

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse
Prof. Dr. med. Samuel Huber

Hohes Risiko für Komplikationen und akut-auf-chronisches Leberversagen bei Patienten mit akuter Pankreatitis und Leberzirrhose

Dissertation

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

vorgelegt von:

Michael Vogel
aus Nordhorn

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.12.2024**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Olaf Boenisch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Martina R. Sterneck

Inhaltsverzeichnis

Publikation (Vogel et al., 2022)	6
Darstellung der Publikation	16
<i>Einleitung</i>	16
<i>Methoden</i>	17
Patienten	18
Diagnostische Kriterien	18
Datenerhebung und statistische Auswertung	19
Ethikvotum	20
<i>Ergebnisse</i>	20
Patientencharakteristika	20
Klinische Situation und prognostische Faktoren bei und unmittelbar nach AP-Diagnose im Gruppenvergleich	21
Prädisposition für Komplikationen der AP durch eine begleitende LZ und hohes Risiko eines ACLF	23
Mögliche Einfluss- und Risikofaktoren für komplizierte AP-Verläufe	26
Eingeschränkter prognostischer Wert von etablierten AP-Scoringmodellen bei vorbestehender Leberzirrhose	28
<i>Diskussion</i>	29
<i>Literaturverzeichnis</i>	35
Zusammenfassung	41
Summary	42
Erklärung des Eigenanteils an der Publikation	43
Danksagung	44
Lebenslauf	45
Eidesstattliche Erklärung	46

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenskurven für pankreatitisassoziierte Mortalität (HR 11,04 (95% KI 3,26-37,3); $p < 0,001$)	25
Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebenskurven für Gesamtmortalität (HR 14,47 (95% KI 4,54-40,61); $p < 0,0001$)	25
Tabelle 1: Patientencharakteristika	21
Tabelle 2: Klinische, laborchemische und radiologische Befunde während des frühen AP-Verlaufes	23
Tabelle 3: Patientencharakteristika und klinische Parameter im Vergleich zwischen NLC-AP- und LC-AP-Patienten mit und ohne Zeichen einer portalen Hypertension (pHT)	27
Tabelle 4: Univariate und multivariate Regressionsanalyse an der gesamten Studienpopulation	28
Tabelle 5: Analyse von Scoringmodellen zur Prädiktion von Mortalität.....	29

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	akut-auf-chronisches Leberversagen
AP	Akute Pankreatitis
AUROC	Fläche unter den ROC-Kurven
CCI	Charlson Comorbidity Index
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EASL	European Association for the Study of the Liver
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
INR	International Normalized Ratio
LC-AP	Patienten mit Leberzirrhose und akuter Pankreatitis
LZ	Leberzirrhose
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
NASH	Nicht äthyltoxische Steatohepatitis
NLC-AP	Patienten mit akuter Pankreatitis ohne Leberzirrhose
OLT	Orthotope Lebertransplantation
pHT	Portale Hypertension
ROC	Receiver operating characteristic
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
ZNS	Zentrales Nervensystem

Publikation (Vogel et al., 2022)



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Original article

High risk of complications and acute-on-chronic liver failure in cirrhosis patients with acute pancreatitis



Michael Vogel^a, Hanno Ehlken^b, Stefan Kluge^c, Thomas Roesch^b, Ansgar W. Lohse^a, Samuel Huber^a, Martina Sterneck^a, Peter Huebener^{a,*}

^a Department of Internal Medicine, I. Medical Clinic and Polyclinic, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^b Department for Interdisciplinary Endoscopy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^c Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Acute pancreatitis
Liver cirrhosis
Infection
Endoscopy
Acute-on-chronic-liver failure

ABSTRACT

Background & aims: Acute pancreatitis (AP) is a frequent indication for hospitalization and may present with varying degrees of severity. AP often coincides with hepatic disease, yet the impact of liver cirrhosis (LC) on the course of AP is uncertain, and early identification of patients at risk for complications remains challenging. We aimed to assess the impact of LC on the development of pancreatic and extra-pancreatic complications of AP, and to identify predictors of adverse outcomes in cirrhotic patients.

Methods: All adult patients with LC and AP (LC-AP, $n = 52$) admitted to our institution between 01/2011–03/2020 were subjected to a 1:2 matched-pair analysis with patients with AP but without LC (NLC-AP, $n = 104$).

Results: At hospital admission, Glasgow-Imrie and Ranson scores as well as markers of systemic inflammation were comparable in LC-AP and NLC-AP patients, and both groups had similar rates of necrotizing AP. Infectious complications were more prevalent, and medical interventions were performed more often and with higher complication rates in LC-AP patients. While only 12.5% of NLC-AP patients developed organ failures, 48% of LC-AP patients developed single (7.7%) or multiple organ failure (40.4%), resulting in 44% of LC-AP patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). Patients with overt portal hypertension were particularly prone for decompensation. Mortality was higher among LC-AP compared to NLC-AP patients (6-month mortality 25% vs. 1.9%, $p < 0.001$), and SOFA and MELD scores at admission most accurately predicted outcomes in LC-AP.

Conclusion: Among AP patients, concomitant cirrhosis substantially increases the risk for infections, periprocedural complications, multiorgan failure and death.

Lay summary: Acute pancreatitis (AP) and advanced chronic liver disease are severe and increasingly prevalent disorders with overlapping risk factors. We demonstrate for the first time that the presence of liver cirrhosis (LC) constitutes a major risk factor for adverse outcomes of AP, and that cirrhosis patients with AP (LC-AP) are at high risk for infections, periprocedural complications and death. We also demonstrate that common AP scoring systems fail to identify LC-AP patients at risk, and that portal hypertension and liver disease severity are the main determinants of patient outcomes.

1. Introduction

Acute pancreatitis (AP) is among the leading indications for hospital admission related to gastrointestinal disorders in Europe, the USA and many Western countries [1]. The disease is multifactorial in origin and primarily characterized by acinar cell death with subsequent local and systemic inflammation [2]. While the majority of AP cases take a benign and self-limiting disease course, short-term complications and long-term sequelae constitute major medical concerns. In a significant proportion of patients, the development of necrotizing pancreatitis and organ failure characterizes “severe AP”, and associates with major morbidity and mortality, especially if interventional or adjunctive treatment is deferred

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; AP, acute pancreatitis; CCI, Charlson comorbidity index; LC, liver cirrhosis; MELD, model for end-stage liver disease.

* Corresponding author.

E-mail address: p.huebener@uke.de (P. Huebener).

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.034>

Received 21 January 2022; Received in revised form 18 May 2022; Accepted 27 May 2022

Available online 4 June 2022

0953-6205/© 2022 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

[3,4]. The identification and early medical stabilization of patients at risk for severe AP is therefore of central clinical importance [5], and various scoring systems have been evaluated to predict adverse outcomes in AP patients. Most AP scores, however, disregard concomitant extra-pancreatic patient morbidity, and particularly inter-organ reciprocations between the liver and the pancreas are ill-defined. Advanced chronic liver disease is a major global health burden with increasing incidence in recent decades [6]. The worldwide obesity crisis thereby contributes to rising numbers not only of hepatic fibrosis and cirrhosis, but also to growing rates of risk factors for AP [7–9]. Similarly, alcohol consumption frequently induces acute and chronic tissue injury in both the liver and the pancreas [10,11]. A recent study has reported similar outcomes of AP in patients with and without liver cirrhosis (LC), but results may have been influenced by a comparatively low rate of necrotizing pancreatitis in both groups [12]. Here, we assessed the impact of LC on disease course, complications and outcomes of AP in a large patient cohort admitted to our institution between January 2011 and March 2020, with rates of pancreatic necrosis that approximate observations from large-scale clinical trials and current clinical practice guidelines [4,13,14]. Our evaluation may aid in the correct estimation of context-dependent risks during medical care of affected patients. Our data further call attention to a poor performance of established scoring systems in predicting severity of AP in the presence of LC, and to a high risk for multiorgan failure and death, requiring multi-professional expertise in the medical management of LC-AP.

2. Methods

Patients: In this retrospective study, we included all adult (age ≥ 18 years) patients admitted to our institution with the diagnosis of liver cirrhosis and acute pancreatitis (LC-AP; $n = 52$) between 01/2011 and 03/2020. We performed a 1:2 matched-pair analysis with patients admitted with AP but without LC (NLC-AP; $n = 104$) in the same time period. Matching criteria were etiology of pancreatitis (biliary/alcohol/others), patient age and gender. 11 patients from the LC-AP cohort and 12 patients from NLC-AP controls ($p = 0.16$) were transferred to our institution within several days of disease onset and included in the primary analysis. A sensitivity analysis in the subgroup without late referrals, i.e., patients transferred to our institution >72 h after hospitalization, was additionally performed. Data were obtained from electronic medical records including external documents regarding patient history and underlying medical conditions. We included the following data: age, gender, age-factored Charlson comorbidity index (CCI), underlying liver disease, suspected etiology of AP, hospitalization in an intensive care unit (ICU) and in the hospital, and hepatic and pancreatic disease scores. The study was approved by the medical ethics committee of the Aertzekammer Hamburg; a need for individual patient consent was waived due to the retrospective nature of the study.

Diagnostic criteria: LC was verified histologically, via fibroscan or based on characteristic clinical, imaging and laboratory findings. AP was diagnosed using the revised Atlanta Classification [4], i.e., when ≥ 2 of the following diagnostic criteria were fulfilled: (1) typical abdominal pain consistent with AP, (2) serum lipase $\geq 3x$ upper limit of normal (ULN), and (3) characteristic findings from abdominal imaging compatible with AP. Patients with terminal malignant disease or under medical immunosuppression were excluded from the study, resulting in $n = 52$ LC-AP patients eligible for analysis. A flowchart with patient selection, exclusion and matching criteria as well as median date of hospital admission is shown in Supplemental Fig. S1. All patients underwent abdominal ultrasound upon diagnosis of AP, and further imaging if the ultrasound examination remained inconclusive, or if patients did not improve clinically after 72 h of conservative treatment. Portal hypertension was suspected in LC-AP patients with splenomegaly, esophageal varices and/or ascites distant to the peripancreatic area on initial imaging without alternative medical explanation (i.e., portal vein thrombosis, cardiac failure). Organ failures were determined according

to SOFA score [15], and Glasgow-Imrie, Ranson, APACHE II, SIRS and MELD scores were calculated according to the respective formulas [16]. ACLF was diagnosed according to EASL diagnostic criteria [17,18]. Infections were diagnosed by (a) clinical, radiological and biochemical evidence for pneumonia, (b) significant bacterial burden in urine culture for urinary tract infection, and/or (c) other clinical, radiological or microbiological evidence for infection precipitating anti-infective therapeutic measures. Definitions of MDRGN pathogens are provided in Appendix 1. Patient outcomes were recorded for all patients.

Statistical analysis: Data are presented as median and 25–75% interquartile range (IQR) unless specified otherwise. Survival curves were compared via Mantel-Cox log-rank test. Metric variables were compared using Mann-Whitney U test (two groups) or ANOVA followed by Tukey's post-hoc-analysis (multiple groups). Dichotomous variables were compared using Chi-square analysis. We performed binary logistic regression analysis of risk factors with regard to adverse outcomes (defined as admission to an intensive care unit and/or AP-related death), followed by multivariate logistic regression of all significant predictors from the univariate analysis. For data management and analysis, SPSS 21 (SPSS, Inc. Chicago, IL), GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, La Jolla, CA) and Microsoft Excel were used. All p values reported are two-sided, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Patient characteristics

Patient characteristics are outlined in Table 1. In the LC-AP cohort, 73% were men, and alcohol and cholangiolithiasis constituted the most frequent triggers of AP. 12 LC-AP patients (25%) and 33 NLC-AP patients (32%, $p = \text{n.s.}$) had underlying chronic pancreatitis. The most prevalent underlying liver disease in the LC-AP cohort was alcohol-related liver disease (62%), followed by autoimmune liver diseases (12%), nonalcoholic steatohepatitis (10%) and chronic viral hepatitis (6%). Due to definition as matching criteria, there was no difference in terms of age, gender or etiology of AP between both groups, and body mass index (BMI) was comparable in LC-AP and NLC-AP patients. Median Charlson comorbidity index was comparable between both cohorts when correcting for liver disease (LC-AP 1.5 vs. NLC-AP 1.0, $p = \text{n.s.}$),

Table 1

Patient characteristics. Values are depicted as number of patients (percentage of the corresponding group), or median (interquartile range), respectively. AP = acute pancreatitis. LC = liver cirrhosis. NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease. MELD = model of end-stage liver disease. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$. n.s. = statistically non-significant.

	LC-AP ($n = 52$)	NLC-AP ($n = 104$)	p -value
patient age [years]	50 (40.3–60.8)	49 (43–59.8)	n.s.
male gender	38 (73%)	74 (71%)	n.s.
etiology of AP	27 (52%)	54 (52%)	n.s.
• alcohol	10 (19%)	20 (19%)	n.s.
• biliary	15 (29%)	30 (29%)	n.s.
• others			
time between symptom onset and hospital admission [days]	1 (0–2)	1 (0.3–2)	n.s.
etiology of LC			
• alcohol	32 (62%)	n/a	n/a
• autoimmune	6 (12%)		
• NAFLD	5 (10%)		
• viral	3 (6%)		
• others	6 (12%)		
Charlson comorbidity index			
• uncorrected	4.0 (3.0–6.0)	1.0 (0.0–3.0)	*
• corrected for liver disease	1.5 (0.0–3.75)	1 (0.0–3.0)	n.s.
body mass index [BMI]	24.8 (20.7–29.1)	24.2 (21.7–27.8)	n.s.
MELD score at AP diagnosis	16 (9.5–22.5)	n/a	n/a

ruling out significant differences in extrahepatic comorbidity as a major confounder of the outcome analysis, and allowing for assessment of the mutual reciprocations of LC with AP.

3.2. Clinical presentation and initial prognostic scores in LC-AP and NLC-AP patients

Median Glasgow-Imrie score at diagnosis of AP was identical in LC-AP and NLC-AP patients. Likewise, Ranson score was indistinguishable in both groups at admission and non-significantly higher in LC-AP patients after 48 h (3 versus 2 points, $p = 0.46$) indicating comparable early prognostication of severe AP based on established clinical pancreatitis scores (cf. Fig. 1A). Serum bilirubin, INR and creatinine were higher, and serum albumin levels were lower in LC-AP than in NLC-AP patients, resulting in a median MELD score of 16 points in LC-AP patients at diagnosis of AP. Leukocyte counts did not differ between both groups over the first 5 days following diagnosis, and C-reactive protein (CRP) was higher in LC-AP patients at admission, but comparable and even tended to be lower compared to the NLC-AP group in the following days (Fig. 1B). Procalcitonin levels were not assessed on a routine basis and thus excluded from the analysis.

Early endoscopic retrograde cholangiography (ERC) was performed in 80% (LC-AP) and 70% (NLC-AP) of patients with suspected biliary pancreatitis ($p = n.s.$, Supplemental Table ST1), and omitted only if further workup ruled out persistent cholangiolithiasis. Among the early ERC patients, median time between symptom onset and endoscopy was comparable in patients with and without underlying cirrhosis (NLC-AP: 1.0 IQR 0.0–1.0 days; LC-AP: 2.0 IQR 0.0–3.5 days; $p = n.s.$).

Upon initial imaging, similar rates of pancreatic necrosis were present in both groups, whereas pseudocysts and abdominal fluid collections tended to be more frequent in LC-AP patients. Pleural effusions and ascites were both noticeably more common in LC-AP patients at admission (Fig. 1A). Follow-up imaging revealed comparable rates of necrotizing AP in both groups (25% in LC-AP vs. ~21% in NLC-AP, $p = n.s.$), with similar rates of extra-pancreatic necrosis (~6% in LC-AP vs ~7% in the NLC-AP group, $p = n.s.$).

3.3. Liver cirrhosis predisposes to complications of acute pancreatitis, and frequently progresses to acute-on chronic liver failure

Despite similar rates of necrotizing pancreatitis, comparable extrahepatic comorbidities, equivalent score-based early prognostication of severe AP and widely comparable markers of systemic inflammation, LC-AP patients suffered from significantly more complications of AP than NLC-AP patients. Total SOFA score and SOFA sub-scores for all organ systems were significantly higher in the LC-AP group throughout the first days of the observation period (Fig. 2A and Supplemental Fig. S2A). Specifically, more than 85% of NLC-AP patients did not suffer from any SOFA-score defined organ failure over the course of disease. Of the $n = 13$ NLC-AP patients with organ failures, eight patients had one failing organ, predominantly renal failure ($n = 7$ patients), followed by respiratory failure ($n = 1$ patient). Less than 5% of NLC-AP patients had two or more organ failures. By contrast, only 52% of LC-AP patients had no organ failure, and more than 40% of patients had two or more failing organ systems, resulting in high rates of ACLF II°–III° in association with AP (Fig. 2B). Consequently, a significantly larger fraction of LC-AP patients had to be admitted to an ICU (42% LC-AP vs. 13% of NLC-AP patients, $p < 0.01$). Average duration spent on ventilatory support and hemodialysis were longer in the LC-AP cohort compared to NLC-AP patients (Supplemental Fig. S2B), and surviving LC-AP patients had a longer overall stay in the hospital (Fig. 2C).

Intra- and extra-abdominal infections were suspected in >50% of LC-AP patients, but only in a minority (13%) of NLC-AP patients. Sepsis was diagnosed in almost 30% of cirrhosis patients, compared to <5% in the non-cirrhotic group ($p < 0.0001$). Consequently, less than half of NLC-AP patients were treated with antibiotics during hospitalization, whereas in more than 80% of LC-AP patients, treatment with antibiotics (60%) or antibiotics/antimycotics combined (23%) was initiated over the course of their disease. Median duration of anti-infective treatment was 0.0 (IQR 0.0–7.0) days in the NLC-AP group and 11 (IQR 5.0–26.25) days in the LC-AP cohort ($p < 0.001$) (Fig. 2D). VRE and 3- or 4-MRGN were detected in 6/52 of LC-AP patients, compared to 2/104 of NLC-AP patients ($p = 0.01$) (Supplemental Fig. S2A).

A

	LC-AP (n=52)	NLC-AP (n=104)	p-value
Glasgow-Imrie score	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	n.s.
Ranson Score at hospital admission	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	n.s.
Ranson score after 48 hours	3.0 (1.0-4.0)	2.0 (2.0-3.0)	n.s.
serum bilirubin [mg/dl]	2.5 (0.9-10.7)	0.8 (0.5-1.3)	***
INR	1.29 (1.1-1.5)	1.05 (1-1.1)	***
albumin [g/l]	24.7 (20.7-28.3)	36.7 (32-40)	***
temperature [°C]	36.4 (36-36.6)	36.3 (36-36.6)	n.s.
serum creatinine [mg/dl]	1.1 (0.8-1.6)	0.9 (0.8-1.2)	**
leukocyte count [Mrd/l]	10.0 (6.7-14.4)	11.05 (8.0-14.5)	n.s.
C-reactive protein [mg/l]	40 (17.0-100.0)	14.0 (5.0-44.0)	**
abdominal imaging at hospital admission			
• time between symptom onset – imaging [days]	2.5 (1.0-4.5)	2.1 (1.3-3.8)	n.s.
• pancreatic necrosis	6 (12%)	13 (13%)	n.s.
• pseudocysts	10 (19%)	15 (14%)	n.s.
• pleural effusions	19 (37%)	21 (20%)	*
• ascites	36 (69%)	20 (19%)	*
follow-up imaging			
• time between symptom onset – imaging [days]	7.0 (5.0-15.3)	6.3 (4.2-8.5)	n.s.
• (peri)pancreatic necrosis	13 (25%)	21 (21%)	n.s.
• pseudocysts & fluid collections	17 (33%)	19 (18%)	n.s.

B

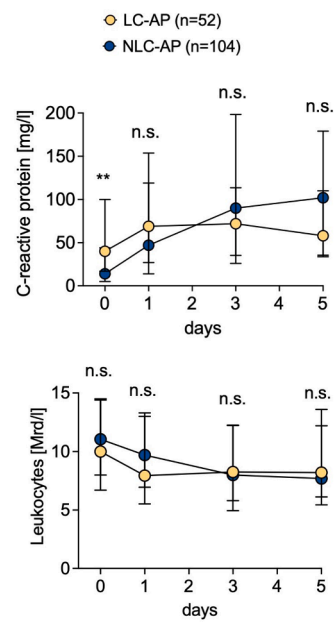


Fig. 1. Disease severity at diagnosis of AP. A. Scoring systems, laboratory parameters and results from initial abdominal imaging, assessed at the time of AP diagnosis. Summary of subsequent radiological studies are also provided in the Table. B. Time course of markers of systemic inflammation (leukocytes, C-reactive protein) over the course of the first five days of AP. All values are depicted as median (interquartile range). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.s. = statistically non-significant.

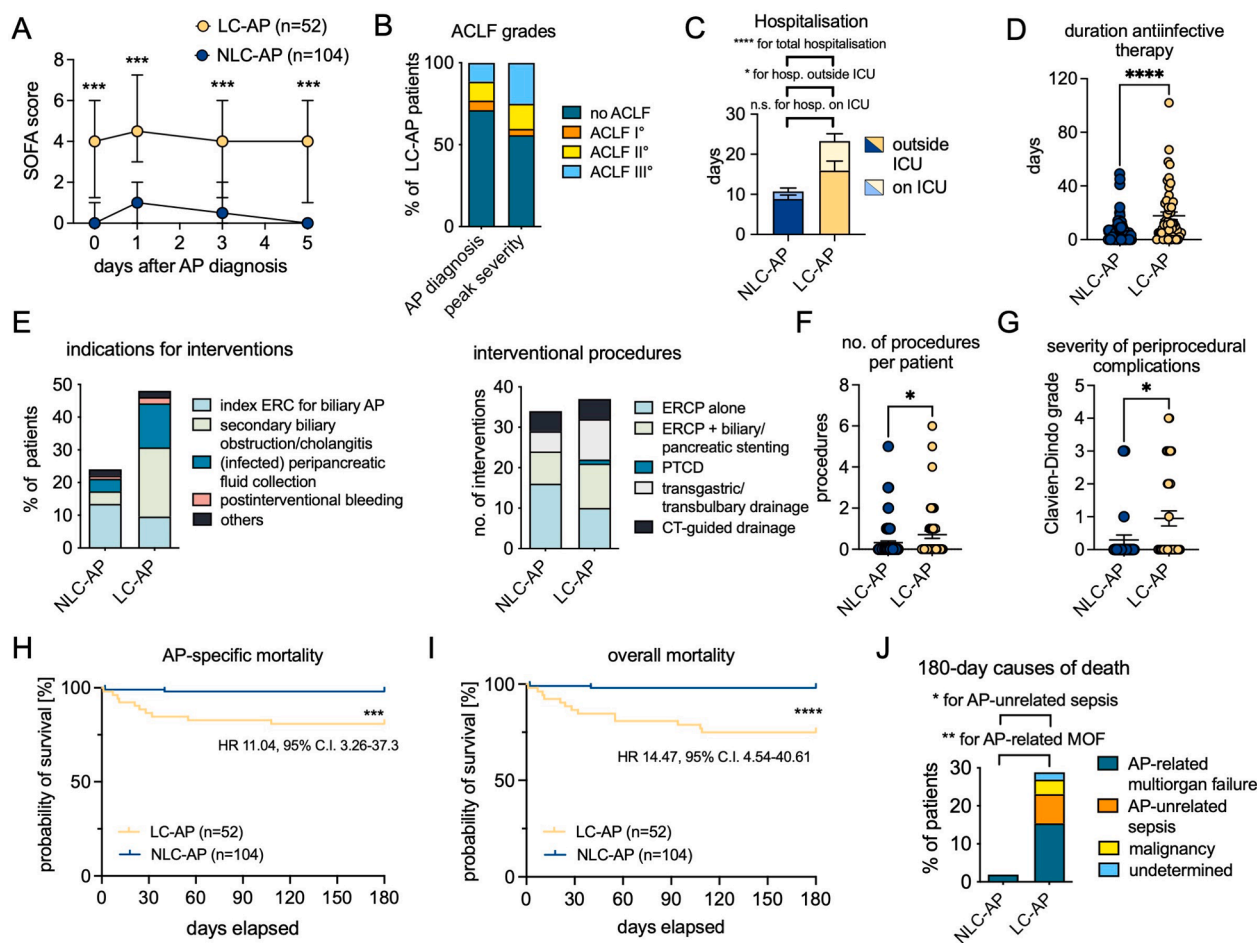


Fig. 2. Complications of AP in NLC-AP and LC-AP patients. A. SOFA-scores in the first five days of AP. B. ACLF grades in LC-AP patients at diagnosis and at the individual peak severity of AP. C. Duration of hospitalization within and outside an ICU. D. Duration of anti-infective therapies. E. medical indications for interventions and performed procedures. F. number of radiological and endoscopic interventions per patient. G. severity of complications of radiological or endoscopic interventions in both cohorts. H-I. Kaplan-Meier survival curves for directly AP-related (H) and overall (I) mortality. J. causes of death censored 180 days after AP diagnosis. ICU = intensive care unit. MOF = multiorgan failure. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$; n.s. = statistically non-significant.

Apart from early ERC for suspected biliary AP, radiological and/or endoscopic interventions were indicated by the interdisciplinary medical team in a significantly higher proportion of patients with LC-AP (Fig. 2E). Particularly, biliary obstruction/cholangitis and infected fluid collections were suspected in larger proportions of LC-AP patients, respectively, and significantly more interventions per patient were performed in this group (Fig. 2E, F). As such, 8 LC-AP patients (>15%) underwent single or repeat transgastric or CT-guided drainage of fluid collections, whereas only 4 patients (<4%; $p < 0.05$) from the NLC-AP cohort required interventional drainage (for full list of interventions see Supplemental Table ST1). Among patients undergoing interventional procedures, LC-AP patients had a higher risk for periprocedural complications compared to NLC-AP patients (odds ratio for complications: 2.453; 95% C.I. 1.274–4.723, $p = 0.01$), including significant hypotension mandating premature discontinuation of an intervention, severe bleeding, infection of drainage catheters or intestinal perforation. In addition, according to the Clavien-Dindo classification [19], complications in LC-AP patients were on average more severe than in NLC-AP patients (Fig. 2G and Supplemental Table ST1).

Importantly, 180-day mortality in the LC-AP group was significantly higher than in the NLC-AP group, both in terms of pancreatitis-associated mortality (hazard ratio for AP-related death in LC-AP versus NLC-AP patients: 11.0; $p < 0.01$) as well as for all causes of death (HR 14.5; $p < 0.001$) (Fig. 2H, I). In both groups, sepsis-associated multiorgan dysfunction was accountable for the majority of deaths in

the 180-day follow-up period, both directly related to AP as well as during the early recovery phase, where applicable (Fig. 2J).

3.4. A potential contributing role of clinically overt portal hypertension to complicative AP

Given the well-documented impact of portal hypertension (PH) on disease progression and the development of acute complications of cirrhosis, we next sought to explore whether clinical evidence of PH was associated with an increased risk of complicative AP. PH was suspected in LC-AP patients with splenomegaly, esophageal varices and/or ascites distant to the peripancreatic area on initial imaging without alternative medical explanation. We identified $n = 14$ (~27%) LC-AP patients without overt clinical evidence of PH (LC-AP - PH), and $n = 38$ (~73%) patients with overt PH (LC-AP + PH) at AP diagnosis. No patient from the NLC-AP cohort fulfilled criteria for overt PH. LC patients with evidence of PH had higher bilirubin (median 3.95 mg/dl, IQR 1.15–12.68 mg/dl vs. 1.90 mg/dl, IQR 0.725–2.8 mg/dl, $p < 0.05$), but comparable serum creatinine and INR, resulting in a trend towards a higher median MELD score of 16.5 points in LC-AP - PH patients versus 11.5 points in LC-AP + PH patients (Fig. 3A). LC-AP + PH patients had the highest rates of hepatic, coagulatory, renal, cerebral, circulatory and respiratory failure following AP, and we noted a significantly elevated risk of hepatic, coagulatory, renal and central nervous system failure in LC-AP with overt PH compared to LC-AP patients without PH (Fig. 3B). We

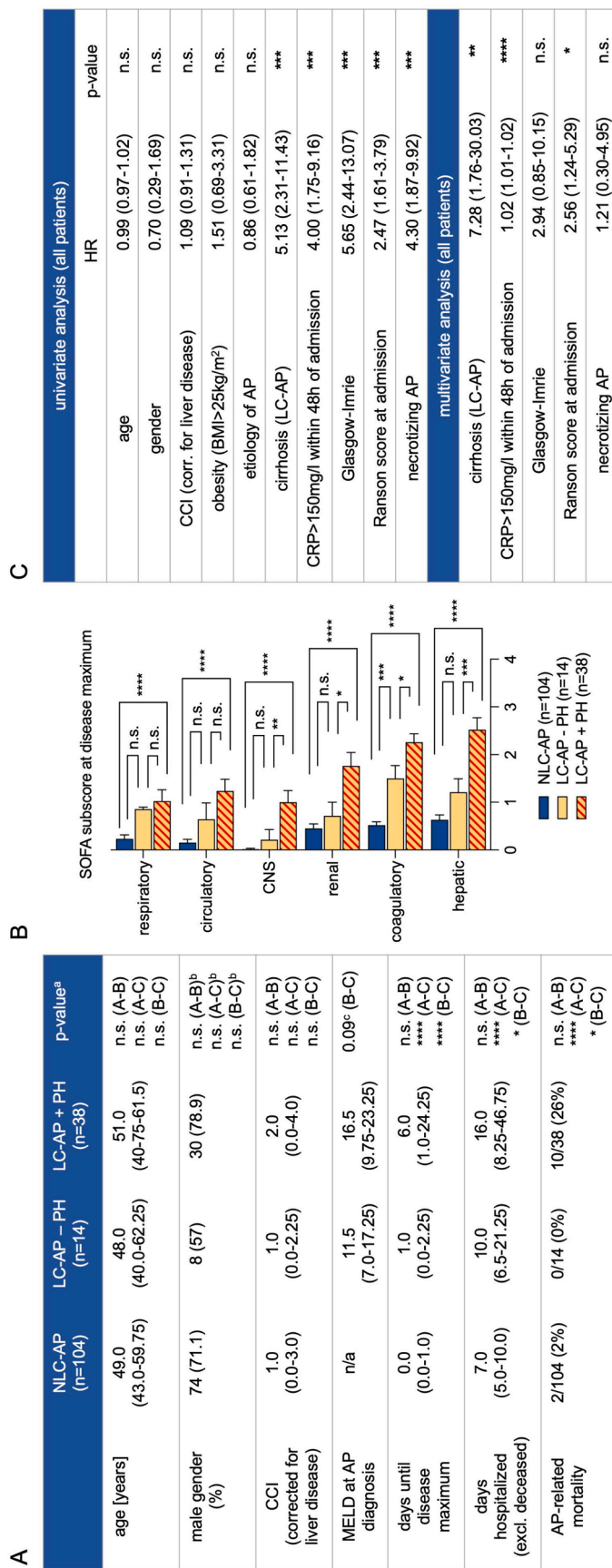


Fig. 3. Identification of risk factors for severe AP. A. Patient characteristics and clinical parameters of NLC-AP patients as well as LC-AP patients without clinical evidence of portal hypertension (“LC-AP – PH”) and LC-AP patients with clinical evidence of portal hypertension (“LC-AP + PH”). B. SOFA sub-scores at peak disease severity in NLC-AP, LC-AP – PH and LC-AP + PH patients. C.: univariate analysis of risk factors for AP-related mortality and AP-related admission to the ICU in the entire study cohort (NLC-AP and LC-AP patients), followed by multivariate analysis. BMI = body-mass index. CRP = C-reactive protein. C. ^a Ordinary one-way ANOVA; ^b Fisher’s exact test; ^c Mann-Whitney-test. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$; n.s. = statistically non-significant.

consequently noted longer stays in both the hospital and the ICU in patients with overt PH.

We next aimed to identify further risk factors for a complicative AP course in our patient cohorts. Regarding the entire study population, univariate analysis showed that Glasgow-Imrie score, Ranson scores (both at admission and after 48 h), C-reactive protein >150 mg/l within 48 h of admission, presence of LC and necrotizing AP were associated with an increased risk for ICU admission or death. This association could not be shown for age, gender, obesity (BMI >25 kg/m²), comorbidity burden or etiology of AP in our cohort. Subsequent multivariate analysis revealed an independent association for the presence of LC, C-reactive protein >150 mg/l within 48 h of admission, as well as for Ranson score (all $p < 0.05$) with ICU admission or AP-related mortality (Fig. 3C). A regression analysis of risk factors for adverse outcomes specifically in the LC-AP cohort revealed an association between MELD-, Glasgow-Imrie and Ranson scores as well as CRP levels >150 mg/l within 48 h of admission with an increased risk for ICU admission or death relating to AP (Supplemental Table ST2), with only CRP >150 mg/l within 48 h of admission remaining a significant predictor in the multivariate analysis. The comparatively small subgroup size of patients with a clinically relevant end point, however, restricted the informative value of our analysis. Overall, comparable results were obtained when repeating the aforementioned analyzes without late referrals, i.e. patients referred to our institution >72 h after hospital admission (Supplemental Fig. S3).

3.5. Role of scoring systems

Several scoring systems have been introduced and widely validated to allow an early assessment of the mortality risk associated with acute illnesses in general as well as with AP in particular. We thus aimed to assess the prognostic versatility of Ranson, Glasgow-Imrie, APACHE II and SOFA scores in the early identification of patients with a complicated or even lethal disease course. The very low death rate in our NLC-AP cohort precluded a comprehensive re-assessment of these scoring systems in this group, however, Glasgow-Imrie and Ranson score at 48 h accurately predicted the few lethal outcomes in this cohort. In the LC-AP group, Ranson score at diagnosis was a poor predictor of AP-associated mortality, with an AUROC 0.69 ± 0.1 , and Glasgow-Imrie score performed only marginally better. After 48 h, Ranson score performed better with an AUROC of 0.79 ± 0.1 . Overall, in LC-AP patients, scores focusing on organ dysfunction generally were superior with regard to early prediction of pancreatitis-associated mortality, as exemplified by SOFA-score at AP diagnosis (AUROC 0.86 ± 0.07), and, in the presence of ACLF at AP diagnosis, the ACLFs (AUROC 0.95 ± 0.06). APACHE II and SIRS criteria both fell short of the predictive power of SOFA and ACLFs scores. Of all scoring systems, MELD score at the time of AP diagnosis most accurately predicted pancreatitis-associated mortality in LC-AP patients, with an AUROC of 0.96 ± 0.02 (Fig. 4A, B). Among LC-AP non-survivors, however, initial MELD score was only 25 (IQR 17.0–37.25) points, corresponding to an estimated 3-month mortality of ~20% [20].

4. Discussion

Acute on chronic disorders of the hepatobiliary-pancreatic system constitute major drivers of morbidity and mortality worldwide [21,22]. Among others, the emerging global obesity [7] and alcoholism [23] crises are directly linked to severe acute and chronic disorders of the liver and the pancreas, whose functioning is of central importance for digestion, metabolism and immunity. In particular, alcoholism causes acute and chronic inflammatory disorders of the pancreas as well as hepatic steatosis, fibrosis and cirrhosis, and many patients with chronic liver disease continue to consume alcohol [10,11,24]. Obesity, on the other hand, can precipitate non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associates with several risk factors for AP, including

hyperlipidaemia, cholelithiasis, and the use of certain medications, including antidiabetic drugs [25,26] or adjunctive pharmaceuticals (i.e., proton pump inhibitors) [27]. Advanced chronic liver disease has been recognized as a risk factor for adverse outcomes following abdominal surgery, gastrointestinal bleeding and sepsis [28–30], yet inter-organ reciprocations between the liver and the pancreas during AP are incompletely understood. Despite the pathophysiological and clinical relevance, we are aware of only one study evaluating clinical outcomes of AP in the presence of LC: in this recent analysis, Simons-Linares et al. compared 40 AP patients with cirrhosis to 80 propensity-score matched AP patients without liver cirrhosis, and - despite trends - did not detect significant differences in terms of AP-associated morbidity and mortality [12]. Of note, in this study only one patient from each group (2.5% and 1.25%, respectively) had necrotizing AP, which is significantly below the expected rate from the literature [4,13,14], and limits generalisability of the findings. In a separate study from the same group, a large patient database was queried to assess outcomes to LC-AP patients compared to NLC-AP patients. Higher inpatient mortality was noted in LC patients, particularly in decompensated LC, compared to NLC patients, however the findings were interpreted as unrelated to the severity of AP, given comparable rates of acute kidney injury and SIRS in both groups. Moreover, LC-AP patients surprisingly had significantly shorter lengths of hospitalization. In this study, rates of necrotizing AP were described as “comparable between groups”, but not numerically shown [31]. In another recent study, in 242 patients with alcoholic acute pancreatitis, concomitant liver cirrhosis in 32 patients was found to increase the likelihood for moderately severe or severe AP. The study, however, provided scarce information about the clinical course of disease, medical treatment or types of complications [32] (studies summarized in Supplemental Table ST3). We therefore aimed to assess outcomes of a large cohort of LC-AP patients in a tertiary referral center with liver transplant service, with rates of necrotizing AP approximating current practice guidelines and clinical trials. We found that in our cohort of patients with 20–25% of necrotizing AP, LC associated with significantly aggravated morbidity and mortality, evidenced by higher rates of hepatic and extrahepatic organ failures, longer hospitalization, more frequent infectious complications with extended antimicrobial therapy, and, most importantly, a staggering mortality rate of ~25% in the six months following diagnosis of AP.

In view of the crucial role of early identification of patients at risk in the management of hepatic decompensation and ACLF, we focussed on the assessment of prognostic outcome markers. Contrasting previous studies [33,34], obesity in and by itself was not found to predict adverse outcomes of AP in our patient cohort. We found that several well-established scoring systems for AP, including Glasgow-Imrie and Ranson scores, are of very limited value in the early identification of cirrhotic patients at risk for adverse outcomes. Intuitively and demonstrably, scores aiming at the assessment of organ dysfunction were far more helpful in identifying patients at excess risk of death. Particularly the MELD score proved to be highly useful in predicting AP-related mortality in cirrhosis patients, which clearly exceeded the expected short-mortality associated with median MELD score at admission [20]. In our cohort, LC-AP patients had higher SOFA scores than NLC-AP patients already at admission despite comparable time lag between symptom onset and presentation at the hospital, reflecting more rapid progression to organ failure following AP in the presence of cirrhosis. Taken together, our findings provide a rationale to critically interpret generic AP scores and markers of systemic inflammation in the evaluation of disease severity in these patients.

Clinically overt PH was associated with the highest rates of organ failures following AP, which may be related to aggravated severity of AP-triggered vascular leak, bacterial translocation across the intestinal barrier, kidney dysfunction and further hepatic decompensation. A timely invasive assessment of the portosystemic pressure gradient was unavailable for the vast majority of patients; however, our set of comparatively easy-to-assess clinical parameters (splenomegaly, early

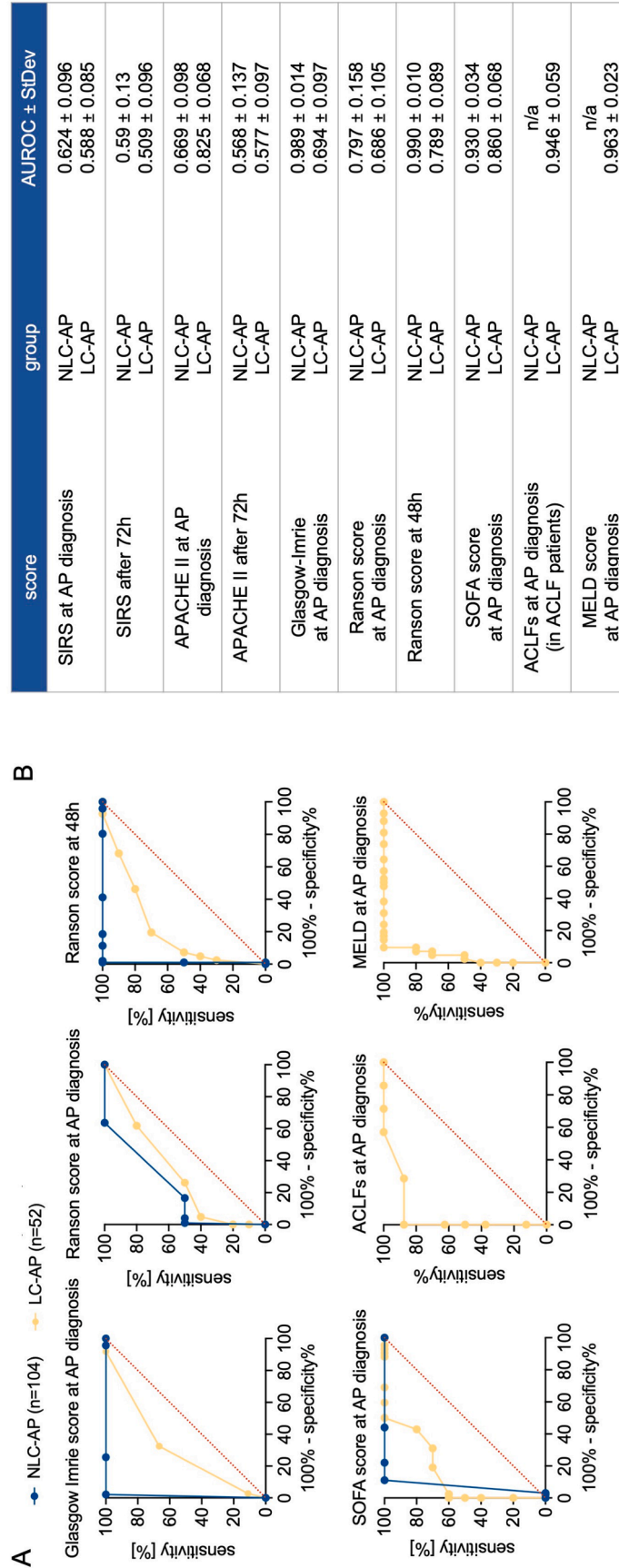


Fig. 4. Evaluation of scoring systems to predict adverse outcomes of AP. A-B: Receiver-operating characteristics (ROCs) (A) and areas under the curves (B) for indicated scoring systems with regard to AP-related mortality. StDev = standard deviation.

presence of ascites distant to the peripancreatic area, history of oesophageal varices) may be helpful in the situational assessment of a patient's individual risk of deterioration, and generally emphasizes the association between cirrhosis severity and the likelihood of severe AP. Remarkably, four patients from the LC-AP cohort, who were released from the hospital following AP, died from septic shock within 180 days. We did not observe any death from sepsis following initial discharge from the hospital in the NLC-AP cohort, suggesting that following initial recovery, susceptibility to life-threatening infection may be particularly severe in LC patients, compatible with an aggravated post-intensive care syndrome [35].

With regard to the clinical management of AP, we observed that early endoscopic interventions were performed with largely comparable rigor in LC-AP and NLC-AP patients. Nonetheless, subsequent interventional procedures were medically mandated in a significantly larger proportion of LC-AP compared to NLC-AP patients, and clinically relevant complications occurred more frequently in the LC-AP cohort, as evidenced by a ~2.5-fold risk for severe periprocedural complications. Particularly bleeding complications, circulatory dysfunction during sedation and infections were frequently observed in LC-AP patients. Naturally, the retrospective nature of this study restricts inferences for clinical management of future AP patients, particularly considering the highly complex and often dynamic medical context of severe AP. Nonetheless, our data raise important questions regarding optimized treatment strategies for LC-AP patients, which may involve prophylactic antibiotic therapy, now widely abandoned in the management of severe AP in the general population [36]. Moreover, strategies aimed at lowering PH may provide therapeutic benefits in select scenarios - including pre-emptive TIPS, which recently proved to improve outcomes of ACLF triggered by variceal hemorrhage [29]. A risk-stratified approach undoubtedly adds to the complexity in clinical decision making [37,38], but appears justified in light of the severe risks associated with underlying cirrhosis.

High rates of multiorgan failure and severe ACLF in the LC-AP cohort raise the question of orthotopic liver transplantation (LT) as a rescue therapy in AP-related hepatic decompensation. LT has been anecdotally reported for liver failure concomitant with AP, with varying outcomes: Yan et al. report about two patients with acute liver failure (ALF) and AP, who both died from lethal infections following LT [39]. Krino et al. described one patient with AP and ALF who underwent LT and developed a pancreatic pseudocyst successfully managed by interventional radiology [40]. In a large retrospective analysis, Russel et al. identified peri-transplant AP as a predictor of mortality and graft failure in LT recipients [41]. Importantly, this study included a substantial number of patients with LC and AP. In this analysis, pre-transplant AP within 30 days prior to LT was associated with graft failure or death in 7/15 LT recipients. Thus, besides the high rate of severe infections in our LC-AP cohort, which generally preclude solid organ transplantation and immunosuppression, AP preceding LT appears to increase the risk of post-transplant complications, and LT should therefore be postponed until resolution of AP, wherever feasible.

Our study is clearly limited by its retrospective single-center design and size of the patient cohort. Nonetheless, our findings confirm that particularly inflammatory and infectious complications are frequent in LC patients, and often trigger ACLF through mechanisms involving circulatory dysfunction, portal hypertension, inefficient local and systemic immune responses to pathogens, and metabolic breakdown [42,43]. Our study further establishes LC as an important comorbid risk factor for severe AP, as has also been suggested for advanced age [44] and cardiovascular disease [45,46].

Taken together, AP associated with substantially higher rates of local and distant complications in LC patients despite comparable rates of pancreatic necrosis, and prompted significantly more extensive rounds of anti-infective therapy as well as radiological and endoscopic interventions, with higher rates of periprocedural complications. Attempts aiming at the early identification of patients at risk for adverse outcomes

should consider organ failure-based scoring systems rather than generic scores for AP severity, and affected patients are likely to benefit from care provided by a medical team experienced in the interventional and medical management of complications.

Financial support

PH was supported by the Clinician-scientist program of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

Ethics approval

Approved by the Aerztekammer Hamburg, permit and patient consent were waived due to the retrospective nature of the study

Writing assistance

None.

CRediT authorship contribution statement

Michael Vogel: Data curation, Formal analysis, Investigation, Writing – original draft. **Hanno Ehken:** Writing – review & editing. **Stefan Kluge:** Writing – review & editing. **Thomas Roesch:** Writing – review & editing. **Ansgar W. Lohse:** Writing – review & editing. **Samuel Huber:** Writing – review & editing. **Martina Sterneck:** Writing – review & editing. **Peter Huebener:** Conceptualization, Visualization, Supervision, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Disclosures

All authors declare they have nothing to disclose.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ejim.2022.05.034.

References

- [1] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386(9988):85–96. Jul 4PubMed PMID: 25616312. Epub 2015/01/27.
- [2] Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(8):479–96. AugPubMed PMID: 31138897. Epub 2019/05/30.
- [3] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1400–15. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>. Sep, Epub 2013 Jul 30.
- [4] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11. JanPubMed PMID: 23100216. Epub 2012/10/27.
- [5] Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72h. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2489–94. DecPubMed PMID: 15571599. Epub 2004/12/02.
- [6] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(12):2650–66. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>. Epub 2019 Aug 8.
- [7] Collaboration N.C.D.R.F. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390(10113):2627–42. Dec 16PubMed PMID: 29029897. Pubmed Central PMCID: PMC5735219. Epub 2017/10/17.
- [8] Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33(5):374–82. SepPubMed PMID: 28719397. Pubmed Central PMCID: PMC6640854. Epub 2017/07/19.
- [9] Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. *Gastroenterology* 2017;152(7):1656–70. MayPubMed PMID: 28192107. Pubmed Central PMCID: PMC5609829. Epub 2017/02/14.

- [10] Clemens DL, Mahan KJ. Alcoholic pancreatitis: lessons from the liver. *World J Gastroenterol* 2010;16(11):1314–20. Mar 21PubMed PMID: 20238397. Pubmed Central PMCID: PMC2842522. Epub 2010/03/20.
- [11] Pace A, de Weerth A, Berna M, Hillbricht K, Tsokos M, Blaker M, et al. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(11):1241–6. NovPubMed PMID: 19560556. Epub 2009/06/30.
- [12] Simons-Linares CR, Abushamma S, Romero-Marrero C, Bhatt A, Lopez R, Jang S, et al. Clinical outcomes of acute pancreatitis in patients with cirrhosis according to liver disease severity scores. *Dig Dis Sci* 2021;66(8):2795–804. AugPubMed PMID: 32892261. Epub 2020/09/07.
- [13] Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999;340(18):1412–7. May 6PubMed PMID: 10228193. Epub 1999/05/06.
- [14] Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2379–400. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x>. OctPubMed PMID: 17032204. Epub 2006/10/13.
- [15] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707–10. JulPubMed PMID: 8844239. Epub 1996/07/01.
- [16] Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(2):167–76. FebPubMed PMID: 11782614. Epub 2002/01/10.
- [17] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426–37. Jun1437 e1421-1429. PubMed PMID: 23474284. Epub 2013/03/12.
- [18] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61(5):1038–47. NovPubMed PMID: 24950482. Epub 2014/06/21.
- [19] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13. AugPubMed PMID: 15273542. Pubmed Central PMCID: PMC1360123. Epub 2004/07/27.
- [20] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91–6. Jan PubMed PMID: 12512033. Epub 2003/01/04.
- [21] Ouyang G, Pan G, Liu Q, Wu Y, Liu Z, Lu W, et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *BMC Med* 2020;18(1):388. Dec 10PubMed PMID: 33298026. Pubmed Central PMCID: PMC7726906. Epub 2020/12/11.
- [22] Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204–22. Oct 17PubMed PMID: 33069326. Pubmed Central PMCID: PMC7567026. Epub 2020/10/19.
- [23] Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet* 2019;393(10190):2493–502. Jun 22PubMed PMID: 31076174. Epub 2019/05/12.
- [24] Fuster D, Samet JH. Alcohol use in patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 2018;379(13):1251–61. Sep 27PubMed PMID: 30257164. Epub 2018/09/27.
- [25] Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(Suppl 1):S7–11. AprPubMed PMID: 25900872. Epub 2015/04/23.
- [26] Alsubaie S, Almalki MH. Metformin induced acute pancreatitis. *Dermatoendocrinol* 2013;5(2):317–8. Apr 1PubMed PMID: 24194972. Pubmed Central PMCID: PMC3772920. Epub 2013/11/07.
- [27] Simons-Linares CR, Elkhouly MA, Salazar MJ. Drug-induced acute pancreatitis in adults: an update. *Pancreas* 2019;48(10):1263–73. Nov/DecPubMed PMID: 31688589. Epub 2019/11/07.
- [28] Klein LM, Chang J, Gu W, Manekeller S, Jansen C, Lingohr P, et al. The development and outcome of acute-on-chronic liver failure after surgical interventions. *Liver Transpl* 2020;26(2):227–37. FebPubMed PMID: 31693788. Epub 2019/11/07.
- [29] Trebicka J, Gu W, Ibanez-Samaniego L, Hernandez-Gea V, Pitarich C, Garcia E, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol* 2020;73(5):1082–91. NovPubMed PMID: 32339602. Epub 2020/04/28.
- [30] Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018;67(10):1870–80. OctPubMed PMID: 28847867. Epub 2017/08/30.
- [31] Simons-Linares CR, Romero-Marrero C, Jang S, Bhatt A, Lopez R, Vargo J, et al. Clinical outcomes of acute pancreatitis in patients with cirrhosis. *Pancreatology* 2020;20(1):44–50. JanPubMed PMID: 31734110. Epub 2019/11/18.
- [32] Jang DK, Ahn DW, Lee KL, Kim BG, Kim JW, Kim SH, et al. Impacts of body composition parameters and liver cirrhosis on the severity of alcoholic acute pancreatitis. *PLoS One* 2021;16(11):e0260309. PubMed PMID: 34807958. Pubmed Central PMCID: PMC8608310. Epub 2021/11/23.
- [33] Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Suazo-Barahona J, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology* 2004;4(1):42–8. PubMed PMID: 14988657. Epub 2004/02/28.
- [34] Katuchova J, Bober J, Harbulak P, Hudak A, Gajdzik T, Kalanin R, et al. Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126(7–8):223–7. AprPubMed PMID: 24522641. Epub 2014/02/14.
- [35] Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010;38(5):1276–83. MayPubMed PMID: 20308885. Epub 2010/03/24.
- [36] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154(4):1096–101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>. MarPubMed PMID: 29409760. Epub 2018 Feb 3.
- [37] Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallory S, Freeman M, Besselink MG. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach. *Gastroenterology* 2019;156(7):1994–2007. May1993PubMed PMID: 30776347. Epub 2019/02/19.
- [38] Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, Verdonk RC, Boermeester MA, Bollen TL, et al. Immediate versus postponed intervention for infected necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2021;385(15):1372–81. Oct 7PubMed PMID: 34614330. Epub 2021/10/07.
- [39] Yan L, Qian C, Duan X, Ding J, Zhang W. Poor prognosis of liver transplantation for acute liver failure with acute pancreatitis: two case reports. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(43):e22934. Oct 23PubMed PMID: 33120850. Pubmed Central PMCID: PMC7581164. Epub 2020/10/31.
- [40] Kirino I, Fujimoto Y, Hata K, et al. Liver transplantation for acute liver failure accompanied by severe acute pancreatitis. *BMJ Case Rep* 2016. 2016: bcr2016215959.
- [41] Russell TA, Park S, Agopian VG, Zarrinpar A, Farmer DG, O'Neill S, et al. Peritransplant pancreatitis: a marker of high mortality and graft failure in liver transplant patients. *Liver Transpl* 2017;23(7):925–32. JulPubMed PMID: 28294516. Epub 2017/03/16.
- [42] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62(1):243–52. JulPubMed PMID: 25877702. Epub 2015/04/17.
- [43] Engelmann C, Claria J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol* 2021;75 (Suppl 1):S49–66. JulPubMed PMID: 34039492. Epub 2021/05/28.
- [44] Quero G, Covino M, Ojetti V, Fiorillo C, Rosa F, Menghi R, et al. Acute pancreatitis in oldest old: a 10-year retrospective analysis of patients referred to the emergency department of a large tertiary hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32(2):159–65. FebPubMed PMID: 31651648. Epub 2019/10/28.
- [45] Jamal S, Khan MZ, Kichloo A, Edigin E, Bailey B, Aljadah M, et al. The effect of atrial fibrillation on inpatient outcomes of patients with acute pancreatitis: a two-year national inpatient sample database study. *J Innov Card Rhythm Manag* 2020; 11(12):4338–44. DecPubMed PMID: 33408954. Pubmed Central PMCID: PMC7769503. Epub 2021/01/08.
- [46] Mehta H, Shah I, Pahuja M, Amin S, Bhurwal A, Moni S, et al. Outcomes of acute pancreatitis in patients with heart failure: insights from the nationwide inpatient sample. *J. Card. Fail.* 2019;25(8, Supplement):S57–8. 2019/08/01/.

Darstellung der Publikation

Einleitung

Die akute Pankreatitis (AP) stellt insbesondere in den westlichen Ländern eine im gastroenterologischen Bereich wichtige und häufige Ursache von Hospitalisierungen dar (Lankisch et al., 2015). Zu den häufigsten Ursachen gehören neben diversen anderen vor allem Steine im Bereich der Gallenwege und Alkoholkonsum, wobei regionale Disparitäten festzustellen sind (Roberts et al., 2017). Pathophysiologisch ist das Krankheitsbild durch Untergang parenchymatöser Azinuszellen des Pankreas charakterisiert, in dessen Folge es über diverse molekulare und zelluläre Prozesse zu lokalen und im Verlauf systemischen Entzündungsprozessen kommt (Lee und Papachristou, 2019). In den meisten Fällen verläuft eine AP milde und mit geringer Mortalität (Singh et al., 2011), wobei es bei einem relevanten Anteil der AP-Patienten von etwa 20% zu schweren Verlaufsformen mit hoher Mortalität kommen kann (Garg und Singh, 2019, Tenner et al., 2013). Etablierte Klassifikationssysteme definieren den schweren Verlauf einer AP über das Vorhandensein von persistierendem Organversagen (Banks et al., 2013). Organversagen können zu unterschiedlichen Zeitpunkten und durch unterschiedliche Mechanismen im Verlauf einer AP auftreten und bestimmen maßgeblich die Prognose (Garg und Singh, 2019). Darüber hinaus kann es im Laufe einer AP zu lokalen Komplikationen wie pankreatischen und extrapancreatischen Nekrosen mit eventueller Superinfektion kommen, wodurch radiologische bzw. endoskopische Interventionen und gegebenenfalls operative Maßnahmen erforderlich sein können (Banks et al., 2013, Tenner et al., 2013). Bei der Therapie nekrotisierender Verlaufsformen zeigte sich ein minimalinvasives Step-Up-Vorgehen der primär offenen Nekrosektomie hinsichtlich komplikativen Verläufen und Mortalität überlegen (van Santvoort et al., 2010). Die unterschiedlichen Verlaufsformen einer AP mit stark differierender Prognose bedingen die Wichtigkeit des initialen klinischen Managements und der Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für schwere Verläufe einer AP (Tenner, 2004). In der Vergangenheit wurden diverse Scoringmodelle zur Prädiktion von Mortalität oder schweren Verläufen bei AP entwickelt und validiert, zum Beispiel der Glasgow-Imrie-Score (Blamey et al., 1984) oder der Ranson-Score (Ranson et al., 1974). Diese prognostischen Scoringsysteme lassen aber zumeist Komorbiditäten der Patienten außer Acht.

Chronische Lebererkrankungen sowie die Leberzirrhose (LZ) stellen weltweit eine relevante und häufige Ursache von Morbidität und Mortalität mit steigender Inzidenz über die letzten 20 Jahre dar (Moon et al., 2020). Neben Weiteren sind vor allem Alkoholkonsum, chronisch-virale Hepatitiden, Autoimmunerkrankungen sowie die nicht-äthyltoxische Fettlebererkrankung als wichtige Ursachen der LZ zu nennen (Ginès et al., 2021). Klinisch und prognostisch entscheidend ist das Auftreten von mit der LZ assoziierten Komplikationen, insbesondere

Ösophagusvarizenblutungen, Aszites, hepatischer Enzephalopathie sowie Infektionen (Tsochatzis et al., 2014). Die Tatsache, dass in vielen Regionen der Welt über die letzten Jahre ein im Schnitt deutlich steigender BMI zu verzeichnen war (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2017), trägt damit zur steigenden Verbreitung eines gemeinsamen Risikofaktors für sowohl akute Pankreatitiden (Khatua et al., 2017) als auch chronische Lebererkrankungen und Leberzirrhose bei (Camilleri et al., 2017). Außerdem stellt Alkoholkonsum einen weiteren gemeinsamen Faktor für sowohl akute als auch chronische Schädigungen an Leber sowie Pankreas dar (Clemens und Mahan, 2010, Pace et al., 2009).

Wechselseitige Einflüsse zwischen akuter Pankreatitis und einer konkomittierenden Leberzirrhose sind jedoch bislang nicht zufriedenstellend beschrieben. Lediglich wurde vor kurzem von Simons-Linares et al. (2021) anhand einer kleineren Studienpopulation bestehend aus AP-Patienten mit vorbestehender LZ ähnliche Morbiditäts-, Mortalitäts- und Komplikationsraten im Vergleich zu gematchten AP-Patienten ohne LZ beschrieben (Simons-Linares et al., 2021). Als mögliche Einschränkung dieser Studie ist neben der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten (n=40 Patienten mit AP und LZ) auch zu nennen, dass ein sehr geringer Anteil an nekrotisierenden AP-Verläufen von unter 3% vorlag (Simons-Linares et al., 2021). Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass es bei ca. 20-30% der akuten Pankreatitiden im Verlauf zur Ausbildung von Nekrosen kommt (Banks, 1991, Baron und Morgan, 1999). Auch Arbeiten zu klinischen Handlungsempfehlungen bei AP basieren auf der Annahme höherer Raten nekrotisierender Verläufe (Banks et al., 2013, Banks und Freeman, 2006).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Einfluss einer konkomittierenden Leberzirrhose auf den Verlauf einer akuten Pankreatitis näher zu charakterisieren. Ein besonderer Fokus wurde hierbei auf die Endpunkte Komplikationen (u.a. Infektionen, Sepsis, Organversagen), Überleben sowie Interventionen und interventionsassoziierte Komplikationen gelegt. Darüber hinaus sollten prognostische Faktoren für ungünstige Verläufe identifiziert und der prognostische Wert etablierter AP-Scoringssysteme bei Patienten mit LZ evaluiert werden. Die Erkenntnisse dieser Arbeit könnten eine erste Annäherung zum Verständnis wechselseitiger Einflüsse zwischen AP und LZ aus klinischer Perspektive darstellen. Darüber hinaus könnten Hinweise geliefert werden, welchen Faktoren bei der prognostischen Einschätzung im Rahmen des klinischen Managements von AP-Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose eine besondere Bedeutung zukommt.

Methoden

In die hier durchgeführte retrospektive Kohortenstudie wurde eine Studienpopulation bestehend aus AP-Patienten mit bekannter Leberzirrhose (LC-AP-Gruppe, n=52) und einer Kontrollgruppe aus AP-Patienten ohne Leberzirrhose (NLC-AP-Gruppe, n=104) aus dem

Zeitraum Januar 2011 bis März 2020 eingeschlossen. Die Kontrollgruppe wurde dabei durch einen Matchingprozess im 1:2-Verhältnis (LC-AP- vs. NLC-AP-Patienten) anhand der Kriterien Alter (+/- 5 Jahre), Geschlecht und Genese der Pankreatitis (biliär, äthyltoxisch, andere) gebildet. Priorisiert wurden dabei in absteigender Reihenfolge die Genese der AP, das Patientenalter und zuletzt das Geschlecht.

Patienten

In die Studienpopulation wurden alle erwachsenen Patienten (> 18 Jahre) mit Diagnose einer Leberzirrhose eingeschlossen, die aufgrund einer akuten Pankreatitis zwischen Januar 2011 und März 2020 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) stationär behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren eine medikamentöse Immunsuppression, der Zustand nach Lebertransplantation sowie eine schwere onkologische Komorbidität. Insgesamt kam es dadurch zum Ausschluss von 3 LC-AP-Patienten aufgrund einer onkologischen Erkrankung im Endstadium (2 hepatozelluläres Karzinom, 1 Pankreaskopfkarzinom) und von 9 Patienten aufgrund einer Immunsuppression bzw. des Zustandes nach Lebertransplantation. Dadurch verblieben letztlich 52 eingeschlossene LC-AP-Patienten. Die anhand der oben genannten Kriterien durch 1:2-Matching erstellte Kontrollgruppe (NLC-AP-Gruppe) beinhaltet Patienten ohne Leberzirrhose, die im selben Zeitraum aufgrund einer AP stationär am UKE behandelt wurden und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Durch das Matching im 1:2-Verhältnis wurden folglich in der NLC-AP-Gruppe 104 Patienten ausgewählt. Insgesamt wurden über 1300 NLC-AP-Patienten in diesem Zeitraum am UKE behandelt.

Diagnostische Kriterien

Die Diagnose einer LZ erfolgte entweder mittels Biopsie und histopathologischer Untersuchung, durch elastographische Verfahren (Fibroscan) oder durch LZ-typische klinische, bildmorphologische bzw. radiologische und laborchemische Befunde. Als AP-Diagnosekriterien wurden die Kriterien der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation verwendet (Banks et al., 2013). Demnach sind für die AP-Diagnose mindestens 2 von 3 der folgenden Kriterien erforderlich: 1) Eine typische klinische Symptomatik des Patienten mit akutem Beginn und starkem, häufig ausstrahlendem Oberbauchschmerz. 2) Eine Erhöhung der Lipasekonzentration im Serum über das Dreifache des oberen Normwertes. 3) Typische bildmorphologische Befunde (in der Regel Kontrastmittel-CT oder Sonographie des Abdomens) (Banks et al., 2013). Eine portale Hypertension (pHT) wurde bei LC-AP-Patienten diagnostiziert, sofern entweder eine Splenomegalie, Ösophagusvarizen, portokavale Umgehungskreisläufe oder Aszites über die peripankreatische Region hinausgehend vorlag und keine konkurrierenden Ursachen (unter anderem Malignität, extrapancreatische, intraabdominelle Entzündungsprozesse oder kardiale Stauung) gefunden werden konnten. Organversagen wurden anhand des SOFA-Scores für die verschiedenen Organsysteme

definiert (Vincent et al., 1996). Glasgow-Imrie- (Blamey et al., 1984), Ranson- (Ranson et al., 1974), APACHE II- (Knaus et al., 1985) und MELD-Score (Kamath et al., 2001) wurden gemäß der üblichen Parameter und Formeln berechnet (Imrie, 2003, Triester und Kowdley, 2002). Die Diagnose des akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) richtete sich nach den Kriterien der European Association for the Study of the Liver (EASL) (Moreau et al., 2013). Bestand bei einem LC-AP-Patienten ein ACLF, wurde der speziell entwickelte CLIF-C ACLF-Score (Jalan et al., 2014) berechnet. Infektionen wurden anhand klinischer, bildmorphologischer bzw. radiologischer, laborchemischer sowie mikrobiologischer Befunde diagnostiziert.

Datenerhebung und statistische Auswertung

Zu den erhobenen Daten zählten unter anderem klinische, laborchemische, mikrobiologische und radiologische Befunde zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der AP. Darüber hinaus wurde die Dauer der Krankenhaus- bzw. intensivmedizinischen Behandlung erfasst. Erhoben wurden außerdem therapeutische Maßnahmen wie antiinfektive Therapien und interventionelle Prozeduren. Fokussiert wurden vor allem Komplikationen im AP-Verlauf wie Organversagen, periinterventionelle Komplikationen und Mortalität. Grundsätzlich wurde für deskriptive Daten der Median mit Quartilen kalkuliert. Die Überlebensdaten der einzelnen Gruppen wurden als Kaplan-Meier-Kurve (Bland und Altman, 1998) dargestellt und mittels Logrank-Test bzw. Mantel-Cox (Mantel, 1966) statistisch verglichen. Metrische Variablen wurden mittels t-Test oder Mann-Whitney-Test verglichen, sofern keine Normalverteilung der abhängigen Variable anzunehmen war (McElduff et al., 2010). Zum Vergleich von mehr als 2 Kategorien wurde eine ANOVA mit anschließender Post-hoc-Analyse (Kucuk et al., 2016) verwendet. Binäre Endpunkte wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen (Hess und Hess, 2017). Die Regressionsanalyse wurde als binär logistische Regression mit dem Endpunkt „Aufnahme auf Intensivstation und/oder Tod im Rahmen der AP“ als abhängige Variable zum einen an der Gesamtpopulation und zum anderen an der LC-AP-Gruppe durchgeführt. Mögliche prädiktive Faktoren für diesen Endpunkt wurden zunächst in Form einer univariaten Regression analysiert. Jene Faktoren, die sich dabei als signifikante Prädiktoren für den Endpunkt erwiesen, wurden in die nachfolgende multivariate Analyse zur Identifikation signifikanter, unabhängiger Prädiktoren eingeschlossen. Sämtliche Patientendaten waren bereits vor Beginn der Studie vollständig erhoben und archiviert. Zur Herstellung der Datenbanken sowie zur weiteren Datenverarbeitung und -analyse wurden Microsoft Excel (Microsoft Corporation in Redmond, WA), IBM SPSS Statistics V. 21 (IBM Corporation in Armonk, NY) sowie GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc. in San Diego, CA) verwendet. Alle wiedergegebenen p-Werte basieren auf zweiseitigen Tests und $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Ethikvotum

Nach Rücksprache mit der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg war aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und der vollständig anonymisierten Datenverarbeitung kein individuelles Ethikvotum erforderlich.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika der untersuchten Studienpopulation. Das mediane Alter der LC-AP-Patienten betrug 50 Jahre; die Patienten waren überwiegend männlich (73,1%). Am häufigsten lag der AP mit 27 Fällen (51,9%) eine äthyltoxische Genese zugrunde, gefolgt von AP mit anderer Ätiologie (z.B. post-ERCP- oder kryptogene AP) und biliärer AP. Bei 12 LC-AP-Patienten (25%) und 33 NLC-AP-Patienten (31,7%; p: n.s.) trat die AP im Sinne einer akut-auf-chronischen Pankreatitis bei vorbestehender chronischer Pankreatitis auf. Die LZ war in den meisten Fällen bedingt durch Alkoholkonsum (n=32, 61,5%), gefolgt von Autoimmunerkrankungen, nicht-äthyltoxischen Steatohepatitiden (NASH), viralen Hepatitiden und anderen Ursachen. Der MELD-Score der LC-AP-Patienten betrug bei AP-Diagnose im Median 16 (9,5-22,5). Der mediane Charlson Comorbidity Index (CCI) (Charlson et al., 1987) ohne Berücksichtigung der LZ war in beiden Gruppen vergleichbar (1,5 in der LC-AP vs. 1 in der NLC-AP-Gruppe, p: n.s.). Ein relevanter Einfluss durch stark unterschiedliche, extrahepatische Komorbiditäten zwischen beiden Gruppen auf die untersuchten Endpunkte konnte somit weitgehend ausgeschlossen werden. *Tabelle 1* zeigt außerdem, dass hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ätiologie der AP keine signifikanten Unterschiede zwischen LC- und NLC-AP-Gruppe bestanden.

	LC-AP (n=52)	NLC-AP (n=104)	p-Wert
Patientenalter (Jahre)	50 (40,3-60,8)	49 (43-59,8)	n.s.
Männliches Geschlecht	38 (73,1%)	74 (71,2%)	n.s.
Ätiologie der AP			
äthyltoxisch	27 (51,9%)	54 (51,9%)	n.s.
biliär	10 (19,2%)	20 (19,2%)	n.s.
Andere	15 (28,8%)	30 (28,8%)	n.s.
Ätiologie der LZ			
äthyltoxisch	32 (61,5%)	k.A.	k.A.
autoimmun	6 (11,5%)		
NASH	5 (9,6%)		
virale Hepatitis	3 (5,8%)		
Andere	6 (11,5%)		
CCI (Punkte)			
unkorrigiert	4 (3-6)	1 (0-3)	p<0,05
korrigiert für LZ	1,5 (0-3,75)	1 (0-3)	n.s.
MELD-Score bei AP-Diagnose	16 (9,5-22,5)	k.A.	k.A.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Klinische Situation und prognostische Faktoren bei und unmittelbar nach AP-Diagnose im Gruppenvergleich

In *Tabelle 2* sind klinische, laborchemische und radiologische Befunde im frühen Verlauf der AP zusammengefasst. LC-AP-Patienten zeigten zum AP-Diagnosezeitpunkt eine mediane Körpertemperatur von 36,4 °C (36-36,6) und eine Leukozytenkonzentration von 10 Mrd./l (6,7-14,4). Vergleichbare Werte ohne signifikante Unterschiede mit einer Temperatur von 36,3 °C (36-36,63) und einer Leukozytenkonzentration von 11,05 (8-14,5) lagen in der NLC-AP-Gruppe vor. Die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) war bei Diagnose signifikant höher in der LC-AP-Gruppe mit 40 mg/l (17-100) im Vergleich zu 14 mg/l (5-44) bei den NLC-AP-Patienten (p<0,01). Dieser Unterschied der CRP-Spiegel relativierte sich im Verlauf der ersten 48 Stunden und nach 3 bzw. 5 Tagen zeigten sich (statistisch nicht signifikant) niedrigere CRP-Konzentrationen im Blut der LC-AP-Patienten. Signifikante Unterschiede traten erwartungsgemäß bei den leberspezifischen Laborparametern auf: LC-AP-Patienten hatten bei AP-Diagnose eine im Median höhere Bilirubinkonzentration mit 2,5 mg/dl (0,9-10,7) und höhere INR-Werte von 1,29 (1,1-1,47) sowie niedrigere Albuminkonzentrationen von 24,65 g/l (20,68-28,93); für alle galt p<0,001. Sowohl LC-AP- als auch NLC-AP-Patienten präsentierten sich mit einem medianen Glasgow-Imrie-Score von 1 Punkt (1-2). Ebenfalls sehr ähnliche Verteilungen zeigten sich für den Ranson-Teilscore bei Aufnahme: Hier hatten LC-

AP-Patienten median 1 Punkt (0-2) und auch für die NLC-AP-Patienten ergab sich im Median 1 Punkt (0-1). Der kumulative Ranson-Score nach 48 Stunden zeigte sich geringfügig und statistisch nicht signifikant höher in der LC-AP-Gruppe mit 3 Punkten (1-4) im Vergleich zu 2 Punkten (2-3) in der NLC-AP-Gruppe. Insgesamt ließ sich aus diesen Daten folgern, dass die klassischen, etablierten Pankreatitis-Scores in beiden Teilpopulationen ähnlich oft schwere AP-Verläufe bzw. eine ähnliche Mortalität im Rahmen der AP anzeigten.

Eine dringliche endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) wurde bei 80% der LC-AP- und bei 70% der NLC-AP-Patienten mit Verdacht auf eine biliäre Genese der AP durchgeführt (p: n.s.). Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Intervention war vergleichbar zwischen den beiden Gruppen. Von einer ERCP wurde abgesehen, sofern durch klinische, laborchemische und bildmorphologische Befunde eine persistierende Choledocholithiasis sicher ausgeschlossen werden konnte.

Während der initialen Bildgebung ergaben sich vergleichbare Raten (peri)pankreatischer Nekrosen (11,5% der LC-AP- und 12,5% der NLC-AP-Patienten; p: n.s.). Pseudozysten und/oder Flüssigkeitsverhalte wurden hier geringfügig häufiger in der LC-AP-Gruppe dargestellt (19,2% gegenüber 14,4% in der NLC-AP-Gruppe; p: n.s.). Signifikant häufiger konnten in der LC-AP-Gruppe Pleuraergüsse (36,5% gegenüber 20,2% in der NLC-AP-Gruppe; $p < 0,05$) und Aszites (69,2% gegenüber 19,2% in der NLC-AP-Gruppe; $p < 0,05$) nachgewiesen werden. Im Rahmen der Verlaufsbildgebung konnten in beiden Gruppen zusätzliche nekrotisierende Verlaufsformen nachgewiesen werden, wobei sich weiterhin insgesamt ähnliche Raten von nekrotisierender AP ergaben (25% in der LC-AP- und 20,8% in der NLC-AP-Gruppe; p: n.s.). Erneut zeigte sich eine tendenziell höhere Rate an Pseudozysten und Flüssigkeitsverhalten in der LC-AP-Gruppe (32,7% gegenüber 18,3% in der NLC-AP-Gruppe; p: n.s.).

	LC-AP (n=52)	NLC-AP (n=104)	p-Wert
Glasgow-Imrie-Score	1 (1-2)	1 (1-2)	n.s.
Ranson-Score (Aufnahme)	1 (0-2)	1 (0-1)	n.s.
Ranson-Score (48h)	3 (1-4)	2 (2-3)	n.s.
Leukozytenkonz. (mrd/l)	10 (6,7-14,4)	11,05 (8-14,5)	n.s.
CRP-Konzentration (mg/l)	40 (17-100)	14 (5-44)	p<0,01
Bildgebungsbefunde (Aufnahme)			
Nekrosen	6 (11,5%)	13 (12,5%)	n.s.
Pseudozysten	10 (19,2%)	15 (14,4%)	n.s.
Pleuraergüsse	19 (36,5%)	21 (20,2%)	p<0,05
Aszites	36 (69,2%)	20 (19,2%)	p<0,05
Bildgebungsbefunde (+Verlaufsaufn.)			
Nekrosen	13 (25%)	21 (20,8%)	n.s.
Pseudozysten und/oder Verhalte	17 (32,7%)	19 (18,3%)	n.s.

Tabelle 2: Klinische, laborchemische und radiologische Befunde während des frühen AP-Verlaufes

Prädisposition für Komplikationen der AP durch eine begleitende LZ und hohes Risiko eines ACLF

Bei 87,5% der NLC-AP-Patienten blieb die Funktion sämtlicher Organsysteme während des gesamten AP-Verlaufs stabil. Folglich ließen sich bei nur 13 NLC-AP-Patienten (12,5%) Organversagen im Verlauf detektieren, davon bei 8 Patienten in Form eines singulären Organversagens. Dabei war das akute Nierenversagen (7 der 8 Patienten) am häufigsten. 5 NLC-AP-Patienten (4,8%) entwickelten multiple Organversagen. Hier zeigte sich insgesamt ein deutlicher Kontrast im Vergleich zu den LC-AP-Patienten: Über 40% der LC-AP-Patienten zeigten multiple Organversagen und lediglich 52% blieben vollständig frei von Organversagen während des AP-Verlaufs. Konsequenter Weise lagen sowohl der SOFA-Score als auch die SOFA-Teilscores für die entsprechenden Organsysteme signifikant höher in der LC-AP-Gruppe während der ersten 5 Tage nach AP-Diagnose (berechnet bei AP-Diagnose und nach 1, 3 und 5 Tagen; alle p<0,001). Definitionsgemäß ergab sich damit bei den LC-AP-Patienten eine hohe ACLF-Prävalenz: Insgesamt 23 Patienten (44,2%) erfüllten im Verlauf die ACLF-Kriterien. Dabei entwickelten 2 Patienten (3,8%) ein ACLF Grad 1, 8 Patienten (15,4%) ein ACLF Grad 2 und 13 Patienten (25%) ein ACLF Grad 3. In der Folge von Organversagen bzw. ACLF musste ein signifikant höherer Anteil an LC-AP-Patienten im Verlauf intensivmedizinisch betreut werden (42,3% gegenüber 12,5% der NLC-AP-Patienten; p<0,01). Ebenfalls waren sowohl die durchschnittliche Dauer invasiver Beatmung (3,79 (+/-1,3) Tage gegenüber 0,88 (+/- 0,56) Tage in der NLC-AP-Gruppe; p<0,0001) als auch die Dauer kontinuierlicher

Nierenersatztherapie (4 (+/- 1,36) Tage gegenüber 0,44 (+/- 0,35) Tage in der NLC-AP-Gruppe; $p < 0,0001$) signifikant höher in der LC-AP-Gruppe. Darüber hinaus war auch die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes nach AP-Diagnose bei den LC-AP-Patienten wesentlich höher (23,3 Tage gegenüber 10,7 Tage in der NLC-AP-Gruppe; $p < 0,001$). Der Verdacht auf intra- oder extraabdominale Infektionen bestand deutlich häufiger bei LC-AP-Patienten (53,8% gegenüber 12,5% bei den NLC-AP-Patienten). Auch eine Sepsis wurde in der LC-AP-Gruppe signifikant häufiger diagnostiziert (28,8% gegenüber 4,8% der NLC-AP-Patienten; $p < 0,0001$). Folglich erhielten LC-AP-Patienten (82,7%) deutlich häufiger eine antiinfektive Therapie im Verlauf als NLC-AP-Patienten (46,2%). Des Weiteren war auch die mediane Dauer der antiinfektiven Therapie mit 11 (5-26,25) Tagen bei den LC-AP-Patienten signifikant höher (0 (0-7) Tage in der NLC-AP-Gruppe; $p < 0,001$). Ebenfalls konnten in der LC-AP-Gruppe signifikant häufiger multiresistente Keime (VRE, 3- und 4-MRGN) nachgewiesen werden (11,5% der LC-AP-Patienten; $p = 0,01$).

Im Verlauf der AP wurde aufgrund lokaler Komplikationen signifikant häufiger die Indikation zur endoskopischen bzw. radiologischen Intervention in der LC-AP-Gruppe gestellt. Interventionen waren hier vor allem aufgrund persistierender Cholestase bzw. Cholangitis im Rahmen der AP (21,15% der Patienten) und infizierter Flüssigkeitsverhalte (13,5% der Patienten) signifikant häufiger indiziert im Vergleich zu den NLC-AP-Patienten (3,9% und 3,9% der Patienten; beide $p < 0,01$). Weiterhin zeigte sich, dass LC-AP-Patienten ein merklich höheres Risiko für interventionsassoziierte bzw. periprozedurale Komplikationen (unter anderem Hypotonie/Schock, Vigilanzminderung, Blutungen, Perforationen) hatten (Odds-Ratio 2,45 (95% KI 1,27-4,72); $p = 0,01$). Zusätzlich waren die Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo et al., 2004) als durchschnittlich schwerer einzustufen (0,95 Punkte in der LC-AP- und 0,29 in der NLC-AP-Gruppe; $p < 0,05$).

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs wiesen insgesamt wesentlich höhere Komplikationsraten bei Patienten mit begleitender LZ nach. Dass die höhere Tendenz zur Entwicklung relevanter Komplikationen im AP-Verlauf bei den LC-AP-Patienten schließlich auch von prognostischer Bedeutung war, konnte mittels Überlebenszeitanalysen gezeigt werden: So war die 180-Tagesmortalität in der LC-AP-Gruppe sowohl für den Endpunkt pankreatitisassoziierte Mortalität mit 19,2% im Vergleich zu 1,9% in der NLC-AP-Gruppe (Hazard Ratio 11,04 (95% KI 3,26-37,3); $p < 0,001$) als auch für den Endpunkt Gesamtmortalität mit 25% im Vergleich zu 1,9% in der NLC-AP-Gruppe (Hazard Ratio 14,47 (95% KI 4,54-40,61); $p < 0,0001$) bedeutend höher. In *Abbildung 1* und *Abbildung 2* sind die Überlebenskurven für beide Gruppen für den Endpunkt pankreatitisassoziierte Mortalität bzw. Gesamtmortalität dargestellt.

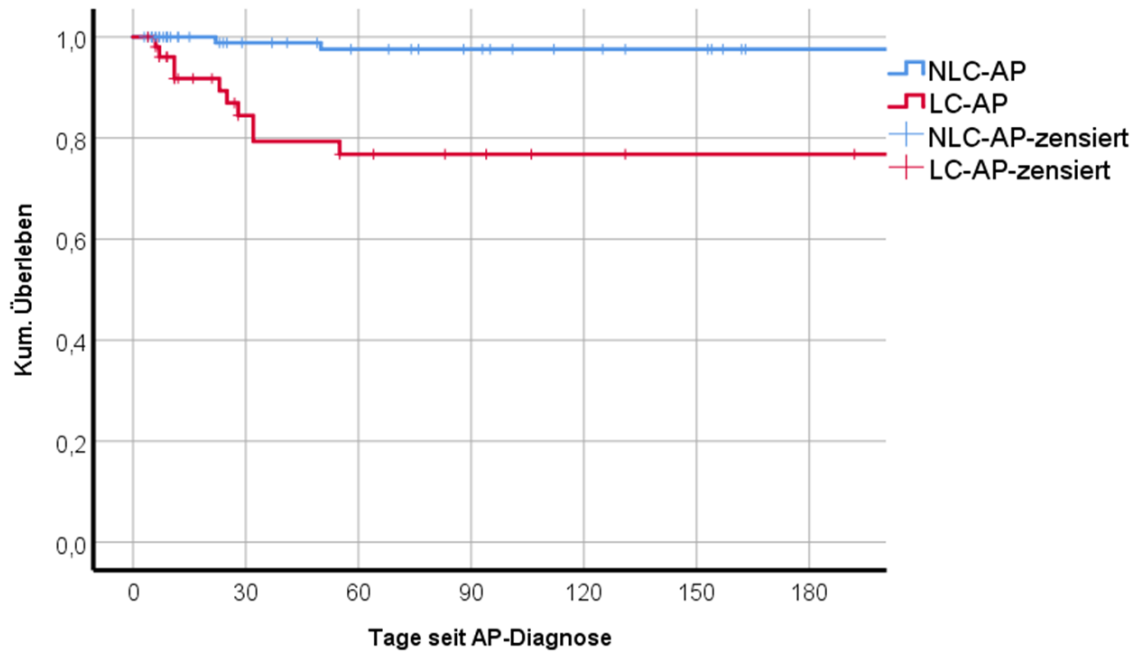


Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenskurven für pankreatitisassoziierte Mortalität (HR 11,04 (95% KI 3,26-37,3); $p < 0,001$)

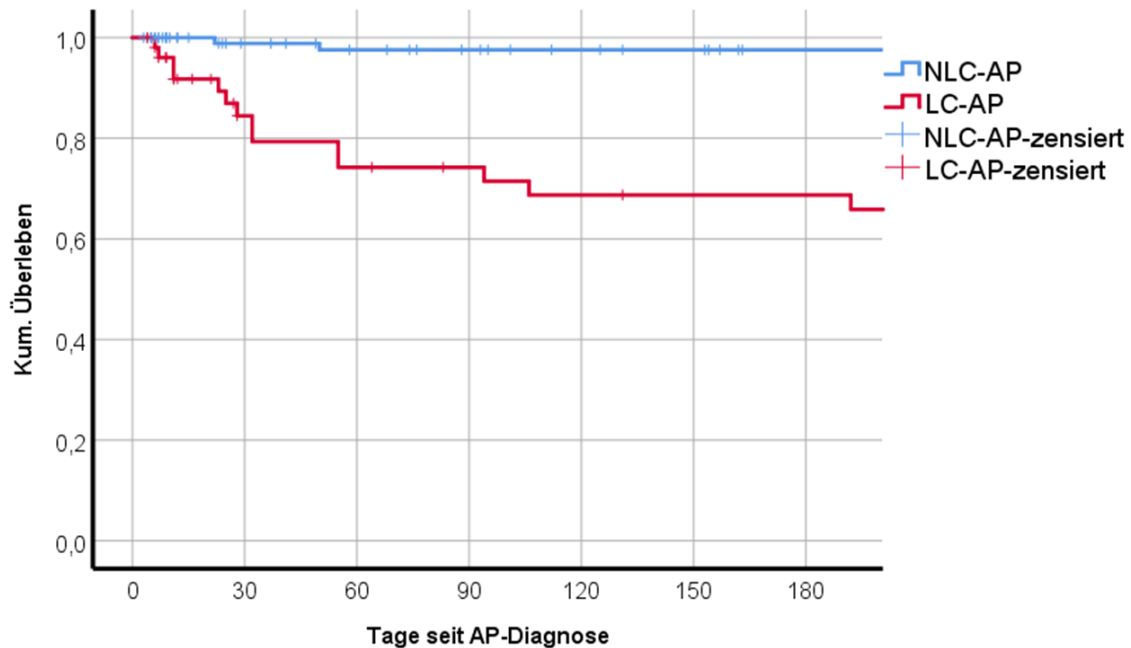


Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebenskurven für Gesamtmortalität (HR 14,47 (95% KI 4,54-40,61); $p < 0,0001$)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass beide Gruppen insgesamt vergleichbar hinsichtlich initial prognostizierter schwerer AP-Verläufe (gemäß der Pankreatitisscores), extrahepatischer Komorbiditäten, Raten nekrotisierender Formen und initialer

Entzündungsparameter waren. Dennoch entwickelten LC-AP-Patienten im Verlauf bedeutend mehr Komplikationen und hatten eine wesentlich höhere Mortalität.

Mögliche Einfluss- und Risikofaktoren für komplizierte AP-Verläufe

Im Anschluss erfolgten eine tiefere Betrachtung und Analyse der LC-AP-Gruppe, um mögliche Faktoren für ungünstige Verläufe der AP zu identifizieren. Im Allgemeinen ist die portale Hypertension (pHT) bei Leberzirrhose mit entsprechenden, konsekutiven Komplikationen für ihre zentrale Bedeutung sowohl im pathophysiologischen als auch im prognostischen sowie klinischen Sinne bekannt (Mauro und Gadano, 2020, Tsochatzis et al., 2014). Um in diesem Zusammenhang den Einfluss einer klinisch manifesten pHT auf den AP-Verlauf zu analysieren, wurde die LC-AP-Gruppe in zwei weitere Subgruppen mit und ohne Zeichen einer pHT unterteilt. Bei n=14 (26,7%) der LC-AP-Patienten ergaben sich keine Hinweise für eine pHT. Somit bestand bei n=38 (73,3%) der Patienten eine klinisch manifeste pHT. In der letzteren Subgruppe zeigten sich signifikant höhere Bilirubin-Werte (3,95 mg/dl (1,15-12,68)) bei AP-Diagnose im Vergleich zur LC-AP-Subgruppe ohne Zeichen einer pHT (1,9 mg/dl (0,725-2,8); $p < 0,05$). Bei vergleichbaren Kreatinin- und INR-Werten ergab sich bei den LC-AP-Patienten mit pHT ein tendenziell höherer MELD-Score bei AP-Diagnose mit 16,5 (9,75-23,25) im Vergleich zu 11,5 (7-17,25); p : n.s. Punkten. Diese Subgruppe hatte ebenfalls für alle Organsysteme die höchsten SOFA-Teilscores (sowohl im Vergleich zur NLC-AP Gruppe als auch zur LC-AP-Gruppe ohne pHT) zum Zeitpunkt des Krankheitsmaximums der AP. Dabei waren die SOFA-Teilscores für die Organsysteme ZNS, Niere, Koagulation und Leber signifikant höher als in der LC-AP-Subgruppe ohne pHT (Niere und Koagulation: $p < 0,05$; ZNS: $p < 0,01$; Leber: $p < 0,001$). Darüber hinaus hatten die LC-AP-Patienten mit pHT im Mittel eine signifikant höhere Hospitalisierungsdauer sowie Mortalität im Vergleich zu LC-AP-Patienten ohne manifeste pHT. In *Tabelle 3* sind verschiedene Endpunkte im Gruppenvergleich einschließlich Differenzierung zwischen LC-AP-Patienten mit und ohne Zeichen einer pHT zusammengefasst.

	A: NLC-AP (n=104)	B: LC-AP ohne pHT (n=14)	C: LC-AP mit pHT (n=38)	p-Wert
Alter (Jahre)	49 (43-59,75)	48 (40-62,25)	51 (40,75-61,5)	n.s. (A-B) n.s. (A-C) n.s. (B-C)
Männliches Geschlecht	74 (71,1%)	8 (57%)	30 (78,9%)	n.s. (A-B) n.s. (A-C) n.s. (B-C)
CCI (korrigiert für LZ)	1 (0-3)	1 (0-2,25)	2 (0-4)	n.s. (A-B) n.s. (A-C) n.s. (B-C)
MELD-Score bei AP-Diagnose	k.A.	11,5 (7-7-17,25)	16,5 (9,75-23,25)	0,09 (B-C)
Tage bis Krankheitsmaximum	0 (0-1)	1 (0-2,25)	6 (1-24,25)	n.s. (A-B) p<0,0001 (A-C) p<0,0001 (B-C)
Hospitalisierungsdauer (Tage)	7 (5-10)	10 (6,5-21,25)	16 (8,25-46,75)	n.s. (A-B) p<0,0001 (A-C) p<0,05 (B-C)
AP-assoziierte Mortalität	2/104 (1,9%)	0/14 (0%)	10/38 (26,3%)	n.s. (A-B) p<0,0001 (A-C) p<0,05 (B-C)

Tabelle 3: Patientencharakteristika und klinische Parameter im Vergleich zwischen NLC-AP- und LC-AP-Patienten mit und ohne Zeichen einer portalen Hypertension (pHT)

Zusätzlich wurde zur Identifikation weiterer prädiktiver Faktoren für ungünstige AP-Verläufe eine logistische Regressionsanalyse zum einen an der gesamten Studienpopulation und zum anderen an der LC-AP-Gruppe isoliert durchgeführt. Ein ungünstiger AP-Verlauf (in der Analyse als abhängige Variable) wurde in diesem Zusammenhang als Aufnahme auf die Intensivstation im AP-Verlauf und/oder als AP-assoziiertes Tod definiert. Die univariate Analyse an der gesamten Studienpopulation identifizierte die Faktoren Glasgow-Imrie-Score, Ranson-Score (sowohl bei Aufnahme als auch kumulativ nach 48 Stunden), CRP-Konzentration bei Aufnahme, nekrotisierende AP sowie vorbestehende Leberzirrhose als signifikante Prädiktoren für einen ungünstigen AP-Verlauf (alle $p < 0,001$). Als nicht signifikant zeigten sich dabei die Faktoren Alter bei Aufnahme, Geschlecht, CCI und Ätiologie der AP. In der anschließenden multivariaten Analyse mit allen univariat signifikanten Faktoren zeigten sich die Faktoren vorbestehende Leberzirrhose ($p < 0,01$), CRP-Konzentration bei Aufnahme (0,0001) und Ranson-Score ($p < 0,05$) als signifikante, unabhängige Prädiktoren für einen ungünstigen AP-Verlauf. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse an der gesamten Studienpopulation sind in *Tabelle 4* dargestellt.

univariate Analyse (Gesamte Studienpopulation)		
Faktor	HR	p-Wert
Alter	0,99 (0,97-1,02)	n.s.
Geschlecht	0,7 (0,29-1,69)	n.s.
CCI (korrigiert für LZ)	1,09 (0,91-1,31)	n.s.
Ätiologie der AP	0,86 (0,61-1,82)	n.s.
Leberzirrhose (LC-AP)	5,13 (2,31-11,43)	p<0,001
CRP-Konz. bei Aufnahme	1,01 (1,01-1,02)	p<0,001
Glasgow-Imrie-Score	5,65 (2,44-13,07)	p<0,001
Ranson-Score (Aufnahme)	2,47 (1,61-3,79)	p<0,001
nekrotisierende AP	4,3 (1,87-9,92)	p<0,001
multivariate Analyse (Gesamte Studienpopulation)		
Leberzirrhose (LC-AP)	7,28 (1,76-30,03)	p<0,01
CRP-Konz. Bei Aufnahme	1,02 (1,01-1,02)	p<0,0001
Glasgow-Imrie-Score	2,94 (0,85-10,15)	n.s.
Ranson-Score (Aufnahme)	2,56 (1,24-5,29)	p<0,05
nekrotisierende AP	1,21 (0,30-4,95)	n.s.

Tabelle 4: Univariate und multivariate Regressionsanalyse an der gesamten Studienpopulation

In der univariaten Regressionsanalyse in der LC-AP-Gruppe zeigten sich die Faktoren MELD-Score bei Aufnahme, Glasgow-Imrie-, Ranson-Score und CRP bei Aufnahme als signifikante Prädiktoren (alle $p < 0,05$). Die multivariate Analyse dieser Faktoren identifizierte hier nur die CRP-Konzentration bei Aufnahme als signifikanten, unabhängigen Prädiktor für einen ungünstigen AP-Verlauf ($p < 0,05$).

Eingeschränkter prognostischer Wert von etablierten AP-Scoringmodellen bei vorbestehender Leberzirrhose

In der Vergangenheit wurden diverse prognostische Scoringmodelle zur initialen klinischen Einschätzung und zur frühen Identifikation möglicher komplizierter Verläufe mit hoher Mortalität bei akuter Pankreatitis entwickelt und ausführlich validiert (Imrie, 2003, Williams und Simms, 1999). Mit einer weiteren Analyse dieser Arbeit wurde der prognostische Wert einiger etablierter Modelle (Ranson-, Glasgow-Imrie- und SOFA-Score) hinsichtlich der Prädiktion von Mortalität innerhalb von LC-AP- bzw. NLC-AP-Gruppe verglichen. Dazu wurden Receiver Operating Characteristic Analysen (ROC-Analysen) durchgeführt und jeweils die Area under the curve (AUROC) berechnet (Hoo et al., 2017). Die sehr wenigen tödlichen Verläufe in der

NLC-AP-Gruppe wurden zumeist korrekt von Glasgow-Imrie- (AUROC $0,989 \pm 0,014$) und Ranson-Score nach 48 Stunden (AUROC $0,990 \pm 0,01$) sowie vom SOFA-Score bei AP-Diagnose (AUROC $0,930 \pm 0,034$) angezeigt. In der LC-AP-Gruppe hingegen zeigte sich ein deutlich geringerer prognostischer Wert der konventionellen AP-Scores. Hier erreichte der Glasgow-Imrie-Score eine AUROC von $0,694 (\pm 0,097)$ und der Ranson-Score bei AP-Diagnose eine AUROC von $0,686 (\pm 0,105)$. Nach 48 Stunden verbesserte sich die AUROC des Ranson-Scores auf $0,789 (\pm 0,089)$. Hingegen ergab sich für den SOFA-Score bei AP-Diagnose, der im Gegensatz zu den konventionellen AP-Scores primär Organfunktionen fokussiert, auch in der LC-AP-Gruppe ein guter prognostischer Wert mit einer AUROC von $0,860 (\pm 0,068)$. Der gleichermaßen auf der Einschätzung von Organfunktionen basierende CLIF-C ACLF-Score erreichte, sofern im Verlauf bei einem LC-AP-Patienten die ACLF-Kriterien erfüllt waren, ebenfalls eine hohe AUROC von $0,946 (\pm 0,059)$. Innerhalb der LC-AP-Gruppe zeigte der MELD-Score bei Aufnahme von den untersuchten Scores am präzisesten die AP-assoziierte Mortalität an und erreichte eine AUROC von $0,963 (\pm 0,023)$. Die beschriebenen Ergebnisse sind in *Tabelle 5* zusammengefasst.

Score	Gruppe	AUROC \pm SD
Glasgow-Imrie-Score	NLC-AP	$0,989 \pm 0,014$
	LC-AP	$0,694 \pm 0,097$
Ranson-Score (Aufnahme)	NLC-AP	$0,797 \pm 0,158$
	LC-AP	$0,686 \pm 0,105$
Ranson-Score (48h)	NLC-AP	$0,990 \pm 0,010$
	LC-AP	$0,789 \pm 0,089$
SOFA-Score b. Aufnahme	NLC-AP	$0,930 \pm 0,034$
	LC-AP	$0,860 \pm 0,068$
CLIF-C ACLF-Score b. Aufnahme	NLC-AP	k.A.
	LC-AP	$0,9464 \pm 0,059$
MELD-Score b. Aufnahme	NLC-AP	k.A.
	LC-AP	$0,963 \pm 0,023$

Tabelle 5: Analyse von Scoringmodellen zur Prädiktion von Mortalität

Diskussion

Prospektive Studien an großen Studienpopulationen haben gezeigt, dass chronische Erkrankungen sowohl des hepatobiliären Systems als auch des Pankreas eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität weltweit darstellen (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020, Ouyang et al., 2020). Gleichzeitig zeigt sich eine relevante Schnittmenge hinsichtlich der Risikofaktoren für Pathologien beider Organsysteme, wobei die besondere

Relevanz dieser Tatsache insbesondere durch zwei aktuelle Entwicklungen verdeutlicht wird: Zum einen die zum Teil regional dramatische Entwicklung der Häufigkeiten von Übergewicht und Adipositas (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2017) und zum anderen die Entwicklung der aktuellen und Prognostizierung der zukünftigen globalen Alkoholexposition (Manthey et al., 2019). Adipositas kann zur nicht-äthyltoxischen Steatohepatitis (NASH) beitragen und ist gleichzeitig mit verschiedenen Risikofaktoren für eine AP wie Hyperlipidämie, Cholelithiasis oder medikamentösen Therapien mit dem Risiko einer AP aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung assoziiert (Alsubaie und Almalki, 2013, Fujioka, 2015, Simons-Linares et al., 2019). Schädlicher Alkoholkonsum stellt ebenfalls einen Auslöser für akute oder chronische Erkrankungen des Pankreas dar und kann darüber hinaus eine äthyltoxische Steatohepatitis, eine Leberfibrose und -zirrhose bedingen (Clemens und Mahan, 2010, Pace et al., 2009). Fortgesetzter Alkoholabusus ist zudem ein häufiger Risikofaktor bei Patienten mit bereits bekannter chronischer Hepatopathie (Fuster und Samet, 2018). Die beschriebenen Zusammenhänge verdeutlichen eine Relevanz von möglichen reziproken Einflüssen zwischen Hepatopathien und Erkrankungen des Pankreas sowohl auf pathophysiologischer als auch klinischer Ebene. Während Studien bereits zeigen konnten, dass chronische Hepatopathien mit kritischen Verläufen nach chirurgischen Eingriffen, gastrointestinalen Blutungen oder Infektionen assoziiert sind (Fernández et al., 2018, Klein et al., 2020, Trebicka et al., 2020), stellen sich reziproke Einflüsse zwischen Leber und Pankreas insbesondere während einer AP bei vorliegender Leberzirrhose aktuell weitgehend unverstanden dar. Dieses Thema zeigte sich im Vorfeld durch lediglich eine Arbeit von Simons-Linares et al. (2021) adressiert, wobei ein Vergleich zwischen 40 Patienten mit AP und Leberzirrhose und 80 per Propensity-Score-Matching gematchten AP-Patienten ohne Leberzirrhose einer US-amerikanischen Population durchgeführt wurde. Interessanterweise ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich bezüglich Morbidität und Mortalität (Simons-Linares et al., 2021). Jedoch zeichnete sich die Studienpopulation dieser Arbeit durch eine deutlich geringere Rate an nekrotisierenden AP-Verläufen in beiden Gruppen mit nur 2,5% bzw. 1,25% aus, als anhand Daten aus der aktuellen Literatur zu erwarten wäre (Banks et al., 2013, Banks und Freeman, 2006, Baron und Morgan, 1999). Darüber hinaus war die Größe der Studienpopulation mit n=40 AP-Patienten mit Leberzirrhose eher gering (Simons-Linares et al., 2021). Aus den genannten Aspekten resultiert eine eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Entsprechend zielte die hier vorliegende Arbeit darauf ab, Erkenntnisse zu AP-Verläufen mit ähnlichen Raten an nekrotisierenden Verläufen wie in der o.g. Literatur bei Zirrhosepatienten anhand einer größeren Studienpopulation an einer Einrichtung der Maximalversorgung zu gewinnen. Bei einer Rate von nekrotisierenden Verläufen von 20% bzw. 25% in dieser Population konnten zusammenfassend signifikant schwerwiegendere Verläufe bei den Zirrhosepatienten gezeigt

werden. Dieses manifestierte sich konkret durch höhere Raten an (multiplen) Organversagen, längere Krankenhaus- und Intensivaufenthalte, deutlich häufigere infektionsassoziierte Komplikationen wie Sepsis, häufigere periinterventionelle Komplikationen und eine sehr hohe Mortalitätsrate von ca. 25% innerhalb von 6 Monaten nach AP-Diagnose. Darüber hinaus zeigten sich übliche prognostische Marker wie der Glasgow-Imrie- oder die Ranson-Scores mit nur eingeschränktem prognostischem Wert bezüglich schwerer AP-Verläufe bei Patienten mit Zirrhose. Deutlich nützlicher zeigten sich in diesem Zusammenhang auf die Evaluation von Organfunktionen fokussierte Scoringmodelle wie der SOFA-Score oder CLIF-C ACLF-Score. Insbesondere der MELD-Score war von sehr hohem Wert bei der Prognostizierung von AP-assoziiertes Mortalität bei Zirrhosepatienten, wobei diese deutlich höher lag als die grundsätzliche mit dem MELD-Score bei AP-Diagnose gemäß ursprünglicher Publikation assoziierte Mortalität (Wiesner et al., 2003). Insgesamt legen diese Ergebnisse folglich nahe, dass im klinischen Kontext konventionelle prognostische Marker bei AP und konkomittierender Leberzirrhose kritisch betrachtet und angewendet werden sollten.

Ein häufig angewandtes Mittel zur klinischen Ersteinschätzung von kritisch kranken Patienten oder Patienten, bei denen eine Infektion vermutet wird, ist der qSOFA-Score (Seymour et al., 2016). Aktuelle Studien (Kim et al., 2022, Son et al., 2020) konnten zeigen, dass der qSOFA-Score eine eingeschränkte Aussagekraft bei LZ-Patienten hat. Die klare Abgrenzung eines Infektes bzw. einer Sepsis anhand der gängigen Kriterien scheint insbesondere bei LC-AP-Patienten dadurch erschwert, dass sowohl Organdysfunktionen als auch mögliche Infektfoci (z.B. Aszites mit möglicher spontan-bakterieller Peritonitis, intraabdominelle Nekrosen) häufig sind, aber auch im Rahmen einer dekompensierten LZ, eines ACLF und der AP unabhängig von einer begleitenden Infektion bzw. Sepsis auftreten können. Daraus resultiert die Frage, ob gegebenenfalls antiinfektive Therapien und interventionelle Maßnahmen durchgeführt wurden, die nicht streng indiziert waren. Dem gegenüber steht die Tatsache, dass Infektionen bei LZ-Patienten häufig sind und den häufigsten identifizierbaren Auslöser für ein ACLF darstellen (European Association for the Study of the Liver (EASL) Collaborators, 2023) und durch diverse Pathomechanismen eine generelle Suszeptibilität für Infektionen mit dann schlechter Prognose besteht (Tsochatzis et al., 2014). Diese Aspekte verdeutlichen die Schwierigkeiten und die Komplexität des klinischen Managements von LC-AP-Patienten.

Eine weitere Analyse der Daten ergab, dass sich Zirrhosepatienten mit klinisch manifesten Zeichen einer portalen Hypertension am häufigsten mit Organversagen im AP-Verlauf präsentierten. Dieses könnte Zeichen einer AP-bedingten Aggravation pathophysiologischer Vorgänge bei zirrhoseassoziiertes portaler Hypertension wie einer gesteigerten Gefäßpermeabilität, bakterieller Translokation über den Gastrointestinaltrakt und Nierendysfunktion sein (Tsochatzis et al., 2014). Zudem könnten die hier verwendeten, größtenteils einfach zu erheben klinischen Parameter wie Splenomegalie mit konsekutiven

Blutbildveränderungen, Aszites über die peripankreatische Region hinausgehend oder ein vorangegangener Nachweis gastroösophagealer Varizen einen einfachen und frühen Anhaltspunkt für mögliche komplizierte AP-Verläufe bei Zirrhosepatienten im klinischen Kontext darstellen. In Hinblick auf den weiteren poststationären Verlauf ist aufgefallen, dass 4 LC-AP-Patienten nach initialer Entlassung innerhalb von 180 Tagen nach AP-Diagnose an einem septischen Schockgeschehen verstorben sind. In der NLC-AP-Gruppe sind keine Todesfälle im Rahmen einer Sepsis nach Entlassung aufgefallen. Diese Tatsache könnte als Hinweis für ein auch nach dem initialen Heilungsprozess fortgesetzt erhöhtes Risiko von Zirrhosepatienten für infektionsassoziierte Komplikationen, vergleichbar mit einem Post-Intensive-Care-Syndrom, angesehen werden (Winters et al., 2010). Limitierend ist jedoch hier zu erwähnen, dass die vorliegenden Daten nach Entlassung durch den ausschließlich retrospektiven Charakter der Studie an dieser Stelle unvollständig sein könnten. Die Auswertung der endoskopischen bzw. CT-gesteuerten Interventionen ergab eine signifikant häufigere Indikationsstellung und Durchführung interventioneller Maßnahmen innerhalb der LC-AP-Gruppe. Zusätzlich kam es in dieser Gruppe mit einem 2,4-fach erhöhten Risiko im Vergleich zur NLC-AP-Gruppe deutlich häufiger zu relevanten periinterventionellen Komplikationen, wobei insbesondere Blutungen, kardiopulmonale Instabilität und Infektionen häufig beobachtet wurden.

Wesentliche Erkenntnisse in Hinblick auf interventionelle Maßnahmen bei AP leiten sich aus randomisierten kontrollierten Studien ab, die unmittelbar um und teils im Beobachtungszeitraum dieser Studie durchgeführt bzw. publiziert wurden (Boxhoorn et al., 2021, Schepers et al., 2020, van Santvoort et al., 2010, van Santvoort et al., 2009). Grundsätzlich zeigte sich in diesen Studien ein konservatives Management mit restriktiverer Anwendung invasiver Maßnahmen zielführend. Einige interventionelle Maßnahmen, die bei der Population dieser Studie durchgeführt wurden, z.B. frühe ERCP bei biliärer AP (ohne Cholangitis oder persistierende Choledocholithiasis) waren nach heutigem Kenntnisstand möglicherweise nicht streng indiziert (vgl. Schepers et al., 2020). Letztlich ist jedoch davon auszugehen, dass beide Gruppen etwa im gleichen Umfang von neuen diesbezüglichen Erkenntnissen profitiert haben, da die zeitliche Verteilung der jeweils eingeschlossenen Patienten in beiden Gruppen ähnlich war. In Anbetracht des monozentrischen Studiendesigns scheint jedoch ein genereller Einfluss durch klinikinterne Standards und lokale Expertise insbesondere in Hinblick auf interventionelle Maßnahmen möglich.

Mit der vorliegenden Studie gehen einige Limitationen einher, die im weiteren Verlauf noch genauer spezifiziert werden, wodurch Schlussfolgerungen in Hinblick auf das klinische Management von AP-Patienten mit Zirrhose deutlich eingeschränkt werden. Jedoch konnten die Relevanz und mögliche Ansätze zukünftiger Arbeiten zur Optimierung bzw. Spezifizierung einer Therapiestrategie bei LC-AP-Patienten aufgezeigt werden. Diese könnte unter anderem

eine prophylaktische antiinfektive Therapie beinhalten; ein Vorgehen, das im klinischen Management der AP im Allgemeinen weitgehend verlassen wurde (Crockett et al., 2018). Außerdem könnten Maßnahmen zur Senkung des Pfortaderdruckes bei portaler Hypertension in bestimmten Situationen vorteilhaft sein, z.B. durch eine präemptive TIPS-Anlage, was sich zuletzt auch positiv auf Verläufe eines ACLF nach Varizenblutung ausgewirkt hat (Trebicka et al., 2020). Obwohl ein risikoadaptiertes Vorgehen grundsätzlich die Komplexität von klinischen Entscheidungen und Abläufen erhöht (Boxhoorn et al., 2021, Trikudanathan et al., 2019), scheint dieses in Hinblick auf die schweren Risiken, die mit einer AP bei Leberzirrhose einhergehen, gerechtfertigt zu sein. Aus den hohen Raten an Multiorganversagen und ACLF bei LC-AP-Patienten, die sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit gezeigt haben, resultiert prinzipiell die Frage, inwieweit eine orthotope Lebertransplantation (OLT) therapeutisch bei bestimmten Patienten in Frage kommt bzw. sinnvoll ist. Wenige Studien mit jeweils unterschiedlichen Ergebnissen haben sich mit der OLT zur Behandlung eines Leberversagens einhergehend mit einer AP auseinandergesetzt: In einer Studie von Yan et al. (2020) verstarben 2 Patienten mit akutem Leberversagen und AP durch Infektionen nach einer OLT (Yan et al., 2020). Kirino et al. (2016) berichteten von einem AP-Patienten mit akutem Leberversagen, der im Verlauf nach einer OLT eine Pankreaspseudozyste entwickelt hat, die erfolgreich durch interventionelle Maßnahmen kontrolliert werden konnte (Kirino et al., 2016). In einer größer angelegten retrospektiven Studie konnten Russel et al. (2017) eine perioperative AP als einen Risikofaktor für Mortalität und Transplantatversagen bei lebertransplantierten Patienten identifizieren (Russell et al., 2017). Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass in dieser Studie eine größere Anzahl (Gesamtkollektiv an OLT-Patienten mit perioperativer Pankreatitis n=23) an Patienten mit Leberzirrhose und AP eingeschlossen wurden. In der Analyse dieser Studie zeigte sich eine AP innerhalb von 30 Tagen präoperativ vor einer OLT mit einem Tod oder Transplantatversagen bei 7/15 Patienten assoziiert (Russell et al., 2017). Zum einen scheint also eine vorangehende AP einen Risikofaktor für Komplikationen im postoperativen Verlauf nach OLT darzustellen, zum anderen zeigen die Daten der hier zusammengefassten Studie hohe Raten an schweren Infektionen oder Sepsis bei LC-AP-Patienten, womit generell bei diesen Patienten Kontraindikationen für eine OLT und nachfolgende Immunsuppression gegeben sind. Eine OLT sollte daher in jedem Falle, sofern vertretbar, bis zur Ausheilung der AP verschoben werden.

Die hier zusammengefasste Arbeit weist durch verschiedene Aspekte, beispielsweise durch die Methodik oder besondere Spezifikationen der untersuchten Studienpopulation, klare Limitationen in Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit bzw. Validität der Ergebnisse auf. In der Folge sind Schlussfolgerungen zum Beispiel für die klinische Praxis nur eingeschränkt möglich. Konkret ist dabei auf das retrospektive und monozentrische Studiendesign hinzuweisen. Die untersuchte Studienpopulation setzte sich fast ausschließlich aus

Mitteleuropäern zusammen, ätiologisch war vor allem die äthyltoxische Genese der Leberzirrhose führend. Schlussfolgerungen über Populationen beispielweise aus Asien, in denen eine Zirrhose wesentlich häufiger viral bzw. infektiös bedingt ist (GBD 2017 Cirrhosis Collaborators, 2020), sind folglich nur äußerst eingeschränkt möglich. Generell ist die untersuchte Population mit n=52 LC-AP-Patienten absolut gesehen eher klein. Es fällt zudem auf, dass in der LC-AP-Gruppe etwas häufiger Verlegungen nach AP-Diagnose aus externen Krankenhäusern zu verzeichnen waren. Prinzipiell könnte hieraus eine Beeinflussung der Ergebnisse resultieren, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Außerdem ist in Hinblick auf die Studienpopulation anzumerken, dass in beiden untersuchten Gruppen bei einem relevanten Anteil der Patienten eine chronische Pankreatitis vorbeschrieben war. Dieses stellt in vielen Studien zur akuten Pankreatitis ein Ausschlusskriterium dar (van Erpecum et al., 2022). Trotz der erläuterten Limitationen weisen die Daten dieser Arbeit darauf hin, dass insbesondere infektionsassoziierte Komplikationen bei Zirrhosepatienten häufig vorkommen und oft in der Folge ein ACLF durch verschiedene Mechanismen wie Kreislaufdysfunktion, portale Hypertension, insuffiziente Immunantworten und letztlich Organversagen nach sich ziehen (Engelmann et al., 2021, Gustot et al., 2015). Darüber hinaus konnte eine konkomittierende Leberzirrhose als relevanter Risikofaktor für schwere AP-Verläufe identifiziert werden, welches zuvor bereits für ein hohes Lebensalter (Quero et al., 2020) und kardiovaskuläre Erkrankungen (Jamal et al., 2020, Mehta et al., 2019) gezeigt werden konnte. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine AP bei Zirrhosepatienten trotz ähnlicher Raten an nekrotisierenden Verläufen mit deutlich höheren Raten an lokalen und systemischen Komplikationen assoziiert war, medikamentöse antiinfektive Therapien sowie radiologische bzw. endoskopische Interventionen signifikant häufiger erforderlich waren, und dass diese häufiger von periinterventionellen Komplikationen begleitet waren. Im Rahmen einer frühzeitigen Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf sollten primär Scoringmodelle mit Fokus auf Organfunktionen gegenüber konventionellen Pankreatitisscores herangezogen und kritisch im klinischen Gesamtkontext interpretiert werden.

Es ist davon auszugehen, dass insbesondere LC-AP-Patienten von einer Behandlung durch ein medizinisches Team mit Erfahrung im konservativen und interventionellen Management von Komplikationen der AP profitieren.

Literaturverzeichnis

- ALSUBAIE, S. & ALMALKI, M. H. 2013. Metformin induced acute pancreatitis. *Dermatoendocrinol*, 5, 317-8.
- BANKS, P. A. 1991. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology*, 38, 116-9.
- BANKS, P. A., BOLLEN, T. L., DERVENIS, C., GOOSZEN, H. G., JOHNSON, C. D., SARR, M. G., TSIOTOS, G. G. & VEGE, S. S. 2013. Classification of acute pancreatitis-- 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62, 102-11.
- BANKS, P. A. & FREEMAN, M. L. 2006. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 101, 2379-400.
- BARON, T. H. & MORGAN, D. E. 1999. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*, 340, 1412-7.
- BLAMEY, S. L., IMRIE, C. W., O'NEILL, J., GILMOUR, W. H. & CARTER, D. C. 1984. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*, 25, 1340-6.
- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. G. 1998. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *Bmj*, 317, 1572.
- BOXHOORN, L., VAN DIJK, S. M., VAN GRINSVEN, J., VERDONK, R. C., BOERMEESTER, M. A., BOLLEN, T. L., BOUWENSE, S. A. W., BRUNO, M. J., CAPPENDIJK, V. C., DEJONG, C. H. C., VAN DUIJVENDIJK, P., VAN EIJCK, C. H. J., FOCKENS, P., FRANCKEN, M. F. G., VAN GOOR, H., HADITHI, M., HALLENSLEBEN, N. D. L., HAVEMAN, J. W., JACOBS, M., JANSEN, J. M., KOP, M. P. M., VAN LIENDEN, K. P., MANUSAMA, E. R., MIEOG, J. S. D., MOLENAAR, I. Q., NIEUWENHUIJS, V. B., POEN, A. C., POLEY, J. W., VAN DE POLL, M., QUIPEL, R., RÖMKENS, T. E. H., SCHWARTZ, M. P., SEERDEN, T. C., STOMMEL, M. W. J., STRAATHOF, J. W. A., TIMMERHUIS, H. C., VENNEMAN, N. G., VOERMANS, R. P., VAN DE VRIE, W., WITTEMAN, B. J., DIJKGRAAF, M. G. W., VAN SANTVOORT, H. C. & BESSELINK, M. G. 2021. Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med*, 385, 1372-1381.
- CAMILLERI, M., MALHI, H. & ACOSTA, A. 2017. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*, 152, 1656-1670.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.
- CLEMENS, D. L. & MAHAN, K. J. 2010. Alcoholic pancreatitis: lessons from the liver. *World J Gastroenterol*, 16, 1314-20.

- CROCKETT, S. D., WANI, S., GARDNER, T. B., FALCK-YTTER, Y. & BARKUN, A. N. 2018. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 154, 1096-1101.
- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P. A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205-13.
- ENGELMANN, C., CLÀRIA, J., SZABO, G., BOSCH, J. & BERNARDI, M. 2021. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*, 75 Suppl 1, S49-s66.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) COLLABORATORS 2023. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*, 79, 461-491.
- FERNÁNDEZ, J., ACEVEDO, J., WIEST, R., GUSTOT, T., AMOROS, A., DEULOFEU, C., REVERTER, E., MARTÍNEZ, J., SALIBA, F., JALAN, R., WELZEL, T., PAVESI, M., HERNÁNDEZ-TEJERO, M., GINÈS, P. & ARROYO, V. 2018. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*, 67, 1870-1880.
- FUJIOKA, K. 2015. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)*, 23 Suppl 1, S7-11.
- FUSTER, D. & SAMET, J. H. 2018. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*, 379, 1251-1261.
- GARG, P. K. & SINGH, V. P. 2019. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 156, 2008-2023.
- GBD 2017 CIRRHOSIS COLLABORATORS 2020. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5, 245-266.
- GBD 2019 DISEASES AND INJURIES COLLABORATORS 2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396, 1204-1222.
- GINÈS, P., KRAG, A., ABRALDES, J. G., SOLÀ, E., FABRELLAS, N. & KAMATH, P. S. 2021. Liver cirrhosis. *Lancet*, 398, 1359-1376.
- GUSTOT, T., FERNANDEZ, J., GARCIA, E., MORANDO, F., CARACENI, P., ALESSANDRIA, C., LALEMAN, W., TREBICKA, J., ELKRIEF, L., HOPF, C., SOLÍS-MUNOZ, P., SALIBA, F., ZEUZEM, S., ALBILLOS, A., BENTEN, D., MONTERO-ALVAREZ, J. L., CHIVAS, M. T., CONCEPCIÓN, M., CÓRDOBA, J., MCCORMICK, A., STAUBER, R., VOGEL, W., DE GOTTARDI, A., WELZEL, T. M., DOMENICALI, M., RISSO, A., WENDON, J., DEULOFEU, C., ANGELI, P., DURAND, F., PAVESI, M., GERBES, A., JALAN, R., MOREAU, R., GINÈS, P., BERNARDI, M. & ARROYO,

- V. 2015. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*, 62, 243-52.
- HESS, A. S. & HESS, J. R. 2017. Understanding tests of the association of categorical variables: the Pearson chi-square test and Fisher's exact test. *Transfusion*, 57, 877-879.
- HOO, Z. H., CANDLISH, J. & TEARE, D. 2017. What is an ROC curve? *Emerg Med J*, 34, 357-359.
- IMRIE, C. W. 2003. Prognostic indicators in acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol*, 17, 325-8.
- JALAN, R., SALIBA, F., PAVESI, M., AMOROS, A., MOREAU, R., GINÈS, P., LEVESQUE, E., DURAND, F., ANGELI, P., CARACENI, P., HOPF, C., ALESSANDRIA, C., RODRIGUEZ, E., SOLIS-MUÑOZ, P., LALEMAN, W., TREBICKA, J., ZEUZEM, S., GUSTOT, T., MOOKERJEE, R., ELKRIEF, L., SORIANO, G., CORDOBA, J., MORANDO, F., GERBES, A., AGARWAL, B., SAMUEL, D., BERNARDI, M. & ARROYO, V. 2014. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*, 61, 1038-47.
- JAMAL, S., KHAN, M. Z., KICHLOO, A., EDIGIN, E., BAILEY, B., ALJADAH, M., HUSSAIAN, I., RAHMAN, A. U., AHMAD, M. & KANJWAL, K. 2020. The Effect of Atrial Fibrillation on Inpatient Outcomes of Patients with Acute Pancreatitis: A Two-year National Inpatient Sample Database Study. *J Innov Card Rhythm Manag*, 11, 4338-4344.
- KAMATH, P. S., WIESNER, R. H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T. M., KOSBERG, C. L., D'AMICO, G., DICKSON, E. R. & KIM, W. R. 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33, 464-70.
- KHATUA, B., EL-KURDI, B. & SINGH, V. P. 2017. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 33, 374-382.
- KIM, J. H., JUN, B. G., LEE, M., LEE, H. A., KIM, T. S., HEO, J. W., MOON, D. H., KANG, S. H., SUK, K. T., KIM, M. Y., KIM, Y. D., CHEON, G. J., BAIK, S. K., KIM, D. J. & CHOI, D. H. 2022. Reappraisal of sepsis-3 and CLIF-SOFA as predictors of mortality in patients with cirrhosis and infection presenting to the emergency department: A multicenter study. *Clin Mol Hepatol*, 28, 540-552.
- KIRINO, I., FUJIMOTO, Y., HATA, K. & UEMOTO, S. 2016. Liver transplantation for acute liver failure accompanied by severe acute pancreatitis. *BMJ Case Rep*, 2016.
- KLEIN, L. M., CHANG, J., GU, W., MANEKELLER, S., JANSEN, C., LINGOHR, P., PRAKTIKNJO, M., KALF, J. C., SCHULZ, M., SPENGLER, U., STRASSBURG, C., CÁRDENAS, A., ARROYO, V. & TREBICKA, J. 2020. The Development and Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure After Surgical Interventions. *Liver Transpl*, 26, 227-237.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-29.

- KUCUK, U., EYUBOGLU, M., KUCUK, H. O. & DEGIRMENCIOGLU, G. 2016. Importance of using proper post hoc test with ANOVA. *Int J Cardiol*, 209, 346.
- LANKISCH, P. G., APTE, M. & BANKS, P. A. 2015. Acute pancreatitis. *Lancet*, 386, 85-96.
- LEE, P. J. & PAPACHRISTOU, G. I. 2019. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16, 479-496.
- MANTEL, N. 1966. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 50, 163-70.
- MANTHEY, J., SHIELD, K. D., RYLETT, M., HASAN, O. S. M., PROBST, C. & REHM, J. 2019. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*, 393, 2493-2502.
- MAURO, E. & GADANO, A. 2020. What's new in portal hypertension? *Liver Int*, 40 Suppl 1, 122-127.
- MCELDUFF, F., CORTINA-BORJA, M., CHAN, S. K. & WADE, A. 2010. When t-tests or Wilcoxon-Mann-Whitney tests won't do. *Adv Physiol Educ*, 34, 128-33.
- MEHTA, H., SHAH, I., PAHUJA, M., AMIN, S., BHURWAL, A., MONI, S. & HAWTHORNE, K. 2019. Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients with Heart Failure: Insights from the Nationwide Inpatient Sample. *Journal of Cardiac Failure*, 25, S57-S58.
- MOON, A. M., SINGAL, A. G. & TAPPER, E. B. 2020. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 18, 2650-2666.
- MOREAU, R., JALAN, R., GINES, P., PAVESI, M., ANGELI, P., CORDOBA, J., DURAND, F., GUSTOT, T., SALIBA, F., DOMENICALI, M., GERBES, A., WENDON, J., ALESSANDRIA, C., LALEMAN, W., ZEUZEM, S., TREBICKA, J., BERNARDI, M. & ARROYO, V. 2013. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 144, 1426-37, 1437.e1-9.
- NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC) 2017. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 390, 2627-2642.
- OUYANG, G., PAN, G., LIU, Q., WU, Y., LIU, Z., LU, W., LI, S., ZHOU, Z. & WEN, Y. 2020. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*, 18, 388.
- PACE, A., DE WEERTH, A., BERNA, M., HILLBRICHT, K., TSOKOS, M., BLÄKER, M., PUESCHEL, K. & LOHSE, A. W. 2009. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 1241-6.

- QUERO, G., COVINO, M., OJETTI, V., FIORILLO, C., ROSA, F., MENGHI, R., LATERZA, V., CANDELLI, M., FRANCESCHI, F. & ALFIERI, S. 2020. Acute pancreatitis in oldest old: a 10-year retrospective analysis of patients referred to the emergency department of a large tertiary hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 32, 159-165.
- RANSON, J. H., RIFKIND, K. M., ROSES, D. F., FINK, S. D., ENG, K. & SPENCER, F. C. 1974. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*, 139, 69-81.
- ROBERTS, S. E., MORRISON-REES, S., JOHN, A., WILLIAMS, J. G., BROWN, T. H. & SAMUEL, D. G. 2017. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*, 17, 155-165.
- RUSSELL, T. A., PARK, S., AGOPIAN, V. G., ZARRINPAR, A., FARMER, D. G., O'NEILL, S., KORAYEM, I., EBAID, S., GORNBEIN, J., BUSUTTIL, R. W. & KALDAS, F. M. 2017. Peritransplant pancreatitis: A marker of high mortality and graft failure in liver transplant patients. *Liver Transpl*, 23, 925-932.
- SCHEPERS, N. J., HALLENSLEBEN, N. D. L., BESSELINK, M. G., ANTEN, M. G. F., BOLLEN, T. L., DA COSTA, D. W., VAN DELFT, F., VAN DIJK, S. M., VAN DULLEMEN, H. M., DIJKGRAAF, M. G. W., VAN EIJCK, C. H. J., ERKELENS, G. W., ERLER, N. S., FOCKENS, P., VAN GEENEN, E. J. M., VAN GRINSVEN, J., HOLLEMANS, R. A., VAN HOOFT, J. E., VAN DER HULST, R. W. M., JANSEN, J. M., KUBBEN, F., KUIKEN, S. D., LAHEIJ, R. J. F., QUISPEL, R., DE RIDDER, R. J. J., RIJK, M. C. M., RÖMKENS, T. E. H., RUIGROK, C. H. M., SCHOON, E. J., SCHWARTZ, M. P., SMEETS, X., SPANIER, B. W. M., TAN, A., THIJS, W. J., TIMMER, R., VENNEMAN, N. G., VERDONK, R. C., VLEGGAR, F. P., VAN DE VRIE, W., WITTEMAN, B. J., VAN SANTVOORT, H. C., BAKKER, O. J. & BRUNO, M. J. 2020. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 396, 167-176.
- SEYMOUR, C. W., LIU, V. X., IWASHYNA, T. J., BRUNKHORST, F. M., REA, T. D., SCHERAG, A., RUBENFELD, G., KAHN, J. M., SHANKAR-HARI, M., SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., ESCOBAR, G. J. & ANGUS, D. C. 2016. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315, 762-74.
- SIMONS-LINARES, C. R., ABUSHAMMA, S., ROMERO-MARRERO, C., BHATT, A., LOPEZ, R., JANG, S., VARGO, J., STEVENS, T., O'SHEA, R., CAREY, W. & CHAHAL, P. 2021. Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients with Cirrhosis According to Liver Disease Severity Scores. *Dig Dis Sci*, 66, 2795-2804.
- SIMONS-LINARES, C. R., ELKHOULY, M. A. & SALAZAR, M. J. 2019. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas*, 48, 1263-1273.
- SINGH, V. K., BOLLEN, T. L., WU, B. U., REPAS, K., MAURER, R., YU, S., MORTELE, K. J., CONWELL, D. L. & BANKS, P. A. 2011. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 1098-103.
- SON, J., CHOI, S., HUH, J. W., LIM, C. M., KOH, Y., KIM, K. M., SHIM, J. H., LIM, Y. S. & HONG, S. B. 2020. The quick sepsis-related organ failure score has limited value for

- predicting adverse outcomes in sepsis patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*, 35, 861-872.
- TENNER, S. 2004. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol*, 99, 2489-94.
- TENNER, S., BAILLIE, J., DEWITT, J. & VEGE, S. S. 2013. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 108, 1400-15; 1416.
- TREBICKA, J., GU, W., IBÁÑEZ-SAMANIEGO, L., HERNÁNDEZ-GEA, V., PITARCH, C., GARCIA, E., PROCOPET, B., GIRÁLDEZ, Á., AMITRANO, L., VILLANUEVA, C., THABUT, D., SILVA-JUNIOR, G., MARTINEZ, J., GENESCÀ, J., BUREAU, C., LLOP, E., LALEMAN, W., PALAZON, J. M., CASTELLOTE, J., RODRIGUES, S., GLUUD, L., FERREIRA, C. N., BARCELO, R., CAÑETE, N., RODRÍGUEZ, M., FERLITSCH, A., MUNDI, J. L., GRONBAEK, H., HERNÁNDEZ-GUERRA, M., SASSATELLI, R., DELL'ERA, A., SENZOLO, M., ABRALDES, J. G., ROMERO-GÓMEZ, M., ZIPPRICH, A., CASAS, M., MASNOU, H., PRIMIGNANI, M., WEISS, E., CATALINA, M. V., ERASMUS, H. P., USCHNER, F. E., SCHULZ, M., BROL, M. J., PRAKTIKNJO, M., CHANG, J., KRAG, A., NEVENS, F., CALLEJA, J. L., ROBIC, M. A., CONEJO, I., ALBILLOS, A., RUDLER, M., ALVARADO, E., GUARDASCIONE, M. A., TANTAU, M., BOSCH, J., TORRES, F., PAVESI, M., GARCIA-PAGÁN, J. C., JANSEN, C. & BAÑARES, R. 2020. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol*, 73, 1082-1091.
- TRIESTER, S. L. & KOWDLEY, K. V. 2002. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 34, 167-76.
- TRIKUDANATHAN, G., WOLBRINK, D. R. J., VAN SANTVOORT, H. C., MALLERY, S., FREEMAN, M. & BESSELINK, M. G. 2019. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*, 156, 1994-2007.e3.
- TSOCHATZIS, E. A., BOSCH, J. & BURROUGHS, A. K. 2014. Liver cirrhosis. *Lancet*, 383, 1749-61.
- VAN ERPECUM, K. J., DIDDEN, P. & VERDONK, R. C. 2022. High risk of complications and mortality in cirrhotic patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med*, 102, 45-46.
- VAN SANTVOORT, H. C., BESSELINK, M. G., BAKKER, O. J., HOFKER, H. S., BOERMEESTER, M. A., DEJONG, C. H., VAN GOOR, H., SCHAAPHERDER, A. F., VAN EIJCK, C. H., BOLLEN, T. L., VAN RAMSHORST, B., NIEUWENHUIJS, V. B., TIMMER, R., LAMÉRIS, J. S., KRUYT, P. M., MANUSAMA, E. R., VAN DER HARST, E., VAN DER SCHELLING, G. P., KARSTEN, T., HESSELINK, E. J., VAN LAARHOVEN, C. J., ROSMAN, C., BOSSCHA, K., DE WIT, R. J., HOUDIJK, A. P., VAN LEEUWEN, M. S., BUSKENS, E. & GOOSZEN, H. G. 2010. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*, 362, 1491-502.
- VAN SANTVOORT, H. C., BESSELINK, M. G., DE VRIES, A. C., BOERMEESTER, M. A., FISCHER, K., BOLLEN, T. L., CIRKEL, G. A., SCHAAPHERDER, A. F., NIEUWENHUIJS, V. B., VAN GOOR, H., DEJONG, C. H., VAN EIJCK, C. H., WITTEMAN, B. J., WEUSTEN, B. L., VAN LAARHOVEN, C. J., WAHAB, P. J., TAN,

- A. C., SCHWARTZ, M. P., VAN DER HARST, E., CUESTA, M. A., SIERSEMA, P. D., GOOSZEN, H. G. & VAN ERPECUM, K. J. 2009. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg*, 250, 68-75.
- VINCENT, J. L., MORENO, R., TAKALA, J., WILLATTS, S., DE MENDONÇA, A., BRUINING, H., REINHART, C. K., SUTER, P. M. & THIJIS, L. G. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22, 707-10.
- VOGEL, M., EHLKEN, H., KLUGE, S., ROESCH, T., LOHSE, A. W., HUBER, S., STERNECK, M. & HUEBENER, P. 2022. High risk of complications and acute-on-chronic liver failure in cirrhosis patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med*, 102, 54-62.
- WIESNER, R., EDWARDS, E., FREEMAN, R., HARPER, A., KIM, R., KAMATH, P., KREMERS, W., LAKE, J., HOWARD, T., MERION, R. M., WOLFE, R. A. & KROM, R. 2003. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124, 91-6.
- WILLIAMS, M. & SIMMS, H. H. 1999. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*, 27, 901-7.
- WINTERS, B. D., EBERLEIN, M., LEUNG, J., NEEDHAM, D. M., PRONOVOST, P. J. & SEVRANSKY, J. E. 2010. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*, 38, 1276-83.
- YAN, L., QIAN, C., DUAN, X., DING, J. & ZHANG, W. 2020. Poor prognosis of liver transplantation for acute liver failure with acute pancreatitis: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*, 99, e22934.

Zusammenfassung

Die akute Pankreatitis (AP) wie auch Komplikationen der Leberzirrhose führen häufig zu Hospitalisierungen und beide Erkrankungen haben gemeinsame Risikofaktoren. Wechselseitige Einflüsse dieser Krankheiten sind bislang nicht ausreichend verstanden, weshalb eine prognostische Einschätzung einer AP bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose bisher nicht sicher möglich ist. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, den Einfluss einer konkomittierenden Leberzirrhose auf den Verlauf einer AP zu untersuchen. Weiterhin sollten prognostische Faktoren für einen kritischen Krankheitsverlauf identifiziert werden. Dazu wurden Patienten mit Leberzirrhose und AP (n=52), die zwischen 2011 und 2020 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt wurden, eingeschlossen. Es folgte ein statistischer Vergleich mit einer durch 1:2-Matching ausgewählten Kontrollgruppe aus Patienten mit AP ohne Leberzirrhose (n=104) hinsichtlich Überleben, Komplikationen der AP und Organversagen. Die Patienten mit Leberzirrhose und AP zeigten eine deutlich höhere

Mortalität (6-Monatsmortalität 25%, Kontrollgruppe 1,9%; $p < 0,001$). Außerdem kam es wesentlich häufiger zu Organversagen: 48% aller Zirrhosepatienten (Kontrollgruppe 12,5%) entwickelten im Verlauf der AP mindestens ein Organversagen (40,4% Versagen mehrerer Organsysteme). Infektionen und Sepsis waren deutlich prävalenter in der Gruppe mit Leberzirrhose. Ebenfalls wurde hier häufiger die Indikation für perkutane oder endoskopische Interventionen gestellt, wobei das Risiko für periprozedurale Komplikationen signifikant höher war (Odds Ratio 2,45 (95% KI 1,27-4,72; $p = 0,01$)). Der SOFA- (AUROC 0,860±0,068) und MELD-Score (AUROC 0,963±0,023) zum Diagnosezeitpunkt waren konventionellen prognostischen Pankreatitis-Scores innerhalb der Gruppe mit Leberzirrhose überlegen. Zusammenfassend lässt sich folgern, dass eine vorbestehende Leberzirrhose bei Patienten mit AP das Risiko für kritische Ereignisse wie Infektionen, periprozedurale Komplikationen, Organversagen sowie Tod entscheidend erhöht.

Summary

Acute pancreatitis (AP) as well as liver cirrhosis and its complications represent major causes of hospitalisation and both diseases have similar predisposing factors. Nonetheless reciprocal effects between these diseases remain poorly understood so far. Thus clinical identification of patients with liver cirrhosis at risk for an adverse course of AP is difficult. Main research objectives were to evaluate the impact of concomitant liver cirrhosis on the course of AP and its complications and to point out prognostic factors of adverse outcomes in these patients. All adult patients with AP and concomitant liver cirrhosis (LC-AP, $n=52$) treated in the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between 2011 and 2020 were included. Subsequently a compatible control group (NLC-AP, $n=104$) including AP patients without liver cirrhosis was generated by 1:2 matching. Both groups were statistically compared with regard to survival, complications of AP and organ failure. Mortality was substantially higher among LC-AP patients (6-month mortality 25%, control group 1.9%; $p < 0.001$). Organ failures were vastly more prevalent in the LC-AP group: 48% of LC-AP patients showed at least one organ failure (40.4% multiple organ failure). The rate of infections and sepsis was noticeably higher among LC-AP patients. In addition percutaneous and endoscopic interventions were indicated more often in this group and patients had a significantly greater risk for periprocedural complications compared to NLC-AP patients (odds ratio 2.45 (95% CI 1.27-4.72; $p = 0.01$)). SOFA (AUROC 0.860±0.068) and MELD (AUROC 0.963±0.023) scores at admission were superior to established scoring systems in AP with regard to prediction of adverse outcomes in LC-AP patients. It can be inferred that concomitant liver cirrhosis distinctly increases the risk for critical events in the course of AP like infections, periprocedural complications, organ failures and death.

Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Der Promovierende hat sich zunächst mittels systematischer Literaturrecherche in den wissenschaftlichen Kontext des Themas des Promotionsprojektes bzw. der Publikation eingearbeitet. Weiterhin hat er selbstständig eine passende Datenbank für die retrospektive Erhebung der für die Bearbeitung des Themas benötigten Parameter entworfen. Die folgende retrospektive und vollständig anonymisierte Datenerhebung sowie die Einpflegung in die entsprechenden Datenbanken wurden vollständig von dem Promovierenden durchgeführt. Nach Abschluss der Datenerhebung derjenigen Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und akuter Pankreatitis (LC-AP-Patienten) wurde nach Rücksprache mit den Betreuenden vom Promovierenden selbstständig eine geeignete Kontrollgruppe bestehend aus Patienten ohne Leberzirrhose mit akuter Pankreatitis (NLC-AP-Patienten) anhand der zuvor beschriebenen Matchingkriterien ausgewählt. Die folgende Datenerhebung und Einpflegung dieser Kontrollgruppe wurden ebenfalls vollständig vom Promovierenden übernommen. Außerdem hat der Promovierende die zusätzliche Datenbank für die in beiden Gruppen durchgeführten Interventionen erstellt und entsprechende Daten erhoben. Die folgende Verarbeitung der Daten, die Einpflegung in die Statistiksoftware und die anschließende Analyse der Daten (unter anderem deskriptive Statistiken, diverse statistische Testverfahren, Überlebenszeitanalysen, ROC-Analysen inklusive AUROC, univariate und multivariate logistische Regressionsverfahren) wurden von dem Promovierenden selbstständig durchgeführt. Die einzelnen Ergebnisse dieser Analysen hat der Promovierende selbstständig im größeren wissenschaftlichen Zusammenhang interpretiert. Der Promovierende hat maßgeblich die Kommunikation mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE für die Beratung in Hinblick auf Statistik und Datenauswertung übernommen. Weiterhin hat der Promovierende ein Manuskript für die Publikation der Arbeit entworfen und niedergeschrieben. Die Betreuung des Promotionsprojektes wurde von PD Dr. Peter Hübener übernommen. Dieser hat maßgeblich das grundlegende Konzept und Studiendesign entworfen und stand dem Promovierenden während seiner Arbeit beratend zur Verfügung. Ebenfalls hat PD Dr. Hübener an der Analyse und Interpretation einzelner Daten sowie an der Erstellung von Grafiken mitgewirkt. Eine Überarbeitung und Finalisierung des Manuskripts sowie die Kommunikation während des Einreichungs- und Reviewprozesses wurden von Herrn PD Dr. Hübener übernommen. Beratend stand außerdem Prof. Dr. Martina Sterneck zur Seite, die als Doktormutter des Promovierenden die Supervision der Studie übernahm. Alle weiteren Ko-Autoren haben nach Abschluss der Studie eine kritische Revision des Manuskripts vorgenommen und einige Überarbeitungsvorschläge gegeben. Diese Überarbeitungsvorschläge wurden mittels erneuter Datenerhebung, -analyse und -interpretation durch den Promovierenden selbstständig bearbeitet und das Manuskript entsprechend angepasst. Eine nochmalige Erhebung zusätzlicher Daten mit anschließender

Analyse sowie eine generelle Überarbeitung entsprechend der Anmerkungen der Reviewer hat der Promovierende während des Einreichungsprozesses beim Journal selbstständig durchgeführt.

Danksagung

Zunächst einmal möchte ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. Peter Hübener dafür bedanken, dass ich dieses Promotionsthema unter seiner Betreuung bearbeiten durfte. Seine wissenschaftliche Expertise und ununterbrochen unterstützende Haltung haben mir während der gesamten Arbeit Sicherheit gegeben und durch ihn wurde eine durchweg angenehme und konstruktive Arbeitsatmosphäre geschaffen.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Frau Prof. Dr. Martina Sterneck für die qualifizierte Supervision der Arbeit sowie ständige Ansprechbarkeit und angenehme, produktive Beratung.

Darüber hinaus danke ich den weiteren Ko-Autoren der Publikation Herrn PD Dr. Hanno Ehlken, Herrn Prof. Dr. Stefan Kluge, Herrn Prof. Dr. Thomas Rösch, Herrn Prof. Dr. Ansgar W. Lohse und Herrn Prof. Dr. Samuel Huber für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Außerdem danke ich dem Team des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie und insbesondere Frau Susanne Lezius, die mich während meiner Arbeit in konstruktiver Form zu statistischen Aspekten beraten hat.

Schließlich möchte ich mich herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, vor allem bei meinen Eltern Bodo Vogel und Mechthild Vogel, die mir Studium und Promotion durch sowohl emotionale als auch finanzielle Unterstützung überhaupt erst ermöglicht haben.

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

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: