigen Progredienz des fibrotischen Umbaus der Leber treten Patient und Patientin durch das Versagen von adäquaten Kompensationsmechanismen früher oder später in ein Stadium der (klinisch apparenten) Dekompensation über. Dieses ist gekennzeichnet durch das Auftreten von spezifischen Krankheitsbildern, wie As- zites, Ikterus, hepatische Enzephalopathie und gastrointestinale Blutung (Bettinger and Thimme, 2019, Karkmann et al., 2018).

### 2.1.3 Klassifikation und Prognose

Der Schweregrad der Leberzirrhose kann über klinische Scores klassifiziert werden. Der bekannteste ist der Child-Pugh-Score (CPS). Er wurde ursprünglich benutzt, um die operative Mortalität von Patient:innen mit Leberzirrhose zu bestimmen, ermöglicht heutzutage jedoch durch die Stadieneinteilung eine Prognose der Leberzirrhose (Pugh et al., 1973, Child and Turcotte, 1964). Mittels fünf klinischer und laborchemischer Parameter kann durch eine Summierung der Punktezahl eine Einordnung in drei verschiedene Stadien (Stadium A, B und C) erfolgen. Für weitere Details und Berechnung siehe Tabelle 2.

Child-Pugh-Score	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Bilirubin (mg/dl)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0
Quick (%)	>70	40 - 70	<40
INR	1,7	1,7 - 2,3	<2,4
Aszites (Sonographisch)	Kein	Leicht	Mittelgradig
Enzephalopathie (Grad)	0	I - II	III - IV
Addition der Punkte: Child A = 5 - 6 ( $\approx 100\%^*$ ) Child B = 7 - 9 ( $85\%^*$ ) Child C = 10 - 15 ( $35\%^*$ )			

**Tabelle 2:** Child-Pugh-Score, \*1-Jahres Überlebensraten, INR: International Normalized Ratio, (Pugh et al., 1973, Child and Turcotte, 1964)

Auch der MELD-Score (*Model for End-stage Liver Disease-Score*) wird häufig benutzt, um den Schweregrad und die Mortalität der Leberzirrhose einzuschätzen. Er wurde 2001 entwickelt. Für die Berechnung benötigt man die Laborwerte Kreatinin, Bilirubin, INR (Kamath et al., 2001). Der MELD-Score kann zwischen 6 bis 40 Punkten betragen, bildet die zu erwartende 3-Monatssterblichkeit ab und wird im Europäischen Raum maßgeblich zur Allokation von Organen im Rahmen der Lebertransplantation eingesetzt (Eurotransplant, 2019).

### 2.1.4 Diagnostik

Der Verdacht auf eine Leberzirrhose wird häufig aufgrund einer Risikoanamnese und der charakteristischen klinischen Zeichen gestellt. In einem nächsten Schritt gilt es, diesen Verdacht mittels laborchemischer Hinweise und Bildgebung zu verfestigen und zu bestätigen.

Es zeigen sich vielfältige laborchemische Veränderungen bei Patient:innen mit Leberzirrhose. Grob unterscheidet man Parameter zur Beurteilung der Lebersynthese, und der Exkretionsfunktion. Die verminderte Syntheseleistung spiegelt sich in einer Verringerung von Albumin und Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX und X) wider (Bettinger and Thimme, 2019). Auch andere Proteine wie zum Beispiel Antithrombin und Cholinesterase sind davon betroffen. Die Störung des extrinsischen Gerinnungssystems ist messbar durch einen verringerten Quickwert (oder Erhöhung des INR (International Normalized Ratio)) (Holstege et al., 2018a). Störungen der Exkretionsfunktion zeigen sich primär über Veränderungen der Bilirubinkonzentration im Blut. Bilirubin wird als ein Abbauprodukt der Erythrozyten von der Leber verstoffwechselt und über die Galle ausgeschieden. Zu beachten ist, dass eine Hyperbilirubinämie auch Ausdruck einer prähepatischen (z.B. Hämolyse), als auch einer posthepatischen Störung des Bilirubinstoffwechsels (z.B. obstruktive Cholestase) sein kann (Bettinger and Thimme, 2019). Da es sich bei den vorher genannten Parametern immer nur um Teilaspekte der Leberfunktion handelt, ist es wichtig, die Globalfunktion der Leber durch eine Kombination der Parameter abzuschätzen. Helfen können hierbei der schon genannte Child-Pugh- und MELD-Score (Bettinger and Thimme, 2019). Des Weiteren ist eine Thrombozytopenie häufig. Sie ist Ausdruck einer erhöhten Thrombozytenclearance durch eine vergrößerte Milz (Hypersplenismus) bei portaler Hypertension und einer Regenerationsstörung bei verminderter hepatischer Thrombopoetinbildung (Moore, 2019).

Bildgebung der Wahl ist die transabdominelle Sonographie. Diese ist kostengünstig und ubiquitär verfügbar (Bettinger and Thimme, 2019). Sonographisch stellt sich die Leber mit einer unregelmäßigen bis höckerigen Oberfläche und einem inhomogenen Leberparenchym dar (Tsochatzis et al., 2014). Auch können Raumforderungen der Leber sonographisch erkannt werden. Ein weiteres Verfahren zur Beurteilung

der Steifigkeit der Leber ist die transiente Elastographie (z.B. Fibroscan). Mittels niederfrequenten Schallwellen können Rückschlüsse auf die Steifigkeit als Ausdruck des zirrhotischen Umbaus der Leber getroffen werden (Bettinger and Thimme, 2019). Dabei ist das Verfahren nicht-invasiv und kann am Krankenbett und ambulant durchgeführt werden. Bei akuter Hepatitis, Aszites und fortgeschrittener Adipositas ist diese Methode aber ungenau und die Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden (Mikolasevic et al., 2016).

Eine Biopsie der Leber kommt vor allem bei unklaren und diagnostisch schwierigen Fällen zur Anwendung. Nicht nur erlaubt die histologische Sicherung eine bessere Eingrenzung der spezifischen Ätiologie der Zirrhose (z.B. Eisenablagerungen bei Hämochromatose oder spezifisches Proteinmuster bei viralen Hepatitiden), auch kann unter anderem eine Beurteilung der inflammatorischen Aktivität zur Therapieplanung erfolgen. Die Leberbiopsie wird entweder transkutan, transjugulär oder im Rahmen einer internistischen (Mini-) Laparoskopie durchgeführt. Bei letzterer kann als Vorteil auch die makroskopische Beurteilung der Leberoberfläche erfolgen (Bettinger and Thimme, 2019).

## **2.2 Komplikationen der Leberzirrhose**

### **2.2.1 Portale Hypertension**

Das venöse Blut der Bauchorgane fließt über die Vena portae zur Leber und macht ca. 25 % des Herzzeitvolumens aus. Trotzdem beträgt physiologisch der portale Blutdruck nur 4-8 mmHg, da der Gefäßwiderstand im hepatoportalen Gefäßbett sehr gering ist (Silbernagl, 2019). Der fibrotische Umbau der Leber mit Bildung von überschüssigem Bindegewebe und Regeneratknoten stellt ein Flusshindernis dar und führt zu einer Erhöhung des portalvenösen Widerstands. Zeitgleich beobachtet man eine Erhöhung des intrahepatischen Gefäßtonus durch ein Ungleichgewicht aus Vasodilatoren (Stickstoffmonoxid und Sulfidhydrat) und Vasokonstriktoren (Angiotensin II und Endothelin) (Bataller et al., 2000, Fiorucci et al., 2005, Mittal et al., 1994). Die intrahepatische Flusserhöhung beruht also nicht nur auf histo-

logischen Veränderungen der Gewebearchitektur, sondern auch auf einer Dysregulation von vasoaktiven Mechanismen. Auch beobachtet man Anpassungen im Splanchnikusgebiet, wie zum Beispiel eine vermehrte Freisetzung von Stickstoffmonoxid in der Mikrozirkulation (Wiest and Groszmann, 2002). Zusammengefasst findet man einen „hyperkinetischen Zirkulationszustand“ mit Verringerung des effektiven arteriellen Volumens vor (Karkmann et al., 2018, Iwakiri and Groszmann, 2006, García-Pagán et al., 2012).

Man spricht von einer klinischen signifikanten portalen Hypertension (CSPH: clinically significant portal hypertension) bei einem invasiv gemessenen porto-systemischen Druckgradienten (HVPG: hepatic venous pressure gradient) von mehr als 10 mmHg (de Franchis, 2015, Kim et al., 2017). Ab Überschreitung dieses Grenzwertes ist davon auszugehen, dass sich Kollateralkreisläufe im Sinne von venovenösen Umgehungen bilden. Ebenso ist ein Hypersplenismus und eine hypertensive Gastropathie möglich (Angeli et al., 2018). Das Risiko einer Dekompensation erhöht sich dadurch dramatisch (Garcia-Tsao et al., 2017, Karkmann et al., 2018).

### **2.2.2 Klinische Dekompensationen**

Bei der Leberzirrhose wird ein kompensierter von einem dekompenzierten Zustand unterschieden (Gerbes et al., 2019, Tsochatzis et al., 2014). Die Dekompensation ist definiert durch das Auftreten von bestimmten Erkrankungsbildern, die zwar nicht pathognomonisch, jedoch charakteristisch für eine Leberzirrhose sind. Solche Krankheitsbilder sind zum Beispiel Aszites, spontan-bakterielle Peritonitis (SBP), hepatische Enzephalopathie (HE), hepatorenales Syndrom (HRS) und hepatopulmonales Syndrom (Angeli et al., 2018). Der Übertritt von kompensierter zu dekompenzierter Leberzirrhose erfolgt mit einer Rate von durchschnittlich 5-7 % pro Jahr (D'Amico et al., 2006). Das Auftreten von Dekompensationen geht mit einer außerordentlichen Verkürzung der Lebenserwartung einher. Während ein Patient mit einer kompensierten Zirrhose eine durchschnittliche Überlebenszeit von zwölf Jahren hat, fällt diese bei Übertritt in die Dekompensation auf zwei Jahre drastisch ab (D'Amico et al., 2006).

### 2.2.2.1 Hydropne Dekompensation und Aszites

Aszites beschreibt die Ansammlung von freier Flüssigkeit im Abdominalraum. 20 % der Patient:innen mit Zirrhose haben Aszites (D'Amico et al., 2006). Damit stellt die hydropne Dekompensation die häufigste Komplikation im Rahmen einer klinischen Dekompensation der Zirrhose dar. Die Leberzirrhose ist wiederum der häufigste Grund (80 %) für das Auftreten von Aszites. Seltener Ursachen sind Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz, Pankreaserkrankungen und entzündliche Erkrankungen wie Peritonitis und Tuberkulose (Holstege et al., 2018b, Angeli et al., 2018).

Die Pathogenese des portalen Aszites ist multifaktoriell und eng an die portale Hypertension gekoppelt. Sowohl der erhöhte Strömungswiderstand in der Leber, als auch chronische Entzündungsvorgänge im Rahmen der portalen Hypertension bedingen eine arterielle Vasodilatation im Splachnikusgebiet und führen zu einer Aktivierung des Renin-Angiotension-Aldosteron-Systems (RAAS) und des Sympathikus. Dabei muss man die einzelnen Bestandteile als *circulus vitiosus* betrachten, die sich jeweils gegenseitig verstärken. Schlussendlich kommt es zu einer renalen Natriumretention und einer Erhöhung des effektiven zirkulierenden Volumens (Angeli et al., 2018). Außerdem herrscht ein verringerter kolloidosmotischer Druck aufgrund einer eingeschränkten hepatischen Albuminproduktion (Holstege et al., 2018b).

Es kann durch eine quantitative Einschätzung der Flüssigkeitsmenge im Bauchraum eine Einteilung der Aszites in Grad 1 bis 3 erfolgen. Die Therapie erfolgt jeweils adaptiert (siehe Tabelle 3) (Moore et al., 2003).

Grad	Beschreibung	Therapie
1	Mild, nur durch Abdomenultraschall darstellbar	Keine spezifische Therapie notwendig
2	Moderat, Distension des Abdomens erkennbar	Moderate Natrium-Restriktion + Diuretika
3	Schwer, deutliche Auswölbung des Abdomens erkennbar	Moderate Natrium-Restriktion + Diuretika + (rezidivierende) Paracentesen

**Tabelle 3:** Gradeinteilung und Therapie der Aszites, modifiziert nach (Angeli et al., 2018)

### **2.2.2.2 Varizen und gastrointestinale Blutung**

Venöse Umgehungskreisläufe aufgrund von portaler Hypertension finden sich im Bauchraum meistens an drei charakteristischen Stellen: Kollateralkreisläufe über i) den Plexus venosus rectalis, ii) die Vv. paraumbilicales mit Ausbildung einer Caput medusae und iii) die Vv. Oesophageae (Seo, 2018). Diese venösen Aussackungen werden als Varizen bezeichnet. Ösophagusvarizen sind bei Patient:innen mit Leberzirrhose sehr häufig. Man findet sie bei 43,7 % der Child-Pugh-A-Patient:innen, bei Child-Pugh-Stadium B und C sind es sogar 71,9 % aller Patient:innen. (Kovalak et al., 2007)

Ösophagusvarizen sind dünnwandig und deshalb besonders rupturgefährdet (Angeli et al., 2018). Die akute Varizenblutung präsentiert sich als akute obere gastrointestinale Blutung, stellt die zweithäufigste Komplikation der Leberzirrhose dar und ist mit einer hohen Krankenhausmortalität von 14 - 15 % vergesellschaftet (Jepsen et al., 2010, Augustin et al., 2009, Carbonell et al., 2004). Aufgrund der potentiellen Lebensgefahr dieser Komplikation der Leberzirrhose wird ein Varizenscreening mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) bei Erstdiagnose und in regelmäßigen Abständen danach (alle 1-3 Jahre) empfohlen. Beim Nachweis von mittleren oder großen Varizen bzw. kleinen Varizen mit hohem Risiko (mit sogenannten cherry red spots) wird eine primärprophylaktische Behandlung empfohlen. Dies kann entweder durch die endoskopische Bandligatur (EBL) in mehreren ÖGD-Sitzungen oder durch die Gabe von nicht-selektiven Betablockern (NSBB) wie Propranolol oder Carvedilol erfolgen (Karkmann et al., 2018, Garcia-Tsao et al., 2017, Villanueva et al., 2019).

### **2.2.2.3 Hepatorenales Syndrom**

Das hepatorenale Syndrom (HRS) beschreibt eine potenziell reversible Nierenfunktionsstörung bei Patient:innen mit Leberzirrhose. Es werden zwei Formen unterschieden: Typ 1 präsentiert sich als akute Verschlechterung der Nierenfunktion und ist definiert als eine Verdoppelung des Serum-Kreatinins auf über 2,5 mg/dl (226 mmol/l) in unter zwei Wochen. Typ 2 zeigt einen chronischen Verlauf mit langsam

prozedierten Kreatininwerten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl (133 bis 226 mmol/l) über mehrere Wochen und ist mit refraktärem Aszites vergesellschaftet (Gerbes et al., 2019).

Die Pathophysiologie des HRS ist noch nicht abschließend geklärt. Es wird angenommen, dass das HRS durch Zirkulationsstörungen im Splanchnikusgebiet mit darauffolgender renaler Vasokonstriktion und Hypoperfusion entsteht. Neuere Erkenntnisse ziehen auch inflammatorische Prozesse, ausgelöst durch zirkulierende Zytokine und Chemokine, in Erwägung (Angeli et al., 2018). Bekannte Auslöser für ein HRS sind großvolumige Paracentesen ohne Albuminsubstitution, forcierte Diurese, gastrointestinale Blutungen, SBP und andere bakterielle Infektionen (Fasolato et al., 2007, Garcia-Tsao et al., 2008). Vor allem die SBP ist bekannt dafür ein HRS auszulösen – bis zu 30 % der Patient:innen mit SBP entwickeln ein HRS (Sort et al., 1999). Das HRS stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Daher sollten bei Patient:innen mit Leberzirrhose und (akuten) Nierenfunktionsstörungen zuerst das Absetzen aller nephrotoxischen Substanzen, insbesondere Diuretika, die Volumenexpansion und der Ausschluss einer Nephritis im Vordergrund stehen. Bei Persistenz stehen therapeutisch der Einsatz von vasokonstriktorisches Substanzen wie Terlipressin in Kombination mit Albumin und ggf. der Einsatz eines transjuguläre portosystemische Shunts (TIPS) zur Verfügung (Gerbes et al., 2019, Sagi et al., 2010, Angeli et al., 2018).

### **2.2.2.4 Hepatische Enzephalopathie**

Die Hepatische Enzephalopathie (HE) ist ein neuropsychiatrisches Syndrom auf dem Boden einer schweren Leberfunktionseinschränkung. Symptome reichen von kaum nachweisbaren neurokognitiven Veränderungen bis hin zu schwerwiegendsten Bewusstseinsstörungen. Für den klinischen Alltag hat sich die Klassifikation von möglichen Störungsmustern nach den West-Haven-Kriterien (siehe Tabelle 4) etabliert (Ferenci et al., 2002).

Die Pathophysiologie der HE ist komplex. Zentral ist vermutlich jedoch die gestörte Ammoniakentgiftungsfunktion der Leber und dessen Neurotoxizität (Cichoż-Lach

and Michalak, 2013). Durch Inflammationsvorgänge und Störungen der Blut-Hirn-Schranke entsteht ein chronisches Gliädem mit daraus folgender Dysfunktion der Astroglia und Störungen der interneuronalen Kommunikation (Hadjihambi et al., 2018).

Schweregrad	Klinik
0	Keine Abnormalitäten nachweisbar
I	mentale Verlangsamung, Antriebsstörung, Konzentrationsschwäche, Schlafbedürfnis, Störung der Feinmotorik (z.B. Schriftbildveränderungen)
II	Müdigkeit bis leichte Somnolenz, Lethargie, zeitliche Desorientierung, verwachsene Sprache, flapping tremor (Asterixis)
III	starke Somnolenz oder Sopor, zeitliche und örtliche Desorientierung, unzusammenhängende Sprache, Hyper- oder Hyporeflexie, Rigor
IV	Koma, Muskeleigenreflexe erloschen, Muskelsteifigkeit

**Tabelle 4:** West-Haven-Kriterien der Hepatischen Enzephalopathie, modifiziert nach Gerbes et al., 2019

Die kumulative Prävalenz der hepatischen Enzephalopathie bei Patient:innen mit Leberzirrhose liegt zwischen 30-45 % (Poordad, 2007). Vermutlich liegt auch eine Unterdiagnose von vor allem leichten Manifestationen (Grad I) in deutschen Krankenhäusern vor (Labenz et al., 2017). Therapeutisch steht an erster Stelle die Beseitigung von möglichen Auslösern wie zum Beispiel Infektionen, gastrointestinale Blutungen, Elektrolytentgleisungen und Trauma/Operationen. Entgiftungsversuche erfolgen im Sinne einer Verminderung der intestinalen Ammoniakaufnahme durch Darmreinigung mittels Lactulose und Rifaximin. Eine intensivmedizinische Überwachung ist in schweren Fällen (immer) indiziert (Gerbes et al., 2019, Angeli et al., 2018).

### 2.2.2.5 Akut-auf-chronisches Leberversagen

Nach neuerer Definition wird das akut-auf-chronisches Leberversagen (*acute-on-chronic-liver-failure*, ACLF) als eigenständiges Krankheitsbild aufgefasst und besitzt eine (sehr) hohe Kurzzeitmortalität von bis zu 50 % in Patient:innen mit Leber-

zirrhose (Angeli et al., 2018, Piano et al., 2017, Moreau et al., 2013). Das ACLF zeichnet sich durch hepatische und extra-hepatische Organdysfunktionen aus. Der CLIF SOFA-Score (chronic-liver-failure sequential-organ-failure-assessment Score) ermöglicht über die Betrachtung von sechs Organsystemen (Leber, Niere, Gehirn (HE-Score), Blutgerinnung, Oxygenierungskapazität der Lunge und kardiovaskuläres System) eine Einschätzung der verschiedenen Organdysfunktionen.

Die Abgrenzung des ACLF zu einer „einfachen“ Dekompensation einer Zirrhose ist äußerst komplex, und wurde durch Moreau et al. über das Vorhandensein von i) einer akuten Dekompensation, ii) einer Organdysfunktion (CLIF-SOFA) und iii) einer erhöhten 28-Tages-Mortalität (>15 %) definiert. Auf Grundlage dieser Auswertungen erfolgt schlussendlich die Gradierung des ACLF in drei Stufen (Details Tabelle 5), die Auskunft über Morbidität und Mortalität geben (Moreau et al., 2013).

ACLF Grad	Klinik
Kein ACLF	Kein Organversagen oder ein nicht-renales Organversagen, Kreatinin <1,5 mg/dl, keine HE
ACLF Ia	Isoliertes Nierenversagen
ACLF Ib	Einzelnes nicht-renales Organversagen, Kreatinin 1,5–1,9 mg/dl und/oder HE Grad 1–2
ACLF II	Zweifaches Organversagen
ACLF III	Drei- oder mehrfaches Organversagen

**Tabelle 5:** ACLF-Gradeinteilung nach Moreau et al., 2013, HE: Hepatische Enzephalopathie

Patient:innen mit ACLF zeichnen sich unter anderen durch ein jüngeres Alter und eine alkoholtoxische Genese der Leberzirrhose aus. Auch zeigten diese Patient:innen häufiger prädisponierende Ereignisse wie aktiven Alkoholkonsum, schwergradige bakterielle Entzündungen und erhöhte Inflammationsparameter (Leukozyten und CRP) als Patient:innen mit Dekompensation ohne ACLF. Die Relevanz dieses Krankheitsbildes wird unterstrichen durch die hohe Prävalenz (30,9 %) und die deutlich erhöhte 28-Tages-Mortalität: Patient:innen mit ACLF versterben in diesem Zeitraum 15-mal so häufig wie Patient:innen ohne ACLF (Moreau et al., 2013).

### 2.2.3 Hepatozelluläres Karzinom

Die Leberzirrhose gilt als Präkanzerose für das Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Chronische Entzündung, Fibrose und abnorme Hepatozytenregeneration stellen den Nährboden für dysplastische Sequenzen dar (Villanueva, 2019). Die Progressionsrate von Leberzirrhose zu HCC ist abhängig von der Ätiologie der Zirrhose. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für HCC bei chronischer HCV-Infektion beträgt zum Beispiel 5,4 % (Lok et al., 2009). Laut Zahlen der WHO steht das HCC auf Platz vier gemessen an der absoluten Anzahl an Krebstoten. 2018 sind 781.631 (8.2 % aller Krebstoten) Patient:innen an einem HCC verstorben (International Agency for Research on Cancer, 2019).

Klinisch apparent zeigt sich das HCC meist erst in fortgeschrittenem Stadium. Es dominieren unspezifische Allgemeinsymptome wie Oberbauchschmerzen, Druckgefühl, Gewichtsverlust, Inappetenz und Ikterus. Zuvor steht klinisch die kompensierte oder auch dekompenzierte Zirrhose im Vordergrund. Besonderer Fokus wird deshalb auf Früherkennungsprogramme bei Patient:innen mit Risikofaktoren (Zirrhose, fortgeschrittene Fibrose, chronische Virushepatitis) gelegt, um bildmorphologisch und laborchemisch einen malignen Prozess frühzeitig zu identifizieren (Villanueva, 2019, Greten et al., 2013, EASL, 2018). Diagnostisches Kriterium in der Bildgebung ist eine intrahepatische Raumforderung, die ein kontrastmittelanreicherndes Verhalten aufweist. Charakteristisch ist die früharterielle Anreicherung und eine rasche portalvenöse Auswaschung des Kontrastmittels. Als Bildgebungen der Wahl gelten die kontrastmittel-unterstützte Sonographie (CEUS) und die Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (Greten et al., 2013).

Die Behandlung des HCC ist komplex und orientiert sich an Tumorstadium und biologie, der Barcelona-Klassifikation (Stadieneinteilung), Allgemeinzustand und der individuellen Schwere der Lebererkrankung. Therapieentscheidungen werden interdisziplinär in Tumorkonferenzen getroffen. Mögliche kurative Strategien sind die Leberteilresektion, die Lebertransplantation und eine Vielzahl an minimalinvasiven und ablativen Verfahren wie zum Beispiel die Radiofrequenzablation (Greten et al., 2013). Trotzdem handelt es sich bei dem HCC um eine Tumorerkrankung mit einer allgemein schlechten Prognose (EASL, 2018).

Bei allen Patient:innen mit Leberzirrhose, chronischer Virushepatitis und NASH werden regelmäßige HCC-Früherkennungsmaßnahmen empfohlen. Eine komplette klinische Untersuchung, die Bestimmung des Tumormarker alpha-Fetoprotein (AFP) im Blut und eine Ultraschalluntersuchung der Leber sollte bei Patient:innen mit Leberzirrhose alle sechs Monate erfolgen (EASL, 2018, Greten et al., 2013).

### **2.3 Therapeutische Strategien**

Die Therapie der Leberzirrhose gliedert sich in Allgemeinmaßnahmen, die bei jeder Form der Leberzirrhose eingehalten werden sollten, in die kausale Behandlung der Grunderkrankung und in die Behandlung von Komplikationen. Ziel aller therapeutischen Maßnahmen sollte die Verhinderung der Progression der Zirrhose sein und den bestmöglichen Erhalt der Leberfunktion sicherstellen (Bettinger and Thimme, 2019).

#### **2.3.1 Allgemeinmaßnahmen und kausale Behandlungsansätze**

Zu den Allgemeinmaßnahmen gehört die Ernährungstherapie. Eine adäquate Ernährungstherapie kann die körperliche Verfassung von Patient:innen mit Leberzirrhose verbessern (Karkmann et al., 2018). Darum wird empfohlen, dass Patient:innen eine eiweißreiche Diät mit 1 - 1,5 g/kg Körpergewicht Eiweiß pro Tag einhalten (Plauth et al., 2006). Eine moderate Salzrestriktion zur Asziteskontrolle sollte erfolgen. Unter einer moderaten Natriumrestriktion versteht man die Einnahme von 80 - 120 mmol Na/Tag, dies entspricht ca. 4,6 - 6,9 g Salz. Ein zu restriktiver Salzkonsum birgt die Gefahr einer Verschlechterung des Ernährungsstatus und der Nierenfunktion (Angeli et al., 2018).

Äußerst wichtig ist das Vermeiden von lebertoxischen Stoffen (Alkohol, Medikamente, Noxen), daher muss bei allen Formen der Leberzirrhose unbedingt eine sehr strenge Alkoholabstinenz eingehalten werden. Zu den weiteren Allgemeinmaßnahmen zählt außerdem eine Vermeidung von Infekten durch die konsequente Impfung/Nachimpfung nach den aktuellen Empfehlungen der STIKO (Karkmann et al., 2018, Tsochatzis et al., 2014).

Die kausale Behandlung der Leberzirrhose ist abhängig von der zugrundeliegenden Lebererkrankung. Bei viralen Hepatitiden steht die antivirale Therapie im Vordergrund, die sich vor allem auf dem Gebiet der Hepatitis C seit Einführung von interferonfreien Therapieschemata mittels direct-antiviral agents (DAA) deutlich verbessert hat. Eine langanhaltende Heilung der Hepatitis C ist nun fast immer möglich (Zimmermann et al., 2018). Je nachdem in welchem Stadium der Zirrhose sich der Patient befindet, kann bei stabilem Allgemeinzustand die weitere Progression des zirrhotischen Umbaus gestoppt werden. Weitere kausale Behandlungsmöglichkeiten ergeben sich bei den seltenen Stoffwechselstörungen wie z.B. der Hämochromatose mittels Aderlass- und Eisenchelatortherapien und bei Morbus Wilson mittels der Gabe von D-Penicillamin und Kupferchelatoren (Trientine) (Bettinger and Thimme, 2019). Antiinflammatorische Therapien sind angezeigt bei der AIH, hier kommen Steroide (Budesonid) und Azathioprin zum Einsatz. Bei den entzündlichen Gallenwegserkrankungen wie PSC und PBC steht die Gabe der physiologischen Gallensäure Ursodesoxycholsäure (UDCA) im Vordergrund. Unter der Gabe beobachtet man eine Verbesserung des Gallenabflusses und teilweise auch eine Rückbildung der pathologischen Leberhistologie (Manns et al., 2010, Strassburg et al., 2017).

Als finale und letztendlich einzig wirklich kausale Therapieoption steht bei Patient:innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose die Lebertransplantation (LTX) zur Verfügung (Angeli et al., 2018). Die Fibrose oder Zirrhose der Leber und die alkoholische Lebererkrankung waren zusammen in Deutschland im Jahr 2019 die häufigsten Indikationen, die eine Lebertransplantation notwendig machten. Insgesamt wurden 2019 in Deutschland 831 Transplantationen durchgeführt. Dem gegenüber stehen 1385 Patient:innen, die im Jahr 2019 für eine Transplantation angemeldet worden sind. 93,7 % der Lebertransplantation werden in Deutschland als postmortale Organspende durchgeführt (DSO, 2019).

### **2.3.2 Kontrolle der portalen Hypertonie**

Ein wichtiger Pfeiler der Zirrhosebehandlung ist die Kontrolle der portalen Hypertonie (Definition und Pathophysiologie siehe Abschnitt 2.2.1 portale Hypertension).

Eine Senkung der portalen Hypertonie kann medikamentös durch die Gabe von nicht-selektiven Betablockern (NSBB) wie Propranolol oder Carvedilol erreicht werden. Indiziert sind diese nicht nur bei Patient:innen mit mittleren oder großen Ösophagusvarizen (Grad 2 - 3) (Karkmann et al., 2018), sondern sollten nach neuesten Daten auch bei Patient:innen mit CSPH in Erwägung gezogen werden (de Franchis et al., 2022). Sie dienen hauptsächlich der Primär- und Sekundärprophylaxe von oberen gastrointestinalen Blutungen. Es zeigte sich jedoch auch, dass die Dauerbehandlung mit NSBB das dekompressionsfreie Überleben in diesem Patientenkollektiv signifikant erhöht (Kombinierter Endpunkt Tod und Dekompensation: 16 % vs. 27 % in der Placebokohorte,  $p < 0,05$ . HR 0,51, 95%-CI 0,26-0,97,  $p = 0,041$ ) (Villanueva et al., 2019). Als Mechanismus vermutet man vor allem die Reduktion der Inzidenz von Aszites (Villanueva et al., 2019). Bei Auftreten von Unverträglichkeiten wie orthostatische Intoleranz, Schwindel und Müdigkeit kann alternativ auch eine endoskopische Bandligatur (EBL) erfolgen (Karkmann et al., 2018). NSBB und EBL sind hinsichtlich der Mortalität gleichwertig (Gluud and Krag, 2012).

Der transjuguläre portosystemische Shunt (TIPS) hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Dies ist ein interventionelles Verfahren, bei dem unter angiographischer Kontrolle ein Stent-geschützter Kurzschluss zwischen einer intrahepatischen Portalvene und einer hepatischen Vene geschaffen wird. Damit erfolgt eine Dekompression des portalvenösen Systems mit messbarer Senkung des portalen Blutdrucks. Angewendet wird TIPS bei refraktärem Aszites, zur Sekundärprophylaxe bei einer oberen gastrointestinalen Blutung mit Nachweis einer portalen Hypertonie und als Rescue Therapie bei unkontrollierbarer Ösophagusvarizenblutung (Angeli et al., 2018, Tsochatzis et al., 2014). Dieses erfolgsversprechende Therapieverfahren ist limitiert durch zu einem die zusätzliche hämodynamische Belastung des Kreislaufsystems durch eine Erhöhung des effektiven zirkulierenden Volumens und zum anderen durch das erhöhte Risiko einer HE durch Umgehung der portovenösen Filterungsfunktionen. Sowohl eine hämodynamisch-relevante Herzinsuffizienz als auch eine vorhergegangene schwerwiegende HE-Episode wird daher als (relative) Kontraindikation angesehen (Angeli et al., 2018, Huonker et al., 1999, Riggio et al., 2008).

### 2.3.3 Prophylaktische Antibiotikaregime

Bakterielle Infektionen gelten als Trigger für klinische Dekompensationen bei der Leberzirrhose (Fernandez and Gustot, 2012). Prophylaktische Antibiotikaregime stellen daher eine weitere Therapiesäule zur Stabilisierung der Patient:innen dar. Man unterscheidet primär- und sekundärprophylaktische Strategien (Fernandez and Gustot, 2012, Gerbes et al., 2019).

Laut aktueller deutscher (2019) und europäischer Leitlinie (2018) kann eine Primärprophylaxe der spontan-bakteriellen Peritonitis (SBP) bei Vorliegen von Aszites mit einer verringerten Albuminkonzentration ( $<1,6$  g/dl) im Punktat erfolgen. Sie sollte erfolgen, wenn Patient:innen zusätzliche Zeichen einer schweren Leberinsuffizienz (CPS-Score  $>3$ , Bilirubin  $>3$  mg/dl), einer Niereninsuffizienz oder einer Hyponatriämie zeigen (Angeli et al., 2018, Gerbes et al., 2019). In diesem Patient:innenkollektiv zeigt die orale Gabe von Norfloxacin nach drei Monaten eine signifikante Reduktion der Inzidenz der SBP (7 % vs. 61 %) und einhergehend eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (94 % vs. 62 %) verglichen mit Placebo (Fernández et al., 2007). Auch Moreau et. al untersuchte die Wirksamkeit von Norfloxacin (400 mg, oral) täglich mittels einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie bei 291 Child-C-Zirrhose-Patient:innen: Die tägliche Einnahme von Norfloxacin halbierte die kumulative 6-Monate-Inzidenz einer SBP in diesem Patientenkollektiv von 14,3 % auf 7,9 % (Moreau et al., 2018). Patient:innen mit einer durchgemachten Episode einer SBP sollten eine Sekundärprophylaxe erhalten (Gerbes et al., 2019, Angeli et al., 2018). Grund dafür ist das hohe Rezidivrisiko (1-Jahres Rezidivrisiko 69 %) (Titó et al., 1988) und die damit einhergehende Morbidität und Mortalität.

Als Antibiotikum der Wahl sollte sowohl bei der Primär-, als auch bei der Sekundärprophylaxe Norfloxacin (400 mg/ Tag, oral) benutzt werden. Mögliche Alternativen zu Norfloxacin sind Rifaximin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Ciprofloxacin (Gerbes et al., 2019)

Als weitere Indikation zur prophylaktischen Gabe von Antibiotika bei Patient:innen mit Leberzirrhose gilt der Zustand nach gastrointestinaler Blutung (Gerbes et al., 2019). Bis zu 50 % aller Patient:innen mit einer oberen gastrointestinalen Blutung entwickeln binnen der ersten sieben Tage eine bakterielle Infektion (Tandon and

Garcia-Tsao, 2008). Als Mittel der Wahl wird bei Patient:innen mit fortgeschrittener Zirrhose Ceftriaxon intravenös, bei allen anderen Patient:innen Norfloxacin per os, empfohlen (Fernandez and Gustot, 2012).

## **2.4 Leberzirrhose und bakterielle Infektionen**

### **2.4.1 Einführung**

Patient:innen mit Leberzirrhose haben verglichen mit der Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen (Gustot et al., 2009a, Fernandez and Gustot, 2012). Bis zu 30 % aller Patient:innen mit Leberzirrhose weisen bei Aufnahme in ein Krankenhaus eine bakterielle Infektion auf. Das ist ein vier- bis fünffach so hohes Risiko wie bei Patient:innen ohne Zirrhose (Jalan et al., 2014). Dabei machen ambulant erworbene („*community-acquired*“) Infektionen bis zu 61 % der Infektionen aus (Fernández et al., 2002).

Zu den häufigsten Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose zählen die SBP, Harnwegsinfekte (HWI), gefolgt von Pneumonien und Weichteil- /Hautinfektionen (z.B. Erysipel). Allgemeine Risikofaktoren, die das Auftreten von Infektionen bei Patient:innen mit Zirrhose erhöhen, sind eine verminderte Leberfunktion, (akute) Varizenblutungen, eine verringerte Albuminkonzentration im Aszitespunktat, eine vorausgegangene Infektion und ein Krankenhausaufenthalt (Gustot et al., 2009b, Fernandez and Gustot, 2012).

### **2.4.2 Spontan-bakterielle Infektionen**

Charakteristisch für Patient:innen mit Leberzirrhose ist das Auftreten von spontan-bakteriellen Infektionen. Die SBP ist zudem die häufigste bakterielle Infektion bei Patient:innen mit Leberzirrhose. Sie macht bis zu 24 % aller Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose aus (Fernández et al., 2002). Unter einer SBP versteht man eine bakterielle Entzündung der Peritonealhöhle bei Aszites ohne Nachweis einer anderweitigen Ursache der Entzündung (u.a. Divertikulitis, Appen-

dizitis, Cholezystitis). Definiert wird die SBP über den Nachweis von  $>250$  polymorphnukleären Zellen, d.h. neutrophilen Granulozyten, pro  $\text{mm}^3$  Aszitespunktat. Ein kultureller Nachweis der Infektion ist meistens nicht oder nur verzögert zu stellen und sollte somit nicht als (primäres) diagnostisches Kriterium verwendet werden (Gerbes et al., 2019, Fernandez and Gustot, 2012). Patient:innen mit SBP können Zeichen einer Peritonitis wie Bauchschmerzen, Fieber und Abwehrspannung aufweisen, genauso wie Übelkeit, Diarrhoe und Ileus. Asymptomatische Verläufe sind ebenfalls möglich (Angeli et al., 2018). Eine antibiotische Therapie mit Cephalosporinen der dritten Generation sollte unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden, da gezeigt wurde, dass jegliche Therapieverzögerung mit einer deutlichen Mortalitätserhöhung einhergeht (Dellinger et al., 2008, Kumar et al., 2010). Die Krankenhausmortalität unter antibiotischer Therapie liegt bei 25 %, die 90 Tage transplant-free-survival-Rate (TFS-Rate) bei 68,8 % (Piano et al., 2016).

Andere spontan-bakterielle Infektionen sind das spontan-bakterielle Empyem (SBEM), eine bakterielle Infektion eines bestehenden Hydrothorax und die spontane Bakteriämie (Gerbes et al., 2019). Nur 2,4 % der Patient:innen mit Zirrhose entwickeln im Verlauf ein SBEM, weisen jedoch dann eine Mortalität von bis zu 38 % auf (Chen et al., 2011). Die Diagnose wird analog zu der SBP durch eine Thorakozenese über den Nachweis von  $>500$  neutrophile Zellen/ $\text{mm}^3$  ohne Keimnachweis oder  $>250$  neutrophile Zellen/ $\text{mm}^3$  mit Keimnachweis im Pleurapunktat gestellt (Angeli et al., 2018). Die Therapie des SBEM erfolgt ebenso analog (Gerbes et al., 2019). Spontane Bakteriämien treten mit einer Häufigkeit von 4 - 21 % auf und sind damit bei Patient:innen mit Leberzirrhose zehnmal so häufig verglichen mit Patient:innen ohne Leberzirrhose (Bartoletti et al., 2016, Leber et al., 2012).

### **2.4.3 Infektionen als Auslöser klinischer Dekompensationen**

Bakterielle Infektionen gelten als bestätigter und häufiger Auslöser von klinischen Dekompensationen der Leberzirrhose, und erhöhen auf diese Weise die Mortalität dieser Patient:innen (Fernández et al., 2012). Man beobachtet bei Patient:innen mit Leberzirrhose und bestehender Infektion eine 30-Tages-Mortalität von 30 % und eine 1-Jahres-Mortalität von 63 %. Dies stellt eine Vervierfachung der Mortalität im

Vergleich zu Patient:innen mit Leberzirrhose ohne Infektionen dar (Foreman et al., 2003, Arvaniti et al., 2010).

Patient:innen mit Zirrhose und einer nachgewiesenen Infektion im Krankenhausaufenthalt entwickeln häufiger Aszites (66% vs. 51%,  $p=0,08$ ), eine hepatische Enzephalopathie (38% vs. 15%,  $p<0,05$ ), eine Hyponatriämie (38% vs. 14%,  $p<0,001$ ), ein hepatorenales Syndrom (HRS Typ 1 0% vs. 14%,  $p<0,001$ ) oder einen hämodynamischen Schock (12% vs. 0%,  $p<0,01$ ) verglichen mit Patient:innen mit Leberzirrhose ohne Infektion im Krankenhausaufenthalt. Die Krankenhausmortalität versiebenfacht sich (4 % vs. 27 %,  $p<0,001$ ) (Merli et al., 2010).

Patient:innen mit Zirrhose und einem weiteren Organdysfunktion werden nach der CANONIC Studie als ACLF bezeichnet. Bakterielle Infektionen stellen den häufigsten Auslöser eines akuten auf chronischen Organversagens dar. In 33 % der Fälle wurde die bakterielle Infektion als vorausgehendes und auslösendes Ereignis des ACLF angesehen. Das ACLF wird dabei häufiger bei der SBP und der Pneumonie als bei anderen Infektfoki beobachtet (Moreau et al., 2013).

### **2.4.4 Pathogenese von bakteriellen Infektionen**

#### **2.4.4.1 Bakterielle Translokation**

Patient:innen mit Leberzirrhose zeigen im Vergleich zu gesunden Proband:innen ein verändertes Mikrobiom. Man unterscheidet zum einen qualitative Unterschiede (Dysbiose), zum anderen quantitative Veränderungen, wie zum Beispiel das *intestinal bacterial overgrowth*-Phänomen (IBO-Phänomen) (Jalan et al., 2014). Bauer et al. zeigte, dass IBO in bis zu 61 % der Patient:innen mit Leberzirrhose nachweisbar ist (Bauer et al., 2001). Die Prävalenz des IBO steigt mit dem Schweregrad der Leberzirrhose an und wird häufiger bei Patient:innen mit vorausgegangener SBP nachgewiesen (Chang et al., 1998, Madrid et al., 2001).

Als Bakterielle Translokation (BT) bezeichnet man den Übertritt von bakteriellen Erregern oder Endotoxinen aus dem Darmlumen in das intestinale Immunsystem,

in die Blutstrombahn und in andere extraintestinale Organe (Berg and Garlington, 1979). Bei der BT handelt es sich wohl um einen physiologischen Prozess, der eine wichtige Rolle bei der Ausbildung und Differenzierung des Immunsystems einnimmt. Bei Patient:innen mit Leberzirrhose findet man jedoch Indizien für eine pathologische BT (Jalan et al., 2014, Fernandez and Gustot, 2012). Anzeichen dieser pathologischen BT ist die veränderte endotheliale Permeabilität. Bei Patient:innen mit Leberzirrhose zeigt sich im Sinne einer erhöhten endothelialen Permeabilität eine deutliche Herabregulierung von Occludin und Claudin-1, beides wichtige Bestandteile der Tight Junctions von Endothelzellen. Tight Junctions dienen im physiologischen Zustand dem dichten Verschluss von endothelialen Zellen und verhindern so den parazellulären Austausch von Molekülen und Erregern (Assimakopoulos et al., 2012). Die erhöhte Permeabilität der Endothelzellen des Darms könnte den Übertritt von bakteriellen Erregern bzw. deren Bestandteile in die nachgeschalteten Lymphorgane und in die Blutstrombahn bedingen. Hinweise dafür sind erhöhte Konzentrationen von bakteriellen Endotoxinen im Blut von Patient:innen mit Zirrhose im Vergleich zu gesunden Vergleichskohorten (Assimakopoulos et al., 2012).

Die Mehrheit der Infektionen wird durch gramnegative Bakterien der Gruppen Enterobacteriaceae und non-enterococcal-Streptokokken ausgelöst, die als Bestandteil der physiologischen Darmflora angesehen werden (Jalan et al., 2014, Gustot et al., 2009a). Dies legt nahe, dass viele Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose durch eine pathologische BT mitverursacht werden und es sich zum Teil um einen endogenen, also körpereigenen, Infektionsfokus handeln könnte.

Des Weiteren beobachtet man das vermehrte Auftreten von multiresistenten Erregern als Auslöser von klinisch relevanten Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose (Jalan et al., 2014). Multiresistente Erreger werden definiert durch das Vorhandensein von Resistenzen gegenüber drei oder mehr Antibiotikaklassen (Magiorakos et al., 2012). Mögliche Erreger sind extended-spectrum beta-Laktamase-produzierende Enterobacteriaceae (ESBL), *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* oder *Acinetobacter baumannii*, Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

(Jalan et al., 2014). Durch die wachsende Verteilung von diesen Bakterien in der Bevölkerung, kann angenommen werden, dass zukünftig multiresistente Erreger eine immer größere Rolle bei der Behandlung von klinischen Infektionen in der stationären und ambulanten Versorgung von Patient:innen mit Leberzirrhose spielen werden (Woodford et al., 2011, Jalan et al., 2014).

### **2.4.4.2 Endotheliale Dysfunktion**

Die Endotheliale Dysfunktion (ED) ist ein unscharf definierter Begriff, und stellt einen Überbegriff für Störungen der Endothelzellen, der Interaktion von endothel-assoziierten Proteinen untereinander und für Thrombozytenaggregations- und Thrombozytenfunktionsstörungen dar. Bei Patient:innen mit Leberzirrhose findet man Hinweise, dass die Endotheliale Dysfunktion Störungen in der Mikrozirkulation der Leber induziert, und so den Gefäßwiderstand als Haupttreiber der portalen Hypertension erhöht. Als mögliche Indikatoren dieser Dysfunktion hat sich nicht nur Stickstoffmonoxid (NO), sondern auch von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) erwiesen.

Der vWF ist ein multimeres Glykoprotein, das von Endothelzellen gebildet und dort in Weibel-Palade-Körperchen zusammen mit p-Selectin (ein Zelladhäsionsprotein) gespeichert wird. Eine Ausschüttung von vWF aus Endothelzellen erfolgt sowohl nach Aktivierung als auch durch eine basale Sekretion. Mögliche Auslöser einer Endothelzellaktivierung sind vaskuläre Scherkräfte, Hypoxie und Entzündungsprozesse (Lenting et al., 2015). Physiologisch nimmt vWF vielfältige Rollen ein. Es ist zuständig für die erfolgreiche Interaktion von Thrombozyten mit Gewebsbestandteilen bei Gefäßverletzungen im Rahmen der primären Hämostase und erfüllt weitere hämostatische Funktionen, unter anderem als Trägerprotein für Faktor VIII (Lenting et al., 2015, Lenting et al., 2012).

Patient:innen mit Leberzirrhose weisen häufig eine Erhöhung von vWF-Ag auf. Diese korreliert linear mit dem Schweregrad der Zirrhose (Child-Pugh-Score) (Lisman et al., 2006). vWF-Ag wird immer mehr als Indikator der Endothelialen Dysfunktion verstanden und eignet sich als Prädiktor der CSPH. Damit ermöglicht vWF-

Ag eine nicht-invasive Abschätzung des HPVG und kann benutzt werden, um klinische Dekompensationen der Leberzirrhose und deren Mortalität zu prädictieren (Ferlitsch et al., 2012). Studien legen aber auch nahe, dass die Prädiktion der Morbidität dieser Patient:innen nicht alleine nur auf die Korrelation mit dem HPVG zustande kommt, da vWF-Ag bei Patient:innen mit schwerer portaler Hypertension (HPVG  $\geq 12$  mmHg) klinische Ereignisse unabhängig von HPVG vorsagen kann (La Mura et al., 2011). Tatsächlich zeigt vWF-Ag zudem eine Korrelation mit Endotoxinen/ Lipopolysacchariden im Serum, die als Ausdruck einer bakteriellen Translokation angesehen werden (Ferro et al., 1996). Mandorfer et al. konnte in einer Studie mit 225 Patient:innen mit Leberzirrhose aufzeigen, dass vWF-Ag nicht nur ein Marker des HPVG ist, sondern auch mit der Inflammationsaktivität, der BT und mit bakteriellen Infektionen unabhängig des HPVG im Verlauf assoziiert ist (Mandorfer et al., 2018).

### **2.4.4.3 Systemische Inflammation und Immundysregulation**

Durch großangelegte, prospektive, europäische Beobachtungsstudien, die CANONIC- und PREDICT-Studien, wurden neue pathophysiologische Konzepte entwickelt, die die systemische Inflammation bei Patient:innen mit Leberzirrhose in den Vordergrund rücken (Moreau et al., 2013, Trebicka et al., 2020). Akute Dekompensationen (AD) werden als synergistisches Zusammenspiel zwischen systemischer Inflammation und organspezifischen Mechanismen (portale Hypertension bei Varizenblutung, Hyperammonämie bei HE, Natriumretention bei Aszites, siehe Kapitel 2.2.2) verstanden (Arroyo et al., 2021).

Systemische Inflammation selbst ist ein Phänomen, das schon seit Jahrzehnten bei Patient:innen mit Zirrhose beschrieben ist. Die Bakterielle Translokation (BT) von Bakterien im Gastrointestinaltrakt steht im Mittelpunkt (Wiest and Garcia-Tsao, 2005). Die durch die erhöhte Permeabilität in die Blutstrombahn gelangten Bakterien stellen durch die Präsentation von *microbial-* und *damage-associated molecular patterns* (MAMPs & DAMPs) einen Immuntrigger dar und lösen sekundär eine Aktivierung von immunkompetenten Zellen wie Monozyten, Makrophagen und T-Zellen aus (Assimakopoulos et al., 2012, Fernandez and Gustot, 2012). Als einer der

Hauptaggravatoren der systemischen Inflammation werden daher bakterielle Infektionen angesehen. Weitere Gründe können auch die akute Alkoholhepatitis durch eine Präsentation von DAMPs sein (Arroyo et al., 2021).

In den letzten Jahren rückte die Erkenntnis in den Vordergrund, dass diese Inflammationsprozesse auch in Episoden auftreten können. Diese Episoden können durch eine besonders stark ausgeprägte Entzündungsreaktion einen Trigger für die Entwicklung in Richtung akute Dekompensation darstellen (Fernández et al., 2019). Unterstützt werden diese Vermutungen durch den Nachweis von inflammatorischen Zytokinen und Proteinen bei Patient:innen mit Leberzirrhose. Diese zeigten signifikant erhöhte Werte von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha), Interleukin (IL) 6, 8, 10, IL 1 alpha-Rezeptor. Auch Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP) können als Maß der Immunaktivierung herangezogen werden (Navasa et al., 1998b, Moreau et al., 2013, Arroyo et al., 2021).

IL 6 wird als pro-inflammatorisches Zytokin hauptsächlich von Makrophagen und Monozyten ausgeschüttet und spielt eine wichtige Rolle bei der Induktion von Akute-Phase-Proteinen. Es eignet sich als Serumprotein zur Darstellung der bakteriellen Translokation und zeigt (periodische und asynchrone) Schwankungen mit teils extrem hohen Gipfeln, die als (akute) transiente Verschlechterung der BT angesehen werden (Fernández et al., 2019). Patient:innen mit einer dekompensierten Leberzirrhose zeigen darüber hinaus deutlich erhöhte IL 6-Werte als Patient:innen mit kompensierter Erkrankung (Trebicka et al., 2020, Moreau et al., 2013). Darüber hinaus spiegelt die Höhe des IL 6-Wertes den Schweregrad und den Phänotyp der jeweiligen AD fast linear wider. Patient:innen mit ACLF-3 (mehr als drei Organsysteme betroffen) weisen die höchsten IL 6-Werte auf (Arroyo et al., 2021).

Des Weiteren eignet sich IL 6 als Prädiktor der Mortalität. Patient:innen mit Leberzirrhose und IL 6-Werten über 37,0 ng/l weisen eine 1-Jahres-Mortalität von 67,7 % auf. IL 6 eignet sich damit - vergleichbar mit dem MELD-Score - zur langfristigen Prognoseeinschätzung bei Patient:innen mit Leberzirrhose (Remmler et al., 2018). Auch CRP, als klassisches hepatisches Akute-Phase-Protein, wird als Indikator der systemischen Inflammation angesehen. Cervoni et al. zeigte, dass persistent erhöhte CRP-Werte von über 29 mg/l sich als verlässlicher Prädiktor der 180-Tages-

Mortalität unabhängig von Alter, MELD-Score und Komorbiditäten erweisen (HR=2,73; 95% CI: 1,41-5,26; p=0,003). Die Integration von CRP in den MELD-Score verbessert dessen prognostische Qualität (Cervoni et al., 2012, Cervoni et al., 2016).

Laut der systemischen Inflammationstheorie verbinden drei Mechanismen die systemische Inflammation mit Organdysfunktionen und -versagen im Rahmen der akuten Dekompensation bei Patient:innen mit Leberzirrhose (Arroyo et al., 2021):

- i) Inflammationsvorgänge im Rahmen der BT aktivieren über die Präsentation von MAMPs sowohl hepatische Sternzellen (peri-sinusoidal gelegen), als auch Kupferzellen (spezialisierte hepatische Makrophagen) (Wheeler et al., 2001, Bataller et al., 2000). Die Aktivierung geht mit Bildung von reaktiven oxidativen Sauerstoff (ROS) einher, der sowohl über direkte Interaktionen, als auch mittels Inhibition der endothelialen NO-Synthetase, die Bioverfügbarkeit von NO im hepatischen Kapillarsystem reduziert (Mittal et al., 1994, Karaa et al., 2005). Folge ist eine Dysbalance von vasoaktiven Substanzen und eine Aggravation der portalen Hypertension (Mehta et al., 2014, Wiest and Groszmann, 2002).
- ii) Immunzellen zeigen direkte, schädigende Wirkungen auf Organsysteme, die zur Organdysregulation und -versagen führen. Dieser Vorgang wird als *immune pathology* bezeichnet (Bernardi et al., 2015). Mögliche Schädigungsorte können die endotheliale Glykokalix sein, eine protektive Schicht aus Proteoglykanen und Glykoproteinen, die sich durch Oxidation und bakterielle Endotoxine ablösen kann und zu direkten Schädigungen des Organs führen (Ince et al., 2016). Zudem induzieren ausgeschüttete, inflammatorische Zytokine Zellschädigungen, die zu Apoptose führen können (Shah et al., 2013).
- iii) Arroyo et al. rücken nunmehr auch metabolische Vorgänge in den Vordergrund. Infolge der systemischen Inflammation kommt es zu einer Reallokation von Mikronährstoffen, um die energetisch aufwändigen Stoffwechselwege in Immunzellen zu ermöglichen (Arroyo et al., 2021). Periphere Organe konkurrieren um die verbliebenen Nährstoffe. Durch diese Priorisierung von Inflammationsprozessen kommt es zu einem Hypometabolismus in peri-

pheren Organen, der schlussendlich zu Organdysfunktion und -versagen durch Energiemangel führt (Ganeshan et al., 2019, Moreau et al., 2020).

### **2.4.4.4 Immundysfunktion**

Patient:innen mit Leberzirrhose zeigen jedoch nicht nur Merkmale einer systemischen Inflammation, sondern auch Anzeichen einer Immundysfunktion (Jalan et al., 2014, Malik et al., 2009). Diese präsentiert sich durch eine Reduktion an zirkulierenden, immunkompetenten Zellen in der Blutstrombahn. Patient:innen mit Leberzirrhose weisen verminderte Konzentrationen an T-Zellen (TH1 und TH2), neutrophilen Granulozyten und CD27+ B-Zellen auf (Tritto et al., 2011, Doi et al., 2012). Neutrophile Granulozyten zeigen außerdem eine quantitative Verringerung ihrer phagozytären Funktion. Diese korreliert direkt mit dem Schweregrad der Zirrhose. Nur Child-Score-A-Patient:innen weisen ähnliche Phagozytosekapazitäten wie gesunde Kontrollkohorten auf (Tritto et al., 2011). Bei bakteriellen Infektionen zeigen Patient:innen mit Leberzirrhose eine deutlich gesteigerte Immunantwort. Diese prolongiert auch deutlich länger als bei Infizierten ohne Leberzirrhose (Byl et al., 1993). Dieses als Zytokinsturm bezeichnete Phänomen zeigt Ähnlichkeiten mit der Immunparalyse, die man bei schwerer Sepsis im Multiorganversagen beobachtet (Wasmuth et al., 2005).

Auch gibt es genetische Prädispositionen. Organismen wie Bakterien werden entweder extrazellulär über Toll-like-rezeptors (TLR) oder intrazellulär über Nod-like-rezeptors (NLR) erkannt. Nachgeschaltete Signalwege dieser Rezeptoren ermöglichen die effiziente Aktivierung und Steuerung der Immunantwort. Genetische Polymorphismen in den Zielgenen von TLR und NLR sind bei Patientinnen mit Leberzirrhose bekannt. NOD2-Varianten und TLR2-Promotor- und Intron-2-Polymorphismen erhöhen das Risiko für das Auftreten einer SBP signifikant (Appenrodt et al., 2010, Nischalke et al., 2011). Diese Polymorphismen können additiv wirken. Patient:innen mit Polymorphismen in sowohl NOD- als auch TLR-Genen haben ein 11-faches Risiko an einer SBP zu erkranken (Nischalke et al., 2011).

### 3 Methoden

#### 3.1 Studiendesign

In dieser prospektiven, observationellen Studie wurden Patient:innen, die sich in stationärer Betreuung durch die I. Medizinische Klinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorfs (UKE) befunden haben, eingeschlossen.

Einschlusskriterien waren

- i) Vorliegen einer bestätigten Leberzirrhose und
- ii) Aufklärung und schriftliche Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien waren

- i) Alter <18 Jahren und
- ii) keine Blutentnahme während des stationären Aufenthalts

Die Diagnose der Leberzirrhose wurde anhand

- i) der Leberhistologie oder
- ii) anhand von klinischen Zeichen (Aszites, Caput Medusae, Spider Naevi und andere) und Laborparametern oder
- iii) typischen radiologischen Zeichen (typische morphologische Veränderungen der Leber oder Zeichen portaler Hypertension im abdominellen Ultraschall oder CT-Scan oder pathologische transiente Elastographie) gestellt

Definition Infektion:

Mindestens eines der folgenden Kriterien wird erfüllt:

- i) Spontane Bakteriämie ohne Nachweis einer Ursprungsinfektion

- ii) Spontan-bakterielle Peritonitis (Aszitesuntersuchung >250 neutrophile Granulozyten / $\mu$ l oder absolute Leukozytenzahl >0,5 Mrd./l, +/- Keimnachweis
- iii) Pneumonie mit nachgewiesenen Infiltraten und eines der folgenden Symptome: Husten, Auswurf, Dyspnoe, fakultativ Keimnachweis im Sputum/ BAL, fakultativ Nachweis Bakteriämie
- iv) Haut-/ Weichteilinfektion: Erysipel, Stauungsdermatitis
- v) Clostridium difficile-Infektion: Diarrhoe und positiven Toxinnachweis im Stuhl
- vi) Bakterielle Enterokolitis: Diarrhoe und positive Stuhlkultur auf Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter oder pathogene E. coli
- vii) Harnwegsinfektion: Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie und zusätzlich positiven Keimnachweis im Urin
- viii) Intra-abdominelle Infektionen, z.B. Divertikulitis, Appendizitis, Cholangitis
- ix) Andere klinisch relevante Infektionen

Definition klinische Komplikation/ Dekompensation einer Leberzirrhose:

Mindestens eines der folgenden Kriterien wird erfüllt:

- i) Hepatorenales Syndrom
- ii) Akutes Nierenversagen (ANV)
- iii) Akut-auf-chronisches-Leberversagen (ACLF)
- iv) Akute gastrointestinale Blutung
- v) Hepatische Enzephalopathie
- vi) Hydrone Dekompensation (Aszites/ Hydrothorax)
- vii) Multiorganversagen

### **3.2 Datenerhebung**

Die Rekrutierung der Patient:innen und die Datenerhebung, die für diese Arbeit notwendig war, erstreckte sich von Dezember 2018 bis März 2020. Bei Einschluss der Patient:innen wurden folgende Informationen erfasst und dokumentiert:

- Alter, Geschlecht, Ätiologie der Leberzirrhose, CPT- und MELD-Scores, Vorerkrankungen und Krankheitsgeschichte, aktuelle Medikation, Körpergröße, Gewicht & Body-Mass-Index
- Vitalparameter
- Ergebnis des Zahlenverbindungstest
- Laborparameter: Kleines Blutbild, Gesamt-Bilirubin, Albumin, CHE, AP, AST, ALT, GLDH,  $\gamma$ GT, LDH, Harnstoff, CRP, IL 6, PCT, Quick, INR, aPTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, vWF-Ag, vWF-Risto-Koeffizient
- Ergebnisse der Bildgebung: Sonographie, CT des Oberbauchs, transiente Elastographie der Leber
- Ergebnisse von Echokardiographie, ÖGD und Koloskopie
- Gesamtprotein im Aszites im Rahmen der Aszitespunktion

Nach Einschluss der Patient:innen in die Studie wurde der weitere stationäre Verlauf der Patient:innen prospektiv erfasst und Komplikationen der Leberzirrhose (Infektionen, Aszites, Hepatorenales Syndrom, Hepatische Enzephalopathie, Gastrointestinale Blutung) dokumentiert. Eine separate, nur für die Studienteilnahme durchgeführte, Blutentnahme erfolgte nicht. Die Verarbeitung der Blutproben erfolgte durch das Zentrallabor des UKEs. Der prospektive Verlauf wurde zu 90 und 180 Tagen evaluiert. Es erfolgte eine Auswertung der vorhandenen Arztbriefe und Konsultationen im UKE. Bei Verfügbarkeit wurden dieselben Informationen wie zu Studieneinschluss erfasst. Besonderes Augenmerk wurde auf das Vorhandensein von bakteriellen Infektionen im Verlauf (zu Tag 90 und Tag 180) gelegt. Loss-to-follow-up wurde dokumentiert und dementsprechend gekennzeichnet.

### **3.3 Ethik und legale Aspekte**

Die Studie wurde unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki (1964) in ihrer aktuellsten Form und den Regeln der *Good-Clinical-Practice* der Europäischen Kommission durchgeführt. Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission lag vor (EK PV 5643). Die Studie respektierte zudem die internen Richtlinien zu Durch-

führung von klinischen Studien des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und die Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zur Vermeidung wissenschaftlichen Fehlverhaltens an der Universität Hamburg.

Alle an der Studie teilnehmenden Patient:innen mussten vor Studieneinschluss ihre Einwilligung abgeben. Im Falle einer gesetzlichen Betreuung erfolgte dies durch die rechtlichen Bevollmächtigten. Diese Einwilligung erfolgte in schriftlicher Form, nachdem die Studienteilnehmenden (oder respektive die rechtlichen Bevollmächtigten) über Art und Umfang der Studie und mögliche Konsequenzen und Folgen ausführlich ärztlich beraten und aufgeklärt worden waren. Die Teilnahme an dieser Studie war freiwillig. Die Patient:innen hatten das Recht, die Teilnahme abzulehnen oder jederzeit ohne Nennung von Gründen die Studie abubrechen. Durch einen Abbruch entstanden Ihnen daraus keine Nachteile.

Bei der Datenverarbeitung wurden jederzeit die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes eingehalten. Alle erhobenen Daten und Ergebnisse der Untersuchungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und wurden nicht an unbefugte Personen weitergeben. Sie wurden in Papierform und auf Datenträgern in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des UKE aufgezeichnet und pseudonymisiert für die Dauer von zehn Jahren gespeichert. Die Verarbeitung der erhobenen Daten erfolgte jederzeit nur in pseudonymisierter Form. Die Veröffentlichung der Daten erfolgt in rein anonymisierter Form.

### **3.4 Statistische Analyse**

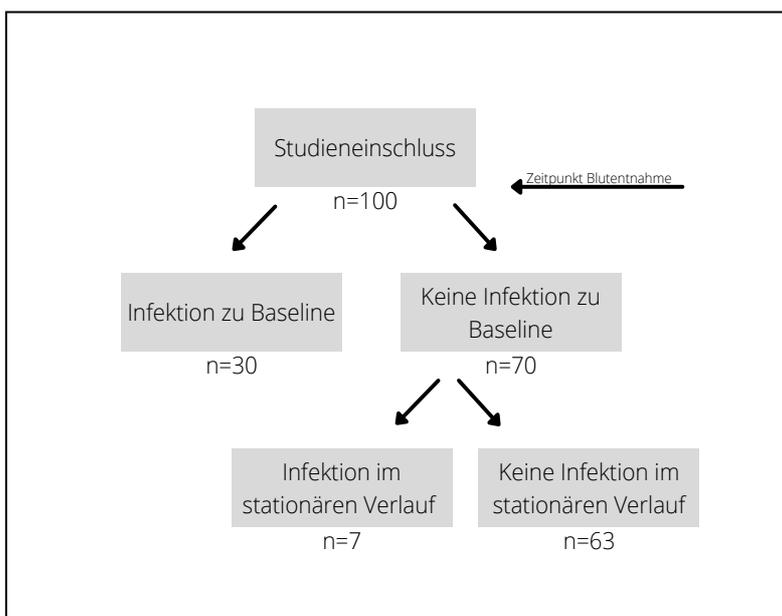
Die Datenverarbeitung erfolgte mittels Microsoft Excel (Version 16.25, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) für MacOS (Version 11.1, Apple Inc., Cupertino, CA, USA). Alle statistischen Berechnungen wurden mit IBM SPSS (Version 26, IBM Inc., Chicago, IL, USA) für MacOS durchgeführt.

Stetige Variablen wurden als Median und 25-75% Interquartilsabstand (IQR), kategoriale Variablen als absolute und relative (%) Werte dargestellt. Der Vergleich von metrischen Daten wurde mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Werte sowie für nominale Daten mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Sterbe-

tafeln und -kurven wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse erstellt. Es wurden univariable logistische Regressionsanalysen zur Bestimmung der Odds Ratio (OR) und der 95%-Konfidenzintervalle (95%-CI) durchgeführt. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert, Positive Likelihood Ratio, Negative Likelihood Ratio und der dazugehörige p-Wert wurden mittels Receiver Operating Curves (ROC) und der Fläche unter der ROC (AUROC) bestimmt. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als signifikant erachtet.

#### 4 Ergebnisse

In dem Zeitraum zwischen November 2018 und März 2020 wurden 100 Patient:innen für diese prospektive Observationsstudie rekrutiert und eingeschlossen. Nachdem das Ziel dieser Studie war, prospektiv klinische und laborchemische Parameter zur Identifikation von Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen zu erkennen, wurden in einem ersten Schritt zwei Gruppe unterschieden: Hospitalisierte Patient:innen mit Leberzirrhose, bei denen aufgrund von klinischen und laborchemischen Parameter eine Infektion zu Studienschluss nachgewiesen worden war (n=30, 30 %) und hospitalisierte Patient:innen, bei denen zu Studieneinschluss keine Infektion nachweisbar war (n=70, 70 %). Diese zweite Gruppe ohne Nachweis einer Infektion wurde daraufhin prospektiv für das Auftreten von bakteriellen Infektionen in der verbleibenden Hospitalisierung beobachtet. So konnten wieder zwei Gruppen unterschieden werden: Patient:innen, die nach Einschluss in die Studie im Laufe ihres stationären Aufenthalts eine neu aufgetretene bakterielle Infektion entwickelt haben (n=7, 7 %) und hospitalisierte Patient:innen, bei denen weder zu Studieneinschluss, noch während ihres stationären Aufenthalts, eine bakterielle Infektion nachweisbar war (n=63, 63 %) (siehe Flowchart, Abbildung 1). Zu Studieneinschluss erfolgte eine einmalige Blutentnahme mit Bestimmung der Laborparameter.



**Abbildung 1:** Flowchart Studiendesign

Insgesamt wurden 100 Patienten eingeschlossen: 37 Frauen und 63 Männer, mit einem medianen Alter von 61 Jahren (IQR 54,3-70 Jahre). Die häufigste Ursache einer Leberzirrhose war die alkoholische Lebererkrankung (n=52, 52 %), gefolgt von autoimmunen Lebererkrankungen (AIH, PSC, PBC, zusammen n=19, 19 %), kryptogen (n=15, 15 %), NASH (n=13, 13 %), Hepatitis C (n=10, 10 %), Hepatitis B (n=4, 4 %) und andere (n=5, Kombination verschiedener Ätiologien möglich). 5 (5 %) der Patient:innen erfüllten die Kriterien für Child-Pugh-Stadium A; 41 (41 %) erfüllten Child-Pugh-Stadium B und 42 (42 %) erfüllten Child-Pugh-Stadium C. Bei 12 (12 %) Patient:innen lagen keine Informationen zu Child-Pugh-Score vor oder eine Berechnung war aufgrund von fehlenden Laborparametern oder weiteren Informationen nicht möglich. Der mediane MELD-Score betrug 14 (IQR 10-20). Zu den häufigsten Gründen für eine stationäre Aufnahme zählten die hydrope Dekompensation (n=48, 48 %), gefolgt von der LTX-Evaluation (n=9, 9 %) und der GI-Blutung (n=8, 8 %). Weitere Aufnahmegründe waren die TIPS-Evaluation/ Anlage (n=6, 6 %), Infektion (n=5, 5 %), Hepatische Enzephalopathie (n=3, 3 %), elektive Varizenligaturbehandlung (n=3, 3 %) und andere (n=21, 21 %). 23 % der Patient:innen (n=23) erhielten in der Vergangenheit ein TIPS, bei 20 % Patient:innen (n=20) wurde ein HCC festgestellt.

### **4.1 Bakterielle Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen**

#### **4.1.1 Charakterisierung und klinische Eigenschaften**

30 von 100 Patient:innen (30 %) hatten bei Einschluss in die Studie eine nachgewiesene Infektion. Dreißig Prozent dieser Patienten (n=9) waren weiblich. Das mediane Alter betrug 61 Jahre (IQR 54-70 Jahre). Der häufigste Auslöser der Leberzirrhose war Alkohol (n=16, 53,3 %), gefolgt von autoimmunen Lebererkrankungen (AIH, PSC, PBC, zusammen n=8, 26,7 %), Hepatitis C (n=4, 13,3 %), kryptogen (n=3, 10 %), Hepatitis B (n=2, 6,7 %), NASH (n=1, 3,3 %), und andere (n=2, 6,7 %, siehe Tabelle 6, Kombination verschiedener Ätiologien möglich). Verglichen mit Patient:innen ohne Infektion während ihres Krankenhausaufenthalts (n=63, fortan als

Vergleichskohorte bezeichnet), war die NASH seltener Auslöser der Zirrhose (19 % vs. 3,3 %,  $p < 0,05$ ). Null (0) Patient:innen wurden als CTP Stadium A, acht Patient:innen (28,6 %) als CTP Stadium B und 20 Patient:innen (71,4 %) als CTP Stadium C klassifiziert. In zwei Fällen konnte aufgrund von fehlenden Daten der CTP-Score nicht berechnet werden.

Patient:innen mit Infektion zu Studieneinschluss befanden sich signifikant häufiger in Child-Pugh-Stadium C als Patient:innen ohne Infektion zu Studieneinschluss (23,1 % vs. 71,4 %,  $p < 0,05$ ). Auch wiesen Patient:innen mit Infektion zu Studieneinschluss einen signifikant höheren MELD-Score auf als Patient:innen ohne Infektion zu Studieneinschluss (20 (IQR 11,8-25,3) vs. 12 (IQR 10-16),  $p < 0,05$ ). Von den 30 Patient:innen mit nachgewiesener Infektion zu Studieneinschluss mussten insgesamt sieben Patient:innen (23,3 %) auf der Intensivstation behandelt werden. Weitere demographische und klinische Informationen können aus Tabelle 6 vernommen werden.

Eigenschaften der Patient:innen	Keine Infektion n = 63	Infektion zu Studieneinschluss n = 30	Infektion im stationären Verlauf n = 7
Alter, Jahre	60 [54-70]	62 [54-70]	54 [54-61]
Weibliches Geschlecht, n (%)	24 (38,1)	9 (30)	4 (57,1)
Größe, cm	174 [168-182]	174 [170-180]	174 [164-178]
Gewicht, kg	80 [60-95]	75,5 [60,7-90]	74 [52,3-86,5]
Body-Mass-Index	26 [24-30,8]	24,2 [21,1-28]	25,1 [17-30]
Herzfrequenz, Schläge/min	78 [69-87]	82 [73-89,8]	89 [80-95]
Blutdruck, mmHg			
Systolisch	120 [110-125] §	110 [100-120]	102 [100-110] §
Diastolisch	65 [60-70]	60 [60-66]	65 [60-70]
Mittlerer arterieller Druck (MAP)	83 [76,7-88]	78 [73,4-82,1]	77,4 [73,4-83,4]
Körpertemperatur, Celsius	36,2 [36-36,6]	35,9 [35,5-36,2]	36,2 [35,7-37,4]
Aktiver Alkoholkonsum, n (%)	11 (17,5)	5 (16,7)	2 (28,6)
Hepatozelluläres Karzinom, n (%)	15 (23,8)	5 (16,7)	0 (0)
Fibroscan®, kPa	38,3 [20,4-67,5]	51,6 [38,9-62,8]	/
Aufenthalt Intensivstation, n (%)	4 (6,3) * §	7 (23,3) *	3 (42,9) §
Tage auf Intensivstation	2,5 [1,25-3,75] *	7 [4-7] *	13 #
Child-Pugh-Score			
Child-Pugh Stadium A, n/N (%)	5/53 (9,4) *	0/28 (0) *	0/6 (0)
Child-Pugh Stadium B, n/N (%)	31/53 (58,5) *	8/28 (28,6) *	2/6 (33,3)

Child-Pugh Stadium C, n/N (%)	17/53 (32,1) *	20/28 (71,4) *	4/6 (66,7)
MELD-Score	12 [10-16] *	20 [11,75-25,25] *	16 [9-28]
Sonographisch Aszites, n (%)	33 (61,1) * §	24 (92,3) *	6 (85,7) §
Sonographisch Splenomegalie, n (%)	46 (77,7) *	18 (60) *	4 (57,1)
Pfortaderverschluss, n (%)			
Inkomplett	6 (9,5)	2 (6,7)	0 (0)
Komplett	6 (9,5)	2 (6,7)	0 (0)
HE Grad I-II, n (%)	30 (47,6)	18 (60)	3 (42,9)
HE Grad III-IV, n (%)	2 (3,2)	1 (3,3)	1 (14,3)
Ätiologie der Zirrhose, n (%)			
Alkohol	30 (47,6) §	16 (53,3)	6 (85,7) §
Hepatitis B	2 (3,2)	2 (6,7)	0
Hepatitis C	6 (9,5)	4 (13,3)	0
NASH	12 (19) *	1 (3,3) *	0
Autoimmun (AIH, PSC, PBC)	11 (17,5)	8 (26,7)	0
Andere	3 (4,8)	2 (6,7)	0
Kryptogen	11(17,5)	3 (10)	1 (14,3)

**Tabelle 6:** Patient:innencharakterisierung. Daten dargestellt als Median und [Interquartilsabstand], soweit nicht anders angegeben. \* $p < 0,05$ , § $p < 0,05$ , #: nicht genügend Daten vorhanden, bei Ätiologie Mehrfachnennungen möglich, NASH: nicht-alkoholische Steatohepatitis, MELD: Model for end-stage Liver Disease, HE: Hepatische Enzephalopathie, AIH: Autoimmunhepatitis, PSC: primär sklerosierende Cholangitis, PBC: primär biliäre Cholangitis

### Entzündungsparameter und weitere Laborparameter

Patient:innen mit Infektion zu Studieneinschluss zeigten unter anderem ein erniedrigtes Hämoglobin (median 9,85 g/dl [IQR 8,1-11,2]), normwertige Leukozyten mit 6,75 Mrd./l [IQR 3,7-10,6] und eine Thrombozytopenie (median 129 Mrd./l [IQR 84,5-211]). Weitere Inflammationsparameter waren bei Infektion zu Studieneinschluss verglichen mit Patient:innen ohne Infektion zu Studieneinschluss signifikant erhöht: C-reaktives Protein (CRP) 35 mg/dl [IQR 18,5-69] vs. 12 mg/dl [IQR 5,5-21],  $p < 0,05$ . Procalcitonin (PCT) 0,41 µg/l [IQR 0,15-0,95] vs. 0,14 µg/l [IQR 0,08-0,26],  $p < 0,05$ . Interleukin 6 (IL 6) 47,4 ng/l [IQR 31,1-109,7] vs. 29,5 ng/l [IQR 13,9-54,4],  $p < 0,05$ . Des Weiteren war bei vorliegender Infektion zu Studieneinschluss auch von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) signifikant erhöht verglichen mit Patient:innen ohne Infektion zu Studieneinschluss (479,1 % [IQR 407,5-606,4] vs. 409,9 % [IQR 309,4-534,7],  $p < 0,05$ ). Weitere Laborparametern siehe Tabelle 7.

Laborwert	Keine Infektion n = 63	Infektion zu Studieneinschluss n = 30	Infektion im stationären Verlauf n = 7
Hämoglobin, g/dl	10,4 [9,5-12,4] §	9,85 [8,1-11,23]	8,2 [7,4-10,3] §
Erythrozyten, Mrd/ml	3,43 [2,94-4,13] *	3,1 [2,63-3,6] *	3,37 [2,2-3,6]
Mean Corpuscular Volume (MCV), fl	93 [88-99]	95,5 [90,8-101]	96 [86-101]
Leukozyten, Mrd/l	5,6 [4,2-7,5]	6,75 [3,65-10,6]	6,8 [3,6-7,8]
Thrombozyten, Mrd/l	107 [80-162]	129 [84,5-211]	87 [55-274]
Quick, %	70 [56-83]	57,5 [44-73,25]	66 [56-85]
International Normalized Ratio	1,2 [1,1-1,4]	1,4 [1,2-1,6]	1,3 [1,1-1,4]
aPTT, sek.	32 [28,75-36]	33 [30-37,25]	33 [24-44]
Thrombinzeit, sek.	17,7 [15,9-19,3]	17,8 [15,9-19,3]	16,9 [15,7-19]
Fibrinogen (nach Claus, sonst abgeleitet), g/l	2,54 [1,83-3,36]	2,56 [1,63-3,7]	3,1 [1,79-5,43]
Alkalische Phosphatase, U/l	170 [106,5-248,3]	166 [110,3-254,8]	171 [106-208]
Bilirubin (gesamt), mg/dl	1,6 [1,15-2,5]	2,55 [1,18-6,55]	0,8 [0,6-6,1]
Alanin-Aminotransferase (GPT), U/l	33 [24-52]	27 [19-48,75]	17,5 [15-40]
Aspartat-Aminotransferase (GOT), U/l	47 [37-77]	44,5 [32-97]	41 [22,3-55,5]
Gamma-Glutamyltransferase, U/l	121,5 [58,5-282,5]	102,5 [69,8-231,8]	27 [19-48,8]
Lactatdehydrogenase, U/l	262 [207,5-285,5]	251 [214-341]	189 [167,5-383]
Harnstoff, mg/dl	16 [12-24] §	26 [14-44]	33 [16,9-61,5] §
Kreatinin, mg/dl	0,96 [0,74-1,4] * §	1,2 [0,86-2,13] *	1,4 [1,2-2,1] §
Albumin, g/l	27,4 [22,85-31] * §	21,15 [18,2-25,3] *	21,75 [19,4-24,5] §
Proteinkonzentration in Aszites, g/l	10 [8,3-18]	10 [5,5-14]	/
C-reaktives Protein, mg/l	12 [5,5-21] * §	35 [18,5-69] *	51 [14-53] §
Interleukin 6, ng/l	29,5 [13,9-54,4] * §	47,4 [31,1-109,7] *	72,4 [58,8-214] §
Procalcitonin, µg/l	0,14 [0,08-0,26] * §	0,41 [0,15-0,95] *	0,49 [0,17-0,93] §
von-Willebrand-Faktor Antigen, %	409,9 [309-534,7] *	479,1 [407,5-606] *	423,1 [233,2-598,4]

**Tabelle 7:** Laborwerte bei Patient:innen mit Infektionen zu Studieneinschluss und im stationären Verlauf verglichen mit Patient:innen ohne Infektion, Daten dargestellt als Median und [Interquartilsabstand], \* $p < 0,05$ , § $p < 0,05$ , aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

### Medikamente bei Aufnahme

20 Patient:innen (66,7 %) mit Infektion zu Studieneinschluss nahmen Protonenpumpeninhibitoren bei Krankenhausaufnahme ein. Dabei unterschieden sie sich nicht signifikant von Patient:innen ohne nachgewiesene Infektion zu Studieneinschluss (PPI-Einnahme: 66,5 % vs. 65,1 %,  $p=0,88$ ). Nicht-selektive Betablocker wurden von 40 % ( $n=12$ ), selektive Betablocker von 13,3 % ( $n=4$ ) der Patient:innen mit In-

fektion zu Studieneinschluss eingenommen. Fünf (16,6 %) Patient:innen wurden bei Aufnahme antikoaguliert. Weitere Details siehe Tabelle 8.

Medikamente bei Aufnahme	Keine Infektion n = 63	Infektion zu Studieneinschluss n = 30	Infektion im stationären Verlauf n = 7
Protonenpumpeninhibitor, n (%)	41 (65,1)	20 (66,7)	6 (85,7)
Betablocker, n (%)			
nicht-selektiv	26 (41,3)	12 (40)	2 (28,6)
selektiv	9 (14,3)	4 (13,3)	2 (28,6)
NSAR, n (%)	5 (7,9)	3 (10)	1 (14,3)
ASS, n (%)	11 (17,5)	5 (16,7)	0 (0)
Antikoagulation, n (%)	12 (19)	5 (16,7)	3 (42,9)
Diuretikum, n (%)	42 (66,7)	21 (70)	7 (100)
Statin, n (%)	9 (14,3)	5 (16,7)	0 (0)
Insulinbedürftig, n (%)	18 (28,6)	9 (30)	2 (28,6)
Lactulose, n (%)	28 (44,4)	13 (43,3)	3 (42,9)
Rifaximin, n (%)	12 (19)	7 (23,3)	2 (28,6)

**Tabelle 8:** Medikamente bei Aufnahme bei Patient:innen mit Infektionen zu Studieneinschluss oder bei Infektionen im stationären Verlauf, verglichen mit Patient:innen ohne Infektionen, NSAR: Nicht-steroidales Antirheumatikum, ASS: Acetylsalicylsäure

### Art der Infektionen

Da Mehrfachinfektionen vorkamen, wurden insgesamt 35 Episoden einer Infektion bei 30 Patient:innen mit Infektionen zu Studieneinschluss nachgewiesen. Führende Infektion war die SBP mit elf (31,4 %) Nachweisen, gefolgt von der Bakteriämie mit sechs (17,1 %) Nachweisen. Bronchopulmonale Infektionen und Infektionen mit unklarem Fokus und Antibiotikagabe machten jeweils 11,4 % (n=4) aller Infektionen zu Studieneinschluss aus. Anderweitige Infektionen zu Studieneinschluss beinhalteten Influenza, TIPS-Infektion, Endokarditis (jeweils 1,9 %, n=1). Acht Patient:innen (26,7 %) wiesen eine Doppel- oder Mehrfach-Infektion auf. Bei diesen multiplen Infektionen kam die Bakteriämie mit sieben Nachweisen am häufigsten vor, gefolgt von Pneumonie, Harnwegsinfektion (HWI) und SBP (mit jeweils zwei Nachweisen). Weitere Details siehe Tabelle 9.

Art der Infektion	Infektion zu Studieneinschluss n = 30	Infektion im stationären Verlauf n = 7	Alle Infektionen n = 37
<b>Gesamt, n (%)</b>	35 (100)	11 (100)	46 (100)
Spontan-bakterielle Peritonitis	11 (31,4) *	0 *	11 (23,9)
Bakteriämie	6 (17,1)	2 (18,2)	8 (17,4)
Bronchopulmonale Infektion	4 (11,4)	3 (27,3)	7 (15,2)
Intraabdominelle Infektion	3 (8,6)	1 (9,1)	4 (8,6)
Unklarer Fokus mit Antibiotikugabe	4 (11,4)	0	4 (8,6)
Anderweitige Infektionen	3 (8,6)	1 (9,1)	4 (8,6)
Harnwegsinfekt	2 (5,7) *	3 (27,3) *	5 (10,9)
Haut-/ Weichteilinfektion	1 (2,9)	1 (9,1)	2 (4,3)
Bakterielle Enterokolitis	1 (2,9)	0	1 (2,2)
C-Diff.-Enterokolitis	0	0	0
Zwei oder mehr Infektionsnachweise, n (%)	8 (26,7)	2 (28,6)	10 (27,0)

**Tabelle 9:** Art der Infektionen mit getrennter Betrachtung der Infektionen zu Studieneinschluss und im stationären Verlauf, \*p<0,05, Mehrfachinfektionen möglich, C.Diff.: Clostridium difficile

### Mikrobiologische Diagnostik

Bei neun Infektionen (30 %) zu Studieneinschluss ist keine mikrobiologische Diagnostik erfolgt. Bei den restlichen Infektionen waren gram-positive und gram-negative Erreger ähnlich oft vertreten (n=12, 46,2 % vs. n=13, 50 %), nur eine Infektion (3,8 %) wurde nicht durch Bakterien ausgelöst (Candida albicans). Am häufigsten (19,2 %) wurde eine Infektion durch Escherichia coli (E. coli) ausgelöst (n=5). Eine Infektion mit einem multiresistenten Erreger (MRE) wurde nur bei einem (2,7 %) Patienten mit einem VRE (Enterococcus faecium) nachgewiesen. Weitere Details zur Mikrobiologischen Diagnostik siehe Tabelle 10.

Erreger	Infektion bei Studieneinschluss n = 30	Infektion im stationären Verlauf n = 7	Alle Infektionen n = 37
Kein Erregernachweis geglückt	9 (30)	2 (28,6)	11 (29,7)
<b>Gesamt</b>	26 (100)	6 (100)	32 (100)
<b>Gram-positiv</b>	<b>12 (46,2)</b>	<b>4 (66,7)</b>	<b>16 (50)</b>
Clostridium perfringes	1 (3,8)	0	1 (3,1)
Corynebacterium afermentans	1 (3,8)	0	1 (3,1)

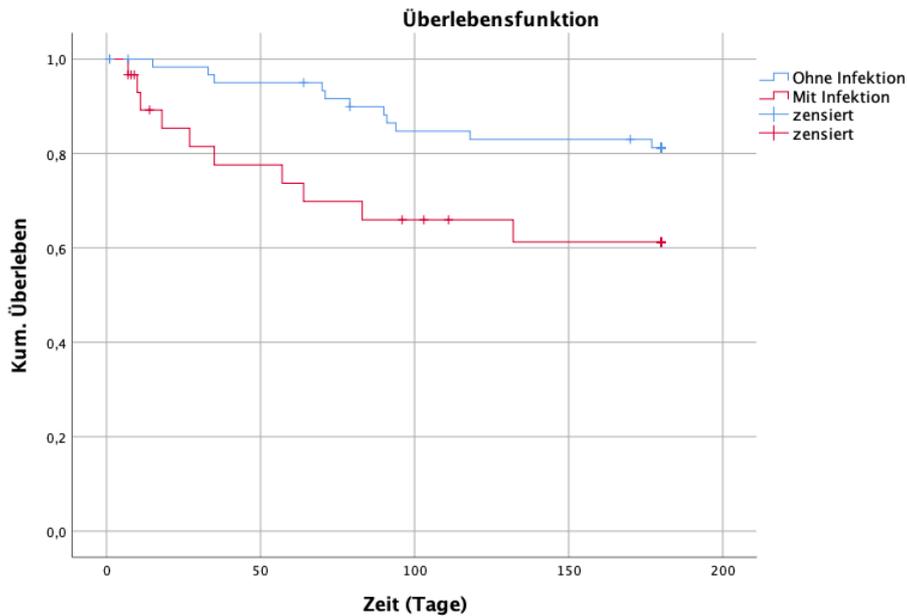
## Ergebnisse

Enterococcus faecalis	1 (3,8)	0	1 (3,1)
Enterococcus faecium	2 (7,7)	1 (16,7)	3 (9,3)
Enterococcus spp.	2 (7,7)	1 (16,7)	3 (9,3)
Listeria monocytogenes	1 (3,8)	0	1 (3,1)
Staphylococcus aureus	1 (3,8)	1 (16,7)	2 (6,2)
Staphylococcus epidermidis	1 (3,8)	1 (16,7)	2 (6,2)
Streptococcus anginosus-Gruppe	1 (3,8)	0	1 (3,1)
Streptococcus salivarius	1 (3,8)	0	1 (3,1)
<b>Gram-negativ</b>	<b>13 (50)</b>	<b>2 (33,3)</b>	<b>15 (46,9)</b>
Citrobacter freundii	0	1 (16,7)	1 (3,1)
Escherichia coli	5 (19,2)	1 (16,7)	6 (18,8)
Klebsiella pneumoniae	2 (7,7)	0	2 (6,2)
Klebsiella variicola	1 (3,8)	0	1 (3,1)
Pseudomonas aeruginosa	3 (11,5)	0	3 (9,3)
Raoultella ornithinolytica	1 (3,8)	0	1 (3,1)
Shigella sonnei	1 (3,8)	0	1 (3,1)
Andere			
Candida albicans	1 (3,8)	0	1 (3,1)
<b>Kombiniert</b>	<b>6 (20)</b>	<b>1 (14,3)</b>	<b>7 (18,9)</b>
Zwei gram-negative Erreger	4 (13,3)	0	4 (12,5)
Gemischt gram-negative plus gram-positive Erreger	2 (6,7)	1 (14,3)	3 (8,1)

**Tabelle 10:** Mikrobiologische Diagnostik bei Infektionen zu Studieneinschluss und im weiteren stationären Verlauf, n (%), Mehrfachnennungen bei einzelnen Patient:innen möglich, spp.: spesies

## Überleben

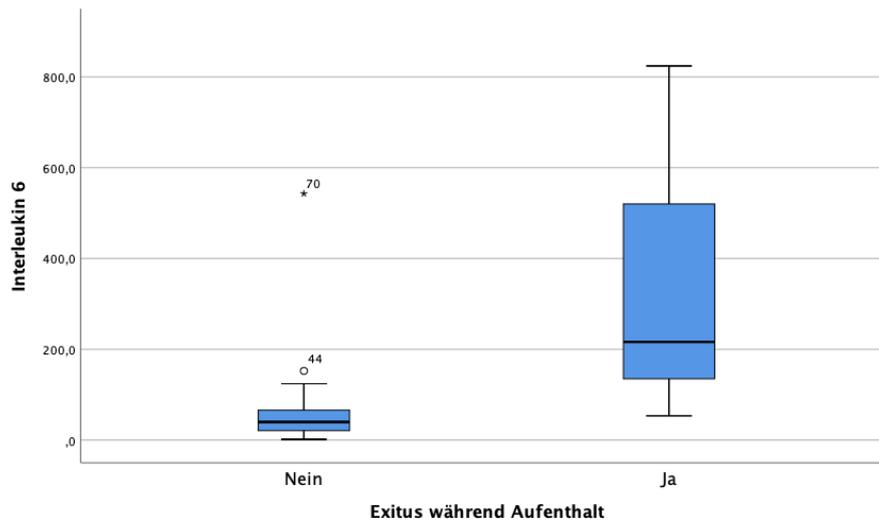
Patient:innen mit Infektionen zu Studieneinschluss wiesen ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patient:innen ohne Infektion zu Studieneinschluss. Dieser Effekt ließ sich sowohl bei 30 Tagen (80 % vs. 98,4 %,  $p < 0,001$ ), bei 90 Tagen (Überleben: 70 % vs. 88,9 %,  $p < 0,05$ ), als auch bei 180 Tagen (Überleben: 66,7 % vs. 82,5 %,  $p < 0,05$ ) signifikant nachweisen. Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 180 Tagen betrug die mittlere Überlebenszeit von Patient:innen mit Infektion zu Studieneinschluss verglichen mit Patient:innen ohne Infektionen zu Studieneinschluss in Tagen 128,5 (95%-CI: 102-155) vs. 161,2 (95%-CI: 150,2-172,2),  $p < 0,05$ . Für die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Kurve von Patient:innen mit Infektion vs. ohne Infektion zu Studieneinschluss, Mittlere Überlebenszeit in Tagen: 161,2 (95%-CI: 150,2-172,2) vs. 128,48 (95%-CI: 102-155),  $p < 0,05$

Drei (10 %) Patient:innen mit Infektionen zu Studieneinschluss verstarben während des Krankenhausaufenthaltes (Median 10 Tage  $\pm$  2 Tage SD nach Studieneinschluss). Diese Patient:innen wiesen einen signifikant höheres IL 6 auf als Patient:innen, die nicht während des Krankenhausaufenthaltes starben (216 ng/l vs. 39,7 ng/l,  $p < 0,05$ , Abbildung 3).

In der ROC-Analyse zeigte IL 6 eine exzellente Diskriminierung für die Krankenhaussterblichkeit (AUROC 0,865, 95%-CI: 0,675-1,0,  $p < 0,05$ ). Die Methode nach Youden identifizierte dabei einen optimalen Cut-off bei  $\geq 106$  ng/l (Sensitivität: 66,7 %, Spezifität: 89 %,  $p < 0,05$ ). In der univariaten Regressionsanalyse zeigte IL 6 eine Odds-Ratio (OR) pro Punkt Anstieg von IL 6 von 1,004 (95%-CI: 1,0-1,007,  $p < 0,05$ ) für das Risiko, bei Infektion zu Studieneinschluss während des Krankenaufenthaltes zu versterben. Bei Verwendung des Cut-offs von IL 6  $\geq 106$  ng/l ergab sich für das Risiko, bei Infektion zu Studieneinschluss während des Krankenaufenthaltes zu versterben ein OR von 16,25 (95%-CI: 1,3-200,  $p < 0,05$ ). vWF-Ag und PCT eigneten sich nicht (574,9 % vs. 445,7 %,  $p = 0,164$  und 1,8  $\mu\text{g/l}$  vs. 0,18  $\mu\text{g/l}$ ,  $p = 0,115$ ).



**Abbildung 3:** Patient:innen mit Infektion zu Studieneinschluss, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, wiesen einen signifikant höheres IL 6 auf als Patient:innen, die nicht während des Krankenhausaufenthaltes starben (216 ng/l vs. 39,7 ng/l,  $p < 0,05$ ).

### 4.1.2 Auftreten von Infektionen im weiteren stationären Verlauf

#### *Patient:innencharakterisierung und klinische Eigenschaften*

Von den 70 Patient:innen ohne Infektion zu Studieneinschluss infizierten sich sieben Patient:innen (10 %) während ihres weiteren stationären Krankenhausverlauf mit einer bakteriellen Infektion. Das mediane Alter beträgt 54 Jahre (IQR 54-61), 57,1 % der Patient:innen waren weiblich. Die mit Abstand häufigste Ätiologie der Leberzirrhose war Alkohol ( $n=6$ , 85,7 %). Die einzig andere Ätiologie war kryptogen (14,3 %). Damit war der Anteil der äthyltoxischen Genese bei diesen Patient:innen signifikant erhöht verglichen mit Patient:innen ohne Infektion im weiteren stationären Verlauf (85,7 % vs. 47,6 %,  $p < 0,05$ ).

Null Patienten wiesen Child-Pugh-Stadium A, zwei Patient:innen (33 %) Child-Pugh-Stadium B und vier Patient:innen Child-Pugh-Stadium C (66 %) auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Child-Pugh-Score-Summe verglichen mit Patient:innen ohne Infektion während des stationären Verlaufs (9 (IQR 8-10) vs. 10 (IQR 9-11),  $p < 0,05$ ). Bei einem Patienten konnte aufgrund fehlender Informationen

kein CTP-Score berechnet werden. Der mediane MELD-Score von Patient:innen mit Infektion im weiteren stationären Verlauf unterschied sich nicht signifikant von Patient:innen ohne Infektion im weiteren stationären Verlauf (16 (IQR 9,5-24,5) vs. 12 (IQR10-1),  $p=0,415$ ). Für weitere klinische Eigenschaften siehe Tabelle 6.

Eine genaue Charakterisierung der Patient:innen und eine Beschreibung der Infektionen erfolgt in Tabelle 11. Häufigste Infektionen waren HWI und Pneumonie ( $n=3$ , jeweils 27,3 % aller Infektionen). Im Median vergingen vier Tage (IQR 2-11) zwischen Studieneinschluss und Diagnose einer Infektion. Häufigster initialer Aufnahmegrund (85,7 %) war die hydrope Dekompensation.

Pat-Nr.	Art der Infektion	Tage bis Diagnose Infektion	Initialer Aufnahmegrund	Ätiologie der Leberzirrhose	Maligne Erkrankung vorhanden?
1	Bakterielle Cholangitis	23	Hydrope Dekompensation	Ethyltoxisch	IPMN vom Seitenasttyp
2	Pneumonie	11	HRS + Hydrope Dekomp.	Ethyltoxisch	Nein
3	Osteomyelitis	6	Hydrope Dekomp.	Ethyltoxisch	Nein
4	Erysipel	2	Hydrope Dekomp.	Kryptogen	Nein
5	HWI + Pneumonie	4	HE	Ethyltoxisch	Nein
6	HWI + Pneumonie	4	Hydrope Dekomp.	Ethyltoxisch	Nein
7	HWI	2	Hydrope Dekomp.	Ethyltoxisch	Nein

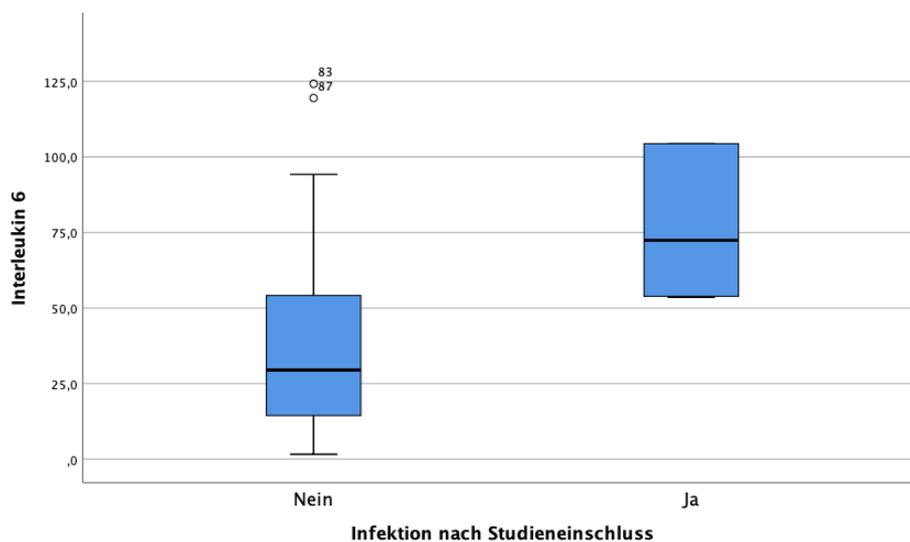
**Tabelle 11:** Patient:innencharakteristika und Art der Infektionen bei Patient:innen mit erworbenen Infektionen im stationären Verlauf, IPMN: Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas, HRS: Hepatorenales Syndrom, HWI: Harnwegsinfektion, HE: Hepatische Enzephalopathie

### Medikamente bei Aufnahme

85,7 % der Patient:innen mit Infektionen während ihres weiteren Krankenhausaufenthalts nach Studieneinschluss nahmen Protonenpumpeninhibitoren zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme ein. Hierbei zeigt sich ein nicht-signifikanter Trend zu Patient:innen ohne Nachweis einer Infektion während ihres weiteren stationären Aufenthalts (PPI Einnahme 87,7 % vs. 65,1 %,  $p=0,27$ ). Nicht-selektive und selektive Betablockern wurden jeweils gleich häufig von Patient:innen mit Infektionen nach Studieneinschluss eingenommen (jeweils 28,6 %). Weitere Details siehe Tabelle 8.

### *Entzündungsparameter und weitere Laborparameter*

Patient:innen mit erworbener Infektion im stationären Verlauf zeigten ein signifikant verringertes Hämoglobin (8,2 g/dl (IQR 7,4-10,3) vs. 10,4 g/dl (IQR 9,5-12,4),  $p < 0,05$ ) und signifikant erhöhte Nierenretentionsparameter im Vergleich zu Patient:innen ohne Infektion im stationären Verlauf: Kreatinin 1,4 mg/dl (IQR 1,2-2,1) vs. 0,96 mg/dl (IQR 0,74-1,4),  $p < 0,05$  und Harnstoff 33 mg/dl (IQR 16,9-61,5) vs. 16 mg/dl (IQR 12-24),  $p < 0,05$ . Auch zeigten sich bei Patient:innen mit erworbenen Infektionen im stationären Verlauf signifikant erhöhte Inflammationsparameter im Vergleich zu Patient:innen ohne Infektion im weiteren stationären Verlauf: IL 6 72,4 ng/l (IQR 58,8-214) vs. 29,5 ng/l (IQR 13,9-54,43),  $p < 0,05$  (siehe Abbildung 4), bei PCT 0,49  $\mu$ g/l (IQR 0,17-0,93) vs. 0,14  $\mu$ g/l (IQR 0,08-0,26),  $p < 0,05$  und bei CRP 51 mg/l (IQR 14-53) vs. 12 mg/l (IQR 5,5-21),  $p < 0,05$ . vWF-Ag unterschied sich nicht signifikant von Patient:innen mit oder ohne erworbener Infektion im stationären Verlauf: vWF-Ag 423,1 % (IQR 233,2-598,4) vs. 409,9 % (IQR 309,4-534,7),  $p = 0,917$ . Weitere Laborparameter siehe Tabelle 7.

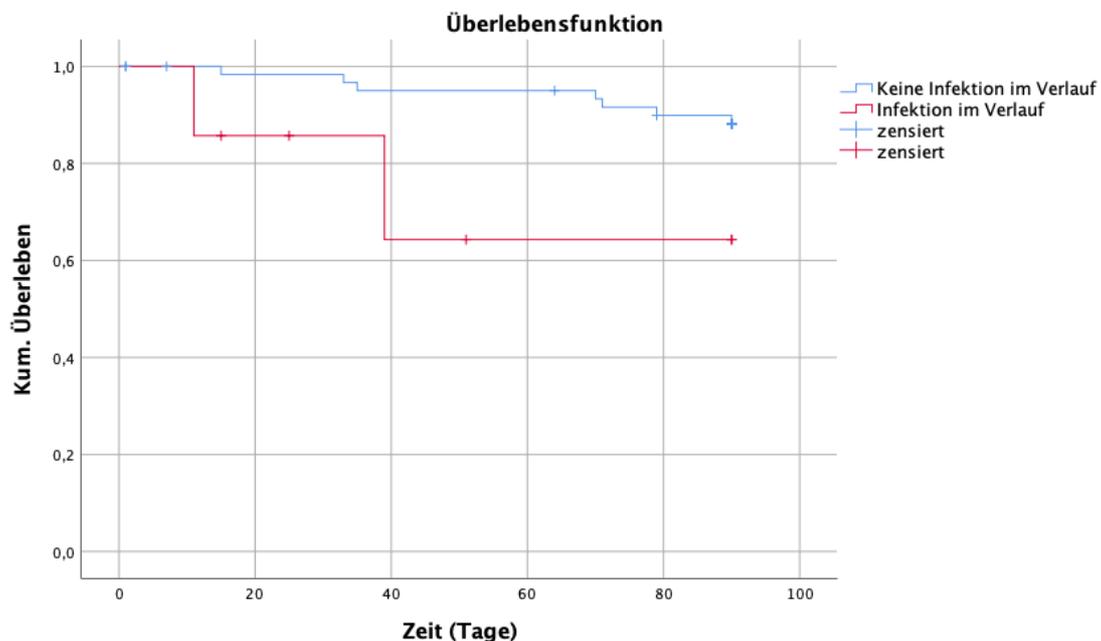


**Abbildung 4:** Interleukin 6 bei Patient:innen mit erworbenen Infektionen im stationären Verlauf im Vergleich zu Patient:innen ohne Infektion im stationären Verlauf: IL 6 72,4 ng/l (IQR 58,8-214) vs. 29,5 ng/l (IQR 13,9-54,43),  $p < 0,05$

Zum Ausschluss einer Erhöhung der Inflammationsparameter aufgrund einer malignen Erkrankung erfolgte ein retrospektives Screening, nur bei einem Patienten ergab sich eine intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas (IPMN) vom Seitenasttyp. Bei den anderen Patient:innen fand sich keine Hinweise auf eine maligne Erkrankung.

### Überleben

Patient:innen mit neu aufgetretenen Infektionen im stationären Verlauf zeigten ein signifikant schlechteres Überleben zu Tag 90 als Patient:innen ohne Infektion im stationären Verlauf (Überleben 71,4 % vs. 88,9 %,  $p < 0,05$ ). Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 90 Tagen betrug die mittlere Überlebenszeit in Tagen 67,8 (95%-CI: 42,5-93) vs. 86 (95%-CI: 82,2-89,9),  $p < 0,05$ . Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve (90 Tage) findet sich in Abbildung 5. Bei 180 Tagen zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend (71,4 % vs. 82,5 %,  $p = 0,102$ ).



**Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurve zu 90 Tagen. Patient:innen mit neu aufgetretenen Infektionen im stationären Verlauf weisen ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patient:innen ohne Infektion im stationären Verlauf (90 Tage Überleben: 71,4 % vs. 88,9 %,  $p < 0,05$ ).

### 4.1.3 Prädiktion für das Auftreten von erworbenen Infektionen im stationären Verlauf

Eine genaue Charakterisierung der Patient:innen und der Infektionen erfolgte bereits im vorhergegangenen Abschnitt. Mittels der Analyse von Receiver-Operating-Curves-Eigenschaften (ROC) erfolgte nun die Identifikation des Parameters mit den besten Diskriminierungseigenschaften für die Prädiktion von Infektionen.

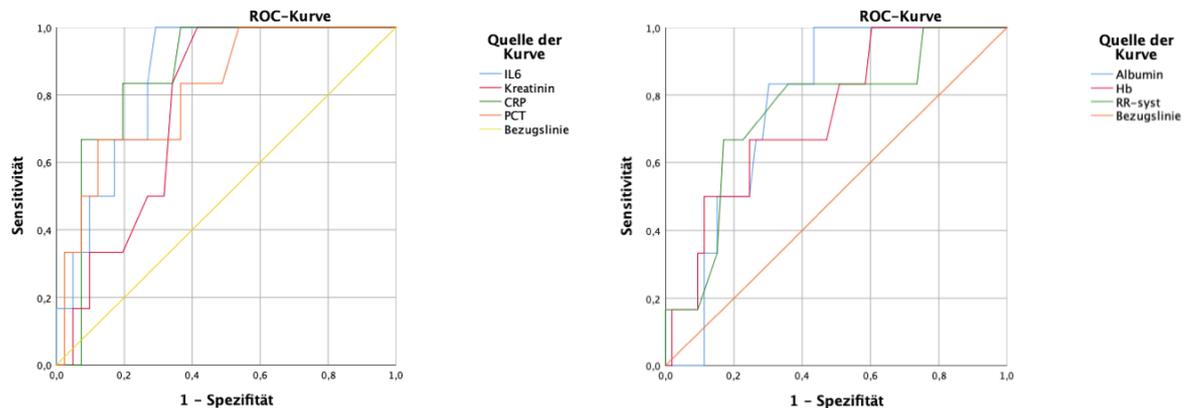
#### ROC-Analyse

Parameter	AUROC	p-Wert	Cut-off	Sensitivität %	Spezifität %	PPV %	NPV %	PLR %	NPL %
IL 6, ng/l	0,866	<0,05	≥53,75	83,3	75	31,25	97,06	3,33	0,22
PCT, µg/l	0,806	<0,05	≥0,175	83,3	63	22,73	96,67	2,25	0,26
Kreatinin, mg/dl	0,785	<0,05	≥1,15	85,7	65,6	22,22	97,56	2,49	0,22
CRP, mg/l	0,785	<0,05	≥24,5	71,4	80,3	29,41	96,41	3,63	0,36
RR-syst., mmHg	0,777	<0,05	≤109	71,4	76,2	25,0	96,0	3,0	0,38
Albumin, g/l	0,774	<0,05	≤24	83,3	69,8	23,81	97,37	2,76	0,24
Hb, g/dl	0,772	<0,05	≤9,4	71,4	76,2	25,0	96,0	3,0	0,38
Harnstoff, mg/dl	0,720	0,108	≥32	80	84,3	33,33	97,73	5,1	0,24

**Tabelle 12:** Receiver-Operater-Curve-Eigenschaften (ROC) in der Prädiktion des Auftretens von erworbenen Infektionen während des weiteren stationären Aufenthalt nach Studieneinschluss (nur Patient:innen, welche bei Studieneinschluss keine Infektion vorliegen hatten), sortiert nach absteigenden AUROC-Werten, AUROC: Area-under-ROC, PPV: Positiv prädiktiver Wert, NPV: Negativ prädiktiver Wert, PLR: Positive Likelihood Ratio, NGR: Negative Likelihood Ratio, Hb: Hämoglobin

In die ROC-Analyse wurden alle Laborwerte und ausgewählte klinische Eigenschaften mit signifikanten Unterschieden zwischen Patient:innen mit und ohne Infektionen im weiteren stationären Aufenthalt eingeschlossen. Unter den untersuchten Werten besaßen IL 6 und PCT exzellente Diskriminierungseigenschaften (AUROC 0,866, 95%-CI: 0,755-0,976,  $p < 0,05$  und AUROC 0,806, 95%-CI: 0,646-0,966,  $p < 0,05$ ) für das Auftreten von erworbenen Infektionen während des weiteren stationären Aufenthalts. Die Methode nach Youden identifizierte IL 6  $\geq 53,75$  ng/l als optimalen Cut-off für die Diskriminierung für das Auftreten von Infektionen während des weiteren stationären Aufenthalts mit einer Sensitivität von 83,3 %, einer Spezifität von 75 %, einem positiv prädiktiven Wert von 31,25 % und einem negativ

prädiktiven Wert von 97,06 %. Für weitere AUROC-Werte, respektive den berechneten Cut-offs und deren epidemiologischen Eigenschaften siehe Tabelle 12. Die dazugehörigen ROC-Kurven finden sich in Abbildung 6.



**Abbildung 6:** Receiver-Operating-Curves (ROC) für das Auftreten von Infektionen während des stationären Aufenthalts nach Studieneinschluss. IL: Interleukin, CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, Hb: Hämoglobin, RR-syst.: systolischer Blutdruck

### Regressionsanalyse

In einen weiteren Schritt erfolgte die Anwendung eines Regressionsmodells für Parameter aus Tabelle 12. IL 6 konnte als Prädiktor für das Auftreten von erworbenen Infektionen nach Studieneinschluss während des stationären Aufenthalts unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (MELD-Score und Child-Pugh-Score Summe) mit einer OR 1,031 *pro Punkt Anstieg* (95%-CI:1,002-1,062),  $p < 0,05$  (multivariat) identifiziert werden. Mit einem Cut-off IL 6  $\geq 53,75$  ng/l beträgt die OR 15 (95%-CI: 1,6-142,7),  $p < 0,05$ .

Des Weiteren ist der systolische Blutdruck mit dem Auftreten von Infektionen nach Studieneinschluss während des weiteren stationären Aufenthalts mit einer OR 0,918 *pro Punkt Anstieg* (95%-CI: 0,857-0,982),  $p < 0,05$  (univariat) assoziiert. Mit einem systolischen Blutdruck von  $\leq 109$  mmHg beträgt die OR 8 (95%-CI: 1,4-49,5),  $p < 0,05$ . Auch Hämoglobin ist mit dem Auftreten von Infektionen nach Studieneinschluss während des weiteren stationären Aufenthalts mit einer OR von 0,564 *pro*

*Punkt Anstieg* (95%-CI: 0,343 - 0,928),  $p < 0,05$  (univariat) assoziiert. Bei einem Hämoglobin-Wert von  $\leq 9,4$  beträgt die OR 8 (95%-CI: 1,4-45,5),  $p < 0,05$ . Andere Parameter erwiesen sich in der Regressionsanalyse als nicht signifikant. Für Details siehe Tabelle 13.

Parameter	Odds-Ratio	95%-CI	p-Wert
IL 6, ng/l	1,031	1,002-1,062	<0,05
PCT, µg/l	0,823	0,768-1,233	0,823
Kreatinin, mg/dl	2,031	0,860-4,797	0,106
CRP, mg/l	1,024	0,997-1,052	0,079
RR-syst., mmHg	0,918	0,857-0,982	<0,05
Albumin, g/l	0,889	0,774-1,021	0,096
Hb, g/dl	0,564	0,343-0,928	<0,05
Harnstoff, mg/dl	1,041	0,999-1,086	0,058

**Tabelle 13:** Univariate Regressionsanalyse, IL 6: Interleukin 6, PCT: Procalcitonin, CRP: C-reaktives Protein, RR-syst.: systolischer Blutdruck, Hb: Hämoglobin, CI: Konfidenzintervall

#### 4.2 Auftreten von bakteriellen Infektionen im mittelfristigen Verlauf

Die Patient:innen wurden prospektiv für das Auftreten von Infektionen nach Entlassung aus dem Krankenhaus binnen 180 Tagen nachbeobachtet. In der Nachbeobachtung wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die keine Infektion zu Studieneinschluss ( $n=70$ , 70 %) aufwiesen. Insgesamt waren zu 64 Patient:innen Informationen (*loss to follow up*: 8,6 %) über den weiteren ambulanten Verlauf und möglichen Infektionen im Verlauf vorhanden.

Bei 25 Patient:innen (35,7 %) wurde eine Infektion binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss nachgewiesen. Das mediane Alter dieser Patient:innen betrug 61 Jahre (IQR 56,5-69 Jahre), 32 % ( $n=8$ ) der Patient:innen mit Infektionen binnen 180 Tagen waren weiblich. Die häufigste Ätiologie der Leberzirrhose war Alkohol ( $n=8$ , 32 %), gefolgt von kryptogen ( $n=7$ , 28 %). Damit wiesen Patient:innen mit einer äthyltoxischen Genese der Zirrhose signifikant häufiger eine bakterielle Infektion binnen 180 Tagen auf als Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen (32 % vs. 59 %,  $p < 0,05$ ). Die NASH und autoimmune Grunderkrankungen machten jeweils 24 %

(n=6) der Ätiologien bei dieser Gruppe aus. Bei Infektionen binnen 180 Tagen konnte ein Patient als Child-Pugh-Stadium A (4,2 %), 13 Patient:innen (54,2 %) als Child-Pugh-Stadium B und zehn Patient:innen als Child-Pugh-Stadium C (41,7%) klassifiziert werden. Der mediane MELD-Score bei Patient:innen mit einer Infektion binnen 180 Tagen betrug 14 (IQR 10,5-19,5) und unterschied sich damit nicht signifikant von Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen (median 11 (IQR 9-15), p=0,084). Für weitere klinische Eigenschaften siehe Tabelle 14.

Eigenschaften der Patient:innen	Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen n = 39	Patient:innen mit Infektion binnen 180 Tagen n = 25
Alter, Jahre	59 [53-71]	61 [56,5-69]
Weibliches Geschlecht, n (%)	17 (43,6)	8 (32)
Größe, cm	174 [164,5-185,5]	173 [169-179]
Gewicht, kg	80 [70-95,5]	83 [70,8-94,2]
Body-Mass-Index	25,8 [24-30,8]	27,9 [23-31,9]
Herzfrequenz, Schläge/min	77 [69-87]	79 [70,5-91]
Blutdruck, mmHg		
Systolisch	119 [110-126]	115 [101-121,5]
Diastolisch	66 [60-75]	62 [60-70]
Körpertemperatur, Celsius	36,3 [35,9-36,4]	36,2 [35,9-36,4]
Child-Pugh-Score		
Child-Pugh Stadium A, n/N (%)	4/32 (12,5)	1/24 (4,2)
Child-Pugh Stadium B, n/N (%)	19/32 (59,4)	13/24 (54,2)
Child-Pugh Stadium C, n/N (%)	9/32 (28,1)	10/24 (41,7)
MELD-Score	11 [9-15]	14 [10,5-19,5]
Ätiologie der Zirrhose, n (%) #		
Alkohol	23 (59) *	8 (32) *
Hepatitis B	1 (2,6)	1 (4)
Hepatitis C	3 (7,8)	2 (8)
NASH	4 (10,3)	6 (24)
Autoimmun (AIH, PSC, PBC)	5 (12,8)	6 (24)
Andere	2 (5,1)	1 (4)
Kryptogen	5 (12,8)	7 (28)

**Tabelle 14:** Charakterisierung der Patient:innen im mittelfristigen Verlauf (180 Tage). Daten dargestellt als Median und [Interquartilsabstand], soweit nicht anders angegeben. \*p<0,05, NASH: nicht-alkoholische Steatohepatitis, MELD: Model for End-stage Liver Disease, AIH: Autoimmunhepatitis, PSC: primär sklerosierende Cholangitis, PBC: primär biliäre Cholangitis, # Mehrfachnennungen möglich

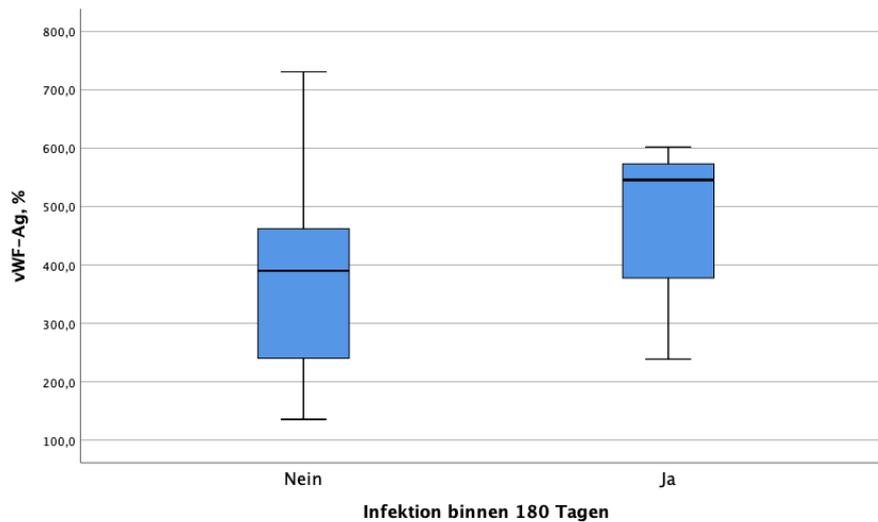
Führende Infektion bei Patient:innen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss war die SBP (n=10, 40 %), gefolgt von der Bakteriämie (n=6, 24 %) und der HWI (n=4, 16 %) (Mehrfachinfektionen eingeschlossen). Da bei 21 der 25 (84 %) der Patient:innen mit Infektionen binnen 180 Tagen eine Infektion erneuter Hospitalisierungsgrund war oder eine Infektion während der erneuten Hospitalisierung auftrat, kann mittels des ersten erneuten Hospitalisierungsdatums der Zeitraum zwischen Studieneinschluss und Auftreten der Infektion binnen 180 Tagen abgeschätzt werden. Dieser betrug median 34 Tage (IQR 19-55,3).

80 % (20) Patient:innen mit Infektionen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschluss eine PPI-Medikation auf, wohingegen Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss nur 59 % Patient:innen (23) eine PPI-Medikation aufwiesen. Hierbei zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend (Chi-Quadrat nach Pearson, p=0,08).

Patient:innen mit Infektionen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss wiesen zu Studieneinschluss höhere Inflammationsparameter auf als Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen (Inflammationsparameter siehe Tabelle 15). Patient:innen mit Infektionen binnen 180 Tagen zeigten ein signifikant erhöhtes vWF-Ag mit 545,7 % (IQR 376,2-578,1) zu Studieneinschluss, im Vergleich dazu zeigten Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen bei Studieneinschluss ein vWF-Ag von 390,1 % (IQR 240,1-464,8) (p<0,05, Boxplot siehe Abbildung 7).

Inflammationsparameter zu Studieneinschluss	Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen n = 39	Patient:innen mit Infektion binnen 180 Tagen n = 25
Leukozyten, Mrd/l	5,9 [4,2-8,4]	5,4 [3,7-7]
C-reaktives Protein, mg/l	11 [5-18,5] *	18 [8-47,5] *
Interleukin 6, ng/l	27 [11-49,3]	47,3 [21,6-61]
Procalcitonin, µg/l	0,11 [0,07-0,17] *	0,22 [0,14-0,39] *
von-Willebrand-Faktor-Antigen, %	390,1 [240,1-464,8] *	545,7 [376,2-578,1] *

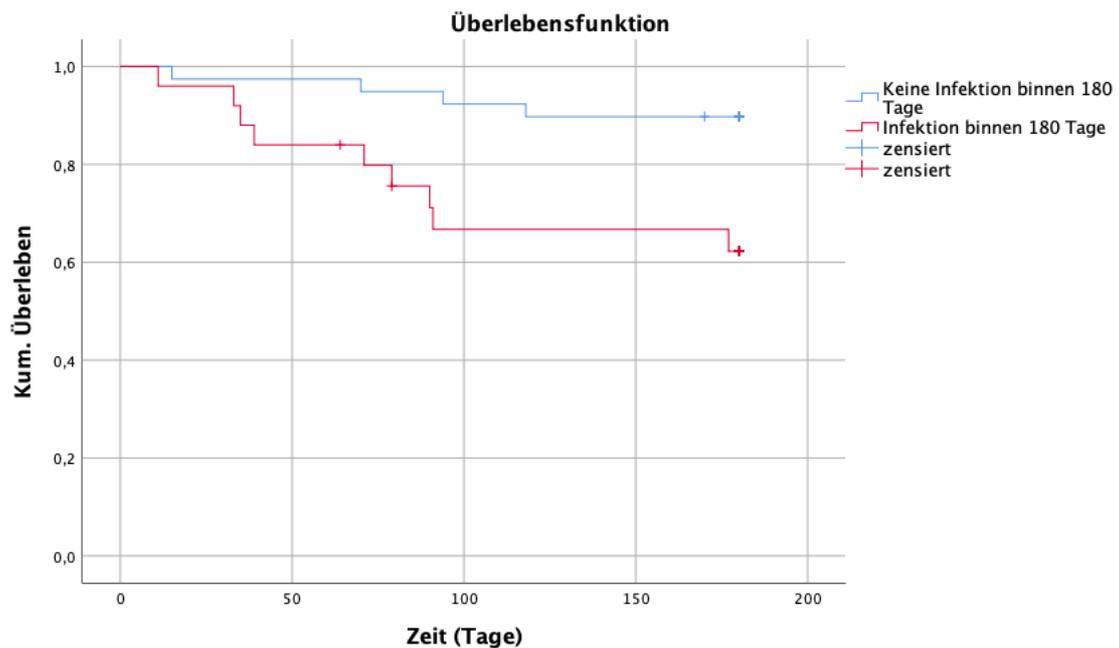
**Tabelle 15:** Inflammationsparameter zu Baseline von Patient:innen mit Infektionen binnen 180 Tagen, \*p=<0,05



**Abbildung 7:** von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag, %) zu Studieneinschluss bei Infektionen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss, (median 545,7 % (IQR 376,2-578,1) vs. 390,1 % (IQR 240,1-464,8),  $p < 0,05$ )

### Überleben

Patient:innen mit Infektionen binnen 180 Tagen wiesen ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen (180 Tage Überleben: 64 % vs. 89,7 %,  $p < 0,05$ ). Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 180 Tagen betrug die mittlere Überlebenszeit von Patient:innen mit Infektion binnen 180 Tagen verglichen mit Patient:innen ohne Infektionen binnen 180 Tagen 139 Tage (95%-CI: 115,1-162,9) vs. 169,2 Tage (95%-CI: 158,4-179,9),  $p < 0,05$ . Für die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 8.

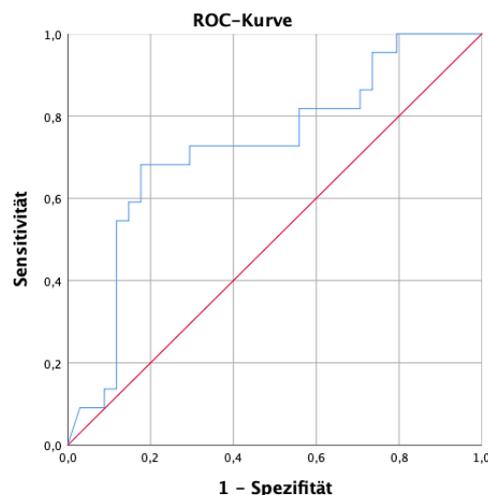


**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve. Patient:innen mit Infektion binnen 180 Tagen weisen ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen (180 Tage Überleben: 64% vs. 89,7%,  $p < 0,05$ ).

#### 4.2.1 Prädiktion für das Auftreten von Infektionen im mittelfristigen Verlauf

##### ROC-Analyse und logistische Regression

vWF-Ag besitzt gute Diskriminierungseigenschaften für das Auftreten von Infektionen binnen 180 Tagen (AUROC 0,725 (95%-CI: 0,584-0,866),  $p < 0,05$ ). Die Methode nach Youden identifiziert vWF-Ag  $\geq 446,5$  % als optimalen Cut-off für die Diskriminierung für das Auftreten von Infektionen binnen 180 Tagen mit einer Sensitivität von 72,7 %, einer Spezifität von 70,6 %, einem positiv prädiktiven Wert von 61,54 % und einem negativ prädiktiven Wert von 80 %. Die dazugehörige ROC-Kurve findet sich in Abbildung 9.



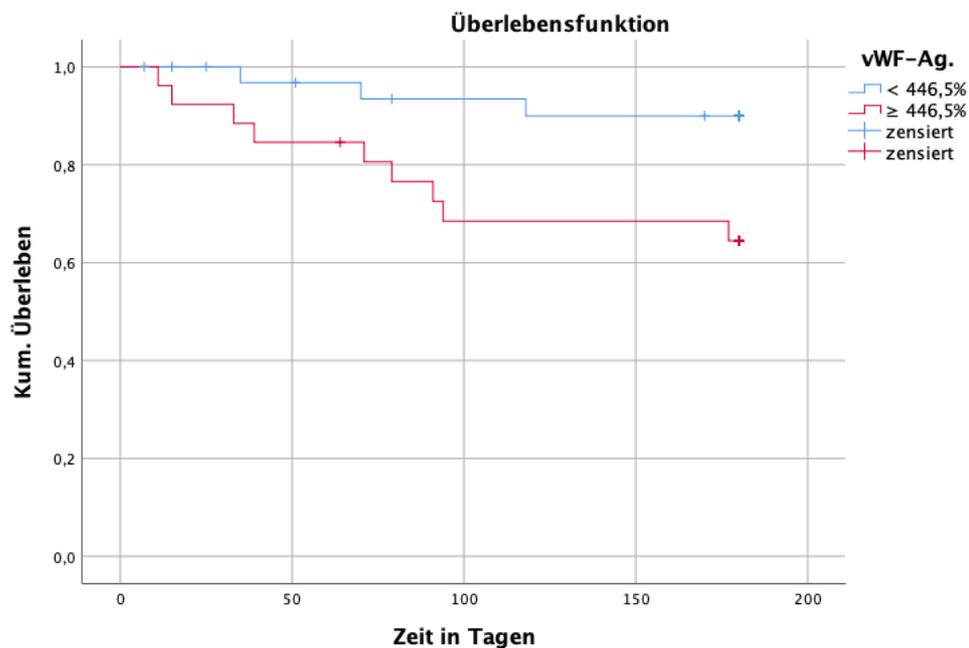
**Abbildung 9:** ROC-Kurve für vWF-Ag (%) für das Auftreten von Infektionen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss, AUROC 0,685 (95%-CI: 0,526-0,844),  $p < 0,05$

Auch für das Auftreten von Infektionen binnen 90 Tagen bietet vWF-Ag gute Diskriminierungseigenschaften (AUROC 0,685 (95%-CI: 0,526-0,844),  $p < 0,05$ ). Bei einem Cut-off von vWF-Ag  $\geq 446,5$  % (Methode nach Youden) beträgt die Sensitivität 70,6 %, die Spezifität 64,1 %, der positiv prädiktive Wert 46,2 % und der negativ prädiktive Wert 83,3 % für das Auftreten von Infektionen binnen 90 Tagen.

vWF-Ag prädiziert das Auftreten von Infektionen binnen 180 Tagen unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (MELD-Score und Child-Pugh-Score Summe) mit einer OR 1,006 *pro Punkt Anstieg* (95%-CI: 1,001-1,009),  $p < 0,05$ . Mit einem Cut-off von vWF-Ag  $\geq 446,5$  % beträgt die OR 14 (95%-CI: 3,0-66,48),  $p < 0,05$ , unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (MELD-Score und Child-Pugh-Score Summe). Auch binnen 90 Tagen prädiziert vWF-Ag das Auftreten von Infektionen binnen 90 Tagen unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (MELD-Score und Child-Pugh-Score Summe) mit einer OR 1,005 *pro Punkt Anstieg* (95%-CI: 1,001-1,009),  $p < 0,05$ . Mit einem Cut-off von vWF-Ag  $\geq 446,5$  % beträgt die OR 5,928 (95%-CI: 1,512-23,242),  $p < 0,05$  (auch hier unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (MELD-Score und Child-Pugh-Score Summe)).

*vWF-Antigen und Mortalität im Verlauf*

Es zeigt sich darüber hinaus eine Assoziation zwischen dem Überleben binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss und der Höhe von vWF-Ag zu Studieneinschluss. Patient:innen mit einem Cut-off von vWF-Ag  $\geq 446,5$  % (Methode nach Youden) wiesen ein signifikant schlechteres Überleben binnen 180 Tagen auf als Patient:innen mit einem vWF-Ag  $< 446,5$  % zu Studieneinschluss. Das Überleben bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 180 Tagen nach Studieneinschluss lag bei einem vWF-Ag von  $\geq 446,5$  % bei 65,4 % vs. 91,2 % bei Patient:innen mit einem vWF-Ag  $< 446,5$  % zu Studieneinschluss,  $p < 0,05$  (Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Kurve. Überleben binnen 180 Tagen bei vWF-Ag  $\geq 446,5$ % zu Studieneinschluss: 65,4% vs. 91,2%,  $p < 0,05$

## 5 Diskussion

Die Leberzirrhose entsteht als Folge einer chronisch progredienten Schädigung der Hepatozyten durch fortschreitenden, narbigen Umbau, Verlust der physiologischen Gewebearchitektur und dadurch progredienten Funktionsverlust des Organs (Ferrell, 2000). Bei fortschreitender Schädigung der Leber können schwerwiegende Komplikationen, wie zum Beispiel eine aszitische Dekompensation mit dem Risiko einer SBP, auftreten. Diese Dekompensationen sind ein häufiger Grund für Hospitalisierungen bei Patient:innen mit Leberzirrhose und erhöhen Morbidität und Mortalität dieser Patient:innen (D'Amico et al., 2006, Angeli et al., 2018).

Bakterielle Infektionen gelten als häufiger Auslöser von klinischen Dekompensationen (Arvaniti et al., 2010). Patient:innen mit Leberzirrhose haben ein deutlich erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen verglichen mit der Normalbevölkerung. Bis zu 30 % aller Patient:innen mit Leberzirrhose weisen bei Hospitalisierung eine bakterielle Infektion auf, was einer Verfünffachung des Risikos verglichen mit Patient:innen ohne Zirrhose entspricht (Jalan et al., 2014). Primär- und sekundärprophylaktische Antibiotikaregimes werden kontrovers diskutiert, zeigen jedoch eine Reduktion der Mortalität auf (Jalan et al., 2014, Fernández et al., 2016).

Die Anwendbarkeit und Effizienz dieser prophylaktischen Antibiotikaregimes wird stark limitiert durch das vermehrte Auftreten von multiresistenten Erregern unter antibiotischer Abschirmung (Dupeyron et al., 1994, Bauer et al., 2002). Der verantwortungsvolle Einsatz von antimikrobiellen Substanzen sollte daher im Sinne des Antibiotic-Stewardships (ABS) möglichst zielgenau und restriktiv erfolgen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden daher mittels einer prospektiven, observationellen Studie klinische und laborchemische Parameter explorativ evaluiert. Dies könnte zukünftig die Grundlage für eine Präselektion von Patient:innen mit Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für bakterielle Infektionen darstellen, die von einer prophylaktischen Antibiotikatherapie profitieren.

## **5.1 Biomarker als Indikator für ein erhöhtes Infektionsrisiko**

Insgesamt konnten 100 Patient:innen in diese prospektive Studie eingeschlossen werden. Bei 30 % der Studienteilnehmenden konnte zu Studieneinschluss eine Infektion nachgewiesen werden. Die häufigste Infektion war die SBP, diese wurde insgesamt bei 31,4 % der Patient:innen mit Infektionen (elf Nachweise) nachgewiesen. Weitere häufige Infektionen waren die Bakteriämie (sechs Nachweise, 17,1 %), bronchopulmonale Infektionen und Infektionen mit unklarem Fokus mit Antibiotikagabe (jeweils vier Nachweise, 11,4 %). Insgesamt verzeichnete man bei 26,7 % der Patient:innen Mehrfachinfektionen. Aus der Literatur ist bekannt, dass etwa 25 - 35 % aller Patient:innen mit Zirrhose eine bakterielle Infektion entwickeln (Fernández et al., 2002, Fernández et al., 2012). Verglichen mit anderen Studien zu diesem Thema scheinen in dieser Studie vor allem Harnwegsinfekte unterrepräsentiert zu sein (5,7 % vs. 43,9 %) (Fernández et al., 2012). Mögliche Ursache könnte die hier strenge Methodik sein, die sowohl eine zur akuten Harnwegsinfektion passende Symptomatik (Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie), als auch einen positiven Keimnachweis im Urin forderte. Aufgrund von zu erwarteten Verzerrungen wurden Patient:innen mit Infektionen zu Studieneinschluss bei der weiteren Analyse zwecks möglicher Prädiktionsparameter für das Auftreten von erworbenen Infektionen während und kurz nach einer Hospitalisierung ausgeschlossen.

### **5.1.1 Infektionen während der Index-Hospitalisierung**

Von den 70 Patient:innen ohne Infektion zu Studieneinschluss infizierten sich sieben Patient:innen (10%) während ihres weiteren stationären Krankenhausverlaufs mit einer bakteriellen Infektion. Das mediane Alter beträgt 54 Jahre (IQR 54-61), 57,1 % dieser Patient:innen waren weiblich. Die mit Abstand häufigste Ätiologie der Leberzirrhose war Alkohol (n=6, 85,7 %), die einzig andere Ätiologie war kryptogen (14,3 %). Patient:innen mit erworbenen Infektionen während der Hospitalisierung zeichneten sich durch eine hohe Krankheitsschwere aus: Kein Patient wies Child-Pugh-Stadium A, zwei Patient:innen (33 %) Child-Pugh-Stadium B und vier Patient:innen Child-Pugh-Stadium C (66%) auf. Der mediane MELD-Score betrug 16 (IQR 9,5-24,5).

Am häufigsten erfolgte der Nachweis einer Harnwegsinfektion und einer Pneumonie mit jeweils drei Fällen (jeweils 27,3 %), gefolgt von dem Nachweis einer Bakteriämie bei 18,2 % (n=2) der Patient:innen. Bei der Analyse des Keimspektrums zeigten sich erstaunlicherweise mehrheitlich (66,7 %) gram-positive Erreger der Enterokokken- und Staphylokokken-Gruppe. Dies ist ungewöhnlich, da vor allem gramnegative Enterobakterien als klassisches Keimspektrum (durch Translokation der bakteriellen Darmflora) bei Patient:innen mit Leberzirrhose vermutet werden (Jalan et al., 2014, Gustot et al., 2009a). Mögliche Erklärungsansätze für das hier nun veränderte Keimspektrum könnte zum einen in der kleinen Fallzahl an Patient:innen mit einhergehenden Verzerrungen an tatsächlichen Infektionen und in der nosokomialen Natur dieser Infektionen gefunden werden.

85,7 % der Patient:innen mit erworbenen Infektionen während ihres weiteren Krankenhausaufenthalts nach Studieneinschluss nahmen Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei der stationären Aufnahme ein. Hierbei zeigt sich ein nicht-signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patient:innen ohne Nachweis einer Infektion während ihres weiteren stationären Aufenthalts (PPI-Einnahme 87,7 % vs. 65,1 %,  $p=0,27$ ). In der Literatur existieren Hinweise, dass Patient:innen mit PPI-Einnahme ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen aufweisen (Laheij et al., 2004). Bei Patient:innen mit Leberzirrhose zeigt sich speziell ein Risiko für das vermehrte Auftreten von SBP und gehäuften Episoden einer HE (Dam et al., 2016, Dultz et al., 2015). Ursächlich scheint eine durch den verringerten Säuregehalt des Magens vermehrte Kolonisierung mit pathogenen Keimen und eine gestörte Mukosabarriere zu sein (Bajaj et al., 2018). Die Zahl der Fälle mit Infektionen während der Hospitalisierung ist in dieser Kohorte zu klein, um einen möglichen, statistisch signifikanten Effekt abzubilden. Zumindest der numerische Unterschied bezüglich der PPI-Einnahme widerspricht nicht der Annahme, dass PPI das Risiko einer Infektion bei Leberzirrhose steigern.

Bei Patient:innen mit Infektion im stationären Verlauf ließen sich unter anderen deutlich erhöhte Inflammationsparameter im Serum zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nachweisen. Patient:innen mit erworbenen Infektionen im stationären Verlauf zeigten verglichen mit Patient:innen ohne Infektion während des stationären Aufenthalts ein verringertes Hämoglobin (8,2 g/dl (IQR 7,4-10,3) vs. 10,4 g/dl (IQR

9,5-12,4),  $p < 0,05$ ), einen niedrigeren systolischen Blutdruck (102mmHg (IQR 100-110) vs. 120mmHg (IQR 110-125),  $p < 0,05$ ) und ein erhöhtes Interleukin 6 im Serum (72,4 ng/l (IQR 58,8-214) vs. 29,5 ng/l (IQR 13,9-54,43),  $p < 0,05$ ). IL 6 weist dabei in einer multivariaten Regressionsanalyse das Auftreten von Infektionen nach Studieneinschluss während des stationären Aufenthalts unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (MELD-Score und CPS-Summe) mit einer OR 1,031 *pro Punkt Anstieg* (95%-CI: 1,002-1,062),  $p < 0,05$  nach. Mittels einer ROC-Analyse konnten optimale Cut-offs für die Parameter gewählt werden. In einem regressiven Modell zeigte sich, dass IL 6  $\geq 53,75$  ng/l (AUROC 0,86) eine OR von 15 (95% CI: 1,6-142,7),  $p < 0,05$  für das Auftreten von bakteriellen Infektionen nach Studieneinschluss während des stationären Aufenthalts aufweist.

Des Weiteren scheint auch der systolische Blutdruck mit dem Auftreten von erworbenen Infektionen während des stationären Aufenthalts assoziiert zu sein. Bei systolischen Blutdruckwerten  $\leq 109$  mmHg (AUROC 0,77) beträgt die OR 8 (95%-CI: 1,4-49,5),  $p < 0,05$ . Auch Hämoglobin ist mit dem Auftreten von erworbenen Infektionen nach Studieneinschluss während des stationären Aufenthalts bei einem Cut-off von Hb  $\leq 9,4$  g/dl (AUROC 0,77) mit einer OR von 8 (95%-CI: 1,4-45,5),  $p < 0,05$  assoziiert.

Dem gegenüberstehend zeigten die „klassischen“ Inflammationsparameter im klinischen Alltag, vornehmlich Leukozytenanzahl und CRP, keine oder nur eine eingeschränkte Aussagekraft in der Vorhersage von neu aufgetretenen bakteriellen Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose im stationären Setting nach Studieneinschluss. Die Leukozytenanzahl unterschied sich nicht signifikant von Patient:innen ohne erworbene Infektionen während der Hospitalisierung (Leukozyten 6,8 Mrd./l (IQR 3,6-7,8) vs. 5,6 Mrd./l (IQR 4,2-7,5),  $p = 0,814$ ). Patient:innen mit Infektion im stationären Verlauf zeigten im Vergleich zu Patient:innen ohne Infektion zwar ein erhöhtes CRP mit 51 mg/l (IQR 14-53) vs. 12 mg/l (IQR 5,5-21),  $p < 0,05$ . In der ROC-Analyse wies CRP jedoch einen niedrigeren AUROC verglichen mit IL 6 auf (AUROC 0,785 vs. 0,866). Es zeigte sich deshalb eine geringere Sensitivität (71,4 % vs. 83,3 %) von CRP verglichen mit IL 6. In der univariaten Regressionsanalyse zeigte

sich schlussendlich ein nicht signifikantes Ergebnis für den „klassischen“ Inflammationsparameter CRP für die Vorhersage von erworbenen Infektionen im weiteren stationären Aufenthalt: OR 1,024 (95%-CI 0,997-1,052),  $p=0,079$ .

Prädiktoren für das Auftreten von bakteriellen Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen mit Zirrhose finden sich auch in vergleichenden internationalen Studien. Merli et al. untersuchten 150 Patient:innen, von denen 20 im stationären Verlauf eine bakterielle Infektion entwickelten. In deren Regressionsanalyse zeigte sich ein MELD-Score  $\geq 15$  (OR 2,8, 95%-CI: 1,3-6,1,  $p=0,001$ ), eine vorherige Infektion binnen zwölf Monaten (OR 4,7, 95%-CI: 2,2-10,6,  $p=0,001$ ), und eine Proteinunterernährung (festgestellt mittels mittlerer Armumfang  $< 5$ . Perzentile) (OR 4, 95%-CI: 1,5-10,  $p=0,004$ ) als unabhängige Prädiktoren (Merli et al., 2010). Im Vergleich zu dieser Studie zeigte sich bei Merli et al. Hämoglobin als nicht-signifikant (10,9 g/dl  $\pm 3,6$  vs. 11,6 g/dl  $\pm 2,3$ ,  $p=0,13$ ). Auch der Blutdruck eignete sich nicht als Prädiktor für bakterielle Infektionen im Verlauf, zeigte jedoch einen nicht signifikanten Trend (MAP (Mittlerer arterieller Druck) 84 mmHg  $\pm 20$  vs. 88 mmHg  $\pm 11$ ,  $p=0,08$ ) (Merli et al., 2010). In dieser Studie fand sich zwar ein numerischer Unterschied in den MELD-Scores zwischen Patient:innen mit und ohne erworbenen Infektionen im stationären Verlauf, dieser war jedoch nicht statistisch signifikant (MELD-Score 16 (IQR 9-28) vs. 12 (IQR 10-16),  $p=0,415$ ). Möglicherweise ist die Zahl der Fälle mit Infektionen während der Hospitalisierung in dieser Kohorte zu klein, um einen repräsentativen Effekt sicher nachzuweisen.

Deschênes and Villeneuve untersuchten weitere Parameter zur Evaluation von bakteriellen Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose. Hier zeigten sich vor allem ösophago-gastrale Varizenblutungen und ein erniedrigtes Albumin im Serum (24,3 g/l  $\pm 4,3$  vs. 27,7 g/l  $\pm 6,4$ ) als prädiktiv für das Auftreten von bakteriellen Infektionen (Deschênes and Villeneuve, 1999). Verglichen mit diesen Daten zeigte sich auch in der hier vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Albumins bei Patient:innen mit und ohne erworbenen Infektion im weiteren stationären Verlauf. Patient:innen mit Infektionen während der Hospitalisierung zeigten ein signifikant niedrigeres Albumin (21,8 g/l (IQR 19,4-24,5) vs. 27,4 g/l (IQR 22,8-31),  $p<0,05$ ). Zwar zeigte sich in der ROC-Analyse Albumin als ein

sinnvoller Parameter zu Identifizierung von Infektionen im Verlauf (AUROC 0,774,  $p < 0,05$ ), wies in der univariaten Regressionsanalyse jedoch ein nicht-signifikantes Ergebnis (OR 0,889 (95%-CI: 0,774-1,021),  $p = 0,096$ ) auf. Möglicherweise kann in einer Studie mit größerer Teststärke ein solcher Effekt sicherer nachgewiesen werden.

Obwohl in dieser Studie die prädiktiven Eigenschaften von vWF-Ag für die Erkennung von Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose in einem mittelfristigen Verlauf bestätigt werden konnten (s.u.), eignete sich vWF-Ag in dieser Studie nicht, um bakterielle Infektionen während der Index-Hospitalisierung zu identifizieren. vWF-Ag von Patient:innen mit und ohne Infektionen im stationären Verlauf: 423,1 % (IQR 233,2-598,4) vs. 409,9 % (IQR 309,4-534,7),  $p = 0,917$ . Ob es sich bei dieser Beobachtung um eine mögliche Limitation dieser Studie durch die sehr kleine Fallzahl der Studiengruppe darstellt, oder ob vWF-Ag generell nicht geeignet ist, kurzfristige Prognosen zwecks der Infektanfälligkeit der Patient:innen zu ermöglichen, sollte in weiteren Studien prospektiv evaluiert werden.

Interleukin 6 (IL 6) weist als pleiotropes Zytokin vielfältige Funktionen in der Leberregeneration, in der Induktion von Akute-Phase-Proteinen und bei metabolischen Vorgängen auf. Es wird hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen nach Stimulation durch TLR ausgeschüttet (Schmidt-Arras and Rose-John, 2016). Der Zusammenhang zwischen Schweregrad der Leberzirrhose und Höhe des IL 6-Plasmaswertes wurde in mehreren Studien gut untersucht (Deviere et al., 1989, Byl et al., 1993, Navasa et al., 1998a). Remmler et al. zeigte eindrucksvoll, dass IL 6 ähnliche prädiktive Eigenschaften wie der MELD-Score bei der Mortalitätseinschätzung bei Patient:innen mit Leberzirrhose im 1-Jahresverlauf aufweist (Remmler et al., 2018).

Darüber hinaus zeigen sich für IL 6 auch diagnostische Eigenschaften für das Auftreten von bakteriellen Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose. Lin et al. untersuchten die diagnostische Wertigkeit von IL 6 bei hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose, wenn diese Zeichen eines SIRS erfüllten, jedoch noch kein Nachweis einer Infektion gestellt worden war (Lin et al., 2015). In der Studie von Lin et al. eignete sich IL 6 besser als PCT, Leukozyten und der prozentuale Neutrophilen-

anteil im peripheren Blutbild, um eine bakterielle Infektion bei Erfüllung der SIRS-Kriterien retrospektiv nachzuweisen. Ein IL 6  $\geq 135$  ng/l zeigte eine Sensitivität von 94,5 % und eine Spezifität von 93,7 % für die Diagnose einer bakteriellen Sepsis bei Patient:innen mit Leberzirrhose (Lin et al., 2015).

Die Ergebnisse aus der hier vorliegenden Studie unterstreichen weiterhin das mögliche Potential von IL 6 bei der Diagnose und Prädiktion von klinisch noch nicht apparenten bakteriellen Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose. Einerseits wiesen Patient:innen mit erworbenen Infektionen während des stationären Aufenthalts signifikant erhöhte IL 6-Werte verglichen mit Patient:innen ohne Infektionen auf (72,4 ng/l (IQR 58,8-214) vs. 29,5 ng/l (IQR 13,9-54,43),  $p < 0,05$ ), andererseits wies IL 6 unter allen untersuchten Biomarkern und klinischen Eigenschaften in unserer Studie die besten diagnostischen und prädiktiven Eigenschaften auf. Mit einem AUROC von 0,866 zeigte IL 6  $\geq 53,75$  ng/l eine Sensitivität von 83,3 % und eine Spezifität von 75 % für das Auftreten von Infektionen während des stationären Aufenthalts.

Verglichen mit Lin et al. finden sich jedoch deutlich unterschiedliche Cut-offs. Während in der vorliegenden Studie die Methode nach Youden einen IL 6  $\geq 53,75$  ng/l Serumspiegel als optimalen Cut-off identifiziert, zeigte sich bei Lin et al. ein Cut-off von IL 6  $\geq 135$  ng/l (Lin et al., 2015). Aus der Literatur sind stark schwankende IL 6 Cut-offs (80 bis 200 ng/l) für die Diagnose von bakteriellen Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose bekannt (Byl et al., 1993, Wang et al., 2000, Le Moine et al., 1994). Dies unterstreicht die Komplexität der Plasmakinetik von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL 6 bei Patient:innen mit dekompensierter Leberzirrhose. Fernandez et al. zeigten eindrucksvoll die Instabilität der systemischen Inflammation mit massiven, akuten und reversiblen Erhöhungen von löslichen Zytokinen wie IL 6 im Plasma (IL 6-Steigerungen von  $>100$  % mit Spitzen von 100 ng/l bei dekompensierten Patient:innen ohne Infektionsnachweis) (Fernández et al., 2019). Dies könnte eine Erklärung für die in der Literatur deutlich unterschiedlichen Cut-off-Werte von IL 6 bei Patient:innen mit Leberzirrhose sein.

Die Relevanz von IL 6 bei Patient:innen mit dekompensierter Leberzirrhose und bakteriellen Infektionen wird weiter bei der Betrachtung der Krankenhaussterb-

lichkeit unterstrichen. Patient:innen mit Nachweis einer bakteriellen Infektion, die während des Krankenhausaufenthalts verstarben, zeigten in dieser Studie ein signifikant erhöhtes IL 6 verglichen mit Patient:innen, die nicht während des Krankenhausaufenthaltes starben (216 ng/l vs. 39,7 ng/l,  $p < 0,05$ ). IL 6  $\geq 106$  ng/l wies dabei eine Sensitivität von 66,7 % und eine Spezifität von 89 % auf. Patient:innen mit einem IL 6  $\geq 106$  ng/l hatten bei Nachweis einer bakteriellen Infektion ein 16-fach erhöhtes Risiko, während des Krankenhausaufenthalts zu sterben (OR 16,25, 95%-CI: 1,3-200,  $p < 0,05$ ).

In dieser explorativen Arbeit konnten zusammenfassend verschiedene Parameter als Prädiktor für das Auftreten von bakteriellen Infektionen von hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose während des Krankenhausaufenthaltes identifiziert werden. So sind ein niedriger Hämoglobinwert, ein niedrigerer systolischer Blutdruck und ein erhöhter Serum-IL-6-Spiegel mit einem höheren Risiko für Infektionen assoziiert. Unter den untersuchten Parametern zeichnete sich IL 6 durch die besten prädiktiven Eigenschaften aus. Hiermit könnten klinisch noch nicht apparente Infektionen schneller identifiziert und angemessen behandelt werden. Hervorgehoben werden muss weiterhin die in dieser Studie gezeigte Überlegenheit von IL 6 gegenüber CRP und Leukozyten in der Identifikation von klinisch noch nicht apparenten Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose. Auch unterstreichen die erhöhten IL 6-Werte die Überlegungen zur systemischen Inflammationstheorie bei Patient:innen mit Leberzirrhose und könnten einen Einblick in das dynamische Inflammations- und Infektionssgeschehen bei diesen Patient:innen bieten.

### **5.1.2 Infektionen binnen 180 Tagen nach initialer Hospitalisierung**

Die 100 Patient:innen wurden für einen Zeitraum von 180 Tagen nach Studieneinschluss nachbeobachtet. Nur Patient:innen ohne Hinweis auf eine Infektion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ( $n=70$ ) wurden für das Auftreten von Infektionen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss evaluiert. Bei einem loss to follow up von 8,6 % standen dementsprechend 64 Patient:innen zur Analyse zur Verfügung.

25 von 64 (39 %) Patient:innen entwickelten innerhalb von 180 Tagen nach Studieneinschluss eine bakterielle Infektion. Führende Infektion bei Patient:innen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss war die SBP (n=10, 40 %), gefolgt von der Bakteriämie (n=6, 24 %) und der Harnwegsinfektion (n=4, 16 %). Übereinstimmend mit vorbeschriebenen Daten wiesen diese Patient:innen ein signifikant schlechteres Überleben nach 180 Tagen auf (64 % vs. 89,7 %,  $p < 0,05$ ) (Foreman et al., 2003, Arvaniti et al., 2010). Der mediane MELD-Score bei Patient:innen mit einer Infektion binnen 180 Tagen betrug 14 (IQR 10,5-19,5) und unterschied sich damit nicht signifikant von Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen (median 11 (IQR 9-15),  $p = 0,084$ ). Da der MELD-Score als Indikator für den Schweregrad der Zirrhose kein Prädiktor für das Auftreten von bakteriellen Infektionen binnen 180 Tagen in dieser Kohorte darstellte, wurde die Rolle von Inflammationsparametern und von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) als Marker der endothelialen Dysfunktion evaluiert.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit Infektionen innerhalb von 180 Tagen nach Krankenhausentlassung ein signifikant höheres vWF-Ag verglichen mit Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen aufweisen (vWF-Ag 545,7 % (IQR 376,2-578,1), vs. 390,1 % (IQR 240,1-464,8),  $p < 0,05$ ). Die Methode nach Youden identifiziert vWF-Ag  $\geq 446,5$  % als optimalen Cut-off (AUROC 0,685,  $p < 0,05$ ) für das Auftreten von Infektionen binnen 180 Tagen mit einer Sensitivität von 72,7 % und einer Spezifität von 70,6 %. vWF-Ag prädiziert das Auftreten von Infektionen binnen 180 Tagen unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (MELD-Score und Child-Pugh-Score Summe) mit einer OR 1,06 *pro 10 % vWF-Ag Anstieg* (95%-CI: 1,01-1,09),  $p < 0,05$ . Bei Anwendung des Cut-offs von vWF-Ag  $\geq 446,5$  % beträgt die OR 14 (95%-CI: 3-66,48),  $p < 0,05$  (unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung (MELD-Score und CPS-Summe)).

vWF-Ag ist ein multimeres Glykoprotein und erfüllt unter anderem wichtige physiologische Funktionen als Bestandteil der primären und sekundären Hämostase (Lenting et al., 2015, Lenting et al., 2012). In den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend die Bedeutung von vWF-Ag als nicht-invasiver Surrogatparameter der portalen Hypertension hervorgehoben (La Mura et al., 2011, Ferlitsch et al., 2012,

Ding et al., 2019). Damit ermöglicht vWF-Ag unter anderem die Prädiktion von klinischen Events, wie die akuten Dekompensationen der Leberzirrhose und Aussagen über die kurz- und langfristige Mortalität dieser Patient:innen (Mandorfer et al., 2018). In Verbindung mit MELD-Natrium verbessert vWF-Ag weiterhin die Abschätzung der Wartezeitmortalität für Lebertransplantationen (Starlinger et al., 2021).

Mandorfer et al. untersuchten die prädiktiven Eigenschaften von vWF-Ag bei Patient:innen mit Leberzirrhose. vWF-Ag prädizierte unabhängig von HVPG, Child-Pugh-Score-Summe, Serum-Kreatinin und CRP das Auftreten von bakteriellen Infektionen (mit Ausschluss von SBP) mit einer HR 1,04 (pro 10 % vWF-Ag-Anstieg, (95%-CI: 1-1,09),  $p=0,04$ ). Für das Auftreten von SBP ergab sich ein positiver Trend (pro 10 % vWF-Ag-Anstieg, HR: 1,09 [95%-CI: 0,999-1,18],  $p=0,053$ ). Mandorfer et al. benutzten jedoch vWF-Ag  $>367$  % als optimalen Cut-off (für Transplantfreies Überleben, Methode nach Youden).

Zum einen decken sich damit die hier vorliegenden Daten gut mit Untersuchungen von Mandorfer et al. Zum anderen konnten die prädiktiven Eigenschaften von vWF-Ag für die Erkennung von Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose in einem mittelfristigen Verlauf unabhängig verifiziert werden (Mandorfer et al., 2018). Diese Ergebnisse unterstreichen weiterhin die klinische Relevanz und könnten in Zukunft eine neue Möglichkeit darstellen, geeignete Kandidaten für eine prophylaktische Antibiotikatherapie zu identifizieren (Fernández et al., 2016).

Des Weiteren bestätigte sich vWF-Ag als Marker der Mortalität. Patient:innen mit einem Cut-off von vWF-Ag  $\geq 446,5$  % zu Studieneinschluss wiesen ein signifikant schlechteres Überleben binnen 180 Tagen auf als Patient:innen mit einem vWF-Ag  $<446,5$  % zu Studieneinschluss. Das Überleben betrug bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 180 Tagen bei einem vWF-Ag von  $\geq 446,5$  % 65,4 % vs. 91,2 % bei Patient:innen mit einem vWF-Ag  $<446,5$  % zu Studieneinschluss,  $p<0,05$ .

Offene Fragen ergeben sich durch die gleichzeitige Erhöhung der anderen Inflamationsparameter. Procalcitonin (PCT) zeigt einen signifikanten Unterschied bei Patient:innen mit bakteriellen Infektionen binnen 180 Tage nach Studieneinschluss (median 0,22  $\mu\text{g/l}$  vs. 0,11  $\mu\text{g/l}$ ,  $p<0,05$ ). Da jedoch bakterielle Infektionen zu Studieneinschluss ein Ausschlusskriterium waren und der Infektionsnachweis im medi-

an 34 Tage (IQR 19-55,3 Tage) nach Einschluss erfolgte, könnten die erhöhten PCT-Werte die allgemeine Inflammationsaktivität dieser Patient:innen widerspiegeln. Dies deckt sich mit Untersuchung von Jachs et al. (Jachs et al., 2021). Des Weiteren befinden sich die Erhöhungen von PCT (inkl. IQR) im Normbereich (UKE Normbereich:  $<0,5 \mu\text{g/l}$ ). Auch zeigt sich eine Erhöhung von CRP (11 mg/l vs. 18 mg/l,  $p<0,05$ ), der als gut belegter Marker der systemischen Inflammation bei Patient:innen mit Leberzirrhose gilt (Cervoni et al., 2016, Arroyo et al., 2021). Ganz allgemein könnte also die hier gemessene Entzündungsaktivität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die konstante Inflammationsaktivität bei Patient:innen mit Leberzirrhose darstellen und wichtige Überlegungen zur systemischen Inflammationstheorie, vorgelegt von Arroyo et al., unterstreichen.

Zusammenfassend konnte vWF-Ag als geeigneter Prädiktor für das Auftreten von Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose nach Entlassung aus einer stationären Behandlung im mittelfristigen 180-Tagen-Verlauf bestätigt werden, obwohl es sich für die kurzfristige Prädiktion von Infektionen während der Hospitalisierung nicht eignete. vWF, als Surrogatparameter der endothelialen Dysfunktion, könnte als Ausdruck einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber bakteriellen Infektionen interpretiert werden. In Analogie zu IL 6 könnte auch hier vWF-Ag genutzt werden, um Patient:innen für eine mögliche prospektive Antibiotikaprophylaxe auszuwählen.

## 5.2 Limitationen

Diese monozentrische Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), einem tertiären medizinischen Zentrum in Norddeutschland, durchgeführt. Eine mögliche Limitation dieser monozentrischen Studie ist, dass diese Ergebnisse gegebenenfalls nicht auf andere Regionen in Europa übertragbar sind. Zudem kann der universitäre Charakter des Klinikums (tertiäres Zentrum) dazu führen, dass die Daten nur eingeschränkt auf andere nicht-universitäre Häuser anwendbar sind.

Im Vergleich zu vorangegangenen Studien liegen vor allem für die Analyse von bakteriellen Infektionen während des stationären Verlaufs kleinere Patient:innenzahlen vor (Mandorfer et al., 2018, Merli et al., 2010, Lin et al., 2015). Die Aussagekraft der Studie ist daher bei eingeschränkter Teststärke nur bedingt vorhanden. Dennoch liefert diese prospektive Studie durch Ihren explorativen Charakter wichtige Erkenntnisse. Sie zeichnet sich durch eine genaue und detaillierte Analyse klinischer Events im stationären und ambulanten Verlauf aus und ermöglicht daher die Differenzierung der Infektionen. Auch beinhaltet diese Studie eine im Vergleich zu anderen Studien über dieses Thema eine kleinteilige Analyse von Patient:inneneigenschaften und schließt Medikamentenverordnungen und eine Analyse des mikrobiellen Infektionsspektrums mit ein.

Die Erfassung der klinischen Endpunkte (Infektion, Dekompensation, Tod) im Verlauf erfolgte entweder durch Befragungen bei Arzt-Patient:innen-Kontakte im Rahmen einer Sprechstunde im medizinischen Versorgungszentrum Hepatologie des UKEs oder durch die (erneute) Aufnahme der Patient:innen auf einer der gastroenterologischen Stationen des UKEs. Die im Rahmen der Sprechstunde erhobenen Endpunkte konnten, außer beim Vorliegen von Infektionen oder Dekompensationen als Vorstellungsgrund, nur retrospektiv durch die behandelnden Ärzte abgefragt werden. Diese subjektiven Angaben der Patient:innen können fehlerbehaftet oder unvollständig, und im Vergleich zu den erhobenen Daten während des Krankenhausaufenthaltes weniger präzise sein. Auch mussten aufgrund der sonst nicht möglichen Endpunktanalyse beide Erhebungsmethoden gleichberechtigt zusammen verwendet werden.

Laborchemische Parameter und Eigenschaften wurden durch eine einmalige Blutentnahme während des stationären Aufenthaltes gewonnen. Nach neueren Erkenntnissen unterliegt sowohl die bakterielle Translokation, als auch die systemische Inflammation dynamischen Schwankungen. Parameter, die versuchen, diese Prozesse besser darzustellen, unterliegen daher auch unregelmäßigen und zum Teil sogar oszillierenden Schwankungen (Fernández et al., 2019, Arroyo et al., 2021). Dynamische Veränderungen sind durch eine einmalige Blutentnahme nicht abbildbar. Die singuläre Bestimmung der Inflammationsparameter stellt daher eine große Einschränkung in der Aussagekraft dieser Studie dar. Ziel dieser Studie ist es jedoch, alltagsrelevante Prädiktionsparameter für den Nachweis von bakteriellen Infektionen zu finden. Die einmalige Blutentnahme und eine kurze Kontaktzeit zwischen Arzt-Patient spiegeln daher die Beschränkungen des klinischen Alltags im Kontext einer stationären Behandlung wider.

### **5.3 Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen den möglichen Nutzen von IL 6 und vWF-Ag zur frühen Diagnose und Prädiktion von bakteriellen Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose.

IL 6 scheint sich als ein guter Parameter für die Erfassung von klinisch noch nicht apparenten Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen mit bakteriellen Infektionen zu eignen und Patient:innen mit einer erhöhten Mortalität während der stationären Behandlung zu identifizieren. Aktuelle Limitationen für den breitflächigen Einsatz dieses Zytokins ergeben sich durch unterschiedlich hohe Cut-offs zur Diagnosestellung. Weitere Forschung zur Vereinheitlichung der Cut-offs ist notwendig. Sinnvoll dafür wäre eine klare Festlegung der optimalen Entnahmezeitpunkte für Blutentnahmen zur Bestimmung der Inflammationsparameter. In weiteren Studien sollten daher IL 6 mit definierten Entnahmezeitpunkten nach Aufnahme in das Krankenhaus validiert werden. Analog fehlen genormte Werte für vWF-Ag für Patient:innen mit Leberzirrhose. Da Patient:innen mit Leberzirrhose als Ausdruck der portalen Hypertension a priori erhöhte vWF-Ag-Werte aufweisen, sind auch hier größere Bestätigungsstudien zur Bestimmung der optimalen vWF-Ag-Cut-offs notwendig.

In einer Validierungskohorte sollten die hier vorgestellten Ergebnisse bestätigt werden. In einem nächsten Schritt sollte mittels vorgegebener Cut-offs eine prophylaktische Antibiotikatherapie zur Bestätigung einer möglichen Mortalitätsreduktion bei diesen Patient:innen erfolgen.

### 6 Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist eine chronische und meist irreversible Lebererkrankung. Prognostisch relevant ist in diesem Zusammenhang das Auftreten von (bakteriellen) Infektionen, da Patient:innen mit Leberzirrhose (i) ein erhöhtes Risiko für Infektionen aufweisen und (ii) das Auftreten einer Infektion den häufigsten Auslöser für klinische Dekompensationen darstellt. Diese Komplikationen sind mit einer sehr hohen Sterblichkeitsrate assoziiert. Der negative Einfluss von Infektionen auf den Krankheitsverlauf der Leberzirrhose legt einen großzügigen Einsatz von Antibiotika nahe. Zur Prävention von Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose sind daher primärprophylaktische Breitbandantibiotikaregime in der Diskussion. Diese stehen aber im Widerspruch zu aktuellen Antibiotic-Stewardship-Konzepten. Benötigt werden alltagstaugliche Prädiktoren für das Auftreten von Infektionen bei Patient:innen mit Leberzirrhose, um so prophylaktische Therapieansätze gezielt und damit restriktiver in Risikogruppen einzusetzen.

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie untersuchte erfolgsversprechende Biomarker im peristationären Setting. Interleukin 6 (IL 6), ein pleiotropes, proinflammatorisches Cytokin, eignet sich als ein guter Parameter für die Erfassung von klinisch noch nicht apparenten Infektionen bei hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose (IL 6  $\geq 53,75$  ng/l: OR 15; 95%-CI: 1,6-142,7,  $p < 0,05$ ) und identifiziert Patient:innen mit einer erhöhten Mortalität während des stationären Aufenthalts. Dahingehend identifiziert von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag), ein Surrogatparameter der endothelialen Dysfunktion, Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von bakteriellen Infektionen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss unabhängig vom Schweregrad der Zirrhose (OR 1,06 *pro 10 % vWF-Ag Anstieg*; 95%-CI: 1,01-1,09,  $p < 0,05$ ). Dieser könnte in Gegensatz zu IL 6 eine langfristige Vulnerabilität gegenüber Infektionen aufzeigen.

Die vorgelegten Daten lassen hoffen, dass unter Einsatz von laborchemischen Biomarkern die Identifikation von Patient:innen mit Leberzirrhose mit erhöhtem Infektionsrisiko optimiert werden kann. Forschungsbedarf besteht bei der Vereinheitlichung möglicher Cut-offs zur Initiierung einer Antibiotikaprophylaxe. Hier werden weitere randomisierte Interventionsstudien benötigt.

### 7 Summary

Liver cirrhosis is a chronic and mostly irreversible liver disease. In this context, the occurrence of (bacterial) infections is relevant for the prognosis, since patients with liver cirrhosis (i) have an increased risk of infections and (ii) the occurrence of an infection is the most frequent trigger for clinical decompensation. These complications are associated with a substantial mortality rate. The negative impact of infections on the disease course suggests a generous use of antibiotics. For the prevention of infections in patients with liver cirrhosis, primary prophylactic broad-spectrum antibiotic use is therefore under discussion, but these contradict current antibiotic-stewardship concepts. Predictors for the occurrence of infections in patients with liver cirrhosis, which are suitable for everyday use, are needed. This would allow prophylactic usage of antibiotics in a more targeted and restricted manner in certain risk groups.

This prospective, observational study investigated promising biomarkers in the peri-patient setting. Interleukin 6 (IL 6), a pleiotropic, pro-inflammatory cytokine, is a good parameter for detecting clinically not yet apparent infections in hospitalised patients with liver cirrhosis (IL6  $\geq 53.75$  ng/l: OR 15; 95%-CI: 1.6-142.7,  $p < 0.05$ ). It also identifies patients with increased mortality during hospitalisation. In contrast, von-Willebrand-Factor-Antigen (vWF-Ag), a surrogate parameter of endothelial dysfunction, identifies patients with an increased risk of bacterial infections within 180 days of study inclusion, irrespective of the severity of cirrhosis (OR 1.06 per 10% vWF-Ag increase; 95% CI: 1.01-1.09,  $p < 0.05$ ). It also may indicate a more long-term vulnerability to (bacterial) infections, especially when compared to IL 6.

The presented data suggest that the identification of patients with liver cirrhosis at increased risk of infection can be optimised by using blood biomarkers. There is a need for research on the standardisation of possible cut-offs for the initiation of antibiotic prophylaxis. Further randomised intervention studies are needed.

### 8 Abkürzungsverzeichnis

ACLF <i>acute-on-chronic liver failure</i>	LTX <i>Lebertransplantation</i>
AFP <i>Alpha-Fetoprotein</i>	MAMPs <i>microbial-associated molecular patterns</i>
Ag <i>Antigen</i>	MELD <i>Model for End-stage Liver Disease</i>
ALD <i>alcohol-related liver disease</i>	MRE <i>Multiresistenter Erreger</i>
ASH <i>alkoholische Steatohepatitis</i>	MRSA <i>Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus</i>
BT <i>Bakterielle Translokation</i>	NAFL <i>nicht-alkoholische Fettleber</i>
CANONIC <i>Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis</i>	NAFLD <i>nicht-alkoholische Fettlebererkrankung</i>
CEUS <i>Contrast-enhanced ultrasound</i>	NASH <i>nicht-alkoholische Steatohepatitis</i>
CI <i>Konfidenzintervall</i>	NLR <i>Nod-like Rezeptor</i>
CLIF-SOFA-Score <i>chronic liver failure-sequential organ failure assessment-Score</i>	NO <i>Stickstoffmonoxid</i>
CPS <i>Child-Pugh-Score</i>	NSBB <i>nicht-selektive Betablocker</i>
CRP <i>C-reaktives Protein</i>	ÖGD <i>Ösophago-Gastro-Duodenoskopie</i>
CSPH <i>clinically significant portal hypertension</i>	PBC <i>Primär Biliäre Zirrhose</i>
CT <i>Computertomographie</i>	PCT <i>Procalcitonin</i>
DAMPs <i>damage-associated molecular patterns</i>	PPI <i>Protonenpumpeninhibitoren</i>
E. coli <i>Escherichia coli</i>	PREDICT <i>PREDICTing Acute-on-Chronic Liver Failure</i>
EBL <i>endoskopische Bandligatur</i>	PSC <i>Primär Sklerosierende Cholangitis</i>
ED <i>Endotheliale Dysfunktion</i>	RAAS <i>Renin-Angiotension-Aldosteron-System</i>
ESBL <i>extended-spectrum beta-Laktamase-produzierende Enterobacteriaceae</i>	RKI <i>Robert Koch Institut</i>
HBV <i>Hepatitis B-Virus</i>	ROS <i>reaktiver oxidativer Sauerstoff</i>
HCC <i>Hepatozelluläres Karzinom</i>	SBP <i>Spontan-bakterielle Peritonitis</i>
HCV <i>Hepatitis C-Virus</i>	STIKO <i>Ständige Impfkommission</i>
HE <i>Hepatische Enzephalopathie</i>	TFS <i>transplant free survival</i>
HRS <i>Hepatorenales Syndrom</i>	TIPS <i>transjugulärer portosystemischer Shunt</i>
HVPG <i>hepatic venous pressure gradient</i>	TLR <i>Toll-like Rezeptor</i>
HWI <i>Harnwegsinfektion</i>	TNF <i>Tumor-Nekrose-Faktor</i>
IBO <i>intestinal bacterial overgrowth</i>	UDCA <i>Ursodesoxycholsäure</i>
IL <i>Interleukin</i>	UKE <i>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i>
INR <i>International Normalized Ratio</i>	VRE <i>Vancomycin-resistente Enterokokken</i>
IQR <i>Interquartilsbreite</i>	vWF <i>von-Willebrand-Faktor</i>
	WHO <i>Weltgesundheitsorganisation</i>

## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Ätiologien der Leberzirrhose, HBV: Hepatitis B-Virus, HCV: Hepatitis C-Virus, HEV: Hepatitis E-Virus, modifiziert nach Kellner et al, 2019 .....	7
<b>Tabelle 2:</b> Child-Pugh-Score, *1-Jahres Überlebensraten, INR: International Normalized Ratio, (Pugh et al., 1973, Child and Turcotte, 1964) .....	11
<b>Tabelle 3:</b> Gradeinteilung und Therapie der Aszites, modifiziert nach (Angeli et al., 2018).....	15
<b>Tabelle 4:</b> West-Haven-Kriterien der Hepatischen Enzephalopathie, modifiziert nach Gerbes et al., 2019 .....	18
<b>Tabelle 5:</b> ACLF-Gradeinteilung nach Moreau et al., 2013, HE: Hepatische Enzephalopathie .....	19
<b>Tabelle 6:</b> Patient:innencharakterisierung. Daten dargestellt als Median und [Interquartilsabstand], soweit nicht anders angegeben. *p=<0,05, §p=<0,05, #: nicht genügend Daten vorhanden, bei Ätiologie Mehrfachnennungen möglich, NASH: nicht-alkoholische Steatohepatitis, MELD: Model for end-stage Liver Disease, HE: Hepatische Enzephalopathie, AIH: Autoimmunhepatitis, PSC: primär sklerosierende Cholangitis, PBC: primär biliäre Cholangitis .....	42
<b>Tabelle 7:</b> Laborwerte bei Patient:innen mit Infektionen zu Studieneinschluss und im stationären Verlauf verglichen mit Patient:innen ohne Infektion, Daten dargestellt als Median und [Interquartilsabstand], *p=<0,05, §p=<0,05, aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase.....	43
<b>Tabelle 8:</b> Medikamente bei Aufnahme bei Patient:innen mit Infektionen zu Studieneinschluss oder bei Infektionen im stationären Verlauf, verglichen mit Patient:innen ohne Infektionen, NSAR: Nicht-steroidales Antirheumatikum, ASS: Acetylsalicylsäure.....	44
<b>Tabelle 9:</b> Art der Infektionen mit getrennter Betrachtung der Infektionen zu Studieneinschluss und im stationären Verlauf, *p=<0,05, Mehrfachinfektionen möglich, C.Diff.: Clostridium difficile ..	45
<b>Tabelle 10:</b> Mikrobiologische Diagnostik bei Infektionen zu Studieneinschluss und im weiteren stationären Verlauf, n (%), Mehrfachnennungen bei einzelnen Patient:innen möglich, spp.: spezieis .....	46
<b>Tabelle 11:</b> Patient:innencharakteristika und Art der Infektionen bei Patient:innen mit erworbenen Infektionen im stationären Verlauf, IPMN: Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas, HRS: Hepatorenales Syndrom, HWI: Harnwegsinfektion, HE: Hepatische Enzephalopathie.....	49
<b>Tabelle 12:</b> Receiver-Operater-Curve-Eigenschaften (ROC) in der Prädiktion des Auftretens von erworbenen Infektionen während des weiteren stationären Aufenthalt nach Studieneinschluss (nur Patient:innen, welche bei Studieneinschluss keine Infektion vorliegen hatten), sortiert	

nach absteigenden AUROC-Werten, AUROC: Area-under-ROC, PPV: Positiv prädiktiver Wert, NPV: Negativ prädiktiver Wert, PLR: Positive Likelihood Ratio, NGR: Negative Likelihood Ratio, Hb: Hämoglobin .....	52
<b>Tabelle 13:</b> Univariate Regressionsanalyse, IL 6: Interleukin 6, PCT: Procalcitonin, CRP: C-reaktives Protein, RR-syst.: systolischer Blutdruck, Hb: Hämoglobin, CI: Konfidenzintervall ..	54
<b>Tabelle 14:</b> Charakterisierung der Patient:innen im mittelfristigen Verlauf (180 Tage). Daten dargestellt als Median und [Interquartilsabstand], soweit nicht anders angegeben. * $p < 0,05$ , NASH: nicht-alkoholische Steatohepatitis, MELD: Model for End-stage Liver Disease, AIH: Autoimmunhepatitis, PSC: primär sklerosierende Cholangitis, PBC: primär biliäre Cholangitis, # Mehrfachnennungen möglich .....	55
<b>Tabelle 15:</b> Inflammationsparameter zu Baseline von Patient:innen mit Infektionen binnen 180 Tagen, * $p < 0,05$ .....	56

## 10 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Flowchart Studiendesign .....	39
<b>Abbildung 2:</b> Kaplan-Meier-Kurve von Patient:innen mit Infektion vs. ohne Infektion zu Studieneinschluss, Mittlere Überlebenszeit in Tagen: 161,2 (95%-CI: 150,2-172,2) vs. 128,48 (95%-CI: 102-155), $p < 0,05$ .....	47
<b>Abbildung 3:</b> Patient:innen mit Infektion zu Studieneinschluss, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, wiesen einen signifikant höheres IL 6 auf als Patient:innen, die nicht während des Krankenhausaufenthaltes starben (216 ng/l vs. 39,7 ng/l, $p < 0,05$ ).....	48
<b>Abbildung 4:</b> Interleukin 6 bei Patient:innen mit erworbenen Infektionen im stationären Verlauf im Vergleich zu Patient:innen ohne Infektion im stationären Verlauf: IL 6 72,4 ng/l (IQR 58,8-214) vs. 29,5 ng/l (IQR 13,9-54,43), $p < 0,05$ .....	50
<b>Abbildung 5:</b> Kaplan-Meier-Kurve zu 90 Tagen. Patient:innen mit neu aufgetretenen Infektionen im stationären Verlauf weisen ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patient:innen ohne Infektion im stationären Verlauf (90 Tage Überleben: 71,4 % vs. 88,9 %, $p < 0,05$ ). .....	51
<b>Abbildung 6:</b> Receiver-Operating-Curves (ROC) für das Auftreten von Infektionen während des stationären Aufenthalts nach Studieneinschluss. IL: Interleukin, CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, Hb: Hämoglobin, RR-syst.: systolischer Blutdruck .....	53
<b>Abbildung 7:</b> von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag, %) zu Studieneinschluss bei Infektionen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss, (median 545,7 % (IQR 376,2-578,1) vs. 390,1 % (IQR 240,1-464,8), $p < 0,05$ ).....	57
<b>Abbildung 8:</b> Kaplan-Meier-Kurve. Patient:innen mit Infektion binnen 180 Tagen weisen ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patient:innen ohne Infektion binnen 180 Tagen (180 Tage Überleben: 64% vs. 89,7%, $p < 0,05$ ).....	58
<b>Abbildung 9:</b> ROC-Kurve für vWF-Ag (%) für das Auftreten von Infektionen binnen 180 Tagen nach Studieneinschluss, AUROC 0,685 (95%-CI: 0,526-0,844), $p < 0,05$ .....	59
<b>Abbildung 10:</b> Kaplan-Meier-Kurve. Überleben binnen 180 Tagen bei vWF-Ag $\geq 446,5\%$ zu Studieneinschluss: 65,4% vs. 91,2%, $p < 0,05$ .....	60

## 11 Literaturverzeichnis

- ALTER, M. J. 1997. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*, 26, 62s-65s.
- ANGELI, P., BERNARDI, M., VILLANUEVA, C., FRANCOZ, C., MOOKERJEE, R. P., TREBICKA, J., KRAG, A., LALEMAN, W. & GINES, P. 2018. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69, 406-460.
- ANSALDI, F., ORSI, A., STICCHI, L., BRUZZONE, B. & ICARDI, G. 2014. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*, 20, 9633-52.
- ANTHONY, P. P., ISHAK, K. G., NAYAK, N. C., POULSEN, H. E., SCHEUER, P. J. & SOBIN, L. H. 1978. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*, 31, 395-414.
- APPENRODT, B., GRÜNHAGE, F., GENTEMANN, M. G., THYSSEN, L., SAUERBRUCH, T. & LAMMERT, F. 2010. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology*, 51, 1327-33.
- ARROYO, V., ANGELI, P., MOREAU, R., JALAN, R., CLÀRIA, J., TREBICKA, J., FERNÁNDEZ, J., GUSTOT, T., CARACENI, P. & BERNARDI, M. 2021. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 74, 670-685.
- ARVANITI, V., D'AMICO, G., FEDE, G., MANOUSOU, P., TSOCHATZIS, E., PLEGUEZUELO, M. & BURROUGHS, A. K. 2010. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*, 139, 1246-56, 1256.e1-5.
- ASSIMAKOPOULOS, S. F., TSAMANDAS, A. C., TSIAOUSSIS, G. I., KARATZA, E., TRIANTOS, C., VAGIANOS, C. E., SPILIOPOULOU, I., KALTEZIOTI, V., CHARONIS, A., NIKOLOPOULOU, V. N., SCOPA, C. D. & THOMOPOULOS, K. C. 2012. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *European Journal of Clinical Investigation*, 42, 439-446.
- AUGUSTIN, S., MUNTANER, L., ALTAMIRANO, J. T., GONZÁLEZ, A., SAPERAS, E., DOT, J., ABU-SUBOH, M., ARMENGOL, J. R., MALAGELADA, J. R., ESTEBAN, R., GUARDIA, J. & GENESCÀ, J. 2009. Predicting Early Mortality After Acute Variceal Hemorrhage Based on Classification and Regression Tree Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7, 1347-1354.
- BAJAJ, J. S., ACHARYA, C., FAGAN, A., WHITE, M. B., GAVIS, E., HEUMAN, D. M., HYLEMON, P. B., FUCHS, M., PURI, P., SCHUBERT, M. L., SANYAL, A. J., STERLING, R. K., STRAVITZ, T. R., SIDDIQUI, M. S., LUKETIC, V., LEE, H., SIKAROODI, M. & GILLEVET, P. M. 2018. Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects Gut Microbiota and Readmission Risk in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 113, 1177-1186.
- BARTOLETTI, M., GIANNELLA, M., LEWIS, R. E. & VIALE, P. 2016. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence*, 7, 309-319.
- BATALLER, R., GINÈS, P., NICOLÁS, J. M., GÖRBIG, M. N., GARCIA-RAMALLO, E., GASULL, X., BOSCH, J., ARROYO, V. & RODÉS, J. 2000. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*, 118, 1149-56.

- BAUER, T. M., FOLLO, A., NAVASA, M., VILA, J., PLANAS, R., CLEMENTE, G., VARGAS, V., BORY, F., VAQUER, P. & RODÉS, J. 2002. Daily norfloxacin is more effective than weekly rufloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci*, 47, 1356-61.
- BAUER, T. M., STEINBRÜCKNER, B., BRINKMANN, F. E., DITZEN, A. K., SCHWACHA, H., APONTE, J. J., PELZ, K., KIST, M. & BLUM, H. E. 2001. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 96, 2962-2967.
- BERG, R. D. & GARLINGTON, A. W. 1979. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun*, 23, 403-11.
- BERNARDI, M., MOREAU, R., ANGELI, P., SCHNABL, B. & ARROYO, V. 2015. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology*, 63, 1272-1284.
- BETTINGER, D. & THIMME, R. 2019. [Clinical management of patients with new diagnosis of liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 144, 1251-1258.
- BLACHIER, M., LELEU, H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., VALLA, D. C. & ROUDOT-THORAVAL, F. 2013. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 58, 593-608.
- BLOOM, S., KEMP, W. & LUBEL, J. 2015. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*, 45, 16-26.
- BYL, B., ROUCLOUX, I., CRUSIAUX, A., DUPONT, E. & DEVIÈRE, J. 1993. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology*, 104, 1492-1497.
- CARBONELL, N., PAUWELS, A., SERFATY, L., FOURDAN, O., LÉVY, V. G. & POUPON, R. 2004. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*, 40, 652-9.
- CERVONI, J. P., AMORÓS, À., BAÑARES, R., LUIS MONTERO, J., SORIANO, G., WEIL, D., MOREAU, R., PAVESI, M., THÉVENOT, T. & DI MARTINO, V. 2016. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 28, 1028-34.
- CERVONI, J. P., THÉVENOT, T., WEIL, D., MUEL, E., BARBOT, O., SHEPPARD, F., MONNET, E. & DI MARTINO, V. 2012. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 56, 1299-304.
- CHANG, C. S., CHEN, G. H., LIEN, H. C. & YEH, H. Z. 1998. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 28, 1187-90.
- CHEN, C.-H., SHIH, C.-M., CHOU, J.-W., LIU, Y.-H., HANG, L.-W., HSIA, T.-C., HSU, W.-H. & TU, C.-Y. 2011. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. *Liver International*, 31, 417-424.
- CHILD, C. G. & TURCOTTE, J. G. 1964. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1, 1-85.

- CICHOŹ-LACH, H. & MICHALAK, A. 2013. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World journal of gastroenterology*, 19, 26-34.
- CUSI, K. 2012. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 142, 711-725.e6.
- D'AMICO, G., GARCIA-TSAO, G. & PAGLIARO, L. 2006. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44, 217-231.
- DAM, G., VILSTRUP, H., WATSON, H. & JEPSEN, P. 2016. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology*, 64, 1265-72.
- DANCYGIER, H. 2003. *Klinische Hepatologie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- DE FRANCHIS, R. 2015. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*, 63, 743-52.
- DE FRANCHIS, R., BOSCH, J., GARCIA-TSAO, G., REIBERGER, T. & RIPOLL, C. 2022. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*, 76, 959-974.
- DELLINGER, R. P., LEVY, M. M., CARLET, J. M., BION, J., PARKER, M. M., JAESCHKE, R., REINHART, K., ANGUS, D. C., BRUN-BUISSON, C., BEALE, R., CALANDRA, T., DHAINAUT, J. F., GERLACH, H., HARVEY, M., MARINI, J. J., MARSHALL, J., RANIERI, M., RAMSAY, G., SEVRANSKY, J., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S., VENDER, J. S., ZIMMERMAN, J. L. & VINCENT, J. L. 2008. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36, 296-327.
- DESCHÊNES, M. & VILLENEUVE, J. P. 1999. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 94, 2193-7.
- DEVIERE, J., CONTENT, J., DENYS, C., VANDENBUSSCHE, P., SCHANDENE, L., WYBRAN, J. & DUPONT, E. 1989. High interleukin-6 serum levels and increased production by leucocytes in alcoholic liver cirrhosis. Correlation with IgA serum levels and lymphokines production. *Clinical and experimental immunology*, 77, 221-225.
- DING, X. C., MA, W. L., LI, M. K., LIU, S. W., LIU, X. Y., HAI, L., LUO, X., HU, Y. C. & MA, L. N. 2019. A Meta-analysis of the Value of vWF in the Diagnosis of Liver Cirrhosis with Portal Hypertension. *J Clin Transl Hepatol*, 7, 3-8.
- DOI, H., IYER, T. K., CARPENTER, E., LI, H., CHANG, K. M., VONDERHEIDE, R. H. & KAPLAN, D. E. 2012. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*, 55, 709-19.
- DOYCHEVA, I., ISSA, D., WATT, K. D., LOPEZ, R., RIFAI, G. & ALKHOURI, N. 2018. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in Young Adults in the United States. *J Clin Gastroenterol*, 52, 339-346.
- DSO. 2019. *DSO Jahresbericht 2019* [Online]. Available: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf> [Accessed 10.05.2020 2020].

- DULTZ, G., PIIPER, A., ZEUZEM, S., KRONENBERGER, B. & WAIDMANN, O. 2015. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 41, 459-66.
- DUPEYRON, C., MANGENEY, N., SEDRATI, L., CAMPILLO, B., FOUET, P. & LELUAN, G. 1994. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 38, 340-4.
- EASL 2018. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 69, 182-236.
- EUROTRANSPLANT. 2019. *Eurotransplant Manual Liver – Version 5.15* [Online]. Available: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H5-ELAS-MELD.pdf> [Accessed 05.04.2020 2020].
- FASOLATO, S., ANGELI, P., DALLAGNESE, L., MARESIÒ, G., ZOLA, E., MAZZA, E., SALINAS, F., DONÀ, S., FAGIUOLI, S., STICCA, A., ZANUS, G., CILLO, U., FRASSON, I., DESTRO, C. & GATTA, A. 2007. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*, 45, 223-9.
- FELDSTEIN, A. E. & GORES, G. J. 2005. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Front Biosci*, 10, 3093-9.
- FERENCI, P., LOCKWOOD, A., MULLEN, K., TARTER, R., WEISSENBORN, K. & BLEI, A. T. 2002. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35, 716-21.
- FERLITSCH, M., REIBERGER, T., HOKE, M., SALZL, P., SCHWENGERER, B., ULBRICH, G., PAYER, B. A., TRAUNER, M., PECK-RADOSAVLJEVIC, M. & FERLITSCH, A. 2012. Von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 56, 1439-1447.
- FERNÁNDEZ, J., ACEVEDO, J., CASTRO, M., GARCIA, O., DE LOPE, C. R., ROCA, D., PAVESI, M., SOLA, E., MOREIRA, L., SILVA, A., SEVA-PEREIRA, T., CORRADI, F., MENSA, J., GINÈS, P. & ARROYO, V. 2012. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*, 55, 1551-61.
- FERNÁNDEZ, J., CLÀRIA, J., AMORÓS, A., AGUILAR, F., CASTRO, M., CASULLERAS, M., ACEVEDO, J., DURAN-GÜELL, M., NUÑEZ, L., COSTA, M., TORRES, M., HORRILLO, R., RUIZ-DEL-ÁRBOL, L., VILLANUEVA, C., PRADO, V., ARTEAGA, M., TREBICKA, J., ANGELI, P., MERLI, M., ALESSANDRIA, C., AAGAARD, N. K., SORIANO, G., DURAND, F., GERBES, A., GUSTOT, T., WELZEL, T. M., SALERNO, F., BAÑARES, R., VARGAS, V., ALBILLOS, A., SILVA, A., MORALES-RUIZ, M., CARLOS GARCÍA-PAGÁN, J., PAVESI, M., JALAN, R., BERNARDI, M., MOREAU, R., PÁEZ, A. & ARROYO, V. 2019. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology*, 157, 149-162.
- FERNANDEZ, J. & GUSTOT, T. 2012. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*, 56 Suppl 1, S1-12.
- FERNÁNDEZ, J., NAVASA, M., GÓMEZ, J., COLMENERO, J., VILA, J., ARROYO, V. & RODÉS, J. 2002. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*, 35, 140-148.

- FERNÁNDEZ, J., NAVASA, M., PLANAS, R., MONTOLIU, S., MONFORT, D., SORIANO, G., VILA, C., PARDO, A., QUINTERO, E., VARGAS, V., SUCH, J., GINÈS, P. & ARROYO, V. 2007. Primary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis Delays Hepatorenal Syndrome and Improves Survival in Cirrhosis. *Gastroenterology*, 133, 818-824.
- FERNÁNDEZ, J., TANDON, P., MENSA, J. & GARCIA-TSAO, G. 2016. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology*, 63, 2019-31.
- FERRELL, L. 2000. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod Pathol*, 13, 679-704.
- FERRO, D., QUINTARELLI, C., LATTUADA, A., LEO, R., ALESSANDRONI, M., MANNUCCI, P. M. & VIOLI, F. 1996. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*, 23, 1377-83.
- FIORUCCI, S., ANTONELLI, E., MENCARELLI, A., ORLANDI, S., RENGÀ, B., RIZZO, G., DISTRUTTI, E., SHAH, V. & MORELLI, A. 2005. The third gas: H<sub>2</sub>S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology*, 42, 539-48.
- FLEMING, K. M., AITHAL, G. P., SOLAYMANI-DODARAN, M., CARD, T. R. & WEST, J. 2008. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol*, 49, 732-8.
- FOREMAN, M. G., MANNINO, D. M. & MOSS, M. 2003. Cirrhosis as a Risk Factor for Sepsis and Death: Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest*, 124, 1016-1020.
- FRIEDMAN, S. L., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., RINELLA, M. & SANYAL, A. J. 2018. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature medicine*, 24, 908-922.
- GANESHAN, K., NIKKANEN, J., MAN, K., LEONG, Y. A., SOGAWA, Y., MASCHEK, J. A., VAN RY, T., CHAGWEDERA, D. N., COX, J. E. & CHAWLA, A. 2019. Energetic Trade-Offs and Hypometabolic States Promote Disease Tolerance. *Cell*, 177, 399-413.e12.
- GAO, B. & BATALLER, R. 2011. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. *Gastroenterology*, 141, 1572-1585.
- GARCÍA-PAGÁN, J.-C., GRACIA-SANCHO, J. & BOSCH, J. 2012. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 57, 458-461.
- GARCIA-TSAO, G., ABRALDES, J. G., BERZIGOTTI, A. & BOSCH, J. 2017. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 65, 310-335.
- GARCIA-TSAO, G., PARIKH, C. R. & VIOLA, A. 2008. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*, 48, 2064-77.
- GERBES, A., LABENZ, J., APPENRODT, B., DOLLINGER, M., GUNDLING, F., GÜLBERG, V., HOLSTEGE, A., LYNEN-JANSEN, P., STEIB, C., TREBICKA, J., WIEST, R. & ZIPPRICH, A. 2019. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 57.
- GLUUD, L. L. & KRAG, A. 2012. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd004544.
- GOLDBERG, D., DITAH, I. C., SAEIAN, K., LALEHZARI, M., ARONSOHN, A., GOROSPE, E. C. & CHARLTON, M. 2017. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic

- Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 152, 1090-1099.e1.
- GRETEN, T. F., MALEK, N. P., SCHMIDT, S., ARENDS, J., BARTENSTEIN, P., BECHSTEIN, W., BERNATIK, T., BITZER, M., CHAVAN, A., DOLLINGER, M., DOMAGK, D., DROGNITZ, O., DÜX, M., FARKAS, S., FOLPRECHT, G., GALLE, P., GEISSELE, M., GERKEN, G., HABERMEHL, D., HELMBERGER, T., HERFARTH, K., HOFFMANN, R. T., HOLTSMANN, M., HUPPERT, P., JAKOBS, T., KELLER, M., KLEMPNAUER, J., KOLLIGS, F., KÖRBER, J., LANG, H., LEHNER, F., LORDICK, F., LUBIENSKI, A., MANN, M. P., MAHNKEN, A., MÖHLER, M., MÖNCH, C., NEUHAUS, P., NIEDERAU, C., OCKER, M., OTTO, G., PEREIRA, P., POTT, G., RIEMER, J., RINGE, K., RITTERBUSCH, U., RUMMENY, E., SCHIRMACHER, P., SCHLITT, H. J., SCHLOTTMANN, K., SCHMITZ, V., SCHULER, A., SCHULZE-BERGMANN, H., VON SCHWEINITZ, D., SEEHOFER, D., SITTER, H., STRASSBUR, C. P., STOSZCZYNSKI, C., STROBEL, D., TANNAPFEL, A., TROJAN, J., VAN THIEL, I., VOGEL, A., WACKER, F., WEDEMEYER, H., WEGE, H., WEINMANN, A., WITTEKIND, C., WÖRMANN, B. & ZECH, C. J. 2013. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 51, 1269-1326.
- GUSTOT, T., DURAND, F., LEBREC, D., VINCENT, J.-L. & MOREAU, R. 2009a. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*, 50, 2022-2033.
- GUSTOT, T., DURAND, F., LEBREC, D., VINCENT, J. L. & MOREAU, R. 2009b. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*, 50, 2022-33.
- HADJIHAMBIS, A., ARIAS, N., SHEIKH, M. & JALAN, R. 2018. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology international*, 12, 135-147.
- HOLSTEGE, A., PAUSCH, J. & RÖSCH, W. 2018a. Krankheitsbild der Leberzirrhose. In: ARASTÉH, K., BAENKLER, H.-W., BIEBER, C., BRANDT, R., CHATTERJEE, T. T., DILL, T., DITTING, T., DUCKERT, M., EICH, W., ERNST, S., FISCHER-RASOKAT, U., FISCHLI, S., FLECK, R., FRITZE, D., FÜESS, H., HAHN, J.-M., HAMM, C., HARENBERG, J., HENGSTMANN, J. H., HERZOG, W., HINKELBEIN, J., HOFMANN, T., HOLSTEGE, A., HUCK, K., KÄHLER, J., KELLER, M., KIM, W.-K., KLINGMÜLLER, D., KNAEVELSRUD, I., KÖSTER, R., KUCK, K.-H., LIEBETRAU, C., LÖWE, B., LOSSNITZE, N., MANN, W. A., MATZDORFF, A., MÜLLER-TASCH, T., NIENABER, C. A., NIKENDEI, C., NÜRNBERG, M., PAUSCH, J., PETZSCH, M., PFEIFER, M., RÖSCH, W., SAUER, N., SCHÄFER, J., SCHERBAUM, H., SCHEURICH, C., SCHLEHOFER, B., SCHMIDT, M., SCHNEIDER, H., SCHÖFFAUER, M., SCHORK, J., SCHUCHERT, A., SCHWAB, M., SCHWEIKERT, H.-U., SPANNAGL, M., STERN, H., STOCKER, H., USADEL, K.-H., VEELKEN, R., VOLL, R. E., WAHL, P., WISSNE, E., ZASTROW, A., ZEUZEM, S., ZIEGLER, R. & ZIPFEL, S. (eds.) *Duale Reihe Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- HOLSTEGE, A., PAUSCH, J. & RÖSCH, W. 2018b. Leber, Galle, Pankreas. In: ARASTÉH, K., BAENKLER, H.-W., BIEBER, C., BRANDT, R., CHATTERJEE, T. T., DILL, T., DITTING, T., DUCKERT, M., EICH, W., ERNST, S., FISCHER-RASOKAT, U., FISCHLI, S., FLECK, R., FRITZE, D., FÜESS, H., HAHN, J.-M., HAMM, C., HARENBERG, J., HENGSTMANN, J. H., HERZOG, W., HINKELBEIN, J., HOFMANN, T., HOLSTEGE, A., HUCK, K., KÄHLER, J., KELLER, M., KIM, W.-K., KLINGMÜLLER, D., KNAEVELSRUD, I., KÖSTER, R., KUCK, K.-H., LIEBETRAU, C., LÖWE, B., LOSSNITZE, N., MANN, W. A., MATZDORFF, A., MÜLLER-TASCH, T., NIENABER, C. A., NIKENDEI, C., NÜRNBERG, M., PAUSCH, J., PETZSCH, M., PFEIFER, M., RÖSCH, W., SAUER, N., SCHÄFER, J., SCHERBAUM, H., SCHEURICH, C., SCHLEHOFER, B., SCHMIDT, M., SCHNEIDER, H., SCHÖFFAUER, M., SCHORK, J., SCHUCHERT, A., SCHWAB, M., SCHWEIKERT, H.-U., SPANNAGL, M., STERN, H., STOCKER, H., USADEL, K.-H., VEELKEN, R., VOLL, R. E., WAHL, P.,

- WISSNE, E., ZASTROW, A., ZEUZEM, S., ZIEGLER, R. & ZIPFEL, S. (eds.) *Duale Reihe Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- HUANG, P. L. 2009. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 2, 231-7.
- HUONKER, M., SCHUMACHER, Y. O., OCHS, A., SORICHTER, S., KEUL, J. & RÖSSLE, M. 1999. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut*, 44, 743-8.
- INCE, C., MAYEUX, P. R., NGUYEN, T., GOMEZ, H., KELLUM, J. A., OSPINA-TASCÓN, G. A., HERNANDEZ, G., MURRAY, P., DE BACKER, D. & ON BEHALF OF THE, A. X. I. V. W. 2016. The Endothelium in Sepsis. *Shock*, 45.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, W. H. O. 2019. *Globocan 2018: liver cancer, estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018* [Online]. Available: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> [Accessed 05.04.2020 2020].
- IWAKIRI, Y. & GROSZMANN, R. J. 2006. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*, 43, S121-31.
- JACHS, M., HARTL, L., SIMBRUNNER, B., BAUER, D., PATERNOSTRO, R., SCHEINER, B., SCHWABL, P., STÄTTERMAYER, A. F., PINTER, M., EIGENBAUER, E., QUEHENBERGER, P., TRAUNER, M., REIBERGER, T. & MANDORFER, M. 2021. Decreasing von Willebrand Factor Levels Upon Nonselective Beta Blocker Therapy Indicate a Decreased Risk of Further Decompensation, Acute-on-chronic Liver Failure, and Death. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- JALAN, R., FERNANDEZ, J., WIEST, R., SCHNABL, B., MOREAU, R., ANGELI, P., STADLBAUER, V., GUSTOT, T., BERNARDI, M., CANTON, R., ALBILLOS, A., LAMMERT, F., WILMER, A., MOOKERJEE, R., VILA, J., GARCIA-MARTINEZ, R., WENDON, J., SUCH, J., CORDOBA, J., SANYAL, A., GARCIA-TSAO, G., ARROYO, V., BURROUGHS, A. & GINÈS, P. 2014. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology*, 60, 1310-1324.
- JEPSEN, P., OTT, P., ANDERSEN, P. K., SØRENSEN, H. T. & VILSTRUP, H. 2010. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*, 51, 1675-1682.
- JEPSEN, P., VILSTRUP, H. & SORENSEN, H. T. 2008. Alcoholic cirrhosis in Denmark - population-based incidence, prevalence, and hospitalization rates between 1988 and 2005: a descriptive cohort study. *BMC Gastroenterol*, 8, 3.
- KAMAR, N., SELVES, J., MANSUY, J. M., OUEZZANI, L., PÉRON, J. M., GUITARD, J., COINTAULT, O., ESPOSITO, L., ABRAVANEL, F., DANJOUX, M., DURAND, D., VINEL, J. P., IZOPET, J. & ROSTAING, L. 2008. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*, 358, 811-7.
- KAMATH, P. S., WIESNER, R. H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T. M., KOSBERG, C. L., D'AMICO, G., DICKSON, E. R. & KIM, W. R. 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33, 464-70.
- KARAA, A., KAMOUN, W. S. & CLEMENS, M. G. 2005. Oxidative stress disrupts nitric oxide synthase activation in liver endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 39, 1320-1331.

- KARKMANN, K., PIECHA, F., RUNZI, A. C., SCHULZ, L., VON WULFFEN, M., BENTEN, D., KLUWE, J. & WEGE, H. 2018. [Management of compensated liver cirrhosis 2018 - Evidence based prophylactic measures]. *Z Gastroenterol*, 56, 55-69.
- KELLNER, U. 2019. Leberzirrhose. In: KELLNER, U., FRAHM, S. O., MAWRIN, C. & KRAMS, M. (eds.) *Kurzlehrbuch Pathologie*. 3. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- KIM, G., KIM, M. Y. & BAIK, S. K. 2017. Transient elastography versus hepatic venous pressure gradient for diagnosing portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*, 23, 34-41.
- KOVALAK, M., LAKE, J., MATTEK, N., EISEN, G., LIEBERMAN, D. & ZAMAN, A. 2007. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointestinal Endoscopy*, 65, 82-88.
- KUMAR, A., ZARYCHANSKI, R., LIGHT, B., PARRILLO, J., MAKI, D., SIMON, D., LAPORTA, D., LAPINSKY, S., ELLIS, P., MIRZANEJAD, Y., MARTINKA, G., KEENAN, S., WOOD, G., ARABI, Y., FEINSTEIN, D., KUMAR, A., DODEK, P., KRAVETSKY, L. & DOUCETTE, S. 2010. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*, 38, 1773-85.
- LA MURA, V., REVERTER, J. C., FLORES-ARROYO, A., RAFFA, S., REVERTER, E., SEIJO, S., ABRALDES, J. G., BOSCH, J. & GARCÍA-PAGÁN, J. C. 2011. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut*, 60, 1133-8.
- LABENZ, C., WORNIS, M. A., SCHATTENBERG, J. M., HUBER, Y., GALLE, P. R. & LABENZ, J. 2017. Epidemiology of hepatic encephalopathy in german hospitals - the EpHE study. *Z Gastroenterol*, 55, 741-747.
- LAHEIJ, R. J., STURKENBOOM, M. C., HASSING, R. J., DIELEMAN, J., STRICKER, B. H. & JANSEN, J. B. 2004. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *Jama*, 292, 1955-60.
- LE MOINE, O., DEVIÈRE, J., DEVASTER, J. M., CRUSIAUX, A., DURAND, F., BERNUAU, J., GOLDMAN, M. & BENHAMOU, J. P. 1994. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 20, 819-24.
- LEBER, B., SPINDELBOECK, W. & STADLBAUER, V. 2012. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 33, 80-95.
- LENTING, P. J., CASARI, C., CHRISTOPHE, O. D. & DENIS, C. V. 2012. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost*, 10, 2428-37.
- LENTING, P. J., CHRISTOPHE, O. D. & DENIS, C. V. 2015. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*, 125, 2019-28.
- LIN, S., HUANG, Z., WANG, M., WENG, Z., ZENG, D., ZHANG, Y., ZHU, Y. & JIANG, J. 2015. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis. *J Crit Care*, 30, 732-8.
- LISMAN, T., BONGERS, T. N., ADELMEIJER, J., JANSSEN, H. L., DE MAAT, M. P., DE GROOT, P. G. & LEEBEEK, F. W. 2006. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*, 44, 53-61.
- LOK, A. S., SEEFF, L. B., MORGAN, T. R., DI BISCEGLIE, A. M., STERLING, R. K., CURTO, T. M., EVERSON, G. T., LINDSAY, K. L., LEE, W. M., BONKOVSKY, H. L., DIENSTAG, J. L., GHANY, M. G.,

- MORISHIMA, C., GOODMAN, Z. D. & GROUP, H.-C. T. 2009. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 136, 138-148.
- MADRID, A. M., HURTADO, C., VENEGAS, M., CUMSILLE, F. & DEFILIPPI, C. 2001. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *The American Journal of Gastroenterology*, 96, 1251-1255.
- MAGIORAKOS, A. P., SRINIVASAN, A., CAREY, R. B., CARMELI, Y., FALAGAS, M. E., GISKE, C. G., HARBARTH, S., HINDLER, J. F., KAHLMETER, G., OLSSON-LILJEQUIST, B., PATERSON, D. L., RICE, L. B., STELLING, J., STRUELENS, M. J., VATOPOULOS, A., WEBER, J. T. & MONNET, D. L. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 18, 268-81.
- MALIK, R., MOOKERJEE, R. P. & JALAN, R. 2009. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol*, 51, 426-9.
- MANDORFER, M., SCHWABL, P., PATERNOSTRO, R., POMEJ, K., BAUER, D., THALER, J., AY, C., QUEHENBERGER, P., FRITZER-SZEKERES, M., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., TRAUNER, M., REIBERGER, T. & FERLITSCH, A. 2018. Von Willebrand factor indicates bacterial translocation, inflammation, and procoagulant imbalance and predicts complications independently of portal hypertension severity. *Aliment Pharmacol Ther*, 47, 980-988.
- MANNS, M. P., CZAJA, A. J., GORHAM, J. D., KRAWITT, E. L., MIELI-VERGANI, G., VERGANI, D. & VIERLING, J. M. 2010. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 51, 2193-2213.
- MCPHERSON, S., HARDY, T., HENDERSON, E., BURT, A. D., DAY, C. P. & ANSTEE, Q. M. 2015. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*, 62, 1148-55.
- MEHTA, G., GUSTOT, T., MOOKERJEE, R. P., GARCIA-PAGAN, J. C., FALLON, M. B., SHAH, V. H., MOREAU, R. & JALAN, R. 2014. Inflammation and portal hypertension – The undiscovered country. *Journal of Hepatology*, 61, 155-163.
- MERLI, M., LUCIDI, C., GIANNELLI, V., GIUSTO, M., RIGGIO, O., FALCONE, M., RIDOLA, L., ATTILI, A. F. & VENDITTI, M. 2010. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, 979-85.
- MIKOLASEVIC, I., ORLIC, L., FRANJIC, N., HAUSER, G., STIMAC, D. & MILIC, S. 2016. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World journal of gastroenterology*, 22, 7236-7251.
- MITTAL, M. K., GUPTA, T. K., LEE, F. Y., SIEBER, C. C. & GROSZMANN, R. J. 1994. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol*, 267, G416-22.
- MOORE, A. H. 2019. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 14, 183-186.
- MOORE, K. P., WONG, F., GINES, P., BERNARDI, M., OCHS, A., SALERNO, F., ANGELI, P., PORAYKO, M., MOREAU, R., GARCIA-TSAO, G., JIMENEZ, W., PLANAS, R. & ARROYO, V. 2003. The

- management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*, 38, 258-266.
- MOREAU, R., CLÀRIA, J., AGUILAR, F., FENAILLE, F., LOZANO, J. J., JUNOT, C., COLSCH, B., CARACENI, P., TREBICKA, J., PAVESI, M., ALESSANDRIA, C., NEVENS, F., SALIBA, F., WELZEL, T. M., ALBILLOS, A., GUSTOT, T., FERNÁNDEZ, J., MORENO, C., BALDASSARRE, M., ZACCHERINI, G., PIANO, S., MONTAGNESE, S., VARGAS, V., GENESCA, J., SOLÀ, E., BERNAL, W., BUTIN, N., HAUTBERGUE, T., CHOLET, S., CASTELLI, F., JANSEN, C., STEIB, C., CAMPION, D., MOOKERJEE, R., RODRÍGUEZ-GANDÍA, M., SORIANO, G., DURAND, F., BENTEN, D., BAÑARES, R., STAUBER, R. E., GRONBAEK, H., COENRAAD, M. J., GINÈS, P., GERBES, A., JALAN, R., BERNARDI, M., ARROYO, V. & ANGELI, P. 2020. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF☆. *Journal of Hepatology*, 72, 688-701.
- MOREAU, R., ELKRIEF, L., BUREAU, C., PERARNAU, J. M., THEVENOT, T., SALIBA, F., LOUVET, A., NAHON, P., LANNES, A., ANTY, R., HILLAIRE, S., PASQUET, B., OZENNE, V., RUDLER, M., OLLIVIER-HOURMAND, I., ROBIC, M. A., D'ALTEROCHE, L., DI MARTINO, V., RIPAULT, M. P., PAUWELS, A., GRANGE, J. D., CARBONELL, N., BRONOWICKI, J. P., PAYANCE, A., RAUTOU, P. E., VALLA, D., GAULT, N. & LEBREC, D. 2018. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*, 155, 1816-1827.e9.
- MOREAU, R., JALAN, R., GINES, P., PAVESI, M., ANGELI, P., CORDOBA, J., DURAND, F., GUSTOT, T., SALIBA, F., DOMENICALI, M., GERBES, A., WENDON, J., ALESSANDRIA, C., LALEMAN, W., ZEUZEM, S., TREBICKA, J., BERNARDI, M. & ARROYO, V. 2013. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 144, 1426-37, 1437.e1-9.
- MÜHLBERGER, N., SCHWARZER, R., LETTMEIER, B., SROCZYNSKI, G., ZEUZEM, S. & SIEBERT, U. 2009. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*, 9, 34.
- NAGHAVI, M., ABAJOBIR, A. A., ABBAFATI, C., ABBAS, K. M., ABD-ALLAH, F., ABERA, S. F., ABOYANS, V., ADETOKUNBOH, O., AFSHIN, A., AGRAWAL, A., AHMADI, A., AHMED, M. B., AICHOOR, A. N., AICHOOR, M. T. E., AICHOOR, I., AIYAR, S., ALAHDAB, F., AL-ALY, Z., ALAM, K., ALAM, N., ALAM, T., ALENE, K. A., AL-EYADHY, A., ALI, S. D., ALIZADEH-NAVAEI, R., ALKAABI, J. M., ALKERWI, A. A., ALLA, F., ALLEBECK, P., ALLEN, C., AL-RADDADI, R., ALSHARIF, U., ALTIRKAWI, K. A., ALVIS-GUZMAN, N., AMARE, A. T., AMINI, E., AMMAR, W., AMOAKO, Y. A., ANBER, N., ANDERSEN, H. H., ANDREI, C. L., ANDROUDI, S., ANSARI, H., ANTONIO, C. A. T., ANWARI, P., ÄRNLÖV, J., ARORA, M., ARTAMAN, A., ARYAL, K. K., ASAYESH, H., ASGEDOM, S. W., ATEY, T. M., AVILA-BURGOS, L., AVOKPAHO, E. F. G., AWASTHI, A., BABALOLA, T. K., BACHA, U., BALAKRISHNAN, K., BARAC, A., BARBOZA, M. A., BARKER-COLLO, S. L., BARQUERA, S., BARREGARD, L., BARRERO, L. H., BAUNE, B. T., BEDI, N., BEGHI, E., BÉJOT, Y., BEKELE, B. B., BELL, M. L., BENNETT, J. R., BENSENOR, I. M., BERHANE, A., BERNABÉ, E., BETSU, B. D., BEURAN, M., BHATT, S., BIADGILIGN, S., BIENHOFF, K., BIKBOV, B., BISANZIO, D., BOURNE, R. R. A., BREITBORDE, N. J. K., BULTO, L. N. B., BUMGARNER, B. R., BUTT, Z. A., CAHUANA-HURTADO, L., CAMERON, E., CAMPUZANO, J. C., CAR, J., CÁRDENAS, R., CARRERO, J. J., CARTER, A., CASEY, D. C., CASTAÑEDA-ORJUELA, C. A., CATALÁ-LÓPEZ, F., CHARLSON, F. J., CHIBUEZE, C. E., CHIMED-OCHIR, O., CHISUMPA, V. H., et al. 2017. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390, 1151-1210.

- NAVASA, M., FOLLO, A., FILELLA, X., JIMENEZ, W., FRANCITORRA, A., PLANAS, R., RIMOLA, A., ARROYO, V. & RODES, J. 1998a. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*, 27, 1227-32.
- NAVASA, M., FOLLO, A., FILELLA, X., JIMÉNEZ, W., FRANCITORRA, A., PLANAS, R., RIMOLA, A., ARROYO, V. & RODÉS, J. 1998b. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*, 27, 1227-32.
- NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. 2010. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*, 52, 774-88.
- NISCHALKE, H. D., BERGER, C., ALDENHOFF, K., THYSSEN, L., GENTEMANN, M., GRÜNHAGE, F., LAMMERT, F., NATTERMANN, J., SAUERBRUCH, T., SPENGLER, U. & APPENRODT, B. 2011. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol*, 55, 1010-6.
- PERZ, J. F., ARMSTRONG, G. L., FARRINGTON, L. A., HUTIN, Y. J. & BELL, B. P. 2006. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*, 45, 529-38.
- PIANO, S., FASOLATO, S., SALINAS, F., ROMANO, A., TONON, M., MORANDO, F., CAVALLIN, M., GOLA, E., STICCA, A., LOREGIAN, A., PALÙ, G., ZANUS, G., SENZOLO, M., BURRA, P., CILLO, U. & ANGELI, P. 2016. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*, 63, 1299-1309.
- PIANO, S., TONON, M., VETTORE, E., STANCO, M., PILUTTI, C., ROMANO, A., MARESO, S., GAMBINO, C., BROCCA, A., STICCA, A., FASOLATO, S. & ANGELI, P. 2017. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 67, 1177-1184.
- PLAETH, M., CABRE, E., RIGGIO, O., ASSIS-CAMILO, M., PIRLICH, M., KONDRUP, J., FERENCI, P., HOLM, E., VOM DAHL, S., MULLER, M. J. & NOLTE, W. 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*, 25, 285-94.
- POORDAD, F. F. 2007. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 25 Suppl 1, 3-9.
- POYNARD, T., YUEN, M.-F., RATZIN, V. & LAI, C. L. 2003. Viral hepatitis C. *The Lancet*, 362, 2095-2100.
- PUGH, R. N., MURRAY-LYON, I. M., DAWSON, J. L., PIETRONI, M. C. & WILLIAMS, R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60, 646-9.
- REHM, J., TAYLOR, B., MOHAPATRA, S., IRVING, H., BALIUNAS, D., PATRA, J. & ROERECKE, M. 2010. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Review*, 29, 437-445.
- REMMLER, J., SCHNEIDER, C., TREUNER-KAUEROFF, T., BARTELS, M., SEEHOFER, D., SCHOLZ, M., BERG, T. & KAISER, T. 2018. Increased Level of Interleukin 6 Associates With Increased 90-Day and 1-Year Mortality in Patients With End-Stage Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 16, 730-737.

- RIGGIO, O., ANGELONI, S., SALVATORI, F. M., DE SANTIS, A., CERINI, F., FARCOMENI, A., ATTILI, A. F. & MERLI, M. 2008. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol*, 103, 2738-46.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2018. *RKI-Ratgeber Hepatitis C* [Online]. Available: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisC.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html) [Accessed 16.12.2020 2020].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2019. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018.
- SAGI, S. V., MITTAL, S., KASTURI, K. S. & SOOD, G. K. 2010. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*, 25, 880-5.
- SCHMIDT-ARRAS, D. & ROSE-JOHN, S. 2016. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol*, 64, 1403-15.
- SEO, Y. S. 2018. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clinical and molecular hepatology*, 24, 20-42.
- SHAH, N., MOHAMED, F. E., JOVER-COBOS, M., MACNAUGHTAN, J., DAVIES, N., MOREAU, R., PARADIS, V., MOORE, K., MOOKERJEE, R. & JALAN, R. 2013. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver International*, 33, 398-409.
- SILBERNAGL, S. 2019. Portaler Hochdruck. In: SILBERNAGL, S. & LANG, F. (eds.) *Taschenatlas Pathophysiologie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- SINGH, S., ALLEN, A. M., WANG, Z., PROKOP, L. J., MURAD, M. H. & LOOMBA, R. 2015. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 13, 643-e40.
- SORT, P., NAVASA, M., ARROYO, V., ALDEGUER, X., PLANAS, R., RUIZ-DEL-ARBOL, L., CASTELLS, L., VARGAS, V., SORIANO, G., GUEVARA, M., GINÈS, P. & RODÉS, J. 1999. Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *New England Journal of Medicine*, 341, 403-409.
- STARLINGER, P., AHN, J. C., MULLAN, A., GYOERI, G. P., PEREYRA, D., ALVA-RUIZ, R., HACKL, H., REIBERGER, T., TRAUNER, M., SANTOL, J., SIMBRUNNER, B., MANDORFER, M., BERLAKOVICH, G., KAMATH, P. S. & HEIMBACH, J. 2021. The Addition of C-Reactive Protein and von Willebrand Factor to Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Improves Prediction of Waitlist Mortality. *Hepatology*, 74, 1533-1545.
- STRASSBURG, C., BECKEBAUM, S., GEIER, A., GOTTHARDT, D., KLEIN, R., MELTER, M., SCHOTT, E., SPENGLER, U., TACKE, F., TRAUNER, M., WEILER NORMANN, C., WEISMÜLLER, T., TANNAPFEL, A., TISCHENDORF, J., SCHRAMM, C., ALBERT, J., ALLESCHER, H.-D., ANTONI, C., BERG, C. & TILG, H. 2017. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol*, 55, 1135-1226.
- TANDON, P. & GARCIA-TSAO, G. 2008. Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Seminars in liver disease*, 28, 26-42.

- TESCHKE, R. 2018. Alcoholic steatohepatitis (ASH) and alcoholic hepatitis (AH): cascade of events, clinical aspects, and pharmacotherapy options. *Expert Opin Pharmacother*, 19, 779-793.
- TEUFEL, A., WEINMANN, A., CENTNER, C., PIENDL, A., LOHSE, A. W., GALLE, P. R. & KANZLER, S. 2009. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*, 15, 578-82.
- THURSZ, M., GUAL, A., LACKNER, C., MATHURIN, P., MORENO, C., SPAHR, L., STERNECK, M. & CORTEZ-PINTO, H. 2018. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 69, 154-181.
- TITÓ, L., RIMOLA, A., GINÈS, P., LLACH, J., ARROYO, V. & RODÉS, J. 1988. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology*, 8, 27-31.
- TREBICKA, J., FERNANDEZ, J., PAPP, M., CARACENI, P., LALEMAN, W., GAMBINO, C., GIOVO, I., USCHNER, F. E., JIMENEZ, C., MOOKERJEE, R., GUSTOT, T., ALBILLOS, A., BAÑARES, R., JANICKO, M., STEIB, C., REIBERGER, T., ACEVEDO, J., GATTI, P., BERNAL, W., ZEUZEM, S., ZIPPRICH, A., PIANO, S., BERG, T., BRUNS, T., BENDTSEN, F., COENRAAD, M., MERLI, M., STAUBER, R., ZOLLER, H., RAMOS, J. P., SOLÈ, C., SORIANO, G., DE GOTTARDI, A., GRONBAEK, H., SALIBA, F., TRAUTWEIN, C., ÖZDOGAN, O. C., FRANCOQUE, S., RYDER, S., NAHON, P., ROMERO-GOMEZ, M., VAN VLIERBERGHE, H., FRANCOZ, C., MANNIS, M., GARCIA, E., TUFONI, M., AMOROS, A., PAVESI, M., SANCHEZ, C., CURTO, A., PITARCH, C., PUTIGNANO, A., MORENO, E., SHAWCROSS, D., AGUILAR, F., CLÀRIA, J., PONZO, P., JANSEN, C., VITALIS, Z., ZACCHERINI, G., BALOGH, B., VARGAS, V., MONTAGNESE, S., ALESSANDRIA, C., BERNARDI, M., GINÈS, P., JALAN, R., MOREAU, R., ANGELI, P., ARROYO, V., MASCHMEIER, M., SEMELA, D., ELKRIEF, L., ELSHARKAWY, A., TORNAI, T., TORNAI, I., ALTORJAY, I., ANTOGNOLI, A., BALDASSARRE, M., GAGLIARDI, M., BERTOLI, E., MARESO, S., BROCCA, A., CAMPION, D., SARACCO, G. M., RIZZO, M., LEHMANN, J., POHLMANN, A., PRAKTIKNJO, M., SCHIERWAGEN, R., SOLÀ, E., AMARI, N., RODRIGUEZ, M., NEVENS, F., CLEMENTE, A., JARCUSKA, P., GERBES, A., MANDORFER, M., WELSCH, C., CIRACI, E., et al. 2020. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of Hepatology*, 73, 842-854.
- TRITTO, G., BECHLIS, Z., STADLBAUER, V., DAVIES, N., FRANCÉS, R., SHAH, N., MOOKERJEE, R. P., SUCH, J. & JALAN, R. 2011. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol*, 55, 574-581.
- TSOCHATZIS, E. A., BOSCH, J. & BURROUGHS, A. K. 2014. Liver cirrhosis. *Lancet*, 383, 1749-61.
- VILLANUEVA, A. 2019. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380, 1450-1462.
- VILLANUEVA, C., ALBILLOS, A., GENESCÀ, J., GARCIA-PAGAN, J. C., CALLEJA, J. L., ARACIL, C., BAÑARES, R., MORILLAS, R. M., POCA, M., PEÑAS, B., AUGUSTIN, S., ABRALDES, J. G., ALVARADO, E., TORRES, F. & BOSCH, J. 2019.  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 393, 1597-1608.
- WANG, S. S., LEE, F. Y., CHAN, C. C., LU, R. H., CHAO, Y., LIN, H. C., WU, S. L., TSAI, Y. T. & LEE, S. D. 2000. Sequential changes in plasma cytokine and endotoxin levels in cirrhotic patients with bacterial infection. *Clin Sci (Lond)*, 98, 419-25.
- WASMUTH, H. E., KUNZ, D., YAGMUR, E., TIMMER-STRANGHÖNER, A., VIDACEK, D., SIEWERT, E., BACH, J., GEIER, A., PURUCKER, E. A., GRESSNER, A. M., MATERN, S. & LAMMERT, F. 2005.

- Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol*, 42, 195-201.
- WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2018. Global status report on alcohol and health 2018.
- WHEELER, M. D., KONO, H., YIN, M., NAKAGAMI, M., UESUGI, T., ARTEEL, G. E., GÄBELE, E., RUSYN, I., YAMASHINA, S., FROH, M., ADACHI, Y., IIMURO, Y., BRADFORD, B. U., SMUTNEY, O. M., CONNOR, H. D., MASON, R. P., GOYERT, S. M., PETERS, J. M., GONZALEZ, F. J., SAMULSKI, R. J. & THURMAN, R. G. 2001. The role of kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease<sup>1, 2</sup> 1Guest Editor: Arthur Cederbaum 2This article is part of a series of reviews on "Alcohol, Oxidative Stress and Cell Injury." The full list of papers may be found on the homepage of the journal. *Free Radical Biology and Medicine*, 31, 1544-1549.
- WIEST, R. & GARCIA-TSAO, G. 2005. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*, 41, 422-33.
- WIEST, R. & GROSZMANN, R. J. 2002. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*, 35, 478-91.
- WOODFORD, N., TURTON, J. F. & LIVERMORE, D. M. 2011. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*, 35, 736-55.
- YOUNOSSI, Z. M., KOENIG, A. B., ABDELATIF, D., FAZEL, Y., HENRY, L. & WYMER, M. 2016. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64, 73-84.
- ZHOU, W. C., ZHANG, Q. B. & QIAO, L. 2014. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 20, 7312-24.
- ZIMMERMANN, T., JANSEN, P. L., SARRAZIN, C., VOLLMAR, J. & ZEUZEM, S. 2018. S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion" 2018. *Z Gastroenterol*, 56, e53-e115.

## 12 Danksagung

Ich möchte mich zuerst ganz herzlich bei PD Dr. Johannes Kluwe für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Mein besonderer Dank gilt auch PD Dr. Thomas Horvatits für seine konstante und konstruktive Unterstützung bei allen Aspekten dieser Promotion. Ohne ihn wäre diese Promotion nicht möglich gewesen. Auch möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. Samuel Huber und Herrn Prof. Dr. Ansgar W. Lohse für die Möglichkeit bedanken, die Doktorarbeit in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf anzufertigen.

Diese Promotion war nur möglich durch die Geduld und freundliche Unterstützung aller beteiligten Ärztinnen und Ärzte der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Vielen lieben Dank für euren geduldigen Einsatz auf den gastroenterologischen Stationen 4A und 4C. Auch möchte ich mich für die kollegiale Zusammenarbeit bei Adina Pfeil und Lara Prester bedanken. Mein herzlicher Dank gilt außerdem Falk Zähres für seine gewissenhafte Korrektur, seinen hilfreichen Kommentaren und sein Feedback für diese Arbeit.

Zuletzt danke ich auch ganz herzlich meiner Familie für Ihre immerwährende Unterstützung, Geduld und Liebe.

### **13 Lebenslauf**

Dieser Teil entfällt aufgrund von datenschutzrechtlichen Gründen.

## 14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens) und Band des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

Datum und Ort: .....