

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikdirektor Prof. Dr. med. Ansgar Lohse

CRP, IL-6, PCT und vWF-Ag als prädiktive Marker für Krankheitskomplikationen und Mortalität bei nicht- hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Adina Pfeil

aus Göttingen

Hamburg 2024

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
17.10.2024**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Christian Brümmer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Johannes Kluwe

Inhalt

I Tabellenverzeichnis	6
II Abbildungsverzeichnis	8
1. Einleitung.....	9
1.1 Leberzirrhose	9
1.1.1 Definition.....	9
1.1.2 Epidemiologie & Ätiologie	9
1.1.3 Diagnostik.....	10
1.1.4 Pathophysiologie der portalen Hypertension	10
1.1.5 Komplikationen der Leberzirrhose.....	12
1.1.5.1 Flüssigkeitsretention und Aszites.....	12
1.1.5.2 Ösophagusvarizen und Varizenblutung	14
1.1.5.3 Infektionen und Zirrhose-assoziierte Immundysfunktion	16
1.1.5.3.1 Spontan bakterielle Peritonitis.....	16
1.1.5.3.2 Bakterielle Infektionen.....	17
1.1.5.3.3 Zirrhose-assoziierte Immundysfunktion	18
1.1.5.4 Hepatorenales Syndrom und akute Nierenschädigung	20
1.1.5.5 Hepatische Enzephalopathie	21
1.1.5.6 Hepatische Koagulopathie.....	24
1.1.6 Prognostische Marker	25
1.1.6.1 Child-Pugh-Score	25
1.1.6.2 Model of End Stage Liver Disease-Score (MELD-Score).....	27
1.1.6.3 C-reaktives Protein	28
1.1.6.4 Interleukin-6.....	29
1.1.6.5 Procalcitonin.....	31
1.2 Von Willebrand Faktor (vWF) als Marker endothelialer Dysfunktion bei Leberzirrhose	32

1.2.1 Normale Endothelfunktion und endotheliale Dysfunktion.....	32
1.2.1.1 Normale Endothelfunktion	32
1.2.1.2 Endotheliale Dysfunktion	33
1.2.2 Von-Willebrand-Faktor (vWF)	34
1.2.3 Von-Willebrand-Faktor als prognostischer Marker der Leberzirrhose	35
1.3 Ziel der Studie	36
2. Material und Methoden	37
2.1 Patientinnen und Patienten	37
2.2 Laborchemische Parameter.....	38
2.3 Follow-Up	39
2.4 Statistische Analyse	39
3. Ergebnisse.....	40
3.1 Baselinecharakteristika.....	40
3.1.1 Klinische Charakteristika.....	40
3.1.2 Ätiologie der Leberzirrhose	41
3.1.3 Laborparameter bei Einschluss.....	42
3.1.4 Korrelation der Marker untereinander.....	43
3.1.5 Höhe der Marker über die Child-Pugh-Stadien.....	45
3.2 Outcome-Daten	49
3.2.1 Mortalität, Hospitalisierungsrate und Häufigkeit der Komplikationen	49
3.2.2 Vergleich verschiedener Outcome-Gruppen	53
3.2.2.1 Leberzirrhose-assoziierte Komplikation binnen 90 Tagen.....	53
3.2.2.2 Leberzirrhose-assoziierte Komplikation binnen 12 Monaten	54
3.2.2.3 Hospitalisierung binnen 90 Tagen	56
3.2.2.4 Hospitalisierung binnen 12 Monaten.....	57
3.2.2.5 Versterben binnen 12 Monaten	58
3.3 Prädiktive Parameter für Komplikationen, Hospitalisierungen und Tod bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose	61

3.3.1 Prädiktive Parameter einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 90 Tagen.....	61
3.3.1.1 Multivariable Regressionsanalyse	67
3.3.2 Prädiktive Parameter einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 12 Monaten	69
3.3.2.1 Multivariable Regressionsanalyse	75
3.3.3 Prädiktive Parameter einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten	77
3.3.4 Prädiktive Parameter für das Versterben binnen 12 Monaten	83
4. Diskussion	84
4.1 Allgemeine Überlegungen	84
4.2 Prädiktive Marker und Child-Pugh-Stadien	85
4.3 Mortalität	85
4.4 Krankheitskomplikation binnen 90 Tagen	86
4.5 Krankheitskomplikation binnen 12 Monaten	87
4.6 Fazit und Ausblick	88
5. Zusammenfassung	90
6. Abkürzungsverzeichnis	92
7. Literaturverzeichnis.....	95
8. Danksagung.....	106
9. Lebenslauf	107
10. Eidesstattliche Erklärung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

I Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradeinteilung des Aszites.....	13
Tabelle 2: West-Haven-Klassifikation (33, 37).....	22
Tabelle 3: Child-Pugh-Score: Child A: 5-6 Punkte, Child B: 7-9 Punkte, Child C: 10-15 Punkte (59)	26
Tabelle 4: Geschätzte Mortalität binnen 3 Monaten nach MELD-Score	27
Tabelle 5: Klinische Charakteristika	40
Tabelle 6: Laborparameter bei Studieneinschluss.....	42
Tabelle 7: Korrelation nach Spearman-Rho: MELD, CRP, IL-6, PCT und vWF- Ag.....	43
Tabelle 8: Häufigkeiten der Ereignisse.....	49
Tabelle 9: Mortalität binnen 12 Monaten - Todesursachen.....	50
Tabelle 10: Häufigkeiten Leberzirrhose-assoziiertes Komplikationen binnen 12 Monaten*	52
Tabelle 11: Gruppenvergleich – Komplikation / keine Komplikation binnen 90 Tagen	53
Tabelle 12: Gruppenvergleich – Komplikation / keine Komplikation binnen 12 Monaten	55
Tabelle 13: Gruppenvergleich - Hospitalisierung / keine Hospitalisierung binnen 90 Tagen.....	56
Tabelle 14: Gruppenvergleich - Hospitalisierung / keine Hospitalisierung binnen 12 Monaten.....	57
Tabelle 15: Gruppenvergleich – Tod / kein Tod binnen 12 Monaten	59
Tabelle 16: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen.....	61

Tabelle 17: AUROC-Werte der Prädiktoren einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 90 Tagen.....	62
Tabelle 18: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen: Modell IL-6 und Child-Punktzahl	67
Tabelle 19: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen: Modell IL-6 und MELD-Score	67
Tabelle 20: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen: Modell PCT und Child-Punktzahl	68
Tabelle 21: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen: Modell PCT und MELD-Score	68
Tabelle 22: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten	69
Tabelle 23: AUROC-Werte der Prädiktoren einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 12 Monaten.....	70
Tabelle 24: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten: Modell IL-6 und Child-Punktzahl	75
Tabelle 25: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten: Modell IL-6 und MELD-Score	75
Tabelle 26: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten: Modell PCT und Child-Punktzahl	76
Tabelle 27: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten: Modell PCT und MELD-Score	76
Tabelle 28: Prädiktion einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten	77
Tabelle 29: AUROC-Werte der Prädiktoren einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten	78
Tabelle 30: Prädiktion des Versterbens binnen 12 Monaten	83

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der Leberzirrhose.....	41
Abbildung 2: Kruskal-Wallis-Test: CRP über die Child-Pugh-Stadien.....	45
Abbildung 3: Kruskal-Wallis-Test: IL-6 über die Child-Pugh-Stadien	46
Abbildung 4: Kruskal-Wallis-Test: PCT über die Child-Pugh-Stadien	47
Abbildung 5: Kruskal-Wallis-Test: vWF-Ag über die Child-Pugh-Stadien	48
Abbildung 6: ROC-Kurve: Child-Punktzahl und Komplikation binnen 90 Tagen.	63
Abbildung 7: ROC-Kurve: MELD-Score und Komplikation binnen 90 Tagen.....	64
Abbildung 8: ROC-Kurve: IL-6 und Komplikation binnen 90 Tagen.....	65
Abbildung 9: ROC-Kurve: PCT und Komplikation binnen 90 Tagen.....	66
Abbildung 10: ROC-Kurve: Child-Punktzahl und Komplikation binnen 12 Monaten.	71
Abbildung 11: ROC-Kurve: MELD-Score und Komplikation binnen 12 Monaten.	72
Abbildung 12: ROC-Kurve: IL-6 und Komplikation binnen 12 Monaten.	73
Abbildung 13: ROC-Kurve: PCT und Komplikation binnen 12 Monaten.	74
Abbildung 14: ROC-Kurve: Child-Punktzahl und Hospitalisierung binnen 12 Monaten.	79
Abbildung 15: ROC-Kurve: MELD-Score und Hospitalisierung binnen 12 Monaten.	80
Abbildung 16: ROC-Kurve: IL-6 und Hospitalisierung binnen 12 Monaten.	81
Abbildung 17: ROC-Kurve: PCT und Hospitalisierung binnen 12 Monaten.	82

1. Einleitung

1.1 Leberzirrhose

1.1.1 Definition

Leberzirrhose ist das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung. Sie entsteht durch verschiedene Mechanismen der Leberschädigung, welche zu chronischer Inflammation und einer pathologisch gesteigerten Fibrogenese führen (1, 2). Histologisch zeigen sich Regeneratknoten umgeben von bindegewebigen Septen und Ablagerungen fibrotischen Gewebes ins Parenchym, welches die normalen funktionalen Leberzellen ersetzt (2, 3). Im Rahmen der Fibrosierung kommt es zu einem ausgeprägten Umbau der hepatischen Gefäßarchitektur, was zu einer Erhöhung des intrahepatischen Gefäßwiderstands und infolgedessen zur portalen Hypertension führt (2). Außerdem entwickeln sich intrahepatische Shunts mit Abfluss portalen und arteriellen Blutes direkt in die hepatischen Zentralvenen. Der Austausch zwischen den Lebersinusoiden und den Hepatozyten ist dementsprechend gestört (1). Der Disse-Raum, der Spalt zwischen Lebersinusoiden und Hepatozyten, wird mit Narbengewebe gefüllt und die endotheliale Fenestrierung der Sinusoide geht verloren. Man bezeichnet diesen Prozess als Kapillarisation der Sinusoide (1). Der Verlust der Leberfunktion, die portale Hypertension und das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms sind die wichtigsten klinischen Folgen der Zirrhose (1).

1.1.2 Epidemiologie & Ätiologie

Die Leberzirrhose ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (4). Jährlich sterben weltweit etwa 1 Million Menschen an den Komplikationen der Leberzirrhose. Damit ist sie weltweit an 11. Stelle der häufigsten Todesursachen (5). In Industrieländern sind Alkoholabusus und nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) die häufigsten Ursachen für eine Leberzirrhose. Die Inzidenz der NAFLD steigt seit Jahren und hat die viralen Hepatitiden B und C als zweithäufigste Ursachen der Leberzirrhose abgelöst (5). Seltener Ursachen sind Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Morbus Wilson, alpha1-Antitrypsinmangel und toxischer Leberschaden (z.B. durch Methotrexat) (2).

1.1.3 Diagnostik

Im Stadium der Fibrose und beim Übergang in die Leberzirrhose entwickelt sich die chronische Lebererkrankung typischerweise schleichend und asymptomatisch. Sie kann sich demnach über mehrere Jahre entwickeln, ohne dass Betroffene diese bemerken. Mit zunehmender portaler Hypertension und fortschreitender Einschränkung der Leberfunktion kommt es zu klinischen Zeichen, welche die erste Dekompensation anzeigen. Zumeist handelt es sich um Aszites, gastrointestinale Blutung, Enzephalopathie oder Ikterus, welche zur ärztlichen Vorstellung der Betroffenen führen (6).

Die Diagnose der Leberzirrhose kann anhand einer Zusammenschau typischer Befunde gestellt werden. Typische klinische Zeichen sind beispielsweise Aszites, sichtbare Erweiterungen arterieller Hautgefäße, sog. Spidernävi, varikös erweiterte Hautvenen der Nabelregion, genannt Caput medusae und das Palmarerythem. Typische Laborbefunde sind unter anderem ein erhöhtes Bilirubin, eine Hypalbuminämie, eine Thrombozytopenie und erhöhte Aminotransferasen. In der Abdomensonographie und der Computertomographie zeigen sich typische Veränderungen der Leber, z.B. eine Verkleinerung des Organs und eine knotige, unregelmäßige Struktur, sowie Zeichen der portalen Hypertension, wie Aszites, Splenomegalie und Varizen. Eine Elastographie wird durchgeführt, um die Lebersteifigkeit zu messen. Erhöhte Werte liegen bei einer Vernarbung des Organs vor und deuten auf eine Zirrhose hin (2, 6, 7). Um die Diagnose endgültig zu bestätigen ist die Leberbiopsie der Goldstandard. Gegebenenfalls kann jedoch auf eine Biopsie verzichtet werden, wenn die klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunde und die Elastographie eindeutig auf eine Leberzirrhose hinweisen und eine Biopsie keine therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen würde (2, 7).

1.1.4 Pathophysiologie der portalen Hypertension

Die portale Hypertension ist ein Syndrom, welches für viele Krankheitskomplikationen der Leberzirrhose verantwortlich ist. Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom, Ösophagus- und Fundusvarizenblutung, Splenomegalie, portalhypertensive Gastro- und Enteropathie und das hepatopulmonale Syndrom sind mit portaler Hypertension assoziiert (8). Sobald die portale Hypertension klinisch signifikant wird, geht sie mit einer signifikant höheren Mortalität der Betroffenen einher (9, 10).

Charakterisiert wird die portale Hypertension als eine Erhöhung des portalen Druckgradienten. Der portale Druckgradient ist die Druckdifferenz zwischen der Portalvene und der Vena cava inferior. Er kann per Lebervenenkatheterisierung gemessen werden und wird als HVPG (hepatovenous pressure gradient) angegeben. Der Normwert liegt zwischen 1 und 5 mmHg. Werte zwischen 5 und 9 mmHg werden als subklinisch eingestuft. Ab einem Druckgradienten von 10 mmHg wird die portale Hypertension klinisch signifikant. Das bedeutet, dass ab diesem Wert gehäuft klinische Komplikationen auftreten (8, 11). Der Druck in der Pfortader ist vom splanchnischen Blutfluss und dem intrahepatischen Gefäßwiderstand abhängig. Bei pathologisch erhöhtem Widerstand oder Blutfluss steigt der portale Druck (12).

Bei Patient:innen mit Leberzirrhose ist der intrahepatische Gefäßwiderstand erhöht, was die primäre Ursache der Entstehung einer portalen Hypertension ausmacht (13, 14). Der erhöhte intrahepatische Gefäßwiderstand hat zwei Ursachen. Zum einen den strukturellen Umbau der hepatischen Gefäßarchitektur, der mit der Fibrosierung bei Leberzirrhose einhergeht, und zum anderen einen erhöhten intrahepatischen Gefäßtonus (12, 13). Der erhöhte Gefäßtonus entsteht durch die Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen der Pfortadervenolen und aktivierter Ito-Zellen und Myofibroblasten – extrazelluläre Matrix-produzierende Leberzellen – um die hepatischen Sinusoide (11, 14, 15). Sie ist die Folge einer intrahepatischen endothelialen Dysfunktion, die sich durch eine verminderte Freisetzung von Vasodilatoren, v.a. Stickstoffmonoxid (NO), aus Endothelzellen der Lebersinusoide (16, 17) und einen Überschuss an und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Vasokonstriktoren auszeichnet (11, 12, 14, 18).

In fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose erhöht sich der splanchnische Blutfluss zur Pfortader und verstärkt die portale Hypertension. Ursache hierfür ist eine Vasodilatation der splanchnischen Arteriolen, welche durch eine über die Norm erhöhte Freisetzung von NO und anderen Vasodilatoren im splanchnischen Gefäßbett entsteht. Die ausgeprägte Vasodilatation führt zu einer systemischen arteriellen Hypotonie und einem herabgesetzten systemischen Gefäßwiderstand, sodass es, trotz erhöhtem Blutvolumen, zu einer effektiven Hypovolämie und ggf. zur einer Hypoperfusion der Organe, v.a. der Niere, kommt. Infolgedessen werden kompensatorisch das Renin-Angiotension-Aldostern-System (RAAS) und das sympathische Nervensystem aktiviert. Sie bewirken eine erhöhte Natrium- und Wasserretention, eine Expansion des Plasmavolumens und einen erhöhten Herzindex.

Diese Veränderungen werden als hyperdynamische Zirkulationsstörung bezeichnet und tragen zusätzlich zu der Erhöhung des splanchnischen Blutflusses und damit zur Verstärkung der portalen Hypertension bei (8, 11, 14, 19, 20). Sie sind außerdem maßgeblich an der Entwicklung von Aszites, dem Auftreten des hepatoerenalen Syndroms (HRS), der erhöhten Anfälligkeit für Schock und dem reduzierten Ansprechen auf körpereigene und extern zugeführte Katecholamine bei Leberzirrhose beteiligt (6, 21).

Als Folge des erhöhten portalen Drucks bilden sich im Verlauf der Erkrankung portosystemische Kollateralen und Varizen, als Versuch der Entlastung des portalvenösen Systems (22). Die portosystemischen Kollateralen und Varizen entstehen durch die Wiedereröffnung verschlossener Gefäße zwischen portalem und systemischem Kreislauf, sowie durch Angiogenese, also die Bildung neuer Blutgefäße (11, 15, 20). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ist ein Wachstumsfaktor, der die Angiogenese induziert. Gewebshypoxie, Zytokinfreisetzung und mechanischer Scherstress, welche bei portaler Hypertension auftreten, sind dafür bekannt, dass sie die VEGF-Expression fördern (15). Die VEGF-angetriebene Angiogenese trägt, über die Bildung neuer Kollateralen, ihrerseits wiederum zu der Verstärkung der splanchnischen Hyperämie und somit zur portalen Hypertension bei (15).

1.1.5 Komplikationen der Leberzirrhose

1.1.5.1 Flüssigkeitsretention und Aszites

Aszites ist die häufigste Komplikation der Leberzirrhose und die häufigste Ursache für eine Dekompensation (6, 23). Jedes Jahr entwickeln 5 – 10 % der Patient:innen mit kompensierter Zirrhose Aszites. Das Auftreten von Aszites geht mit einer schlechten Prognose einher. Das 5-Jahresüberleben fällt von etwa 80 % bei kompensierten Patient:innen auf etwa 30% bei dekompenzierten Patient:innen mit Aszites (6).

Portale Hypertension und splanchnische arterielle Vasodilatation sind die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen hinter der Bildung von Aszites (2). Wie zuvor beschrieben, kommt es im Rahmen der Leberzirrhose zu einer hyperdynamischen Zirkulationsstörung mit reduziertem effektiven zirkulierenden Blutvolumen, was zu einer Aktivierung von ADH, RAAS und Sympathikus führt. Durch die Aktivierung dieser Systeme

kommt es über eine erhöhte Natrium- und Wasserretention zu einer positiven Flüssigkeitsbilanz und infolgedessen zur extrazellulären Ansammlung von Flüssigkeit. Diese sammelt sich als Aszites in der Peritonealhöhle (2, 6). Nierenfunktionsstörungen, welche im Rahmen einer fortgeschrittenen Zirrhose auftreten, spielen ebenfalls eine Rolle bei der Bildung des Aszites (6). Die Ausprägung des Aszites wird gemäß EASL (European Association for the Study of the Liver)-Leitlinien klinisch in 3 Grade eingeteilt (6).

Tabelle 1: Gradeinteilung des Aszites

Aszitesinteilung in 3 Grade nach EASL-Leitlinien (6)	
Grad 1: mild	Nur durch Ultraschall detektierbar
Grad 2: moderat	Moderate symmetrische Auftreibung des Abdomens
Grad 3: ausgedehnt	Deutliche Auftreibung des Abdomens

Bei Patient:innen mit neu aufgetretenem Aszites Grad 2 und 3 und bei Hospitalisierungen aufgrund jedweder Komplikation der Leberzirrhose mit vorliegendem Aszites ist eine diagnostische Parazentese indiziert. Die Anzahl neutrophiler Granulozyten, sowie Gesamtprotein- und Albuminkonzentration sollten erhoben und eine Asziteskultur angelegt werden. Eine Neutrophilenzellzahl über 250 Zellen pro Liter weist auf eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) hin (6). Ein Serum-Aszites-Albumin-Gradient über 11 g/dl ist ein Indikator dafür, dass eine portale Hypertension als Ursache des Aszites vorliegt (6).

Zur Behandlung des Aszites wird eine Einschränkung der Natriumaufnahme über die Nahrung empfohlen. Medikamentös kommen orale Diuretika zum Einsatz. Ab Aszites Grad 3 ist die großvolumige Parazentese die Therapie der Wahl. Anschließend sollte Albumin zur Plasmavolumenexpansion infundiert und langfristig mit Diuretika weiterbehandelt werden, um eine Neubildung des Aszites zu vermeiden (6).

Wenn Aszites nicht mobilisiert werden kann, oder bald nach der Parazentese trotz ausgeschöpfter medikamentöser Therapie wieder auftritt, wird er als refraktär bezeichnet. Patient:innen mit refraktärem Aszites sollten schnellstmöglich für eine Listung zur Lebertransplantation evaluiert werden. Generell sollte jedoch schon bei Aszites Grad 2 und 3 aufgrund der reduzierten Lebenserwartung eine Lebertransplantation erwogen werden. Eine weitere Option für die Behandlung eines wiederkehrenden oder refraktären Aszites ist die Anlange eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS). Durch die Herstellung einer Verbindung zwischen einem intrahepatischen Portalast und einer Lebervene wird das Portalsystem entlastet, wodurch eine Steigerung des effektiven Blutvolumens und eine Verbesserung der Nierenfunktion erzielt werden kann (6).

1.1.5.2 Ösophagusvarizen und Varizenblutung

Wie zuvor beschrieben, führt portale Hypertension zur Entstehung portosystemischer Kollateralen. Dabei kommt es unter anderem im Bereich des Ösophagus und Magenfundus zu Varizenbildung (2, 22). 42% der Patient:innen im Child-Pugh-Stadium (CPS) A und 72% der Patient:innen im Child-Pugh-Stadium B und C weisen gastroösophageale Varizen auf. Patient:innen, welche gemäß oberer Endoskopie noch keine Varizen aufweisen, haben ein Risiko von 7 – 8%, innerhalb eines Jahres Varizen zu entwickeln (6).

Patient:innen mit unbehandelten Varizen erleiden zu 10 – 30% innerhalb von zwei Jahren eine Varizenblutung. Zu den Risikofaktoren für eine Blutung zählen mittelgroße und große Varizen, das Vorliegen sogenannter "red spots" (rötliche Flecken auf den Varizen) und eine fortgeschrittene Leberzirrhose (CPS C) (6, 11). Eine Varizenblutung entsteht durch Einreißen der Varizenwand infolge zu hoher Wandspannung. Die Wandspannung steigt bei steigendem Druck innerhalb der Varize, welcher wiederum vom portalen Druck abhängt. Das Ausmaß der Blutung wird durch den transmuralen Druck der Varize, die Lokalisation der Ruptur in der Gefäßwand, die Blutviskosität und eventuelle Störungen der Hämostase bestimmt. Die Varizenblutung ist nach der Aszitesbildung die zweithäufigste Komplikation bei Dekompensation einer Leberzirrhose. Die Mortalität der Varizenblutung liegt nach sechs Wochen bei 15 – 25% (6). Varizenblutungen und andere gastrointestinale Blutungen erhöhen das Risiko bakterieller Infektionen, indem sie die bakterielle Translokation und die intestinale Permeabilität steigern (24).

Alle Patient:innen mit Leberzirrhose, die eine Dekompensation entwickeln, sollten per Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) auf gastroösophageale Varizen untersucht werden. Aufgrund der Verschlechterung der portalen Hypertension und der Leberfunktion ist das Risiko, bei Dekompensation Varizen zu entwickeln, besonders hoch. Bei Patient:innen ohne Varizen sollte die ÖGD jährlich wiederholt werden (6). Allen Patient:innen mit Varizen, insbesondere solchen mit Risikofaktoren für eine Blutung, sollte eine Primärprophylaxe gegen Varizenblutung angeboten werden. Bei Varizen jeder Größe können unselektive Betablocker angewendet werden. Unselektive Betablocker reduzieren das Herzzeitvolumen und bewirken eine splanchnische Vasokonstriktion, wodurch der portale Druck und infolgedessen der Druck in den Varizen abnimmt (2, 6). Das Risiko für Varizenblutungen und andere Komplikationen, welche mit portaler Hypertension assoziiert sind, wird dadurch gesenkt (6). Bei großen und mittelgroßen Varizen kommt alternativ die Behandlung mit endoskopischer Gummibandligatur infrage. Unselektive Betablocker und die Gummibandligatur sind bei der Blutungsprävention und Mortalitätssenkung gleichermaßen effektiv (2, 6).

Bei einer akuten Varizenblutung handelt es sich um einen Notfall, der mit einer hohen Komplikationsrate und Mortalität einhergeht. Um die hämodynamische Stabilität aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen, sollte eine sofortige Volumensubstitution begonnen werden. Ab einem Hämoglobinwert von 7 g/dl wird die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten empfohlen, je nach Risikokonstellation ggf. auch früher. Die Kombination aus endoskopischer Varizenligatur und vasoaktiven Medikamenten (Terlipressin, Somatostatin oder Octreotid) ist die Erstlinientherapie der akuten Varizenblutung. Die Medikamente senken den portalen Druck und verbessern so die Blutungskontrolle. Wird in der notfallmäßigen ÖGD eine Ösophagusvarize als Blutungsquelle bestätigt, sollte eine Gummibandligatur der betroffenen Varize durchgeführt werden. Blutungen aus Varizen des Magenfundus werden per Histoacryl-Injektion versorgt. Sind Blutungen trotz ausgeschöpfter medikamentöser und endoskopischer Therapie nicht beherrschbar oder kommt es zu frühzeitigen Nachblutungen, so kann eine notfallmäßige TIPS-Anlage erwogen werden (6).

Die wichtigsten Komplikationen der oberen gastrointestinalen Blutung bei Leberzirrhose sind bakterielle Infektionen (z.B. Pneumonie durch Aspiration oder SBP), hepatische Enzephalopathie und die Verschlechterung der Nierenfunktion (6). Über 50% der

Patient:innen mit Leberzirrhose entwickeln nach einer oberen gastrointestinalen Blutung innerhalb der ersten Woche eine bakterielle Infektion (6, 25). Eine prophylaktische Antibiotikagabe für bis zu sieben Tage nach dem Ereignis reduziert nachweislich das Risiko für Infektionen und verbessert die Blutungskontrolle und das Überleben (6, 24, 25). Als Sekundärprophylaxe nach einer Varizenblutung sollten Patient:innen sowohl mit unselektiven Betablockern, als auch mit endoskopischer Varizenligatur behandelt werden (6). Ohne adäquate Sekundärprophylaxe erleiden zwei Drittel der Betroffenen innerhalb von zwei Jahren nach dem Erstereignis eine erneute Blutung (11).

1.1.5.3 Infektionen und Zirrhose-assoziierte Immundysfunktion

1.1.5.3.1 Spontan bakterielle Peritonitis

Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine bakterielle Infektion des Peritoneums, bei der kein intraabdomineller Infektfokus als Ursache feststellbar ist. Eine Anzahl neutrophiler Granulozyten von über 250 pro Liter Aszites definiert das Vorliegen einer SBP. Der Nachweis einer bakteriellen Besiedlung per Asziteskultur ist für die Diagnose nicht notwendig. Bei 60% der Patient:innen mit klinischen Hinweisen auf SBP und erhöhter Neutrophilenzahl kann in der Asziteskultur keine bakterielle Besiedlung nachgewiesen werden (6). Dazu abgegrenzt wird es als Bakteraszites bezeichnet, wenn eine Kolonisation des Aszites mit Bakterien vorliegt, ohne dass die Neutrophilenzellzahl erhöht ist (6, 24).

Die häufigsten Erreger der SBP sind gramnegative Darmbakterien, v.a. E. coli, und grampositive Streptokokken (26). Die obere gastrointestinale Blutung ist ein Risikofaktor für plötzliches Auftreten einer SBP. Normalerweise kann jedoch keine externe Ursache der SBP identifiziert werden (27). Es wird vermutet, dass pathologisch gesteigerte bakterielle Translokation ursächlich ist. Bakterielle Translokation ist die Passage von Bakterien und bakteriellen Bestandteilen durch die Darmwand ins Blut und zu den mesenterialen Lymphknoten (27, 28). Alle Patient:innen mit Leberzirrhose und Aszites haben das Risiko eine SBP zu entwickeln. Die Prävalenz bei hospitalisierten Patient:innen liegt bei 10% (6). Durch erhöhte Zytokinausschüttung bei SBP können weitere Komplikationen wie HRS oder HE ausgelöst oder verschlimmert werden (24).

Die SBP kann gänzlich ohne Symptome auftreten oder mit Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Hyper- und Hypothermie, Schüttelfrost, Tachykardie, Verwirrtheit und Schock

einhergehen. Die Diagnose der SBP wird mittels diagnostischer Parazentese gestellt. Bei allen Patient:innen mit Zirrhose und Aszites wird empfohlen, zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme eine diagnostische Parazentese durchzuführen, um eine SBP auszuschließen. Weitere Indikationen für eine diagnostische Parazentese sind unter anderem gastrointestinale Symptome, Fieber, Schock, gastrointestinale Blutung, Verschlechterung der Leber- oder Nierenfunktion und hepatische Enzephalopathie (6).

Im Anschluss an die Diagnose wird eine empirische Antibiotikatherapie begonnen. Eine Behandlung über mindestens 5-7 Tage und eine Albumin-Gabe an Tag 1 und Tag 3 wird empfohlen (6). Das Albumin reduziert das Risiko eines Nierenversagens (2, 29). Asziteskulturen und Blutkulturen werden vor Beginn der Therapie abgenommen, um im Falle eines positiven Ergebnisses die antibiotische Therapie daran anzupassen. Zur Sekundärprophylaxe nach überstandener SBP und zur Primärprophylaxe bei Patient:innen ab CPS 9 mit erhöhtem Serumbilirubin und eingeschränkter Nierenfunktion oder Hyponatriämie wird orales Norfloxacin empfohlen (6). Bei Patient:innen mit dekompensierter Zirrhose reduziert die prophylaktische Antibiotikagabe das Risiko für SBP und HRS. Gleichzeitig kann die Behandlung das Risiko für Infektionen mit resistenten Bakterien erhöhen (6, 27).

1.1.5.3.2 Bakterielle Infektionen

Neben der spontan bakteriellen Peritonitis sind Patient:innen mit Leberzirrhose auch für andere Infektionen anfällig (6). Die häufigsten sind SBP, Harnwegsinfektionen, Pneumonien, Haut- und Weichteilinfektionen und Bakteriämien (6, 26). Insgesamt erleiden mehr als ein Drittel der Patient:innen mit fortgeschrittener Zirrhose pro Jahr eine bakterielle Infektion (26). Infektionen gehen bei Patient:innen mit Leberzirrhose mit einer deutlichen Reduktion der Lebenserwartung einher (6, 26). 30% der Patient:innen mit Leberzirrhose, die eine Infektion entwickeln, sterben innerhalb eines Monats und weitere 30% innerhalb eines Jahres (2). Bakterielle Infektionen können eine Dekompensation der Leberzirrhose auslösen oder verstärken und Komplikationen wie Varizenblutungen, hepatorenales Syndrom (HRS) und akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) verursachen (26).

Für die meisten bakteriellen Infektionen bei Leberzirrhose sind gramnegative Darmbakterien wie *E. coli*, *Klebsiella* und *Enterobacter species* verantwortlich (29). Eine pathologisch gesteigerte Translokation der Darmbakterien wird vor allem bei SBP und

Bakteriämie als ein zugrundeliegender Pathomechanismus angenommen (26, 28). Die Häufigkeit bakterieller Infektionen mit multiresistenten Bakterien nimmt bei Leberzirrhose, so wie auch allgemein, zu. Typischerweise werden multiresistente Erreger bei nosokomialen Infektionen oder bei vorhergehender Behandlung mit Antibiotika vorgefunden. Infektionen mit multiresistenten Erregern gehen mit einem erhöhten Risiko für Therapieversagen und mit einer erhöhten Krankenhausmortalität einher (25, 30).

Die gesteigerte bakterielle Translokation und eine Dysfunktion des Immunsystems sind Faktoren, welche bei fortgeschrittener Leberzirrhose das Auftreten bakterieller Infektionen begünstigen (6). Die gesteigerte bakterielle Translokation wird durch Störungen des Darmmikrobioms (Dysbiose und Dünndarmfehlbesiedlung), reduzierte Darmmotilität, erhöhte Permeabilität der Darmmukosa und Störungen der lokalen Erregerabwehr verursacht (6, 26, 28). Es mangelt bei Leberzirrhose beispielsweise an Faktoren wie IgA, Gallenlipiden und antimikrobiellen Peptiden, die den direkten Kontakt von Darmbakterien mit dem Darmepithel einschränken (25). Durch die erhöhte Translokation gelangen vermehrt Darmbakterien und bakterielle Bestandteile in die Zirkulation. Die zirkulierenden Bakterien können infolgedessen Infektionen auslösen, während die bakteriellen Bestandteile eine chronische Stimulation angeborener Immunzellen bewirken (2, 6, 26, 28).

1.1.5.3.3 Zirrhose-assoziierte Immundysfunktion

Die Störungen des Immunsystems, welche sich bei Patient:innen mit Leberzirrhose entwickeln, werden unter dem Begriff der Zirrhose-assoziierten Immundysfunktion (cirrhosis-associated immune dysfunction, CAID) zusammengefasst (26). Zu Beginn dominiert ein Zustand systemischer Inflammation mit dauerhafter Aktivierung des Immunsystems, welcher zu Störungen der Hämodynamik beiträgt und zu Dekompensationen führen kann. Im Verlauf entwickelt sich eine zunehmende Defizienz der Immunabwehr mit nachfolgend erhöhter Infektanfälligkeit (25, 26).

Die systemische Inflammation zeichnet sich durch eine chronische Stimulation von Immunzellen und erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine aus. Es wird angenommen, dass die gesteigerte bakterielle Translokation, die zu einer systemischen Ausbreitung von Bakterien und bakteriellen Bestandteilen führt, dabei eine wichtige Rolle spielt (6, 26). Bestimmte Erkennungsmuster der Bakterien und Bakterienbestandteile, welche als Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) bezeichnet werden, werden

von Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR) von Zellen des angeborenen Immunsystems erkannt, woraufhin die Zellen eine Immunantwort auslösen. Proinflammatorische Moleküle, reaktive Sauerstoffspezies und Stickstoffspezies werden freigesetzt (6, 29). Neben einer Aktivierung der Immunabwehr wird dadurch auch die systemische Hämodynamik beeinflusst, was die beschriebenen hämodynamischen Störungen bei Leberzirrhose mitverursacht (2, 31, 32). Neben PAMPs gibt es sogenannte Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs), welche ein Signal für Zellschädigung darstellen und bei lokaler Entzündung, Zellapoptose und Nekrose von der Leber freigesetzt werden. Sie binden ebenfalls an Rezeptoren von Immunzellen und tragen zur systemischen Inflammation bei Leberzirrhose bei (6, 29).

Die im Verlauf der Erkrankung entstehende Immundefizienz betrifft das angeborene und das adaptive Immunsystem (25). Es kommt zu einer Dysfunktion des mononukleären-phagozytären Systems (MPS), welches eines der wichtigsten Abwehrsysteme gegen Bakteriämie und andere Infektionen über die Blutbahn darstellt (25, 28). Chronisch aktivierte Monozyten tragen anfänglich zu der systemischen Inflammation bei, indem sie proinflammatorische Zytokine produzieren (25, 26). Bei dekompensierter Zirrhose ist die Monozytenfunktion jedoch zunehmend eingeschränkt (26, 27). Es kommt zu Störungen der Chemotaxis, der Phagozytose und der Produktion von lysosomalen Enzymen durch die Monozyten (29). Auch die Funktion der Kupffer-Zellen in der zirrhotischen Leber ist gestört und ihre Anzahl ist reduziert (2, 25). Insgesamt ist die Clearance-Kapazität des MPS vermindert, wodurch die Beseitigung von lebensfähigen Bakterien und bakteriellen Bestandteilen eingeschränkt ist (28). Neutrophile Granulozyten sind bei Leberzirrhose permanent aktiviert, was ihre Fähigkeiten reduziert, effektive Abwehrreaktionen auszulösen (26, 29). Sie sind in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, an Orte der Infektion zu gelangen (Chemotaxis), zeigen eine reduzierte Fähigkeit zur Phagozytose, zur Auslösung eines oxidativen Bursts und damit zur Abtötung von Erregern (25, 26, 29). Die Schwere der Neutrophilen-Dysfunktion nimmt mit dem Schweregrad der Leberzirrhose zu und die Anzahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten wird geringer (25, 26). Die Synthese von Molekülen der angeborenen Immunabwehr, z.B. Komplementfaktoren und Pattern-Recognition-Rezeptoren, ist durch den fortschreitenden Verlust der Synthesefunktion der Leber reduziert (25). Infolgedessen ist die Erkennung und Abtötung von Bakterien eingeschränkt (26). Die Störung der adaptiven Immunabwehr äußert sich unter anderem in Defekten der T-Zellfunktion, in einer reduzierten Proliferation von T- und B-Zellen als

Antwort auf ihre Stimulation und in einer reduzierten zytotoxischen Aktivität der natürlichen Killerzellen (25, 27).

1.1.5.4 Hepatorenales Syndrom und akute Nierenschädigung

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine potentiell reversible Form der akuten Nierenschädigung, die bei Patient:innen mit Leberzirrhose und Aszites auftritt und eine schwere Komplikation darstellt (33, 34). Diagnostische Kriterien des HRS sind das Vorliegen einer Leberzirrhose mit Aszites oder einer alkoholischen Steatohepatitis und ein Serumkreatinin über 1,5 mg/dl, mit ausbleibender Besserung auf Werte unter 1,5 mg/dl nach zweitägigem Absetzen der Diuretika und nach Volumenexpansion mit Albumin (1g/kg Körpergewicht pro Tag). Weitere Kriterien sind der Ausschluss eines Schocks, der Ausschluss einer kürzlich erfolgten Einnahme nephrotoxischer Substanzen und die Abwesenheit von Anzeichen einer strukturellen Nierenschädigung (keine Proteinurie >500mg/Tag, keine Mikrohämaturie > 50 Erythrozyten/HPF, unauffällige Nierenultraschalluntersuchung) (33, 35). Die Pathophysiologie des HRS ist komplex. Eine Theorie ist, dass es durch renale Minderperfusion hervorgerufen wird. Die Zirkulationsstörung bei Leberzirrhose mit reduziertem effektiven Blutvolumen und arterieller Hypotension führt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems sowie zur vermehrten ADH-Freisetzung. Es kommt zur Wasser- und Natriumretention und zur Vasokonstriktion der Nierengefäße und infolgedessen zu einer Reduktion der Nierendurchblutung (6, 36). Eine neuere Theorie ist, dass die systemische Inflammation bei fortgeschrittener Leberzirrhose mit erhöhten Spiegeln zirkulierender proinflammatorischer Zytokine und Chemokine eine direkte Rolle bei der Entstehung des HRS spielt (6, 36).

Die akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury) ist ein Überbegriff für alle potentiellen Ursachen der Nierenfunktionsverschlechterung bei Leberzirrhose (33). Sie beinhaltet prärenale, intrarenale und postrenale Ursachen, sowie das hepatorenale Syndrom. Die häufigste Ursache der akuten Nierenschädigung bei hospitalisierten Patient:innen mit dekompensierter Zirrhose ist prärenal (6). Die Diagnose der akuten Nierenschädigung basiert auf einem Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder einem Anstieg um mindestens 50% innerhalb einer Woche, ausgehend von einem Ausgangswert (33, 35). Neben den diagnostischen Kriterien sollte beachtet werden, dass ein Nierenversagen bei Patient:innen mit Leberzirrhose auch bei einem niedrigeren

Serumkreatinin vorliegen kann, weshalb ein rascher Anstieg des Serumkreatinin oder ein rascher Abfall der Diurese auch vor Erreichen der Grenzwerte abgeklärt werden sollte (33).

Mögliche auslösende Faktoren akuter Nierenschädigung bei Patient:innen mit Leberzirrhose sind Infektionen, durch Diuretika hervorgerufene exzessive Diurese, gastrointestinale Blutungen, therapeutische Parazentesen ohne Volumenexpansion und die Einnahme nephrotoxischer Medikamente und NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug). Auch die Erhöhung des intraabdominellen Drucks durch Aszites kann, durch eine Erhöhung des Drucks auf die Nierenvene, zu akuter Nierenschädigung führen. Entwickelt sich eine schwere Cholestase, kann die Nierenfunktion hierdurch beeinträchtigt werden, indem es zu einer intratubulären Bildung blockierender Gallensäurezylinder oder zu direkter Toxizität der Gallensäure gegenüber Tubuluszellen kommt (6, 36). Das Auftreten eines Nierenversagens erhöht die Mortalität der Betroffenen deutlich und deutet darauf hin, dass sich die Patient:innen im Endstadium ihrer Lebererkrankung befinden (2).

Im Anschluss an die Diagnose einer akuten Nierenschädigung sollte das Vorliegen einer Infektion schnellstmöglich ausgeschlossen oder bei Nachweis behandelt werden. Als therapeutische Maßnahme der akuten Nierenschädigung werden Diuretika, Betablocker, Vasodilatoren und nephrotoxische Medikamente abgesetzt, es wird eine Volumensubstitution mit 20%iger Humanalbuminlösung eingeleitet und bei ausgeprägtem Aszites wird eine therapeutische Parazentese durchgeführt (6, 35). Alle Patient:innen, die die Kriterien eines HRS erfüllen, sollten eine Kombinationstherapie aus Albumininfusion und einem Vasokonstriktor, z.B. Terlipressin, erhalten. Vasokonstriktoren wirken der splanchnischen arteriellen Vasodilatation entgegen und verbessern dadurch die Nierendurchblutung. Bei Patient:innen, die nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen, kann eine TIPS-Anlage erwogen werden. Die einzige potentiell kurative Therapieoption des HRS ist die Lebertransplantation. Eine Evaluation zur Leistung zur Transplantation sollte bei geeigneten Patient:innen erwogen werden (6, 33).

1.1.5.5 Hepatische Enzephalopathie

Bei der hepatischen Enzephalopathie (HE) handelt es sich um eine Störung der Gehirnfunktion, welche durch fortgeschrittene Lebererkrankungen oder große portosystemische Shunts ausgelöst wird (37, 38). Ursächlich ist zum einen eine reduzierte Kapazität der zirrhotischen Leber zur Entgiftung von Ammoniak. Zum anderen gelangt

Ammoniak durch den portosystemischen Shuntfluss von den Portalgefäßen direkt in die systemische Zirkulation. Anschließend kann Ammoniak ins Gehirn gelangen, wo es ein chronisches Ödem der Astrogliazellen auslöst, was als Ursache der Störungen bei HE angenommen wird (15, 33). Das Auftreten einer HE wird bei Leberzirrhose häufig durch Ereignisse wie beispielsweise Infektionen, gastrointestinale Blutungen, Elektrolytentgleisungen, Obstipation oder die Einnahme von Sedativa ausgelöst (2, 33). Die Ausprägungen der neurologischen oder psychiatrischen Störungen, die bei einer HE auftreten, sind sehr variabel und reichen in ihrer Intensität von subklinischen Auffälligkeiten bis zum Koma (37). Das Auftreten einer vollausgeprägten, symptomatischen HE ist eines der Ereignisse, die die Dekompensation einer Leberzirrhose definieren (37). Die Einjahresmortalität der HE liegt bei 54 - 85 % (38).

Gemäß den Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases und der European Association for the Study of the Liver soll die HE nach ursächlicher Erkrankung, nach Schwere der Symptomatik, nach zeitlichem Verlauf und nach auslösenden Faktoren eingeteilt werden (37). Nach zugrundeliegender Erkrankung unterscheidet man Typ A mit akutem Leberversagen, Typ B mit portosystemischem Shunt und Typ C mit Leberzirrhose. Nach zeitlichem Verlauf wird in episodische HE, wiederkehrende HE und persistierende HE unterteilt. Die Stadieneinteilung der HE nach Symptomatik soll anhand der West-Haven-Klassifikation erfolgen (siehe Tabelle 2). Bei Patient:innen mit Bewusstseins Einschränkungen kann die Glasgow Coma Scale (GCS) zur Schweregradeinteilung angewendet werden (37).

Tabelle 2: West-Haven-Klassifikation (33, 37)

West-Haven-Klassifikation – Gradeinteilung	
Minimale HE	Pathologische Ergebnisse psychometrischer oder neurophysiologischer Tests
Grad 1	Mentale Verlangsamung, Antriebsstörung, Konzentrationsschwäche, gestörter Schlafrhythmus, Störung der Feinmotorik
Grad 2	Leichte Somnolenz, Lethargie, zeitliche Desorientiertheit, unangemessenes Verhalten, verwaschene Sprache, flapping Tremor

Grad 3	Starke Somnolenz oder Sopor, zeitliche und örtliche Desorientiertheit, bizarres Verhalten, unzusammenhängende Sprache, Krämpfe, Rigor
---------------	---

Grad 4	Koma
---------------	------

Die minimale HE ist klinisch unauffällig, lässt sich jedoch anhand psychometrischer Tests und neurophysiologischer Messungen nachweisen. Ist ein solches Testergebnis pathologisch, liegt per Definition eine minimale HE vor. Minimale HE und HE Grad 1 werden zusammen als verdeckte HE (engl. covert HE) bezeichnet. Der Nachweis verdeckter HE ist wichtig, da sie die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit der Patient:innen einschränkt und Vorbote einer höhergradigen HE sein kann. 20 - 85 % der Patient:innen mit Leberzirrhose weisen eine verdeckte HE auf. Die HE-Grade 2 bis 4 der West-Haven-Klassifikation werden als offensichtliche HE (engl. overt HE) zusammengefasst. Wird eine HE symptomatisch können Persönlichkeitsveränderungen, wie Apathie, Reizbarkeit und Enthemmung auftreten. Häufig macht sie sich auch durch Störungen des Bewusstseins und der Motorik bemerkbar. Im Verlauf kann es zu zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit, zu unangemessenem Verhalten, zu Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, zu Verwirrtheitszuständen und Agitation, zu Somnolenz und schließlich zum Koma kommen (33, 37).

Da die HE unspezifische Symptome aufweist, müssen vor Diagnosestellung zunächst Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden. Wichtige Differenzialdiagnosen sind unter anderem die Entgleisung eines Diabetes mellitus, Elektrolytstörungen, Infektionen, Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenintoxikationen, strukturelle zerebrale Ursachen wie Blutung oder Raumforderung und psychiatrische Erkrankungen wie Demenz oder Psychose. Eine Untersuchung auf HE sollte bei Erstdiagnose der Leberzirrhose und im Verlauf bei jeder Krankenhausaufnahme und bei entsprechender Symptomatik durchgeführt werden (33).

An erster Stelle der Behandlung einer HE steht die Identifikation und Therapie der auslösenden Ursachen (33, 37, 38). Die medikamentöse Behandlung der HE zielt darauf ab, die Ammoniak-Spiegel im Blut zu senken. Lactulose, ein nicht-absorbierbares Disaccharid, ist dabei das Medikament der ersten Wahl. Es bewirkt als osmotisches Laxativ,

als Probiotikum und als Darm-ansäuerndes Mittel eine Reduktion der Produktion und der Absorption von Ammoniak aus dem Darm (6, 33, 37, 38). Ist unter der Prophylaxe mit Lactulose ein Rezidiv aufgetreten, wird eine zusätzliche Einnahme des im Darm wirkenden Antibiotikums Rifaximin empfohlen (33, 37, 38). Orale verzweigt-kettige Aminosäuren, intravenöses L-Ornithin-L-Aspartat, Neomycin und Metronidazol können alternativ oder zusätzlich bei Patient:innen eingesetzt werden, die auf die Standardtherapie mit Lactulose nicht ausreichend ansprechen (33, 37). Tritt eine HE Grad 3 nach West-Haven auf, ist eine intensivmedizinische Überwachung indiziert. Gegebenenfalls muss eine Intubation und Beatmung eingeleitet werden (33).

1.1.5.6 Hepatische Koagulopathie

Bei Patient:innen mit Leberzirrhose kommt es zu komplexen Störungen der Endothelfunktion, der Hämostase und der Fibrinolyse, welche sowohl zu Blutungen als auch zu thrombotischen Komplikationen führen können (39–42). Eine typische Veränderung bei Leberzirrhose ist die Thrombozytopenie. Sie resultiert hauptsächlich aus einer Thrombozytensequestrierung in der durch portale Hypertension vergrößerten Milz (43). Durch die verminderte hepatische Synthese erniedrigte Thrombopoietinspiegel tragen ebenfalls zur Thrombozytopenie bei (40, 41). Gleichzeitig sind bei Patient:innen mit Leberzirrhose von-Willebrand-Faktor-Werte abhängig vom Schweregrad der Erkrankung erhöht. Der erhöhte von-Willebrand-Faktor (vWF) kompensiert die Thrombozytopenie und erhält die Thrombozytenfunktion und somit die primäre Hämostase (41, 44–47). Auch die Spiegel von ADAMTS13, einer Metalloprotease, die die Wirkung des vWF einschränkt, sind bei Leberzirrhose reduziert, was sich ebenfalls erhaltend auf die Thrombozytenfunktion auswirkt (44, 48, 49).

Aufgrund der gestörten Synthesefunktion der Leber sind die Spiegel anti- und prokoagulatorischer Faktoren bei Leberzirrhose reduziert (39, 50). Die Synthese der prokoagulatorischen Faktoren V, VII und X ist vermindert. Eine ebenfalls verminderte Synthese des antikoagulatorisch wirksamen Protein C gleicht den Mangel funktionell zunächst wieder aus (41, 44). Faktor VIII, ein potenter prokoagulatorischer Faktor, steigt mit dem Schweregrad der Lebererkrankung an, wodurch im Verlauf der Erkrankung das Ungleichgewicht zwischen Faktor VIII und Protein C zu einer relativen Hyperkoagulabilität beiträgt (40, 41, 44, 47, 48, 51). Insgesamt bleibt die Gerinnung bei stabiler Zirrhose erhalten, da sie durch kompensierende Faktoren in ein instabiles Gleichgewicht gebracht

wird. Klinische Verschlechterungen der Patient:innen können jedoch das Gleichgewicht stören und abhängig von den vorherrschenden Risikofaktoren zu Blutungen oder Thrombosen führen (40, 41, 44, 46, 52).

Gründe für Blutungen bei Leberzirrhose sind zum einen der erhöhte Pfortaderdruck, welcher zu Varizenblutungen führen kann. Zum anderen ist das Gleichgewicht der Fibrinolyse gestört und kann in den Zustand der Hyperfibrinolyse kippen, was sich durch Schleimhaut- und Wundblutungen äußert (40, 53). Eine Hyperkoagulabilität, also eine pathologisch erhöhte Gerinnbarkeit, macht sich bei Leberzirrhose insbesondere durch Pfortaderthrombosen und Mesenterialvenenthrombosen, aber auch durch tiefe Beinvenenthrombosen bemerkbar (41). Studien zeigen, dass das Risiko für venöse Thrombembolien bei Leberzirrhose erhöht ist (41, 54, 55).

Infolge der Hyperkoagulabilität kann eine Aktivierung der Gerinnung in der Leber außerdem zu Mikrothromben kleiner Lebersinusoide und ischämiebedingten Läsionen des Parenchyms führen (40). Dieser Vorgang wird als parenchymale Extinktion bezeichnet und trägt zur Erhöhung des intrahepatischen Widerstands und zum Fortschreiten der Fibrose und der portalen Hypertension bei (40, 41, 47, 56, 57).

1.1.6 Prognostische Marker

1.1.6.1 Child-Pugh-Score

1964 veröffentlichten Child und Turcotte eine Klassifikation zur Bewertung des Operationsrisikos bei Patient:innen mit Leberzirrhose, die sich einer portosystemischen Shunt-Operation unterzogen (58, 59). Die Klassifikation enthielt ursprünglich fünf Variablen: Aszites, Enzephalopathie, Ernährungszustand und Serumspiegel von Bilirubin und Albumin. Patient:innen wurden in die Klassen A, B und C eingeteilt, wobei A die beste, B eine mäßige und C eine schlechte Prognose bedeutete (59). 1973 wurde die ursprüngliche Child-Turcotte-Klassifikation durch Pugh et al. modifiziert (60). In dem neuen Child-Pugh-Score (CPS) wurde anstatt des Ernährungsstatus die Prothrombinzeit erhoben (59). Mittlerweile ist die Anwendung des CPS als klinisches Instrument zur Prognoseeinschätzung im klinischen Alltag weit verbreitet. Bis 2002 wurde er unter anderem zur Priorisierung von Patient:innen auf der Warteliste zur Lebertransplantation

verwendet, bevor er durch den MELD-Score (model of end-stage liver disease-score) ersetzt wurde (59, 61).

Tabelle 3: Child-Pugh-Score: Child A: 5-6 Punkte, Child B: 7-9 Punkte, Child C: 10-15 Punkte (59)

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin i.S. (mg/dl)	<2	2 - 3	>3
Albumin i.S. (g/dl)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7 - 2,3	>2,3
Aszites	Keiner	Mäßig	Massiv
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Grad 1/2	Grad 3/4

Trotz der weit verbreiteten Anwendung des CPS gibt es schon seit Jahren Kritik an seinen Eigenschaften. Die Einteilung von Aszites und Enzephalopathie in Grade ist zum Teil abhängig von der subjektiven Einschätzung der Behandelnden. Wird die Enzephalopathie mittels psychometrischer Tests evaluiert, ist nicht festgelegt, inwiefern die Ergebnisse in den CPS eingeordnet werden (59). Außerdem können Aszites, Enzephalopathie und Serumalbumin durch Therapien mit beispielsweise Diuretika, Lactulose und Albumin beeinflusst werden (59, 62). Ein weiterer Kritikpunkt ist die grobe Einteilung des CPS in drei Klassen, ohne innerhalb der Klassen weiter zu differenzieren, sowie die willkürliche Festlegung der Grenzwerte zur Einteilung in die Klassen. Demnach erhalten Patient:innen mit Laborwerten oberhalb des oberen bzw. unterhalb des unteren Grenzwertes die gleiche Punktzahl im Score, obwohl sie möglicherweise weit auseinanderliegende Werte und somit unterschiedliche Prognosen haben. Man nennt diese Einschränkung Decken- bzw.

Bodeneffekt (59, 62). Es wird außerdem kritisiert, dass der CPS keine Messung der Nierenfunktion enthält, obwohl eine eingeschränkte Nierenfunktion einen Einfluss auf die Prognose bei Leberzirrhose haben kann (59, 63, 64).

1.1.6.2 Model of End Stage Liver Disease-Score (MELD-Score)

Der MELD-Score ist ein in der Klinik viel verwendeter Score, der das Mortalitätsrisiko von Patient:innen mit chronischer Lebererkrankung einschätzt. Er beinhaltet das Serumbilirubin, das Serumkreatinin und den INR (International Normalized Ratio) und wurde ursprünglich entwickelt, um das Überleben von Patient:innen nach TIPS-Anlage einzuschätzen (62, 65, 66). Später hat der MELD-Score den Child-Pugh-Score bei der Priorisierung von Patient:innen auf der Warteliste zur Lebertransplantation ersetzt, indem er eine standardisierte Einschätzung der Wartelistensterblichkeit ermöglichte (61, 65, 67). Als Vorteile gegenüber dem CPS wurde betrachtet, dass es sich beim MELD-Score um eine kontinuierliche Intervallskala handelt, dass kein Decken- oder Bodeneffekt eintritt, dass er Kreatinin als Maß der Nierenfunktion enthält und dass die beinhalteten Parameter objektive Laborwerte sind, die keiner subjektiven Einschätzung bedürfen (66, 67). Je höher die durch den Score berechnete Punktzahl, desto höher stuft der Score die Wahrscheinlichkeit der Patient:innen ein, innerhalb der folgenden drei Monate an ihrer Lebererkrankung zu sterben, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Geschätzte Mortalität binnen 3 Monaten nach MELD-Score

MELD	3-Monats-Mortalität
<9	1,9 %
10-19	6 %
20-29	19,6%
30-39	52,6%

Im Verlauf wurde eine neue Variante des MELD-Scores entwickelt, die die Serumnatriumkonzentration beinhaltet. Der neue MELD-Na zeigte bessere Ergebnisse bei der Vorhersage der frühen Wartelistensterblichkeit, weswegen seine Anwendung empfohlen wird (6, 65, 68, 69). Trotz der Neuerung wird der MELD(-Na) für gewisse Limitationen kritisiert. Subklinische Infektionen würden unzureichend mitbeurteilt und Komplikationen, die aus portaler Hypertension resultieren, würden in ihrem Einfluss auf die Mortalität bei Anwendung des Scores unterschätzt (65, 67, 70, 71). Außerdem variiere die Fähigkeit des MELD-Scores zur Vorhersage des Überlebens je nach zugrundeliegender Ursache der Zirrhose, was Patient:innen mit Virushepatitis auf der Warteliste benachteilige (65, 72). Auch der Nutzen von Serumkreatinin in dem Score wird angezweifelt. Kreatinin sei bei Patient:innen mit Leberzirrhose aufgrund der geringen Muskelmasse häufig reduziert und spiegele das Ausmaß der Lebererkrankung und die pathophysiologischen Vorgänge nur unzureichend wieder (71).

1.1.6.3 C-reaktives Protein

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Serumprotein, welches häufig als früher Infektionsmarker verwendet wird (25, 73). CRP wird von den Hepatozyten produziert und als Reaktion auf Interleukin-6 (IL-6) und andere Zytokine in der Akute-Phase-Reaktion freigesetzt (73). Verschiedene Studien berichten, dass erhöhtes CRP bei Patient:innen mit Leberzirrhose prädiktives Potenzial bezüglich Mortalität und Dekompensation haben könnte (74–76). Ein Erklärungsansatz dafür ist, dass anhaltend erhöhtes CRP die systemische Inflammation bei fortgeschrittener Leberzirrhose widerspiegelt (76, 77). Da Infektionen bei Leberzirrhose subklinisch verlaufen können, kann es schwierig sein, zu unterscheiden, ob CRP infolge einer Infektion oder wegen systemischer Inflammation, also infolge bakterieller Translokation erhöht ist (78–80). Cervoni et al. haben daher in ihrer Studie anstatt einer nur einmaligen CRP-Messung die anhaltende Erhöhung von CRP als prädiktiven Marker untersucht. Sie untersuchten Patient:innen mit Leberzirrhose ab einem Child-Pugh-Stadium B8 und beobachteten, dass anhaltend erhöhte CRP-Spiegel ≥ 29 mg/l (bei Baseline und an Tag 15) die 6-Monats-Mortalität unabhängig von Alter, MELD-Score

und Komorbiditäten vorhersagten. Die prädiktive Fähigkeit blieb auch dann erhalten, wenn sich die Berechnung auf Patient:innen ohne Infektion und ohne alkoholische Hepatitis beschränkte (74). Di Martino et al. nahmen die CRP-Variation über 15 Tage als zusätzliches Element in den MELD-Score auf und beobachteten, dass dieses neue Prognosemodell die 3-Monats-Mortalität von akut dekompensierten hospitalisierten Patient:innen mit CPS \geq B8 signifikant besser prognostizierte, als der MELD-Score allein. Bei Anwendung des neuen Modells an Patient:innen mit weniger schwerer Zirrhose (niedrigere Child-Pugh-Scores und elektive Krankenhausaufnahme; CRP-Cut-Off-Wert 10 mg/dl) war die Verbesserung der Vorhersage im Vergleich zum MELD-Score allein jedoch nicht signifikant (75). Cervoni et al. identifizierten in einer erneuten Studie durch multivariate Analyse hohen MELD-Score, Alter und anhaltend erhöhtes CRP (\geq 29 mg/l bei Studienbeginn und an Tag 15 \pm 6) als Prädiktoren der 3-Monats-Mortalität von Patient:innen mit CPS \geq B8. Ein Prognosemodell mit ebendiesen Faktoren sagte die 3-Monats-Mortalität der Patient:innen besser voraus als der MELD-Score allein (76). In einer aktuellen Studie von Costa et al. war CRP ein unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität bei Patient:innen mit dekompensierter Leberzirrhose (81). In einer Studie von State et al. war CRP dagegen nicht signifikant mit einem Anstieg der Sterblichkeit assoziiert (82).

State et al. untersuchten in ihrer Studie auch den Zusammenhang zwischen CRP-Werten und Dekompensation. Patient:innen, die während des Beobachtungszeitraumes nicht dekompensierten hatten signifikant niedrigere CRP-Werte, als solche, die eine Dekompensation erlitten. Außerdem waren höhere CRP-Spiegel mit einer höheren Anzahl an Dekompensationen assoziiert. Beide Zusammenhänge erreichten jedoch nur knapp statistische Signifikanz (82). Bei Costa et al. zeigte CRP eine starke aber nicht signifikante unabhängige Assoziation mit dem Auftreten einer ersten Dekompensation bei Patient:innen mit kompensierter Leberzirrhose (81). In einer Studie von Turco et al. war CRP ein unabhängiger Prädiktor für Dekompensation und für Aszites-Entstehung innerhalb von 560 Tagen (77).

1.1.6.4 Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das von Fibroblasten, Monozyten, Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen synthetisiert wird. Seine Synthese und Sekretion wird während einer Entzündungsreaktion, beispielsweise infolge einer Stimulation des Toll-like-Rezeptor-4, einem Pattern-Recognition-Rezeptor, induziert (83,

84). IL-6 übt im Körper mehrere Funktionen aus. Es ist ein wichtiger Induktor der Akute-Phase-Reaktion in der Leber und ein Induktor der Infektionsabwehr. Außerdem ist IL-6 an Stoffwechselfunktionen der Leber beteiligt, wirkt fördernd auf die Leberregeneration und ist ein potentes Hepatozytenmitogen. Eine kurzzeitige Erhöhung der IL-6-Spiegel kann somit vorteilhaft für die Leber sein. Eine chronische IL-6-Erhöhung ist jedoch schädlich für die Leber und kann die Entwicklung von Lebertumoren begünstigen (83).

Wie zuvor beschrieben, spielen sich bei Patient:innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose anhaltend systemische Entzündungsreaktionen ab, welche sich durch erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine, wie IL-6, bemerkbar machen (26, 85). Tatsächlich konnten verschiedene Studien zeigen, dass IL-6-Spiegel mit zunehmendem Schweregrad der Leberzirrhose ansteigen. In Studien von Reiberger et al. und Rey et al. korrelierten höhere IL-6-Spiegel signifikant mit höheren Child-Pugh-Stadien bei Patient:innen mit Leberzirrhose (86, 87). Prystupa et al. untersuchten Patient:innen mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und fanden bei Patient:innen im Child-Pugh-Stadium C signifikant höhere IL-6-Konzentrationen als bei Patient:innen im Child-Pugh-Stadium A (88). Salgüero et al. untersuchten Patient:innen mit HCV-assoziiertes Leberzirrhose und fanden bei Patient:innen im CPS B signifikant höhere IL-6-Werte als bei Patient:innen im CPS A (85).

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit untersucht, inwieweit sich IL-6 zur Prognose der Mortalität von Patient:innen mit Leberzirrhose eignet. In einer Studie von Trebicka et al. war IL-6 kein unabhängiger Prädiktor für ein Versterben innerhalb von 28 Tagen bei Patient:innen mit akuter Dekompensation (89). Fischer et al. kamen dagegen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass IL-6-Werte von Patient:innen mit akuter Dekompensation unabhängig mit der 90-Tage-Mortalität korrelierten (90). In einer retrospektiven Analyse von Remmler et al. war der prädiktive Wert der IL6-Spiegel für die 90-Tage-Mortalität höher als der von CRP und Leukozytenzahl und vergleichbar mit dem des MELD- und MELD-Na-Scores. IL-6 war auch nach Adjustierung für MELD-Score, MELD-NA-Score, CRP und Leukozytenzahl ein unabhängiger signifikanter Prädiktor der Mortalität. Zudem wiesen IL-6-Spiegel bei Remmler et al. eine stärkere signifikante Assoziation mit der 1-Jahres-Mortalität auf als INR oder Bilirubin (91). Bezüglich der 1-Jahres-Mortalität beobachteten Costa et al. in ihrer Studie, dass IL-6 bei Patient:innen mit dekompensierter Leberzirrhose ein unabhängiger Prädiktor für leberbedingten Tod oder Lebertransplantation innerhalb eines Jahres war (81).

Neben der Mortalität haben verschiedene Studien den Zusammenhang von IL-6 mit Komplikationen der Leberzirrhose erforscht. In der Studie von Costa et al. war IL-6 bei Patient:innen mit kompensierter Leberzirrhose ein unabhängiger Prädiktor für eine Dekompensation innerhalb eines Jahres (81). Bothou et al. untersuchen ambulante Patient:innen mit fortgeschrittener Leberfibrose und Leberzirrhose und fanden in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation von IL-6 mit hepatischer Dekompensation (92). In einer Studie von Reiberger et al. korrelierten die Spiegel von IL-6 signifikant mit HVPG, als Maß für den portalen Druck. Wie infolgedessen zu erwarten, waren IL-6-Serumspiegel bei Patient:innen mit Aszites signifikant höher als bei Patient:innen ohne Aszites (86). In Studien von Rey et al. und Labenz et al. waren IL-6-Spiegel signifikant mit dem Auftreten hepatischer Enzephalopathie assoziiert (87, 93). Bei Labenz et al. war IL-6 ein signifikanter Prädiktor des Risikos der Entwicklung manifester hepatischer Enzephalopathie, unabhängig vom Status der verdeckten hepatischen Enzephalopathie, der Vorgeschichte einer manifesten hepatischen Enzephalopathie und der Leberfunktion gemessen mittels MELD-Score. IL-6 war etablierten Parametern wie MELD-Score, CRP und Status verdeckter hepatischer Enzephalopathie hinsichtlich der prädiktiven Leistung überlegen (93).

1.1.6.5 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) wird von den C-Zellen der Schilddrüse produziert und ist in geringer Konzentration ($< 0,05$ ng/ml) im Blut gesunder Menschen vorhanden (94). Während einer Entzündungsreaktion, insbesondere bakterieller Ursache, können verschiedene Gewebe infolge einer Stimulation durch Zytokine und Endotoxine PCT produzieren und freisetzen. PCT wird daher zu den Akute-Phase-Proteinen gezählt und als früher Marker bakterieller Infektionen verwendet (73, 95, 96). Da die Synthese von PCT unter anderem in der Leber stattfindet, wäre erwartbar, dass es bei Leberzirrhose zu geringeren Konzentrationen von PCT im Blut kommt (96). In verschiedenen Studien konnten jedoch erhöhte PCT-Spiegel bei Menschen mit fortgeschrittener Leberzirrhose beobachtet werden, selbst wenn keine bakterielle Infektion vorlag (94, 96, 97). In einer Studie von Sato et al. hatten Patient:innen mit einer Leberzirrhose im CPS C signifikant höhere mediane PCT-Serumspiegel als Patient:innen im CPS A oder B (94). Es wird vermutet, dass die systemische Inflammation mit erhöhten Spiegeln proinflammatorischer Zytokine, sowie die bakterielle Translokation mit erhöhten PAMPs im Blut ursächlich für die erhöhten PCT-Spiegel sein könnten (26, 96).

Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Frage, inwieweit PCT als prognostischer Marker für Krankheitskomplikationen und Mortalität bei Leberzirrhose geeignet ist. Sato et al. stellten in ihrer Studie fest, dass die Serum-PCT-Spiegel bei Patient:innen mit Ösophagusvarizen, gastrointestinalen Blutungen, refraktärem Aszites und hepatischer Enzephalopathie erhöht waren und dass sich die Werte nicht signifikant von denen von Patient:innen mit bakterieller Infektion unterschieden (94). Darüber hinaus stellten Sato et al. fest, dass die kumulativen 3- und 5-Jahres-Überlebensraten für Patient:innen mit Leberzirrhose und normalen PCT-Spiegeln ($<0,05$ ng/ml) signifikant höher waren, als für solche mit erhöhten PCT-Spiegeln ($\geq 0,05$ ng/ml) (94). In einer Studie von Khedher et al. war der PCT-Serumspiegel signifikant mit der 3-Monats-Mortalität assoziiert ($p < 0,001$). In einer Studie mit 71 Patient:innen, die wegen Komplikationen der Leberzirrhose stationär aufgenommen wurden, beobachteten Chirapongsathorn et al., dass PCT unabhängig die 90-Tage-Mortalität der Patient:innen vorhersagte (c-Statistik: 0,72). Darüber hinaus untersuchten sie den Nutzen des Hinzufügens von CRP und PCT zum MELD-Score und beobachteten, dass die prognostische Leistung des Scores zur Mortalitätsvorhersage dadurch verbessert wurde (98). Die c-Statistiken zur Vorhersage der 90-Tage-Mortalität für MELD, MELD-CRP, MELD-PCT und MELD-CRP-PCT waren 0,81, 0,83, 0,84 bzw. 0,85 (98).

1.2 Von Willebrand Faktor (vWF) als Marker endothelialer Dysfunktion bei Leberzirrhose

1.2.1 Normale Endothelfunktion und endotheliale Dysfunktion

1.2.1.1 Normale Endothelfunktion

Das Endothel ist eine einlagige Zellschicht, welche die Gefäße von innen auskleidet und zusammen mit dem darunter liegenden Bindegewebe die innerste Schicht der Arterienwand, die Intima, bildet. Die mittlere Schicht der Arterienwand, die Media, besteht aus glatten Gefäßmuskelzellen, welche die Kontraktion und Dilatation der Arterien regulieren. Die Adventitia ist die äußerste Schicht und enthält Nervenendigungen, perivaskuläres Fettgewebe und Bindegewebe (99). Die Scherkräfte des Blutflusses wirken auf die Endothelzellen ein. Das Endothel kann hämodynamische Veränderungen wahrnehmen und als Antwort auf die mechanischen Kräfte (Druck, Dehnung) vasoaktive

Faktoren freisetzen, welche den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur verändern (22, 99). Je nach Stimulus setzt das Endothel Gefäßmuskel-kontrahierende oder -relaxierende Faktoren frei, welche zur Kontraktion oder Dilatation des Gefäßes führen (22). Endothelin-1, Angiotensin II und Thromboxan A2 sind Beispiele für endotheliale kontrahierend wirkende Faktoren. Stickstoffmonoxid (NO), Kohlenstoffmonoxid (CO) und Prostaglandin E2 werden als endotheliale hyperpolarisierende Faktoren bezeichnet und wirken am Gefäßmuskel dilatativ (17, 99, 100). NO wird als der stärkste endogene Vasodilatator angesehen. Er hat neben seiner vasodilatatorischen, auch antiinflammatorische und antithrombotische Wirkungen (17, 101). NO wird in den Endothelzellen von der NO-Synthase (NOS) aus der Aminosäure L-Arginin gebildet. Es sind zwei Isoformen der NOS bekannt, die induzierbare NOS (iNOS) und die konstitutive endotheliale NOS (eNOS) (22). eNOS produziert NO unter dem Einfluss chemischer Agonisten oder mechanischer Scherkräfte (100). Die Freisetzung von iNOS ist Calcium-unabhängig und wird durch Zytokine und Endotoxine induziert. NO diffundiert in die glatten Gefäßmuskelzellen und relaxiert diese durch Stimulation der zytosolischen löslichen Guanylatzyklase, was zu einer Zunahme zyklischen GMPs führt. Letzteres führt zu einer Hemmung des Kontraktionsapparats der Gefäßmuskelzelle (22).

1.2.1.2 Endotheliale Dysfunktion

Gesundes Endothel erhält ein Gleichgewicht aus endothelialen relaxierenden und kontrahierenden Faktoren aufrecht. Ist diese Balance gestört, besteht eine endotheliale Dysfunktion (99, 102). Typischerweise liegt bei einer endothelialen Dysfunktion eine veränderte Produktion oder Verfügbarkeit des Vasodilatators NO vor. Veränderungen der Aktivität der eNOS werden hierbei als relevanter Mechanismus vermutet (103, 104).

Wie im Kapitel ‚Pathophysiologie der portalen Hypertension‘ beschrieben, kommt es bei Leberzirrhose zu einer Dysfunktion des Endothels, welche in den intrahepatischen Gefäßen zu einer Verminderung der Produktion und Freisetzung von Vasodilatoren und somit zu einer Vasokonstriktion und in den splanchnischen Gefäßen zu einer Erhöhung von Vasodilatoren und somit zu einer Vasodilatation führt (17, 105). Eine Ursache für diese Dysfunktion sind die erhöhten Spiegel proinflammatorischer Zytokine und PAMPs im Blut der Patient:innen im Rahmen der bakteriellen Translokation und chronischen systemischen Inflammation (6, 32, 106). PAMPs binden an den Toll-like-Rezeptor 4 auf Endothelzellen und führen dadurch zu einer übermäßigen Endothelzellaktivierung bzw. einer

Endothelzell dysfunktion (6, 107, 108). Daneben spielen auch hämodynamische Veränderungen, welche im Rahmen der portalen Hypertension auftreten, eine Rolle bei der Entwicklung der endothelialen Dysfunktion (22). Die hämodynamischen Veränderungen wirken sich mechanisch auf das Gefäßendothel aus und tragen zur endothelialen Dysfunktion bei. Die endotheliale Dysfunktion wiederum verstärkt ihrerseits die portale Hypertension und die hyperdynamische Zirkulationsstörung (47, 105). Die endotheliale Dysfunktion spielt also eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von portaler Hypertension und mit ihr assoziierter Komplikationen (65).

1.2.2 Von-Willebrand-Faktor (vWF)

Der von-Willebrand-Faktor ist ein Glykoprotein, welches in Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert wird. Es wird in Form von hochmolekularen Multimeren in den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen und alpha-Granula der Thrombozyten gespeichert. Aus diesen Sekretgranula können die vWF-Multimere bei Bedarf durch Stimulation ins Blut abgegeben werden (109, 110). Die bedarfsorientierte Freisetzung von vWF-Multimeren aus Weibel-Palade-Körperchen erfolgt über Stimulation durch Agonisten wie beispielsweise Thrombin, Adrenalin, Fibrin, Histamin und Desmopressin. Darüber hinaus wird ein Teil des vWF über nicht-stimulierte, konstitutive Freisetzung ins Plasma abgegeben (110, 111). Durch ADAMTS13, eine Metalloprotease, werden die hochmolekularen vWF-Multimere im Plasma in kleinere Fragmente gespalten, wodurch die vWF-Aktivität reguliert und eine übermäßige Thrombenbildung verhindert wird (110, 112). Die normale Halbwertszeit von vWF im Blut beträgt 8 bis 12 Stunden (110). Die Menge an zirkulierendem vWF wird anhand des vWF-Antigen-Test bestimmt und als vWF-Ag angegeben (109). Da vWF von Endothelzellen freigesetzt wird und deren Aktivierung repräsentiert, wird er als Marker endothelialer Dysfunktion verwendet (13, 45, 113, 114).

vWF hat zwei wichtige Funktionen bei der primären und sekundären Hämostase. Einerseits vermittelt er die Thrombozytenadhäsion an das bei Endothelschädigung freigelegte Subendothel und unterstützt die Zusammenlagerung benachbarter Thrombozyten. Somit ist vWF essentiell für die Bildung des initialen Thrombus bei der primären Blutstillung. Andererseits ist vWF im Plasma an Faktor 8 gebunden und verhindert dadurch dessen frühzeitigen Abbau. Ohne Bindung an vWF hat Faktor 8 eine stark verkürzte Halbwertszeit.

Somit ermöglicht vWF den regulären Ablauf der sekundären Blutstillung und die Bildung des Fibrinthrombus (110).

1.2.3 Von-Willebrand-Faktor als prognostischer Marker der Leberzirrhose

Viele Studien haben gezeigt, dass vWF-Ag-Spiegel bei Patient:innen mit Leberzirrhose signifikant erhöht sind (9, 13, 45, 47, 115) und mit dem Schweregrad der Leberzirrhose gemäß Child-Pugh-Score korrelieren (9, 13, 45, 47). Eine wahrscheinliche Ursache hierfür ist die zuvor beschriebene endotheliale Dysfunktion, die mit einer erhöhten Freisetzung des vWF einhergeht (47, 108, 114), sowie ein verminderter Abbau von vWF aufgrund einer reduzierten Expression oder Aktivität von ADAMTS13 (45).

Wie zuvor beschrieben, hängen die endotheliale Dysfunktion und die hämodynamischen Störungen bei Leberzirrhose miteinander zusammen und verstärken sich gegenseitig. Passend dazu fanden einige Studien einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen vWF als Marker endothelialer Dysfunktion und HVPG als Marker portaler Hypertension (13, 51, 71, 114, 116). Studien konnten außerdem eine signifikante positive Korrelation von vWF-Ag-Spiegeln mit Inflammationsmarkern wie IL-6 und CRP (47, 71) und Markern bakterieller Translokation wie LBP nachweisen (47, 117). In einer Studie von Mandorfer et al. zeigte sich eine Korrelation von vWF-Ag mit IL-6, CRP, sowie LPB, die unabhängig von der Schwere portaler Hypertension war. Mandorfer et al. schlussfolgerten, dass vWF einen von portaler Hypertension unabhängigen Zusammenhang mit bakterieller Translokation und systemischer Inflammation aufweise (47).

In einer Studie von Ferlitsch et al. war die Fähigkeit des vWF zur Vorhersage der Mortalität ähnlich der des MELD-Score. Bei einem vWF-Ag-Grenzwert von 315% lag die AUROC zur Vorhersage der Mortalität bei 0,71. Mediane vWF-Ag-Werte waren bei Patient:innen, die während des Beobachtungszeitraums verstarben, signifikant höher, als bei Überlebenden (114). La Mura et al. beobachteten in ihrer Studie, dass vWF unabhängig mit dem Überleben ohne portale Hypertension-assoziierte Komplikation assoziiert war. Die AUROC-Werte von vWF und MELD zur Prognose des komplikationsfreien Überlebens zeigten keine signifikanten Unterschiede (0,74 vs. 0,739). Ein vWF-Grenzwert von 216 U/dl ergab eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 61% zur Vorhersage des komplikationsfreien Überlebens (13).

Auch in einer Studie von Mandorfer et al. waren vWF-Werte bei Baseline unabhängige Prädiktoren der Mortalität (47). Daraufhin integrierten Györi et al. vWF in den MELD-Na-Score und stellten fest, dass sich die prädiktive Leistung des Score zur Vorhersage der 3-Monats-Sterblichkeit von Patient:innen auf der Warteliste zur Lebertransplantation dadurch signifikant verbesserte (65). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Mandorfer et al. und Györi et al. beobachteten Starlinger et al., dass die Integration von entweder CRP oder vWF-Ag in den MELD-Na-Score die Vorhersage der 3-Monats-Mortalität auf der Warteliste verbesserte. Die Integration von beiden Markern gleichzeitig erzielte jedoch das beste prädiktive Potenzial (71). Sie erklärten die synergistische Verbesserung der Prädiktion damit, dass durch die Integration von vWF-Ag und CRP die portale Hypertension, bakterielle Translokation und systemische Inflammation und die daraus resultierenden hämodynamischen Störungen besser quantifiziert und in den Score miteinbezogen würden (71).

Neben der Mortalität wurde auch der Zusammenhang des vWF mit Komplikationen der Leberzirrhose untersucht. Ferlitsch et al. beobachteten, dass höhere vWF-Ag-Werte signifikant mit dem Vorliegen von Varizen und Aszites assoziiert waren (114). In der Studie von Mandorfer et al. sagten vWF-Werte unabhängig Varizenblutungen, die Notwendigkeit einer Parazentese und bakterielle Infektionen voraus (47).

1.3 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es, IL-6, PCT, CRP und vWF-Ag, als mögliche Prädiktoren für das Auftreten von klinischen Komplikationen, Hospitalisierungen und Mortalität bei nicht-hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose zu untersuchen. Pro Jahr gehen etwa 5 – 7 % der Patient:innen mit kompensierter Leberzirrhose in ein dekompenziertes Stadium über, wodurch ihre mittlere Überlebenszeit auf etwa zwei Jahre sinkt (6, 118). Ein frühes Erkennen von gefährdeten Kollektiven könnte es ermöglichen, die Betroffenen frühzeitig einer intensivierten Therapie, häufigeren klinischen und laborchemischen Kontrollen oder einer priorisierten Organallokation zuzuführen. Sollten sich die untersuchten Marker als geeignet erweisen, wäre es denkbar, diese in die etablierten prognostischen Scores aufzunehmen und somit gegebenenfalls Prognoseeinschätzungen zu optimieren. In unserer Studie werden IL-6, PCT, CRP und vWF-Ag mit den etablierten Scores, MELD-Score und Child-Pugh-Score, verglichen und mit dem klinischen Verlauf assoziiert.

2. Material und Methoden

2.1 Patientinnen und Patienten

In diese prospektive Beobachtungsstudie wurden Patient:innen mit Leberzirrhose eingeschlossen, welche sich in ambulanter Behandlung durch die 1. Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf befanden. Die Rekrutierung erfolgte von Januar 2019 bis Januar 2020. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate und endete somit im Januar 2021. Die Studie wurde vor der Durchführung von der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer genehmigt (EK PV 5643). Vor Einschluss in die Studie wurden alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Von allen Teilnehmenden wurde eine Einverständniserklärung unterzeichnet. Die Durchführung der Studie erfolgte unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki sowie der Good-Clinical-Practice-Regeln der Europäischen Kommission.

Einschlusskriterien:

- Leberzirrhose
- Alter > 18
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Keine Leberzirrhose
- Alter < 18 Jahre
- Aktive, klinisch apparente Infektion zum Zeitpunkt des Einschlusses
- Hospitalisierung zum Zeitpunkt des Einschlusses

Die Diagnose der Leberzirrhose wurde anhand der Leberhistologie oder anhand von klinischen Zeichen (Aszites, Caput medusae, spider naevi und andere) und Laborparametern oder typischen radiologischen Zeichen (typische morphologische Veränderungen der Leber oder Zeichen portaler Hypertension im abdominellen Ultraschall oder CT-Scan) gestellt.

Folgende klinische Parameter der Patient:innen wurden bei Einschluss in die Studie erhoben:

- Datum der Aufnahme in die Studie
- Alter und Geschlecht
- Ätiologie der Leberzirrhose
- Ausprägungsgrad des Aszites (Aktuelle Sonographie)
- Grad der hepatischen Enzephalopathie (Klinische Einschätzung behandelnder Ärzt:innen)
- Ösophagus- und Fundusvarizenstatus (ÖGD der letzten 6 Monate)
- Medikation

2.2 Laborchemische Parameter

Mit Einverständnis der Teilnehmenden wurde eine Routineblutentnahme am Tag des Studieneinschlusses um relevante Laborparameter ergänzt (CRP, IL-6, PCT, vWF-Ag). Die Blutprobe wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums laborchemisch untersucht. Die Blutentnahme erfolgte per Punktion einer peripheren Vene unter Verwendung von EDTA-, Serum- und Citrat-Monovetten.

Folgende Laborparameter wurden bei Einschluss in die Studie untersucht:

- Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit
- Thrombozytenzahl
- Leukozytenzahl, C-reaktives Protein, Procalcitonin, Interleukin-6
- Kreatinin, Harnstoff, Albumin
- ALAT(GPT), ASAT(GOT), gamma-GT, GLDH, alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt, Laktat-Dehydrogenase
- Quick, INR, PTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, vWF-Ag, vWF-RistoCo (Aktivität)

MELD-Score und Child-Pugh-Score wurden berechnet.

2.3 Follow-Up

Nach 90 Tagen und nach 12 Monaten wurden klinische Ereignisse erfasst und dokumentiert. Erhoben wurden Krankenhausaufenthalte und deren Gründe, Infektionsereignisse, das Auftreten hydropischer Dekompensationen, das Auftreten klinisch apparenter, hepatischer Enzephalopathie, das Auftreten eines akuten Nierenversagens oder eines hepatorenen Syndroms, Lebertransplantationen und das Versterben innerhalb des Beobachtungszeitraums.

2.4 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit Excel® erfasst. Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS® Statistics Version 26 für Windows® von IBM® durchgeführt. Für metrische Variablen wurden der Median und der 25 – 75% Interquartilsrange (IQR) berechnet. Für nominale Variablen wurden absolute und prozentuale Werte dargestellt.

Die statistische Analyse metrischer Daten wurde mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Werte und die Analyse nominaler Daten mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Um den Zusammenhang zweier metrischer Variablen zu ermitteln, wurde die Korrelation nach Spearman berechnet. Es wurden univariate und multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um die Korrelation der erhobenen Parameter mit dem Auftreten von Krankheitskomplikationen, Hospitalisierung und Mortalität zu untersuchen. Die Sensitivität und Spezifität erhobener Parameter bei der Vorhersage des Auftretens von Komplikationen und Hospitalisierungen wurden mit Hilfe von ROC-Kurven ermittelt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Baselinecharakteristika

3.1.1 Klinische Charakteristika

141 Patient:innen mit Leberzirrhose wurden in die Studie eingeschlossen. 40% davon waren weiblich und 60% männlich. Das mediane Alter lag bei 61 Jahren. 40% der Gesamtkohorte befanden sich bei Studieneinschluss in einem Child-Pugh-Stadium A, 45,3% im Stadium B und 14,8% im Stadium C. Der mediane MELD-Wert der Kohorte lag bei 10 [IQR 8 – 13]. Bei Studieneinschluss wiesen 95,7% der Patient:innen keinen Aszites oder unter Diuretika kompensierten Aszites auf. 4,3% litten unter refraktärem Aszites bzw. mussten rezidivierend mittels Parazentese behandelt werden. Klinische Charakteristika bei Einschluss sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika

Patient:innen gesamt, n (%)	141 (100)
Alter (Jahre)	61 (53,5 – 70,5)
Weiblich, n (%)	56 (39,7)
Child-Pugh-Stadium A, n (%)	51 (39,8)
Child-Pugh-Stadium B, n (%)	58 (45,3)
Child-Pugh-Stadium C, n (%)	19 (14,8)
MELD**	10 (8 – 13)
Kein Aszites, n (%)	50 (35,5)
Aszites unter Diuretika stabil, n (%)	85 (60,2)

Aszites refraktär/ Parazentese, n (%)	6 (4,3)
Keine HE, n (%)	93 (66)
HE Grad I – II, n (%)	48 (34)

Die Daten sind für nominale Variablen in Anzahl n (%) und für metrische Variablen in Median (IQR) dargestellt.

* 13 fehlende Werte

** 7 fehlende Werte

3.1.2 Ätiologie der Leberzirrhose

Mit 58% hatten die meisten eingeschlossenen Patient:innen eine Leberzirrhose alkoholtoxischen Ursprungs. Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) war für 22% der Leberzirrhosen verantwortlich, gefolgt von Leberzirrhose kryptogener Ursache (8%), einer Kombination aus alkoholtoxischer Genese und NAFLD (5%), Hepatitis-C-Virus- (HCV)-Infektion (2%), einer Kombination aus alkoholtoxischer Genese und HCV-Infektion (1%), Hämochromatose (1%) und anderen Ursachen der Leberzirrhose (3%). Die Ätiologien der Leberzirrhose sind in Abbildung 1 dargestellt.

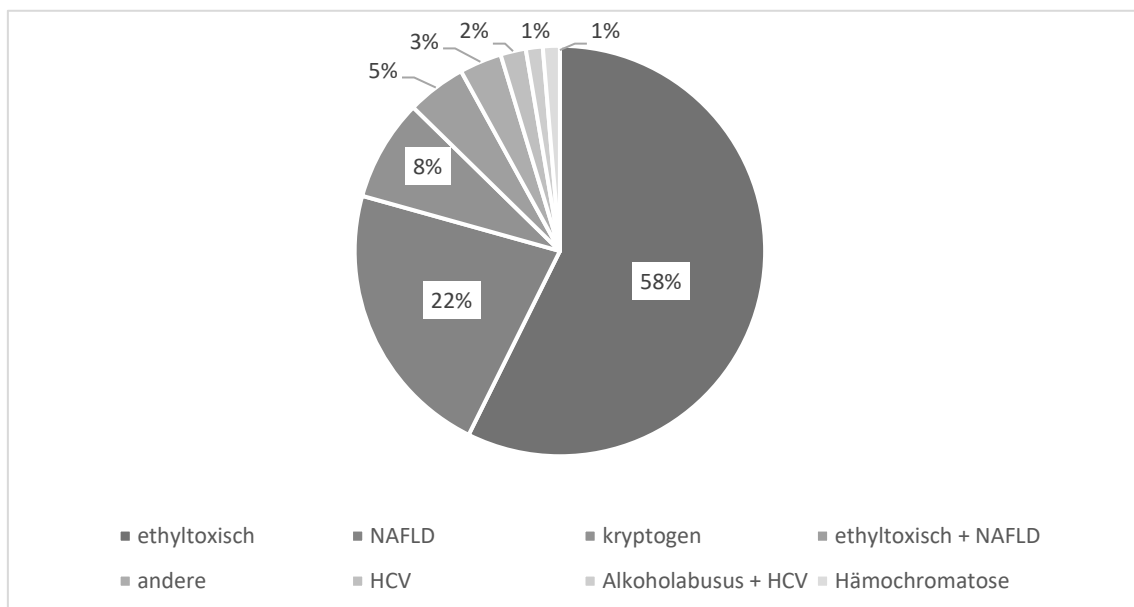


Abbildung 1: Ätiologie der Leberzirrhose

3.1.3 Laborparameter bei Einschluss

Bei allen Patient:innen wurden bei Studieneinschluss Laborparameter erhoben. Der mediane Wert von CRP lag bei 5 mg/l [5 – 6 mg/l] (wobei 5 mg/l der kleinstmögliche vom Labor angegebene Wert war), der von IL-6 lag bei 5,5 pg/ml [2,7 – 10,6 pg/ml], der von PCT lag bei 0,06 ng/ml [0,04 – 0,11 ng/ml] und der mediane vWF-Ag-Wert lag bei 246% [226 – 343%] (Tab. 6).

Tabelle 6: Laborparameter bei Studieneinschluss

Alle Patient:innen	
Hb (g/dl)	13,2 (11,7 – 14,3)
Hkt (%)	39,4 (35,6 – 42,3)
MCV (fl)	92 (88 – 97)
Leukozyten/nl	5,8 (4,6 – 7,3)
Thrombozyten/nl	123 (83 – 181)
INR	1,2 (1,05 – 1,3)
Bilirubin (mg/dl)	1 (0,7 – 1,7)
Albumin (g/l)	35,2 (31,6 – 39,3)
GOT (U/l)	40 (27 – 56,5)
GPT (U/l)	34 (26,5 – 47,5)
GGT (U/l)	115 (57 – 215)
GLDH (U/l)	7 (5 – 14)
AP (U/l)	113 (85,5 – 163)

Kreatinin (mg/dl)	0,92 (0,78 – 1,1)
LDH (U/l)	234 (191 – 262)
CRP (mg/l)**	5 (5 – 6)*
IL-6 (pg/ml)**	5,5 (2,7 – 10,6)
PCT (ng/ml)**	0,06 (0,04 – 0,11)
vWF-Ag (%)**	246 (226 – 343)
Fibrinogen (g/L)	2,8 (2,2 – 3,4)

Es ist der Median (IQR) angegeben.

* 5 mg/l war der kleinstmögliche vom Labor angegebene Wert.

** CRP verfügbar bei 103 Patient:innen; IL-6 verfügbar bei 108 Patient:innen; PCT verfügbar bei 99 Patient:innen; vWF-Ag verfügbar bei 125 Patient:innen.

3.1.4 Korrelation der Marker untereinander

MELD-Score, als Marker des Schweregrads der Erkrankung, zeigte eine signifikant positive Korrelation mit CRP, IL-6, PCT und vWF-Ag. Der Inflammationsmarker IL-6 korrelierte neben dem MELD-Score signifikant positiv mit den anderen Entzündungsmarkern CRP und PCT, sowie mit vWF-Ag. vWF-Ag, der Marker für endotheliale Dysfunktion, korrelierte neben MELD-Score und IL-6 signifikant positiv mit CRP und PCT (Tab. 7).

Tabelle 7: Korrelation nach Spearman-Rho: MELD, CRP, IL-6, PCT und vWF-Ag

	MELD	CRP	IL-6	PCT	vWF-Ag
MELD Spearman-Korrelationskoeffizient	1,000	0,224*	0,355**	0,323**	0,380**
Signifikanz (2-seitig)	-	0,026	<0,001	0,002	<0,001

CRP	Spearman-Korrelationskoeffizient	0,224*	1,000	0,482**	0,353**	0,254*
	Signifikanz (2-seitig)	0,026	-	<0,001	0,003	0,016
IL-6	Spearman-Korrelationskoeffizient	0,355**	0,482**	1,000	0,594**	0,455**
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
PCT	Spearman-Korrelationskoeffizient	0,323**	0,353**	0,594**	1,000	0,465**
	Signifikanz (2-seitig)	0,002	0,003	<0,001	-	<0,001
vWF-Ag	Spearman-Korrelationskoeffizient	0,380**	0,254*	0,455**	0,465**	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	0,016	<0,001	<0,001	-

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

3.1.5 Höhe der Marker über die Child-Pugh-Stadien

Die CRP-Werte bei Einschluss waren zwischen Patient:innen in unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,264$) (Abb. 2). Der mediane CRP-Wert lag in allen drei Stadien bei 5 mg/l [IQR: Stadium A: 5 – 5,25 mg/l, Stadium B: 5 – 7 mg/l, Stadium C: 5 – 12 mg/l]

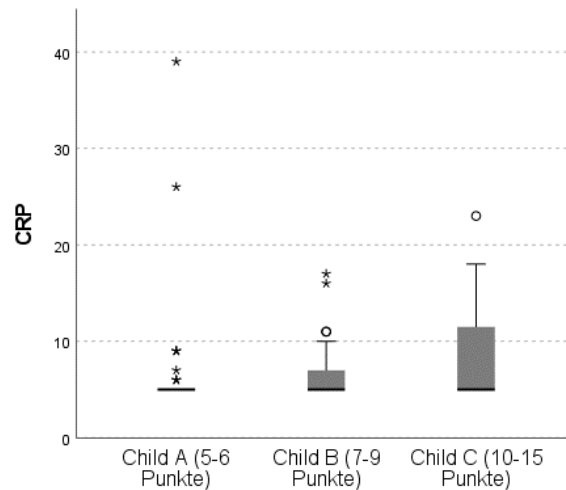


Abbildung 2: Kruskal-Wallis-Test: CRP über die Child-Pugh-Stadien

Die IL-6-Werte bei Einschluss waren bei Patient:innen in unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien signifikant unterschiedlich ($p = <0,001$) (Abb. 3). Es konnten sowohl zwischen Child A und Child B ($p < 0,001$), als auch zwischen Child A und Child C ($p < 0,001$) signifikant unterschiedliche IL-6-Werte festgestellt werden. Zwischen Child B und Child C verpasste der Unterschied der IL-6 Werte knapp statistische Signifikanz ($p = 0,054$). Mediane IL-6 Werte waren 3,2 pg/ml [1,7 – 5,9] für Child A, 6,7 pg/ml [4,4 – 11,9] für Child B und 10,6 pg/ml [7,8 – 27,2] für Child C.

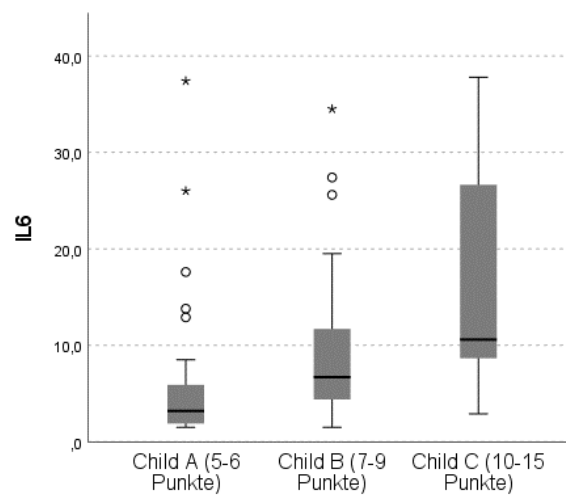


Abbildung 3: Kruskal-Wallis-Test: IL-6 über die Child-Pugh-Stadien

Die PCT-Werte bei Einschluss waren bei Patient:innen in unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien signifikant unterschiedlich ($p = <0,001$) (Abb. 4). Es konnten sowohl zwischen Child A und Child B ($p = 0,026$), als auch zwischen Child A und Child C ($p < 0,001$) signifikant unterschiedliche PCT-Werte festgestellt werden. Zwischen Child B und Child C verpasste der Unterschied der PCT-Werte knapp statistische Signifikanz ($p = 0,055$). Mediane PCT-Werte waren 0,055 ng/ml [0,03 – 0,08] für Child A, 0,07 ng/ml [0,04 – 0,11] für Child B und 0,105 ng/ml [0,065 – 0,165] für Child C.

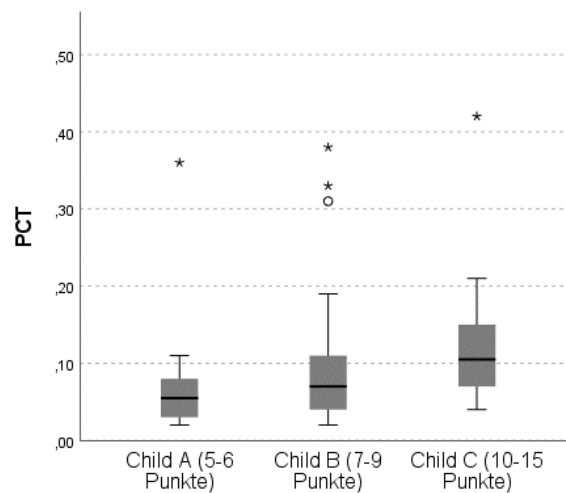


Abbildung 4: Kruskal-Wallis-Test: PCT über die Child-Pugh-Stadien

Die vWF-Ag-Werte bei Einschluss waren bei Patient:innen in unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien signifikant unterschiedlich ($p = <0,001$) (Abb. 5). Es konnten sowohl zwischen Child A und Child C ($p < 0,001$), als auch zwischen Child B und Child C ($p < 0,001$) signifikant unterschiedliche vWF-Ag-Werte festgestellt werden. Zwischen Child A und Child B verpasste der Unterschied der vWF-Ag-Werte knapp statistische Signifikanz ($p = 0,056$). Mediane vWF-Ag-Werte waren 236,6 % [186,4 – 296,1] für Child A, 245,9 % [233,5 – 340,2] für Child B und 422,5 % [317,4 – 551,0] für Child C.

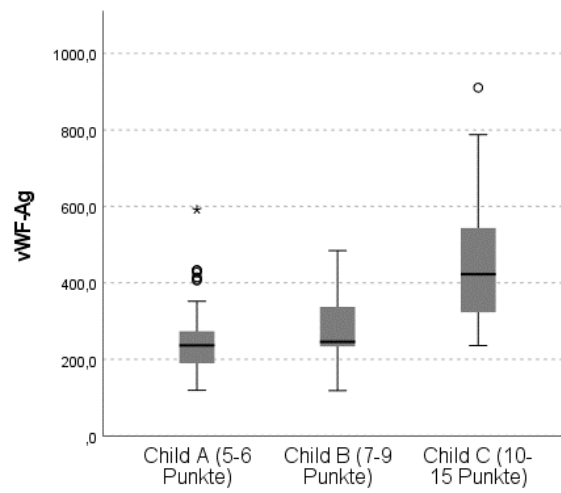


Abbildung 5: Kruskal-Wallis-Test: vWF-Ag über die Child-Pugh-Stadien

3.2 Outcome-Daten

3.2.1 Mortalität, Hospitalisierungsrate und Häufigkeit der Komplikationen

Zwei Patient:innen starben binnen 90 Tagen (Mortalität 1,4%). Nach 12 Monaten waren 11 Patient:innen der Studie verstorben (Mortalität 7,8%), 118 (83,7%) Patient:innen lebten und von 12 (8,5%) gab es keine Follow-up-Daten. Die Hospitalisierungsrate lag nach 90 Tagen bei 13,5% und nach 12 Monaten bei 30,5%. Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen traten innerhalb von 90 Tagen bei 11,3% der Patient:innen auf. Nach 12 Monaten hatten 24,1% der Patient:innen mindestens eine Leberzirrhose-assoziierte Komplikation erlitten (Tab. 8; Todesursachen siehe Tab. 9; Komplikationen siehe Tab. 10). Die im Folgenden berechneten Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl eingeschlossener Patient:innen (n=141). Aufgrund fehlender Follow-Up-Daten wurden möglicherweise zu geringe Häufigkeiten erfasst.

Tabelle 8: Häufigkeiten der Ereignisse

	Ja	Nein	Keine Daten
Mortalität binnen 90 Tagen, n (%)	2 (1,4)	137 (97,2)	2 (1,4)
Mortalität binnen 12 Monaten, n (%) ***	11 (7,8)	118 (83,7)	12 (8,5)
Hospitalisierung* binnen 90 Tagen, n (%)	19 (13,5)	117 (83)	5 (3,6)
Hospitalisierung* binnen 12 Monaten, n (%) ***	43 (30,5)	90 (63,8)	8 (5,7)
Komplikation** binnen 90 Tagen, n (%)	16 (11,3)	120 (85,1)	5 (3,6)

Komplikation** binnen 12 Monaten, n (%) ***	34 (24,1)	98 (69,5)	9 (6,4)
--	-----------	-----------	---------

* Jede Hospitalisierung (auch Leberzirrhose-unabhängig)

** Jede Leberzirrhose-assoziierte Komplikation (exklusive krankheitsunabhängiger Hospitalisierungen; siehe Tab. 10)

*** Mortalität binnen 12 Monaten verfügbar bei 129 Patient:innen; Hospitalisierung binnen 12 Monaten verfügbar bei 133 Patient:innen; Komplikation binnen 12 Monaten verfügbar bei 132 Patient:innen.

In Tabelle 9 sind die Todesursachen der 11 binnen 12 Monaten verstorbenen Studienteilnehmenden dargestellt. Zwei Patient:innen starben an akut-auf-chronischem Leberversagen mit HRS bzw. mit Pfortaderthrombose, Todesursachen, die sich auf die vorhergehende chronische Lebererkrankung zurückführen lassen. Ein Patient starb an einer spontanen cerebralen Massenblutung bei vorliegender Gerinnungsstörung, ein anderer Patient an einem septischen Schock bei vorliegender nosokomialer Pneumonie und ANV. Dabei handelt es sich um mögliche Komplikationen einer chronischen Lebererkrankung, sodass eine Assoziation wahrscheinlich, jedoch mangels zusätzlicher Informationen keine klare Kausalität herstellbar ist. Weitere Todesursachen waren Pankreatitis, Sepsis bei follikulärem Lymphom, septischer Schock bei Duodenalperforation durch Stent und Traumafolge nach Sturz. Es handelte sich somit um keine direkten Komplikationen der Leberzirrhose. In drei weiteren Fällen konnten keine Informationen über die vorliegende Todesursache eingeholt werden. Von den 11 Todesfällen ließen sich somit nur zwei eindeutig und zwei wahrscheinlich auf die zugrundeliegende chronische Lebererkrankung zurückführen (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Mortalität binnen 12 Monaten - Todesursachen

	Anzahl (ges. 11)	LZ als Ursache?
ACLF & HRS	1	Ja
ACLF & Pfortaderthrombose	1	Ja

Cerebrale Massenblutung bei Gerinnungsstörung	1	Wahrscheinlich, aber unklar
Pankreatitis	1	Eher nein
Sepsis bei folliculärem Lymphom	1	Nein
Sept. Schock nach Duodenalperforation durch Stent	1	Nein
Sept. Schock, Nosokomiale Pneumonie, ANV	1	Wahrscheinlich, aber unklar
Traumafolge nach Sturz	1	Nein
Unklar	3	Unklar

Nach 12 Monaten waren 19,9% aller Patient:innen aufgrund einer Komplikation der Leberzirrhose mindestens einmal hospitalisiert worden. 12,1% aller Patient:innen erlitten mindestens eine Infektion, 10,6% waren innerhalb von 12 Monaten hydropisch dekompensiert, 6,4% erlitten ein akutes Nierenversagen und/oder ein hepatorenales Syndrom, 3,6% aller Patient:innen entwickelten eine klinisch apparente hepatische Enzephalopathie, ebenfalls 3,6% entwickelten eine alkoholische Steatohepatitis (ASH) und 2,8% bedurften einer endoskopischen Versorgung von Ösophagus-/Fundusvarizen. Keine Patient:innen der Studienkohorte erhielten innerhalb von 12 Monaten eine Lebertransplantation (Tab. 10).

Tabelle 10: Häufigkeiten Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen binnen 12 Monaten*

Komplikationen binnen 12 Monaten	Alle Patient:innen
Hospitalisierung aufgrund Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen ^{**} , ^{***} (%)	28 (19,9)
Infektion (%)	17 (12,1)
Hydrope Dekompensation (%)	15 (10,6)
HRS/ANV (%)	9 (6,4)
Hepatische Enzephalopathie (overt) (%)	5 (3,6)
Akute Alkoholische Steatohepatitis (%)	5 (3,6)
Elektive endoskopische Ösophagus-/Fundusvarizenversorgung (%)	4 (2,8)
Gastrointestinale Blutung (%)	1 (0,7)
Lebertransplantation (%)	0

* Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl (n=141). Aufgrund fehlender Follow-Up-Daten wurden möglicherweise zu geringe Häufigkeiten erfasst.

** Exkludierte Hospitalisierungsgründe waren: akute komplikationslose Übelkeit/Erbrechen, elektive Koloskopie, elektive Zahnsanierung, Fraktur, Myokardinfarkt, Nabelhernienrepair, Nephrolithiasis, Punktion retroperitonealer Raumforderung, TACE bei HCC, Zervix-CA.

*** Die Gesamtzahl an Patient:innen, die mind. eine Komplikation erlitten (n = 28), ist hier geringer,

als die Gesamtzahl an erlittenen Komplikationen (n = 56), da Patient:innen teilweise mehrmals aufgrund unterschiedlicher Komplikationen hospitalisiert waren.

3.2.2 Vergleich verschiedener Outcome-Gruppen

3.2.2.1 Leberzirrhose-assoziierte Komplikation binnen 90 Tagen

Das Alter unterschied sich nicht signifikant zwischen Patient:innen mit und ohne Komplikation der Leberzirrhose binnen 90 Tagen (p=n.s.). Unter Patient:innen mit Komplikation war der Anteil an Frauen geringer, als unter Patient:innen ohne Komplikation. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,06). Child-Pugh-Stadium (p=0,001), MELD-Score (p=0,001), IL6 (p=0,002), Kreatinin (p=0,003) und PCT (p=0,002) waren bei Patient:innen, welche binnen 90 Tagen eine Komplikation erlitten, signifikant höher, als bei Patient:innen ohne Komplikation. CRP, vWF-Ag und Fibrinogen unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (p=n.s.) (Tab. 11; Komplikationen siehe Tab. 10).

Tabelle 11: Gruppenvergleich – Komplikation / keine Komplikation binnen 90 Tagen

	Komplikation 90d (n= 16)	∅ Komplikation 90d (n= 120)	p-Wert
Weiblich, n (%)	3 (18,8)	52 (43,3)	0,060
Alter	63 (48 – 67,5)	61 (54 – 71)	0,610
Child-Pugh-Stadium			0,001
Stadium A, n (%)	2 (14,3)	46 (42,2)	
Stadium B, n (%)	4 (28,6)	52 (47,7)	
Stadium C, n (%)	8 (57,1)	11 (10,1)	

MELD	13,5 (12,25 – 19)	9 (7 – 12)	0,001
Kreatinin	1,1 (0,94 – 1,68)	0,89 (0,76 – 1,1)	0,003
CRP	5 (5 – 17)	5 (5 – 6)	0,326
IL-6	13,9 (6,3 – 27,2)	4,7 (2,4 – 10,2)	0,002
PCT	0,1 (0,07 – 0,26)	0,06 (0,04 – 0,09)	0,002
vWF-Ag	271 (227 – 478)	245 (226 – 339)	0,386
Fibrinogen	2,31 (1,34 – 3,41)	2,81 (2,26 – 3,47)	0,159

Alle Laborwerte und Scores wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie erhoben. Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; Bei nominalen Variablen wurde der Chi²-Test durchgeführt.

3.2.2.2 Leberzirrhose-assoziierte Komplikation binnen 12 Monaten

Zwischen Patient:innen mit und ohne Leberzirrhose-assoziierte Komplikation binnen 12 Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich Alter und Anteil der Geschlechter. Die Gruppe der Patient:innen, die innerhalb von 12 Monaten eine Komplikation erlitten hatten, hatte signifikant höhere Child-Pugh-Stadien ($p=0,001$), MELD-Scores ($p=0,001$), IL-6-Werte ($p=0,001$) und PCT-Werte ($p=0,002$). Auch vWF-Ag-Werte waren bei Patient:innen mit Komplikation höher, als bei Patient:innen ohne Komplikation, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,092$). Fibrinogen war bei Patient:innen mit Komplikation signifikant niedriger ($p=0,01$). Weder Kreatinin noch CRP unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p=n.s.$) (Tab. 12; Komplikationen siehe Tab. 10).

Tabelle 12: Gruppenvergleich – Komplikation / keine Komplikation binnen 12 Monaten

	Komplikation 12M (n= 34)	∅ Komplikation 12M (n= 98)	p-Wert
Weiblich, n (%)	12 (35,3)	41 (41,8)	0,502
Alter	63 (48 – 71)	60 (54 – 70)	0,872
Child-Pugh-Stadium			0,001
Stadium A, n (%)	6 (19,4)	42 (47,7)	
Stadium B, n (%)	14 (45,2)	38 (43,2)	
Stadium C, n (%)	11 (35,5)	8 (9,1)	
MELD	13 (9 – 16,5)	9 (7 – 11,5)	0,001
Kreatinin	0,99 (0,86 – 1,13)	0,91 (0,77 – 1,1)	0,185
CRP	5 (5 – 7)	5 (5 – 5,5)	0,300
IL-6	11,1 (6,5 – 19,0)	4,4 (2,1 – 7,7)	0,001
PCT	0,09 (0,06 – 0,21)	0,06 (0,04 – 0,09)	0,002
vWF-Ag	277 (232 – 365)	240 (224 – 330)	0,092
Fibrinogen	2,28 (1,83 – 3,17)	2,90 (2,43 – 3,55)	0,010

Alle Laborwerte und Scores wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie erhoben. Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; Bei nominalen Variablen wurde der Chi²-Test durchgeführt.

3.2.2.3 Hospitalisierung binnen 90 Tagen

Das Alter unterschied sich nicht signifikant zwischen Patient:innen mit und ohne Hospitalisierung binnen 90 Tagen nach Studieneinschluss ($p=n.s.$). In der Gruppe der Patient:innen mit Hospitalisierung war der Anteil an Frauen geringer, als in der Gruppe ohne Hospitalisierung, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,063$). Child-Pugh-Stadium und MELD-Score waren in der Gruppe mit Krankenhausaufenthalt binnen 90 Tagen signifikant höher ($p=0,001$). Auch die Entzündungswerte IL-6 ($p=0,002$) und PCT ($p=0,002$) waren in dieser Gruppe signifikant höher, als bei Patient:innen ohne Hospitalisierung. Das gleiche galt für Kreatinin ($p=0,006$). Fibrinogen war bei Patient:innen mit Hospitalisierung binnen 90 Tagen signifikant niedriger ($p=0,027$). Die Werte des Entzündungsparameters CRP und Werte des endothelialen Markers vWF-Ag unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen ($p=n.s.$) (Tab. 13).

Tabelle 13: Gruppenvergleich - Hospitalisierung / keine Hospitalisierung binnen 90 Tagen

	Hospitalisierung 90d (n= 19)	∅ Hospitalisierung 90d (n= 117)	p-Wert (zweiseitig)
Weiblich, n (%)	4 (21,1)	51 (43,6)	0,063
Alter	63 (48 – 68)	61 (54 – 71)	0,451
Child-Pugh-Stadium			0,001
Stadium A, n (%)	3 (17,6)	45 (42,5)	
Stadium B, n (%)	5 (29,4)	51 (48,1)	
Stadium C, n (%)	9 (52,9)	10 (9,4)	

MELD	13 (12 – 19)	9 (7 – 12)	0,001
Kreatinin	1,1 (0,92 – 1,6)	0,89 (0,76 – 1,1)	0,006
CRP	5 (5 – 10,25)	5 (5 – 6,5)	0,723
IL-6	13,6 (5,8 – 23,5)	4,7 (2,45 – 9,2)	0,002
PCT	0,11 (0,06 – 0,21)	0,06 (0,04 – 0,09)	0,002
vWF-Ag	269 (224 – 358)	245 (226 – 341)	0,724
Fibrinogen	2,24 (1,5 – 3,4)	2,85 (2,29 – 3,52)	0,027

Alle Laborwerte und Scores wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie erhoben. Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; Bei nominalen Variablen wurde der Chi²-Test durchgeführt.

3.2.2.4 Hospitalisierung binnen 12 Monaten

Weder Alter noch Anteil der Geschlechter unterschieden sich zwischen Patient:innen mit und ohne Krankenhausaufenthalt binnen 12 Monaten nach Studieneinschluss signifikant. Child-Pugh-Stadium (p=0,001), MELD-Score (p=0,001), IL-6 (p=0,001) und PCT (p=0,027) waren bei Patient:innen mit Krankenhausaufenthalt signifikant höher. Fibrinogen war bei dieser Gruppe signifikant niedriger (p=0,002). CRP, Kreatinin und vWF-Ag unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (p=n.s.) (Tab. 14).

Tabelle 14: Gruppenvergleich - Hospitalisierung / keine Hospitalisierung binnen 12 Monaten

	Hospitalisierung 12M (n= 43)	∅ Hospitalisierung 12M (n= 90)	p-Wert
Weiblich, n (%)	17 (39,5)	37 (41,1)	0,863

Alter	63 (48 – 71)	60 (54 – 69)	0,971
Child-Pugh-Stadium			0,001
Stadium A, n (%)	9 (22,5)	39 (48,8)	
Stadium B, n (%)	18 (45)	35 (43,8)	
Stadium C, n (%)	13 (32,5)	6 (7,5)	
MELD	13 (9 – 15)	9 (7 – 11,25)	0,001
Kreatinin	0,95 (0,84 – 1,1)	0,91 (0,76 – 1,1)	0,290
CRP	5 (5 – 8)	5 (5,00 – 5,25)	0,148
IL-6	10,6 (4,1 – 16,7)	4,4 (2,2 – 7,2)	0,001
PCT	0,08 (0,05 – 0,17)	0,06 (0,04 – 0,09)	0,027
vWF-Ag	270 (234 – 358)	244 (225 – 341)	0,405
Fibrinogen	2,28 (1,78 – 3,12)	2,96 (2,47 – 3,55)	0,002

Alle Laborwerte und Scores wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie erhoben. Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; Bei nominalen Variablen wurde der Chi²-Test durchgeführt.

3.2.2.5 Versterben binnen 12 Monaten

Binnen 12 Monaten nach Studieneinschluss Verstorbene wiesen ein signifikant höheres Alter auf als Überlebende. Bezüglich des Geschlechts, Child-Pugh-Stadium, MELD-Score,

IL-6, Kreatinin, CRP, vWF-Ag, Fibrinogen und PCT gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (p=n.s.) (Tab. 15).

Tabelle 15: Gruppenvergleich – Tod / kein Tod binnen 12 Monaten

	Tod 12M (n= 11)	∅ Tod 12M (n= 118)	p-Wert
Weiblich, n (%)	4 (36,4)	48 (40,7)	0,78
Alter	69 (62 – 78)	59,5 (52 – 69)	0,035
Child-Pugh-Stadium			0,636
Stadium A, n (%)	3 (27,3)	44 (41,9)	
Stadium B, n (%)	6 (54,5)	47 (44,8)	
Stadium C, n (%)	2 (18,2)	14 (13,3)	
MELD	12 (8,5 – 16,25)	10 (7 – 13)	0,196
Kreatinin	1,1 (0,86 – 1,5)	0,91 (0,78 – 1,1)	0,080
CRP	5 (5 – 13)	5 (5 – 6)	0,474
IL-6	10,5 (2,9 – 20,7)	4,8 (2,6 – 10,3)	0,206
PCT	0,08 (0,03 – 0,09)	0,06 (0,04 – 0,12)	0,971
vWF-Ag	251 (217 – 372)	245 (225 – 341)	0,698

Fibrinogen	2,99 (2,15 – 3,83)	2,79 (2,24 – 3,47)	0,871
-------------------	--------------------	--------------------	-------

Alle Laborwerte und Scores wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie erhoben.
Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; Bei nominalen Variablen wurde der Chi²-Test durchgeführt.

3.3 Prädiktive Parameter für Komplikationen, Hospitalisierungen und Tod bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose

3.3.1 Prädiktive Parameter einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 90 Tagen

Die univariate Regressionsanalyse identifizierte Child-Punktzahl, MELD-Score, IL-6 und PCT als Prädiktoren für das Eintreten mindestens einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 90 Tagen nach Studieneinschluss (Tab. 16; Komplikationen siehe Tab. 10).

Tabelle 16: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
Child-Punktzahl	1,961	1,428 – 2,692	< 0,001
MELD	1,253	1,112 – 1,413	< 0,001
CRP	1,068	0,976 – 1,170	0,154
IL-6	1,094	1,032 – 1,160	0,003
PCT *	1,010	1,003 – 1,016	0,002
vWF-Ag	1,002	0,998 – 1,006	0,347

Binär logistische Regressionsanalyse (univariat).

* Berechnung mit PCT in der Einheit pg/ml

Die berechneten ROC-Kurven der einzelnen Prädiktoren sind in Abbildungen 6 – 9 dargestellt. Tabelle 17 zeigt die AUROC-Werte von Child-Punktzahl, MELD-Score, IL-6 und PCT für die Prädiktion einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 90 Tagen.

Tabelle 17: AUROC-Werte der Prädiktoren einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 90 Tagen

Parameter	AUROC
Child-Punktzahl	0,799 (0,66 – 0,94)
MELD	0,77 (0,63 – 0,91)
IL-6	0,787 (0,65 – 0,92)
PCT	0,766 (0,64 – 0,89)

Die Fläche unter der Kurve (AUC) der Child-Punktzahl betrug 0,799 (Abb. 6) (95%-KI: 0,662 – 0,935; $p < 0,001$). Gemäß Youden-Index lag der beste Kompromiss aus Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-Off-Wert von 7,5, mit einer Sensitivität von 81,3% und einer Spezifität von 63,1%.

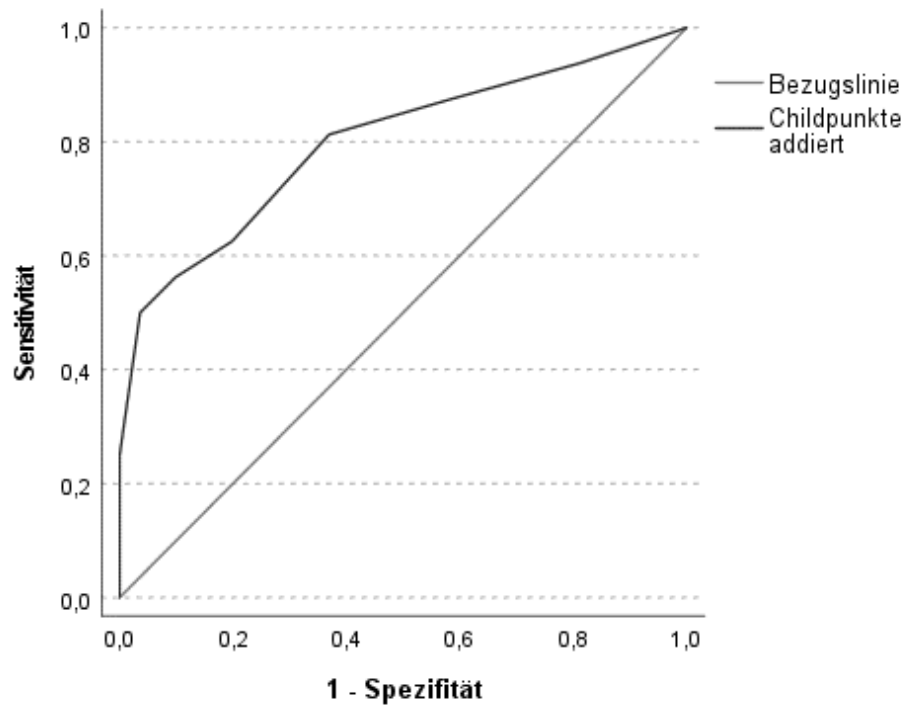


Abbildung 6: ROC-Kurve: Child-Punktzahl und Komplikation binnen 90 Tagen.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) des MELD-Scores betrug 0,77 (Abb. 7) (95%-KI: 0,626 – 0,914; $p < 0,001$). Bei einem nach Youden-Index berechneten Cut-Off-Wert von 11,5 lag die Sensitivität bei 81,3% und die Spezifität bei 72,6% für die Vorhersage mindestens einer Komplikation binnen 90 Tagen.

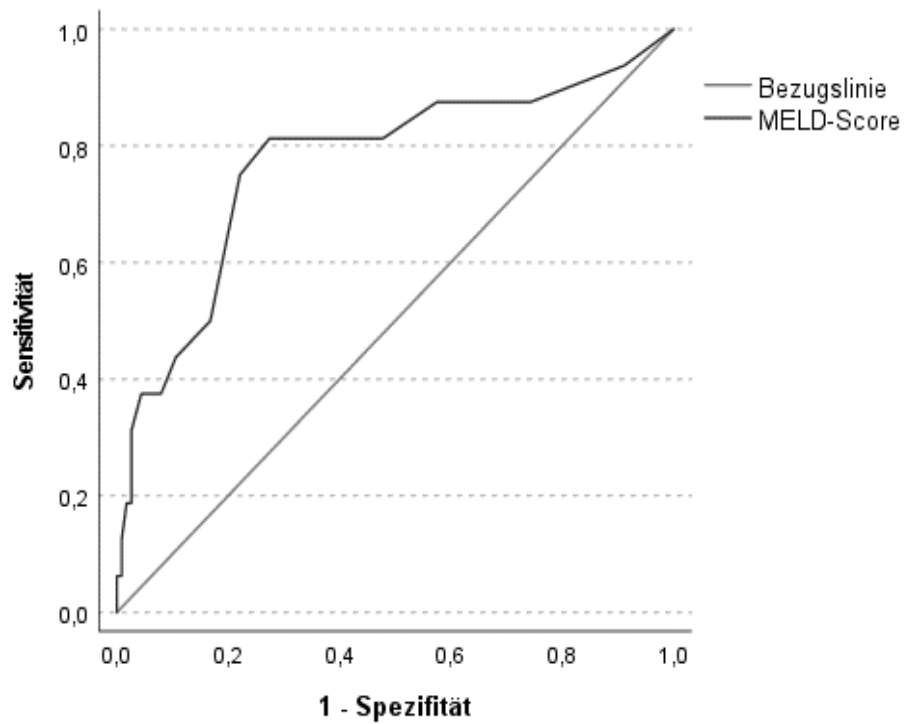


Abbildung 7: ROC-Kurve: MELD-Score und Komplikation binnen 90 Tagen.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) von IL-6 betrug 0,787 (Abb. 8) (95%-KI: 0,654 – 0,921; $p = 0,002$). Gemäß Youden-Index lag der beste Kompromiss aus Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-Off-Wert von 12,85 pg/ml, mit einer Sensitivität von 63,6% und einer Spezifität von 84,9%. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,15 pg/ml zugunsten einer besseren Sensitivität von 81,8% lag die Spezifität bei 60,2%.

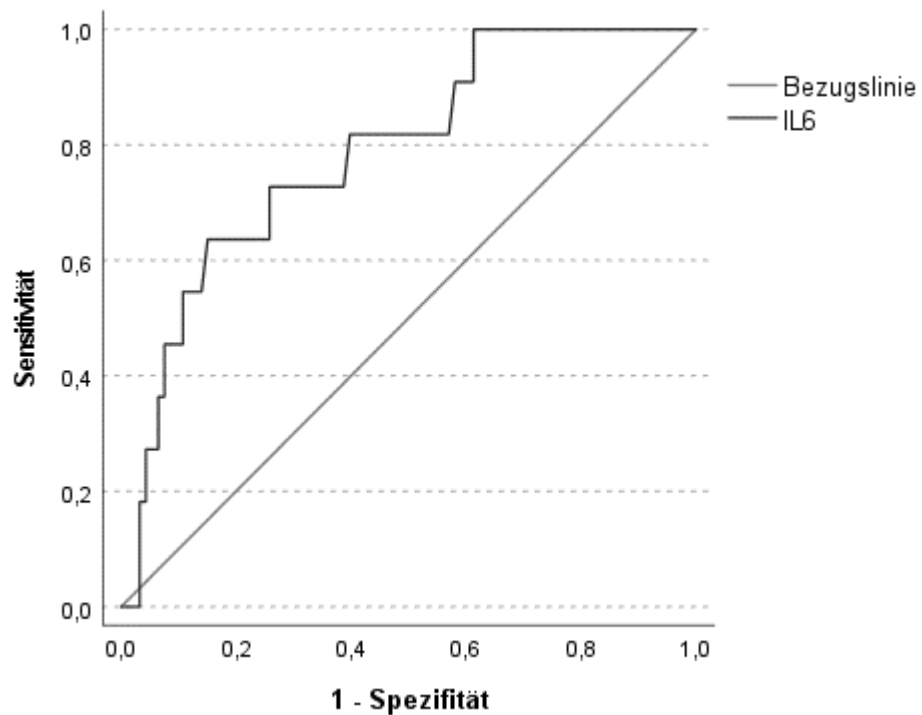


Abbildung 8: ROC-Kurve: IL-6 und Komplikation binnen 90 Tagen

Die Fläche unter der Kurve (AUC) von PCT betrug 0,766 (95%-KI: 0,643 – 0,889; $p = 0,002$, Abb. 9). Bei der Berechnung eines Cut-Off-Wertes nach Youden-Index ergab ein Cut-Off-Wert von 0,055 ng/ml eine ideale Sensitivität von 100% und eine mangelhafte Spezifität von 42,7%. Ein Cut-Off-Wert von 0,065 ng/ml ergab eine Sensitivität von 76,9% und eine Spezifität von 56,1% für die Vorhersage mindestens einer Komplikation binnen 90 Tagen.

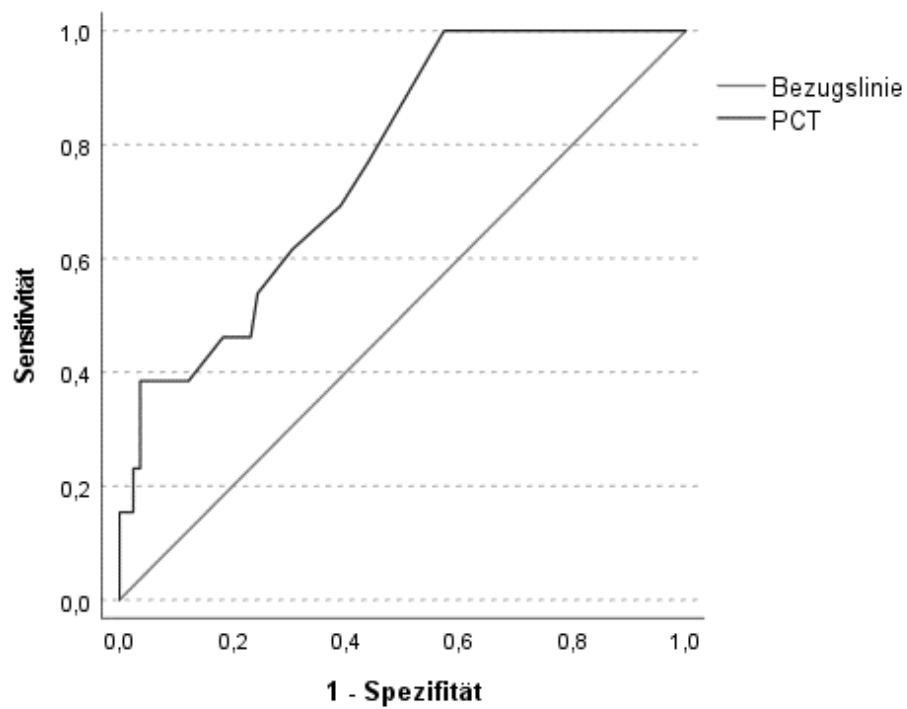


Abbildung 9: ROC-Kurve: PCT und Komplikation binnen 90 Tagen.

3.3.1.1 Multivariable Regressionsanalyse

Es wurde eine multivariable Regressionsanalyse für das Auftreten mindestens einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 90 Tagen durchgeführt. In einem Vorhersagemodell mit der Child-Punktzahl war IL-6 kein unabhängiger Prädiktor einer Komplikation ($p = 0,095$). Die Child-Punktzahl sagte unabhängig von IL-6 das Eintreten mindestens einer Komplikation binnen 90 Tagen voraus ($p = 0,014$).

Tabelle 18: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen: Modell IL-6 und Child-Punktzahl

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
IL-6	1,061	0,99 – 1,138	0,095
Child-Punktzahl	1,599	1,100 – 2,326	0,014

Multivariable logistische Regressionsanalyse.

In einem kombinierten Vorhersagemodell waren IL-6 ($p = 0,03$) und der MELD-Score ($p = 0,021$) unabhängig voneinander signifikant mit dem Eintreten mindestens einer Komplikation binnen 90 Tagen assoziiert. Eine Erhöhung von IL-6 um 1 pg/ml erhöhte die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Komplikation um 7,4 % [0,7 – 14,5 %]. Eine Erhöhung des MELD-Scores um einen Punkt erhöhte die Eintrittswahrscheinlichkeit um 17,7 % [2,5 – 35,1 %].

Tabelle 19: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen: Modell IL-6 und MELD-Score

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
IL-6	1,074	1,007 – 1,145	0,030
MELD	1,177	1,025 – 1,351	0,021

Multivariable logistische Regressionsanalyse.

Sowohl PCT ($p = 0,012$), als auch die Child-Punktzahl ($p = 0,001$) waren in einem gemeinsamen Vorhersagemodell signifikante Prädiktoren einer Komplikation binnen 90 Tagen. Eine Erhöhung von PCT um 1 pg/ml, erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in diesem Modell um 0,9 % [0,2 – 1,7 %]. Eine Erhöhung der Child-Punktzahl um einen Punkt erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation um 92,3 % [30 – 184,3 %].

Tabelle 20: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen: Modell PCT und Child-Punktzahl

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
PCT *	1,009	1,002 – 1,017	0,012
Child-Punktzahl	1,923	1,300 – 2,843	0,001

Multivariable logistische Regressionsanalyse.

* Berechnung mit PCT in der Einheit pg/ml

In einem gemeinsamen Vorhersagemodell waren PCT und MELD jeweils signifikant mit dem Eintreten einer Komplikation binnen 90 Tagen assoziiert. Eine Erhöhung von PCT um 1 pg/ml erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in diesem Modell um 0,8 % [0,2 – 1,5 %]. Die Erhöhung des MELD-Score um einen Punkt erhöhte die Wahrscheinlichkeit um 22,9 % [6,4 – 41,9 %].

Tabelle 21: Prädiktion einer Komplikation binnen 90 Tagen: Modell PCT und MELD-Score

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
PCT *	1,008	1,002 – 1,015	0,016
MELD	1,229	1,064 – 1,419	0,005

Multivariable logistische Regressionsanalyse.

* Berechnung mit PCT in der Einheit pg/ml

3.3.2 Prädiktive Parameter einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 12 Monaten

Die univariate Regressionsanalyse identifizierte erhöhte Werte von Child-Punktzahl, MELD, IL-6 und PCT als Prädiktoren für das Eintreten mindestens einer Komplikation binnen 12 Monaten (Tab. 22; Komplikationen siehe Tabelle 10).

Tabelle 22: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
Child-Punktzahl	1,628	1,293 – 2,052	0,001
MELD	1,179	1,069 – 1,300	0,001
CRP	1,039	0,957 – 1,129	0,361
IL-6	1,073	1,021 – 1,129	0,006
PCT *	1,010	1,004 – 1,017	0,002
vWF-Ag	1,002	0,999 – 1,005	0,216

Binär logistische Regressionsanalyse (univariat).

* Berechnung mit PCT in der Einheit pg/ml

Die berechneten ROC-Kurven der einzelnen Prädiktoren sind in Abbildung 10 – 13 dargestellt. Tabelle 23 zeigt die AUC-Werte von Child-Punktzahl, MELD, IL-6 und PCT für die Prädiktion einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 12 Monaten.

Tabelle 23: AUROC-Werte der Prädiktoren einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 12 Monaten

Parameter	AUROC
Child-Punktzahl	0,737 (0,64 – 0,84)
MELD	0,693 (0,58 – 0,80)
IL-6	0,749 (0,64 – 0,86)
PCT	0,712 (0,59 – 0,83)

Die Fläche unter der Kurve (AUC) der Child-Punktzahl betrug 0,737 (95%-KI: 0,636 – 0,837; $p < 0,001$, Abb. 10). Der ideale Cut-Off lag bei 7,5 mit einer Sensitivität von 70,6% und einer Spezifität von 67,4%.

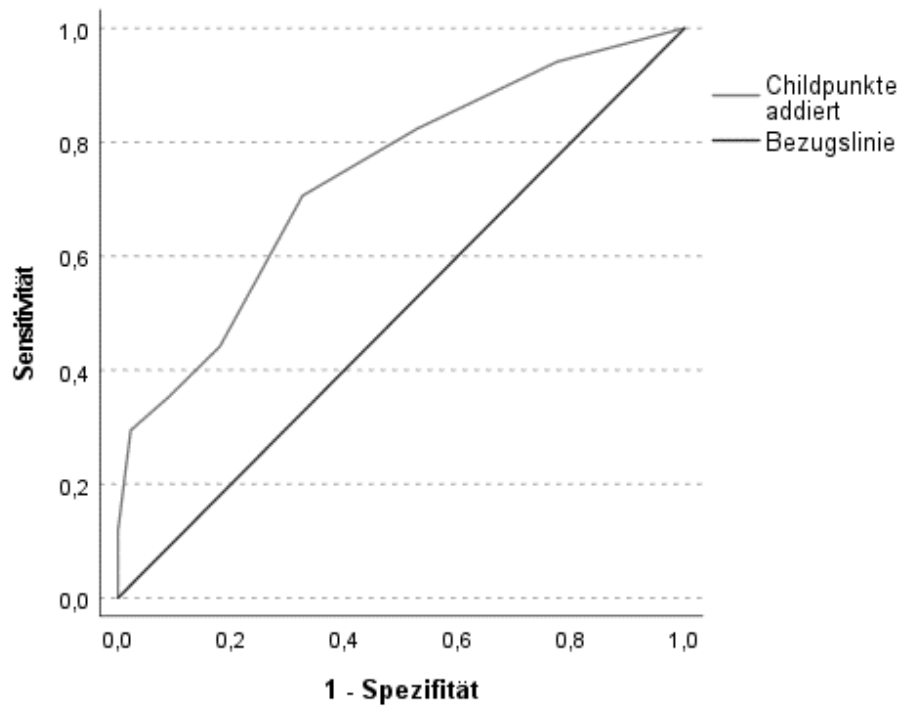


Abbildung 10: ROC-Kurve: Child-Punktzahl und Komplikation binnen 12 Monaten.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) des MELD-Scores betrug 0,693 (95%-KI: 0,582 – 0,804; $p = 0,001$, Abb. 11). Ein nach Youden-Index berechneter Cut-Off-Wert von 10,5 ergab eine Sensitivität von 66,7% und eine Spezifität von 69,9% für die Vorhersage mindestens einer Komplikation binnen 12 Monaten.

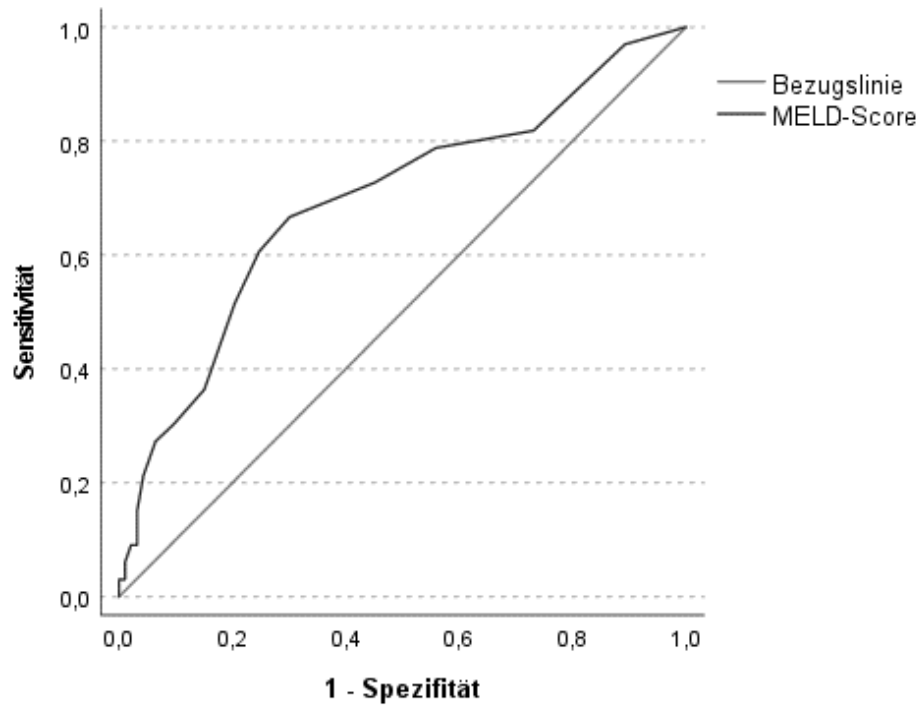


Abbildung 11: ROC-Kurve: MELD-Score und Komplikation binnen 12 Monaten.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) von IL-6 betrug 0,749 (Abb. 12) (95%-KI: 0,639 – 0,860; $p < 0,001$). Bei einem nach Youden-Index berechneten Cut-Off-Wert von 6,95 pg/ml lag die Sensitivität bei 75% und die Spezifität bei 74% für die Vorhersage mindestens einer Komplikation binnen 12 Monaten.

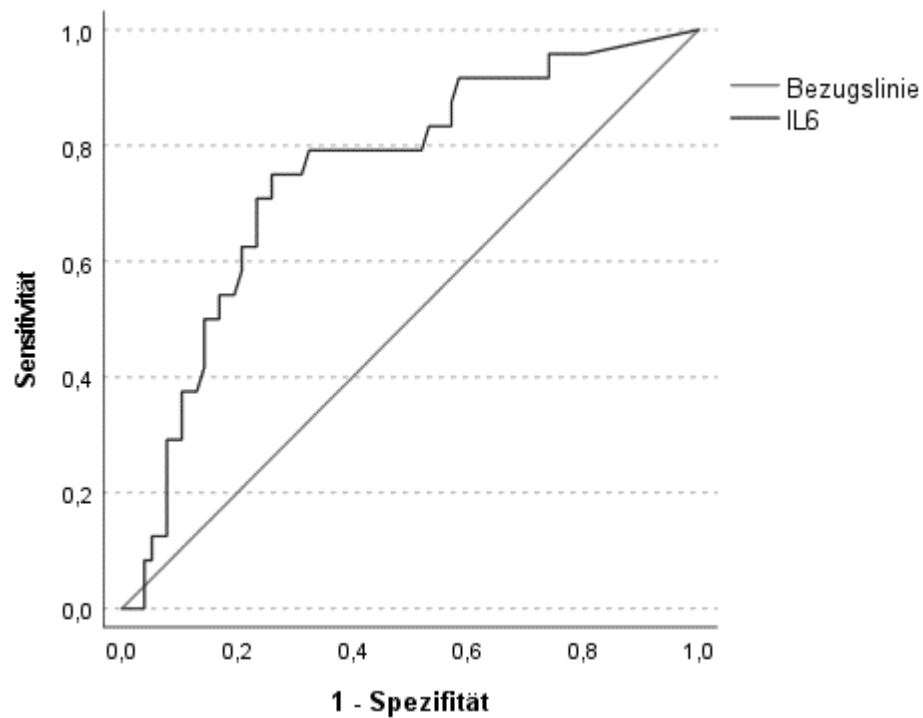


Abbildung 12: ROC-Kurve: IL-6 und Komplikation binnen 12 Monaten.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) von PCT betrug 0,712 (95%-KI: 0,593 – 0,830; $p = 0,002$, Abb. 13). Bei der Berechnung eines Cut-Off-Wertes nach Youden-Index ergab ein Cut-Off-Wert von 0,055 ng/ml eine gute Sensitivität von 84% und eine mangelhafte Spezifität von 44,8%. Ein Cut-Off-Wert von 0,065 ng/ml ergab eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 59,7% für die Vorhersage mindestens einer Komplikation binnen 12 Monaten.

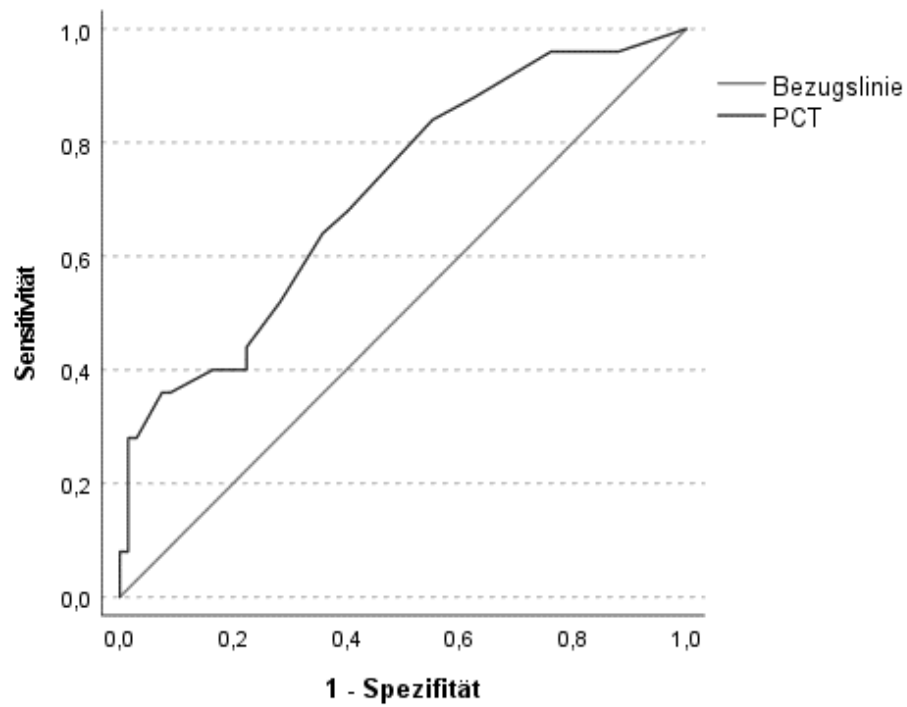


Abbildung 13: ROC-Kurve: PCT und Komplikation binnen 12 Monaten.

3.3.2.1 Multivariable Regressionsanalyse

Es wurde eine multivariable Regressionsanalyse für das Auftreten mindestens einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 12 Monaten durchgeführt. In einem Vorhersagemodell mit der Child-Punktzahl war IL-6 kein unabhängiger Prädiktor einer Komplikation ($p = 0,113$). Die Child-Punktzahl sagte signifikant das Eintreten mindestens einer Komplikation binnen 12 Monaten voraus ($p = 0,014$).

Tabelle 24: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten: Modell IL-6 und Child-Punktzahl

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
IL-6	1,046	0,989 – 1,107	0,113
Child-Punktzahl	1,404	1,071 – 1,840	0,014

Multivariable logistische Regressionsanalyse.

In einem Vorhersagemodell mit dem MELD-Score war IL-6 signifikant mit dem Eintreten mindestens einer Komplikation binnen 12 Monaten assoziiert ($p = 0,024$). Eine Erhöhung des IL-6-Wertes um 1 pg/ml, erhöhte die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Komplikation in diesem Modell um 6,3 % [0,8 – 12,2 %]. Der MELD-Score verpasste knapp statistische Signifikanz ($p = 0,068$).

Tabelle 25: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten: Modell IL-6 und MELD-Score

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
IL-6	1,063	1,008 – 1,122	0,024
MELD	1,111	0,992 – 1,245	0,068

Multivariable logistische Regressionsanalyse.

Sowohl PCT ($p = 0,008$), als auch die Child-Punktzahl ($p = 0,008$) waren in einem gemeinsamen Vorhersagemodell signifikante Prädiktoren einer Komplikation binnen 12 Monaten. Eine Erhöhung von PCT um 1 pg/ml, erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in diesem Modell um 0,9 % [0,2 – 1,5 %].

Tabelle 26: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten: Modell PCT und Child-Punktzahl

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
PCT *	1,009	1,002 – 1,015	0,008
Child-Punktzahl	1,433	1,098 – 1,870	0,008

Multivariable logistische Regressionsanalyse.

* Berechnung mit PCT in der Einheit pg/ml

In einem gemeinsamen Vorhersagemodell waren PCT ($p = 0,006$) und der MELD-Score ($p = 0,05$) jeweils signifikant mit dem Eintreten einer Komplikation binnen 12 Monaten assoziiert. Eine Erhöhung von PCT um 1 pg/ml, erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in diesem Modell um 0,9 % [0,3 – 1,6 %].

Tabelle 27: Prädiktion einer Komplikation binnen 12 Monaten: Modell PCT und MELD-Score

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
PCT *	1,009	1,003 – 1,016	0,006
MELD	1,126	1,000 – 1,267	0,05

Multivariable logistische Regressionsanalyse.

* Berechnung mit PCT in der Einheit pg/ml

3.3.3 Prädiktive Parameter einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten

Erhöhte Werte von Child-Punktzahl, MELD-Score, IL-6 und PCT waren in der univariaten Analyse signifikant mit dem Eintreten mindestens einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten assoziiert (Tab. 28).

Tabelle 28: Prädiktion einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
Child-Punktzahl	1,658	1,223 – 2,247	0,001
MELD	1,168	1,061 – 1,286	0,001
CRP	1,039	0,958 – 1,127	0,356
IL-6	1,063	1,012 – 1,117	0,014
PCT	1,007	1,001 – 1,013	0,017
vWF-Ag	1,001	0,998 – 1,004	0,646

Binär logistische Regressionsanalyse (univariat).

* Berechnung mit PCT in der Einheit pg/ml

Die berechneten ROC-Kurven der einzelnen Prädiktoren sind in Abbildung 14 – 17 dargestellt. Tabelle 29 zeigt die AUROC-Werte von Child-Punktzahl, MELD-Score, IL-6 und PCT für die Prädiktion einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten.

Tabelle 29: AUROC-Werte der Prädiktoren einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten

Parameter	AUROC
Child-Punktzahl	0,764 (0,63 – 0,90)
MELD	0,685 (0,58 – 0,79)
IL-6	0,704 (0,59 – 0,82)
PCT	0,64 (0,52 – 0,76)

Die Fläche unter der Kurve (AUC) der Child-Punktzahl betrug 0,764 (95%-KI: 0,628 – 0,899; $p < 0,001$, Abb. 14). Ein Cut-Off-Wert gemäß Youden-Index von 7,5 ergab eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 68,6% für die Vorhersage mindestens einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten.

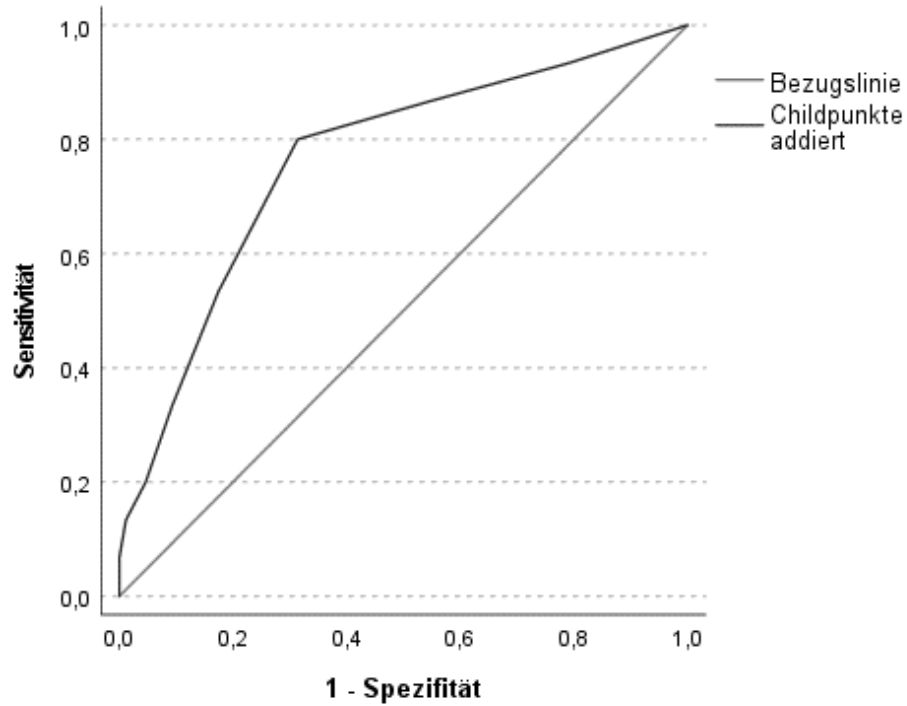


Abbildung 14: ROC-Kurve: Child-Punktzahl und Hospitalisierung binnen 12 Monaten.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) des MELD-Scores betrug 0,685 (95%-KI: 0,582 – 0,789; $p = 0,001$, Abb. 15). Ein Cut-Off-Wert gemäß Youden-Index von 10,5 ergab eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 70,9% für die Vorhersage mindestens einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten.

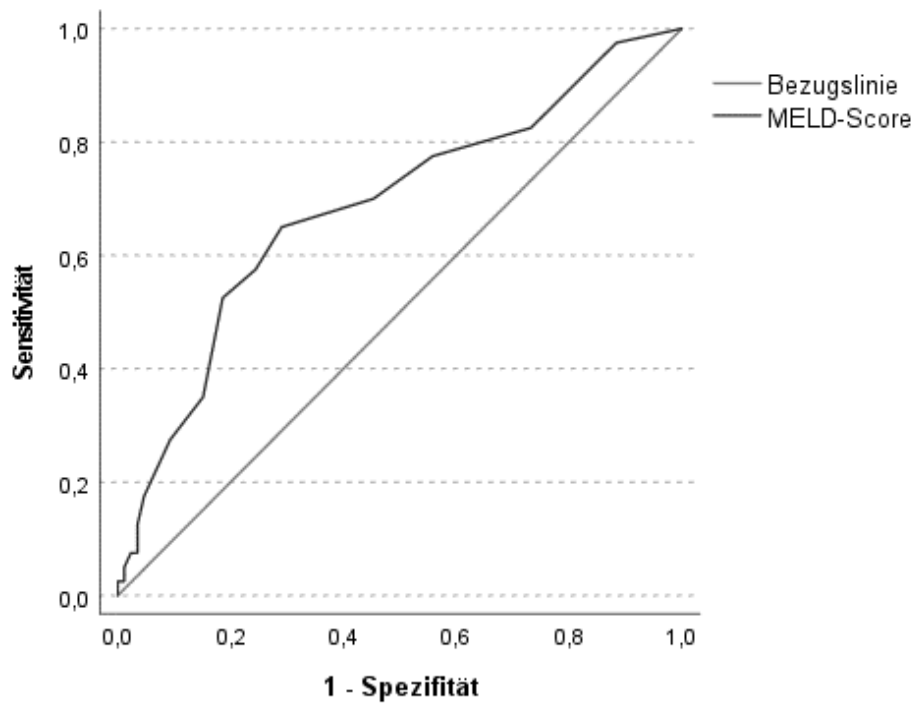


Abbildung 15: ROC-Kurve: MELD-Score und Hospitalisierung binnen 12 Monaten.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) von IL-6 betrug 0,704 (95%-KI: 0,59 – 0,818; $p = 0,001$, Abb. 16). Gemäß Youden-Index lag der beste Kompromiss aus Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-Off-Wert von 8,35 pg/ml, mit einer Sensitivität von 62,5% und einer Spezifität von 79,7% bei der Vorhersage mindestens einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,15 pg/ml zugunsten einer besseren Sensitivität von 68,8% lag die Spezifität bei 68,1%.

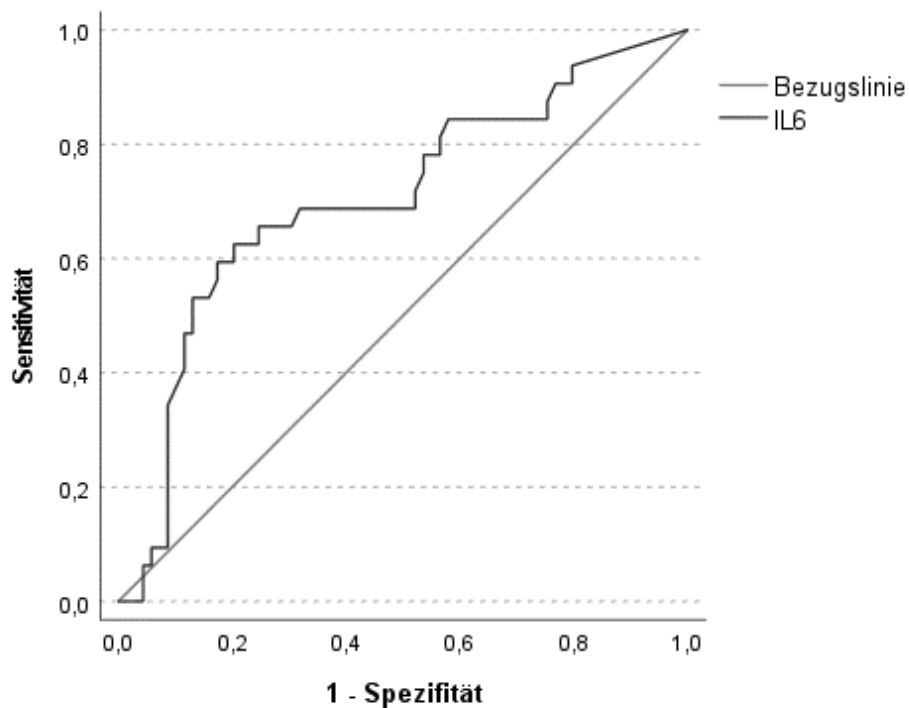


Abbildung 16: ROC-Kurve: IL-6 und Hospitalisierung binnen 12 Monaten.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) von PCT betrug 0,64 (95%-KI: 0,522 – 0,758; $p = 0,027$, Abb. 17). Ein Cut-Off-Wert gemäß Youden-Index von 0,065 ng/ml ergab eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 58,3% für die Vorhersage mindestens einer Hospitalisierung binnen 12 Monaten.

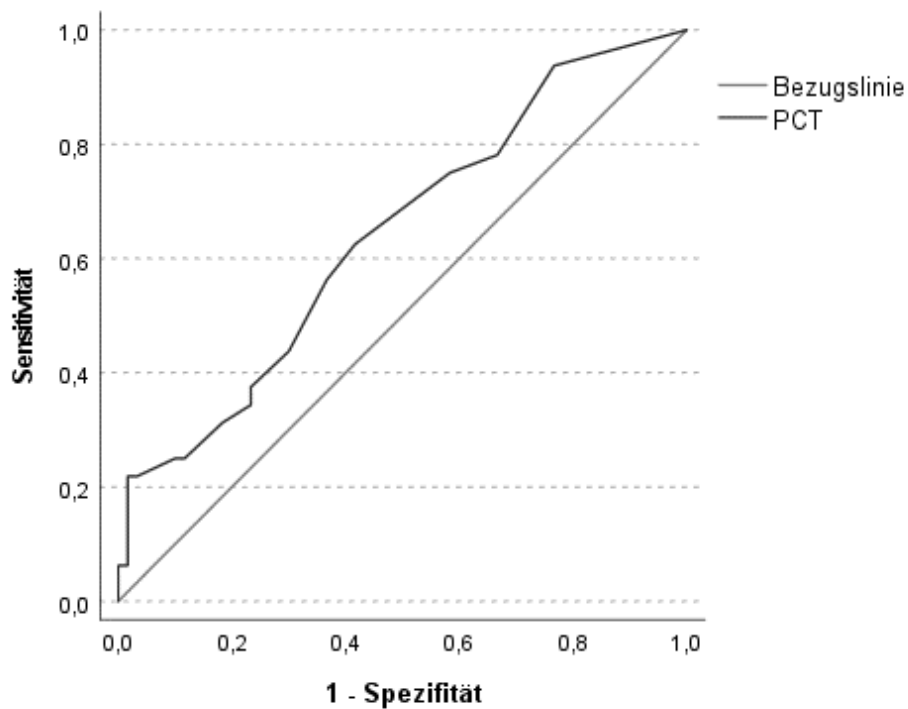


Abbildung 17: ROC-Kurve: PCT und Hospitalisierung binnen 12 Monaten.

3.3.4 Prädiktive Parameter für das Versterben binnen 12 Monaten

In der univariaten Analyse waren keine der untersuchten Parameter signifikant mit dem Versterben binnen 12 Monaten assoziiert (Tab. 30).

Tabelle 30: Prädiktion des Versterbens binnen 12 Monaten

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
Child-Punktzahl	1,174	0,863 – 1,596	0,307
MELD	1,075	0,948 – 1,220	0,260
CRP	1,036	0,908 – 1,181	0,600
IL-6	1,040	0,974 – 1,110	0,244
PCT	1,000	0,992 – 1,009	0,952
vWF-Ag	1,001	0,997 – 1,006	0,554

Binär logistische Regressionsanalyse (univariat).

* Berechnung mit PCT in der Einheit pg/ml

4. Diskussion

4.1 Allgemeine Überlegungen

Patientinnen und Patienten im kompensierten Stadium der Leberzirrhose haben eine mittlere Überlebenszeit von über 12 Jahren. Sobald jedoch Komplikationen der Leberzirrhose wie Varizenblutung, Aszites, Ikterus oder hepatische Enzephalopathie auftreten und damit das Stadium der Dekompensation erreicht ist, steigt die Mortalität der Betroffenen an. Pro Jahr gehen etwa 5-7% der Patient:innen mit kompensierter Zirrhose in ein dekompenziertes Stadium über, wodurch ihre mittlere Überlebenszeit auf etwa zwei Jahre sinkt (6, 118). Es werden daher nicht-invasive, leicht verfügbare Marker benötigt, welche möglichst frühzeitig Patient:innen mit erhöhter Mortalität bzw. erhöhtem Risiko einer Komplikation erkennen, um sie einer intensivierten Therapie oder Überwachung zuzuführen. In den letzten Jahren sind neben den hämodynamischen Störungen vermehrt die Rolle der systemischen Inflammation und der endothelialen Dysfunktion als pathophysiologische Vorgänge der Leberzirrhose in den Fokus gerückt. Es wird davon ausgegangen, dass sich diese Pathomechanismen gegenseitig bedingen und letztlich die Komplikationen hervorrufen, welche die Dekompensation der Erkrankung ausmachen (2, 6, 17, 22, 26, 32, 65, 81, 106) Infolgedessen könnten Marker, welche systemische Inflammation und endotheliale Dysfunktion als pathophysiologische Vorgänge frühzeitig abbilden, die Vorhersage von Komplikationsrisiko und Mortalität der Betroffenen optimieren. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, werden Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT) als Inflammationsmarker und von Willebrand Faktor-Antigen (vWF-Ag) als Marker endothelialer Dysfunktion verwendet (13, 26, 45, 83, 96, 113, 114). Wir haben in dieser Studie die prädiktiven Eigenschaften ebendieser Marker bei nicht-hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose untersucht.

Von den ausschließlich im ambulanten Setting rekrutierten Patient:innen der aktuellen Studie befanden sich 40% bei Studieneinschluss in einem Child-Pugh-Stadium A, 45,3% im Stadium B und 14,8% im Stadium C. Der mediane MELD-Wert der Kohorte lag bei 10 [IQR 8 – 13]. 95,7% der Patient:innen hatten bei Studieneinschluss entweder keinen oder unter Diuretika stabilen Aszites und keine:r der Patient:innen litt an einer hepatischen Enzephalopathie dritten oder vierten Grades. Patient:innen mit klinisch apparenten Infektionen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Es handelte sich somit um ein

gemischtes Kollektiv mit Patient:innen in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung, jedoch ohne solche, die sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in einer Dekompensation befanden. Die drei häufigsten Ursachen der Leberzirrhose waren alkoholtoxischer Leberschaden (58%), nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) (22%) und kryptogene Ursache (8%). Die alkoholtoxische Genese machte somit über die Hälfte der Fälle aus, was darauf zurückzuführen ist, dass ein Großteil der Rekrutierung für unsere Studie in einer Spezialambulanz für alkoholtoxische Lebererkrankung stattfand.

4.2 Prädiktive Marker und Child-Pugh-Stadien

Drei der untersuchten Marker, IL-6, PCT und vWF-Ag, waren in unserer Studienkohorte signifikant mit dem Schweregrad der Leberzirrhose zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gemäß Child-Pugh-Stadien assoziiert. Die IL-6-Werte bei Studieneinschluss waren bei den Patient:innen unserer Studienkohorte im Child-Pugh-Stadium B und im Child-Pugh-Stadium C signifikant höher als im Child-Pugh-Stadium A. Reiberger et al. und Rey et al. berichteten in ihren Studien eine signifikante positive Korrelation von IL-6-Spiegeln mit Child-Pugh-Stadien und Prystupa et al. fanden bei Patient:innen im Stadium C signifikant höhere IL-6-Werte als im Stadium A, was somit zu unseren Ergebnissen passt (86–88). Auch die PCT-Werte bei Einschluss waren bei Patient:innen unserer Kohorte im Stadium B und Stadium C signifikant höher als im Stadium A. Diese Beobachtung stimmt teilweise mit der von Sato et al. überein, in deren Studie Patient:innen im Stadium C signifikant höhere PCT-Serumspiegel hatten, als Patient:innen im Stadium A oder B (94). Die vWF-Ag-Werte waren sowohl zwischen Patient:innen im Stadium A und C, als auch zwischen Patient:innen im Stadium B und C signifikant unterschiedlich. Somit konnten wir die Ergebnisse früherer Studien bestätigen, welche einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen vWF-Ag-Spiegeln und Child-Pugh-Stadien zeigten (13, 45, 47, 114). Überraschenderweise waren in unserem Studienkollektiv die CRP-Werte bei Einschluss zwischen Patient:innen in unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien nicht signifikant unterschiedlich.

4.3 Mortalität

Die Mortalität in der aktuellen Studie war relativ niedrig mit 1,4% (n=2) binnen 90 Tagen und 7,8% (n=11) binnen 12 Monaten, wobei von 8,5% (n=12) der Patient:innen Follow-up-Daten fehlten. Keiner der untersuchten Parameter (CRP, IL-6, PCT, vWF-Ag, Child-

Punktzahl, MELD-Score) war bei Patient:innen, welche binnen 12 Monaten nach Studieneinschluss verstarben, signifikant höher als bei Überlebenden. Der mediane MELD-Score und der mediane IL6-Wert bei Studieneinschluss waren in der Gruppe der Verstorbenen erwartungsgemäß höher, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Gemäß univariater Regressionsanalyse war keiner der untersuchten Marker und Scores signifikant mit der Mortalität binnen 12 Monaten assoziiert. Somit konnte unsere Studie die Beobachtungen früherer Studien, dass sich CRP, IL-6, PCT und vWF-Ag zur Prädiktion der Mortalität eigneten, zwar nicht bestätigen (13, 47, 81, 91, 94, 98, 114, 119), gleichzeitig konnten jedoch auch die bereits etablierten Marker, MELD-Score und Child-Punktzahl, in unserer Studie keine signifikante Mortalitätsvorhersage tätigen. Das legt nahe, dass sich unsere Daten nicht für die Untersuchung von Mortalitätsprädiktoren eigneten. In unserer Studie war die Mortalität mit 11 Fällen (7,8 %) gering. Hinzu kommt die Einschränkung, dass sich nur zwei Todesursachen eindeutig und zwei wahrscheinlich auf die zugrundeliegende Leberzirrhose zurückführen ließen. Die restlichen sieben Patient:innen starben an unklaren oder nicht auf die Leberzirrhose zurückzuführenden Ursachen.

4.4 Krankheitskomplikation binnen 90 Tagen

Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen traten binnen 90 Tagen bei 11,3% (n=16) der Patient:innen auf. In unserer Studie waren in der univariaten Regressionsanalyse die Child-Punktzahl, der MELD-Score, IL-6-Werte und PCT-Werte bei Studieneinschluss signifikant mit dem Auftreten mindestens einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation binnen 90 Tagen assoziiert. Wurde IL-6 mit der Child-Punktzahl als etablierten Score in einem multivariablen Modell kombiniert, verlor IL-6 seine Signifikanz, sodass IL-6 hier keine von der Child-Punktzahl unabhängigen prädiktiven Fähigkeiten aufwies. Kombiniert mit dem MELD-Score waren sowohl IL-6 als auch der MELD-Score signifikante Prädiktoren, sodass diesen voneinander unabhängige prädiktive Eigenschaften zugeschrieben werden können. PCT war sowohl in der multivariablen Regression mit der Child-Punktzahl als auch mit dem MELD-Score ein von den beiden etablierten Scores unabhängiger signifikanter Prädiktor. PCT übertraf dabei IL-6 mit einer noch besseren Signifikanz bei der Korrelation mit Komplikationen binnen 90 Tagen. CRP und vWF-Ag zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Krankheitskomplikationen innerhalb von 90 Tagen und waren in unserer Studie somit keine dafür geeigneten prädiktiven Marker.

4.5 Krankheitskomplikation binnen 12 Monaten

Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen traten binnen 12 Monaten bei 24,1% (n=34) der Patient:innen auf. In unserer Studie waren die Child-Punktzahl, der MELD-Score, IL-6-Werte und PCT-Werte in der univariaten Regressionsanalyse signifikante Prädiktoren für das Auftreten mindestens einer Krankheitskomplikation binnen 12 Monaten. Auch hier war IL-6 in einem multivariablen Modell mit der Child-Punktzahl kein unabhängiger Prädiktor. In einem Vorhersagemodell mit dem MELD-Score war IL-6 dagegen unabhängig mit Komplikationen binnen 12 Monate assoziiert. Der MELD-Score verpasste in der multivariablen Regression mit IL-6 trotz starker Korrelation knapp statistische Signifikanz. PCT übertraf auch hier IL-6 bei der Prädiktion und wies eine signifikantere Korrelation als IL-6 auf. In einem gemeinsamen Vorhersagemodell waren PCT und die Child-Punktzahl unabhängig voneinander signifikante Prädiktoren einer Komplikation binnen 12 Monaten. Das gleiche galt für PCT und den MELD-Score in einer multivariablen Regression mit beiden Parametern.

Bezüglich IL-6 ähneln unsere Ergebnisse denen von Costa et al., welche IL-6 als unabhängigen Prädiktor für eine erste Dekompensation innerhalb eines Jahres bei kompensierter Leberzirrhose identifizierten (multivariable Analyse mit MELD, HVPG, Albumin und IL-6) (81). Unsere Studie unterstützt außerdem die Ergebnisse von Bothou et al., welche bei ambulanten Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose in univariater Analyse eine signifikante Assoziation von IL-6 mit hepatischer Dekompensation zeigten. In einer multivariablen Analyse waren IL-6, MELD-Score, Hämoglobin und aktiver Alkoholkonsum zu Studieneinschluss unabhängig voneinander mit hepatischer Dekompensation binnen 3 – 12 Monaten assoziiert (92).

CRP und vWF-Ag eigneten sich in unserem Kollektiv nicht als Prognosemarker für Dekompensation. In der univariaten Regressionsanalyse wurden für CRP und vWF-Ag keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Auftreten von Krankheitskomplikationen binnen 12 Monaten gefunden. Mediane vWF-Ag-Werte bei Studieneinschluss waren bei Patient:innen mit Krankheitskomplikationen binnen 12 Monaten zwar höher, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p=0,092$). Mediane CRP-Werte waren zwischen den Gruppen mit und ohne Krankheitskomplikation nicht signifikant unterschiedlich.

In der Studie von Mandorfer et al. sagten vWF-Ag-Werte unabhängig Varizenblutungen, die Notwendigkeit einer Parazentese und bakterielle Infektionen voraus. Die Studie beinhaltete 225 Patient:innen mit klinisch signifikanter portaler Hypertension (HVPG > 10). Der mediane vWF-Ag-Wert bei Baseline war 337 %, der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 23,9 Monaten (47). In unserer Studie war der mediane vWF-Ag-Wert niedriger (246% [226 – 343]) und der Beobachtungszeitraum mit 12 Monaten kürzer, als bei Mandorfer et al.. Zudem zeigte unsere Studie eine geringere Häufigkeit an Komplikationen während des Beobachtungszeitraumes. Es ist denkbar, dass diese Unterschiede zu den unterschiedlichen Ergebnissen der beiden Studien beigetragen haben.

Bei State et al. waren die durchschnittlichen CRP-Werte bei Studieneinschluss bei Patient:innen, die binnen 12 Monaten eine Dekompensation erlitten, signifikant höher, als bei solchen, welche nicht dekompensierten (82). Unsere Studie konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Ein relevanter Unterschied zwischen den Studien könnte sein, dass State et al. möglicherweise mehr Patient:innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose rekrutierten. Der Mittelwert des MELD-Scores bei Studieneinschluss lag hier bei 16,27 [+/- 5,73], während er in unserer Studie bei 10,75 [+/- 4,3] (Median: 10 [8 – 13]) lag. Der Mittelwert von CRP bei Studieneinschluss lag bei State et al. bei 11,8 [+/- 20,5] mg/l, in unserer Studie hingegen nur bei 6,89 [+/- 4,9] mg/L (Median: 5 [5 – 6] mg/L) (82). Diese Unterschiede könnten dafürsprechen, dass CRP sich erst in fortgeschritteneren Krankheitsstadien und erst ab einem relevanten Anstieg als Prädiktor eignet. In der Studie von Costa et al. erreichte CRP, wie auch in unserer Studie, keine Signifikanz bei der Vorhersage einer ersten Dekompensation bei Patient:innen mit kompensierter fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung. In einer multivariablen Analyse mit MELD, HVPG und Albumin war CRP bei der Prädiktion einer ersten Dekompensation knapp nicht-signifikant ($p = 0,065$). Costa et al. schlussfolgerten, dass CRP, verglichen mit IL-6, ein weniger sensitiver oder weniger spezifischer Marker für systemische Inflammation bei Leberzirrhose sei (81). Unsere Ergebnisse unterstützen diese Annahme.

4.6 Fazit und Ausblick

Sowohl IL-6 als auch PCT erwiesen sich in unserer Studie als vielversprechende Marker, um Krankheitskomplikationen der Leberzirrhose und somit das Risiko einer Dekompensation vorherzusagen. Dabei zeigten sie ähnlich gute Korrelationen wie die

Child-Punktzahl und der MELD-Score und waren unabhängig von diesen mit Krankheitskomplikationen assoziiert. Folglich wäre es denkbar, dass sie als Marker der systemischen Inflammation bei Leberzirrhose einen neuen Aspekt abbilden, der noch nicht, oder nur indirekt in den etablierten Scores enthalten ist (26, 59, 62, 83). In Zukunft könnte es sinnvoll sein, die etablierten Scores um IL-6 oder PCT als zusätzliche Parameter zu ergänzen. Es wäre möglich, dass dadurch eine Verbesserung der prädiktiven Eigenschaften der Scores erreicht werden könnte.

VWF-Ag und CRP haben bei der Prädiktion in unserer Studie schlechter abgeschnitten als wir erwartet hätten. CRP ist, wie auch IL-6 und PCT, ein Marker für systemische Inflammationsprozesse. Es war in unserer Studie jedoch kein geeigneter prädiktiver Marker für Krankheitskomplikationen. CRP scheint, wie auch Costa et al. schlussfolgerten, ein weniger sensitiver oder weniger spezifischer Marker für systemische Inflammation zu sein als IL-6, sowie, in unserer Studie, PCT (81). Auch vWF-Ag, als Marker endothelialer Dysfunktion, besaß in unserer Studie keine signifikanten prädiktiven Fähigkeiten. Möglicherweise war der Anteil an weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien in unserer Studie zu gering, um hier aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Studien mit einer größeren Patient:innenzahl in verschiedenen Stadien der Leberzirrhose könnten hierzu Klarheit verschaffen.

Letztlich war unsere Studie zur Untersuchung von prädiktiven Markern der Mortalität aufgrund der geringen Ereignisdichte ungeeignet. Zur Untersuchung von Prädiktoren der Mortalität von Patient:innen mit überwiegend kompensierter Leberzirrhose wäre ein längerer Beobachtungszeitraum vermutlich besser geeignet.

Insgesamt wären größere Studien mit längerer Beobachtungszeit sinnvoll, um die tatsächlichen prädiktiven Eigenschaften der von uns untersuchten Marker zu untersuchen bzw. zu bestätigen. Außerdem ist anzumerken, dass unser Studienkollektiv überwiegend aus Patient:innen mit alkoholtoxischem Leberschaden und nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) bestand, sodass es sinnvoll wäre, die Ergebnisse bei Patient:innen mit anderen Ätiologien der Leberzirrhose zu überprüfen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund & Ziel: Patient:innen im kompensierten Stadium der Leberzirrhose haben eine mittlere Überlebenszeit von über 12 Jahren. Sobald klinische Komplikationen auftreten, ist das Stadium der Dekompensation erreicht und die mittlere Überlebenszeit sinkt auf etwa zwei Jahre. Diagnostische Marker, welche pathophysiologische Vorgänge der Leberzirrhose frühzeitig abbilden, könnten die Vorhersage von Dekompensationen und Mortalität optimieren. Ziel dieser Studie ist es, C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT) – als Inflammationsmarker – und von Willebrand Faktor-Antigen (vWF-Ag) – als Marker endothelialer Dysfunktion – als Prädiktoren für Komplikationen, Hospitalisierungen und Mortalität bei nicht-hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose zu untersuchen und sie mit den etablierten Scores – MELD-Score und Child-Pugh-Score – zu vergleichen. **Methodik:** 141 nicht-hospitalisierte Patient:innen mit Leberzirrhose wurden in die Studie eingeschlossen. CRP, IL-6, PCT und vWF-Ag wurden bestimmt, sowie MELD-Score und Child-Punktzahl berechnet. Klinische Ereignisse wurden nach 90 Tagen und nach 12 Monaten erhoben. **Ergebnisse:** 40% der Patient:innen befanden sich bei Studieneinschluss im Child-Pugh-Stadium A, 45,3% im Stadium B und 14,8% im Stadium C. Der mediane MELD-Wert der Kohorte lag bei 10 [IQR 8 – 13]. In der univariaten Regressionsanalyse waren Child-Punktzahl ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$), MELD-Score ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$), IL-6-Werte ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,006$) und PCT-Werte ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,002$) signifikante Prädiktoren für das Auftreten mindestens einer Komplikation binnen 90 Tagen ($n = 16$ (11,3%)) bzw. binnen 12 Monaten ($n = 34$ (24,1%)). In der multivariablen Analyse waren IL-6 ($p = 0,024$) und PCT ($p = 0,006$) unabhängig vom MELD-Score mit Krankheitskomplikationen binnen 12 Monaten assoziiert. CRP ($p = 0,154$ bzw. $p = 0,361$) und vWF-Ag ($p = 0,347$ bzw. $p = 0,216$) zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Auftreten von Komplikationen binnen 90 Tagen bzw. 12 Monaten. Keiner der untersuchten Parameter und Scores war signifikant mit der Mortalität assoziiert, wobei die Mortalität nur 11 Fälle in 12 Monaten (7,8%) betrug. **Fazit:** IL-6 und PCT waren in unserer Studie vielversprechende, unabhängige Prädiktoren für Krankheitskomplikationen der Leberzirrhose und sollten weiter auf ihre prädiktiven Eigenschaften überprüft werden. Eine Verbesserung der Prognoseeinschätzung durch Ergänzung der etablierten Scores um diese Marker wäre denkbar. vWF-Ag und CRP waren in unserer Studie nicht als Prädiktoren geeignet.

Background & Aims: Patients in the compensated stage of liver cirrhosis have a median survival time of over 12 years. As soon as clinical complications appear, the stage of decompensation is reached, and the mean survival time drops to around two years. Diagnostic markers, which show pathophysiological processes of liver cirrhosis at an early stage, could optimize the prediction of decompensation and mortality. The aim of this study is to assess C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin (PCT) – markers of inflammation – and von Willebrand factor antigen (vWF-Ag) – a marker of endothelial dysfunction – as predictors of complications, hospital admission and mortality in non-hospitalized patients with liver cirrhosis and to compare them with the well-established scores – MELD score and Child-Pugh score. **Methods:** 141 non-hospitalized patients with liver cirrhosis were included in the study. CRP, IL-6, PCT and vWF-Ag were determined, and the MELD score and Child-Pugh score were calculated. Clinical events were recorded after 90 days and after 12 months. **Results:** At baseline, 40% of the patients were in Child-Pugh stage A, 45.3% in stage B and 14.8% in stage C. The median MELD value of the cohort was 10 [IQR 8 – 13]. In univariate regression analysis, CPS ($p < 0.001$ and $p = 0.001$), MELD score ($p < 0.001$ and $p = 0.001$), IL-6 values ($p = 0.003$ and $p = 0.006$), and PCT values ($p = 0.002$ and $p = 0.002$) were significant predictors for the occurrence of at least one complication within 90 days ($n = 16$ (11.3%)) and within 12 months ($n = 34$ (24.1%)). In multivariable analysis, IL-6 ($p = 0.024$) and PCT ($p = 0.006$) were significantly associated with disease complications within 12 months, independent of MELD score. CRP ($p = 0.154$ and $p = 0.361$) and vWF-Ag ($p = 0.347$ and $p = 0.216$) showed no significant association with the occurrence of complications within 90 days and 12 months. None of the parameters and scores examined were significantly associated with mortality, with mortality amounting to only 11 cases in 12 months (7.8%). **Conclusion:** In our study, IL-6 and PCT were promising independent predictors of disease complications in liver cirrhosis and should be further examined for their predictive properties. It would be conceivable that adding these markers to the established scores could improve prognosis assessment. vWF-Ag and CRP were not suitable as predictors in our study.

6. Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
--------------	---

ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen
-------------	------------------------------------

ADAMTS13	A disintegrin like and metalloprotease with thrombospondin 1-like domains
-----------------	---

ANV	Akutes Nierenversagen
------------	-----------------------

AUROC	Fläche unter der ROC-Kurve (area under receiver operating characteristic curve)
--------------	---

CAID	Cirrhosis associated immune dysfunction, Zirrhose-assoziierte Immundysfunktion
-------------	--

CPS	Child-Pugh-Stadium / Child-Pugh-Score
------------	---------------------------------------

CRP	C-reaktives Protein
------------	---------------------

CO	Kohlenstoffmonoxid
-----------	--------------------

DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
--------------	--------------------------------------

EASL	European Association of the Study of the Liver
-------------	--

eNOS	Endotheliale NO-Synthase
-------------	--------------------------

GCS	Glasgow Coma Scale
------------	--------------------

HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
HVPG	Hepatovenous pressure gradient
IL-6	Interleukin-6
iNOS	Induzierbare NO-Synthase
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilrange
LPB	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MPS	Mononukleäres-phagozytäres System
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung)
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug, nicht-steroidale Antirheumatika
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns

PCT	Procalcitonin
PRR	Pattern-Recognition-Rezeptoren
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TLR	Toll-like Rezeptoren
VEGF	Vascular endothelial growth factor
vWF	Von-Willebrand-Faktor
vWF-Ag	Von-Willebrand-Faktor-Antigen

7. Literaturverzeichnis

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008; 371(9615):838–51.
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383(9930):1749–61.
3. Lo RC, Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23(4):302–7.
4. Guyot C, Lepreux S, Combe C et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2006; 38(2):135–51.
5. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J et al. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology* 2019; 70(1):151–71.
6. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2):406–60.
7. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis [Stand: 12.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiological-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=history_widget.
8. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC et al. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1:S68-92.
9. Ferlitsch M, Reiberger T, Hoke M et al. Von willebrand factor as new non-invasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56(4):1439–47.
10. Bosch J, Garcia-Pagán JC, Berzigotti A et al. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Seminars in liver disease* 2006; 26(4):348–62.
11. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E et al. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2013; 7(2):141–55.

12. Reiberger T. Pathophysiologie der portalen Hypertension als Voraussetzung innovativer Therapien. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2011; 10(2):28–33.
13. La Mura V, Reverter JC, Flores-Arroyo A et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut* 2011; 60(8):1133–8.
14. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57(2).
15. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M et al. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2010; 53(3):558–67.
16. Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clinics in liver disease* 2006; 10(3):459-79, vii-viii.
17. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46(5):927–34.
18. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35(2):478–91.
19. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1):S121-31.
20. Fernández M, Semela D, Bruix J et al. Angiogenesis in liver disease. *Journal of Hepatology* 2009; 50(3):604–20.
21. Holstege A. Ätiologie und Pathogenese der portalen Hypertension. In: *Pfortaderhochdruck*. pp 57-77.
22. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacology & Therapeutics* 2001; 89:273–93.
23. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003; 38:69–89.
24. Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T et al. S3-Leitlinie "Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom". *Z Gastroenterol* 2011; 49(6):749–79.

25. Jalan R, Fernandez J, Wiest R et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60(6):1310–24.
26. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE et al. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol* 2019; 10:293.
27. Lutz P, Nischalke HD, Strassburg CP et al. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a cirrhotic liver. *World J Hepatol* 2015; 7(3):304–14.
28. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013; 33(1):31–9.
29. Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5(1):50–8.
30. Fernández J, Acevedo J, Castro M et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55(5):1551–61.
31. Albillos A, La Hera A, González M et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003; 37(1):208–17.
32. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52(6):2044–52.
33. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Z Gastroenterol* 2019; 57(5):611–80.
34. Solé C, Solà E, Huelin P et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int* 2019; 39(7):1246–55.
35. Angeli P, Gines P, Wong F et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64(4):531–7.

36. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020; 370:2687.
37. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60(2):715–35.
38. Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H et al. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20(5):21.
39. Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb J* 2011; 9(1):1.
40. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 2020; 115(1):18.
41. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157(1):34-43.
42. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E et al. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006; 12(48):7725–36.
43. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45(5):645–57.
44. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2):147–56.
45. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44(1):53–61.
46. Valla DC, Rautou PE. The coagulation system in patients with end-stage liver disease. *Liver Int* 2015; 35 Suppl 1:139–44.
47. Mandorfer M, Schwabl P, Paternostro R et al. Von Willebrand factor indicates bacterial translocation, inflammation, and procoagulant imbalance and predicts complications independently of portal hypertension severity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2018; 47(7):980–8.

48. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137(6):2105–11.
49. Feys HB, Canciani MT, Peyvandi F et al. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *British journal of haematology* 2007; 138(4):534–40.
50. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31(2):345–8.
51. Kalambokis GN, Oikonomou A, Christou L et al. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *Journal of Hepatology* 2016; 65(5):921–8.
52. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2011; 9(9):1713–23.
53. Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH et al. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2012; 10(10):2116–22.
54. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *The American journal of gastroenterology* 2009; 104(1):96–101.
55. Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2010; 8(9):800–5.
56. Wanless IR, Wong F, Blendis LM et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21(5):1238–47.
57. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl):S121-30.
58. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery 1964; 1:1–85.

59. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 22(11-12):1079–89.
60. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery* 1973; 60(8):646–9.
61. Said A, Williams J, Holden J et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40(6):897–903.
62. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4):864–71.
63. Abad-Lacruz A, Cabré E, González-Huix F et al. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 1993; 88(3):382–7.
64. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34(1):46–52.
65. Györi GP, Pereyra D, Rumpf B et al. The von Willebrand Factor Facilitates Model for End-Stage Liver Disease-Independent Risk Stratification on the Waiting List for Liver Transplantation. *Hepatology* 2020; 72(2):584–94.
66. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2):464–70.
67. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124(1):91–6.
68. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359(10):1018–26.
69. Umbro I, Tinti F, Fiacco F et al. Resistive index and MELD-Na: nephrologic monitoring in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplantation proceedings* 2013; 45(7):2676–9.
70. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM et al. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver transplantation: official publication of*

the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2003; 9(1):12–8.

71. Starlinger P, Ahn JC, Mullan A et al. The Addition of C-Reactive Protein and von Willebrand Factor to Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Improves Prediction of Waitlist Mortality. *Hepatology* 2021; 74(3):1533–45.
72. Angermayr B, Luca A, König F et al. Aetiology of cirrhosis of the liver has an impact on survival predicted by the Model of End-stage Liver Disease score. *European journal of clinical investigation* 2009; 39(1):65–71.
73. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6):448–54.
74. Cervoni JP, Thévenot T, Weil D et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012; 56(6):1299–304.
75. Di Martino V, Coutris C, Cervoni JP et al. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with cirrhosis. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2015; 21(6):753–60.
76. Cervoni JP, Amorós À, Bañares R et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2016; 28(9):1028–34.
77. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018; 68(5):949–58.
78. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE et al. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Annals of gastroenterology* 2017; 30(5):486–97.
79. Park WB, Lee KD, Lee CS et al. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2005; 51(4):227–30.
80. Bota DP, van Nuffelen M, Zakariah AN et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2005; 146(6):347–51.

81. Costa D, Simbrunner B, Jachs M et al. Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *J Hepatol* 2021; 74(4):819–28.
82. State N. CRP and the Prognosis of Patients with Cirrhosis. *Maedica* 2021; 16(3):353–61.
83. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *Journal of Hepatology* 2016; 64(6):1403–15.
84. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *International immunology* 2010; 22(5):347–52.
85. Salgüero S, Medrano LM, González-García J et al. Plasma IP-10 and IL-6 are linked to Child-Pugh B cirrhosis in patients with advanced HCV-related cirrhosis: a cross-sectional study. *Scientific reports* 2020; 10(1):10384.
86. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2013; 58(5):911–21.
87. Rey I, Effendi-Ys R. Association Between Serum IL-6, IL-10, IL-12, and IL-23 Levels and Severity of Liver Cirrhosis. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)* 2021; 75(3):199–203.
88. Prystupa A, Kiciński P, Sak J et al. Proinflammatory Cytokines (IL-1 α , IL-6) and Hepatocyte Growth Factor in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. *Gastroenterology research and practice* 2015; 2015:532615.
89. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C et al. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Front Immunol* 2019; 10:476.
90. Fischer J, Silva TE, Soares E et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: Circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. *Cytokine* 2017; 91:162–9.
91. Remmler J, Schneider C, Treuner-Kaueroff T et al. Increased Level of Interleukin 6 Associates With Increased 90-Day and 1-Year Mortality in Patients With End-Stage Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2018; 16(5):730–7.

92. Bothou C, Rüschenbaum S, Kubesch A et al. Anemia and Systemic Inflammation Rather than Arterial Circulatory Dysfunction Predict Decompensation of Liver Cirrhosis. *J Clin Med* 2020; 9(5).
93. Labenz C, Toenges G, Huber Y et al. Raised serum Interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2019; 50(10):1112–9.
94. Sato S, Sato S, Tsuzura H et al. Elevated serum procalcitonin levels and their association with the prognosis of patients with liver cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2020; 32(9):1222–8.
95. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC medicine* 2011; 9:107.
96. Dong R, Wan B, Lin S et al. Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7(1):51–5.
97. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Annals of hepatology* 2013; 12(4):599–607.
98. Chirapongsathorn S, Bunraksa W, Chaiprasert A et al. Adding C-reactive protein and procalcitonin to the model of end-stage liver disease score improves mortality prediction in patients with complications of cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2018; 33(3):726–32.
99. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956:511–40.
100. Park K-H, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci* 2015; 30(9):1213–25.
101. Matei V, Rodríguez-Vilarrupla A, Deulofeu R et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl4 cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44(1):44–52.
102. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis* 2016; 248:97–109.

103. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003; 108(16):1917–23.
104. Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction. *Current hypertension reports* 2003; 5(6):473–80.
105. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2012; 32(2):199–213.
106. Bernardi M, Moreau R, Angeli P et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology* 2015; 63(5):1272–84.
107. Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A et al. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: Relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1996; 23(6):1377–83.
108. Carnevale R, Raparelli V, Nocella C et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2017; 67(5):950–6.
109. Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(3):206–16.
110. Meyer SF de, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. von Willebrand factor to the rescue. *Blood* 2009; 113(21):5049–57.
111. Lip GYH, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovascular research* 1997; 34:255–65.
112. Tao Z, Wang Y, Choi H et al. Cleavage of ultralarge multimers of von Willebrand factor by C-terminal-truncated mutants of ADAMTS-13 under flow. *Blood* 2005; 106(1):141–3.
113. van Mourik JA, Boertjes R, Huisveld IA et al. von Willebrand Factor Propeptide in Vascular Disorders: A Tool to Distinguish Between Acute and Chronic Endothelial Cell Perturbation. *Blood* 1999; 94(1):179–85.
114. Ferlitsch M, Reiberger T, Hoke M et al. von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56(4):1439–47.

115. Albornoz L, Alvarez D, Otao JC et al. Von Willebrand factor could be an index of endothelial dysfunction in patients with cirrhosis: relationship to degree of liver failure and nitric oxide levels. *J Hepatol* 1999; 30(3):451–5.
116. Zou Z, Yan X, Li C et al. von Willebrand factor as a biomarker of clinically significant portal hypertension and severe portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2019; 9(8):e025656.
117. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B et al. 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*. 2022 Jun; 20(6):1362-1373.
118. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1):217–31.
119. Khedher S, Fouthaili N, Maoui A et al. The Diagnostic and Prognostic Values of C-Reactive Protein and Procalcitonin during Bacterial Infections in Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology research and practice* 2018; 2018:5915947.

8. Danksagung

Zunächst danke ich Priv.-Doz. Dr. Johannes Kluwe dafür, dass er es mir ermöglicht hat, an der I. Medizinischen Klinik des UKE zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. DDr Thomas Horvatits für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für die Durchsicht der Arbeit, für den Zuspruch und für die Geduld.

Und nicht zuletzt danke ich Joscha und Vivi für ihre offenen Ohren.

9. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

10. Eidesstattliche Erklärung

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), Band und Seite 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: