

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik für Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Prolongierter Intensivstationsaufenthalt bei kritisch kranken Patient:innen mit Leberzirrhose: Risikofaktoren, Prognose und Outcome

Dissertation

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

vorgelegt von

Dr. med. univ. Kevin Roedl
aus Wien, Österreich

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.01.2022**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Johannes Kluwe

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Valentin Fuhrmann

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	5
2	Einleitung.....	6
2.1	Leberzirrhose	6
2.1.1	Epidemiologie der Leberzirrhose	6
2.1.2	Pathophysiologie der Leberzirrhose	8
2.1.3	Ursachen der Leberzirrhose	10
2.1.4	Komplikationen der Leberzirrhose und deren Therapie.....	12
2.1.5	Schwergradeinteilung der Leberzirrhose	23
2.2	Leberzirrhose bei kritisch kranken Patient:innen.....	27
2.2.1	Allgemeine Aspekte.....	27
2.2.2	Akute Dekompensation.....	29
2.2.3	Akut-auf-chronisches Leberversagen	31
2.2.4	Kriterien für die Aufnahme auf die Intensivstation.....	51
2.3	Prolongierte und chronisch kritische Erkrankung	54
2.3.1	Allgemeine Aspekte	54
2.3.2	Spezielle Aspekte bei Patient:innen mit Leberzirrhose	57
3	Material und Methoden.....	60
3.1	Studienkollektiv, Studiendesign und Datenerhebung	60
3.1.1	Patient:innen.....	60
3.1.2	Studiendesign	60
3.1.3	Datenerhebung	60
3.1.4	Ethik-Kommission	61
3.2	Definitionen	62
3.2.1	Leberzirrhose.....	62
3.2.2	Akut-auf-chronisches Leberversagen	62
3.2.3	Prolongierter Aufenthalt und chronisch kritische Erkrankung	62
3.2.4	Management von Patient:innen mit Leberzirrhose.....	63
3.2.5	Intensivmedizinische Scores	63
3.3	Datenanalyse und statistische Auswertung.....	65
4	Ergebnisse.....	67
4.1	Studienkollektiv	67
4.2	Allgemeine Charakteristika der Patient:innen.....	68
4.2.1	Demografische Charakteristika der Gesamtkohorte	68
4.2.2	Charakteristika der Leberzirrhose.....	69
4.2.3	Akut-auf-chronisches Leberversagen bei Aufnahme	70
4.2.4	Intensivmedizinische Charakteristika.....	73
4.2.5	Scores bei Aufnahme und im Verlauf	75

4.2.6	Outcome der Gesamtkohorte	75
4.3	Prolongierter Aufenthalt auf der Intensivstation.....	76
4.3.1	Der prolongierte und nicht-prolongierte Aufenthalt im Vergleich.....	76
4.3.2	Der sehr prolongierte Aufenthalt (≥ 28 Tage) auf der Intensivstation	91
5	Diskussion	92
6	Zusammenfassung	103
7	Abstract	104
8	Verzeichnisse	105
8.1	Abkürzungsverzeichnis	105
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	107
8.3	Tabellenverzeichnis.....	108
8.4	Literaturverzeichnis	110
9	Danksagung	124
10	Lebenslauf	125
11	Eidesstattliche Versicherung	126

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Leberzirrhose stellt die Endstrecke einer meist chronischen, über mehrere Jahre verlaufenden Lebererkrankung dar. Im Krankheitsverlauf kommt es zu einer sogenannten hepatischen Dekompensation, die gehäuft mit Komplikationen (u. a. Ösophagusvarizenblutung, spontan bakterielle Peritonitis) einhergeht. Je nach Ausprägung und Verlauf der Komplikationen kann dies zur Aufnahme auf einer Intensivstation führen. Eine akute hepatische Dekompensation oder ein akut-auf-chronisches Leberversagen bei bestehender Leberzirrhose ist zudem mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet. Eine frühe und zielgerichtete intensivmedizinische Therapie kann die Prognose verbessern.

Allgemein bekannt ist, dass ein verlängerter Intensivstationsaufenthalt in verschiedensten internistischen und chirurgischen Kollektiven mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Bei Patient:innen mit Leberzirrhose wurde dies bisher nicht ausreichend untersucht. Aufgrund der sehr dynamischen Entwicklung im Rahmen eines akut-auf-chronischen Leberversagens wurde durch Gustot et al. vorgeschlagen, dass die Therapie bei fehlender Lebertransplantationsoption und Ausfall von mehr als drei Organsystemen im Zeitraum von 3 bis 7 Tagen nach Erstdiagnose des akut-auf-chronischen Leberversagens eingestellt werden sollte.

Bisher gibt es keine genaueren Untersuchungen zum prolongierten Intensivstationsaufenthalt bei Patient:innen mit Leberzirrhose. Ziel dieser Dissertationsschrift war es daher, dessen Häufigkeit zu untersuchen. Zudem sollen Risikofaktoren für das Auftreten eines prolongierten Intensivstationsaufenthaltes identifiziert, sowie das Kurz- und Langzeitüberleben der Patient:innen analysiert werden.

2 Einleitung

2.1 Leberzirrhose

2.1.1 Epidemiologie der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose stellt den Endzustand von chronischen Lebererkrankung dar, jährlich versterben etwa eine Million Menschen an ihren Folgen (Mokdad et al., 2014). Insgesamt steht die Leberzirrhose an 13. Stelle der weltweiten Todesursachenstatistik sowie in Europa an vierter Stelle (Murray CJL, 2015). In der Europäischen Union leiden etwa 29 Millionen Menschen an einer chronischen Lebererkrankung (Blachier et al., 2013). Die Leberzirrhose ist für etwa 1,8 % (ca. 170 000) der jährlichen Todesfälle in der Europäischen Union verantwortlich (Blachier et al., 2013, Zatonski et al., 2010). Des Weiteren zeigte sich in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Steigerung der mit der Leberzirrhose assoziierten Mortalität (Murray CJL, 2015, Mokdad et al., 2014). Die Prävalenz der Leberzirrhose in Obduktionsstudien bzw. bei Autopsien liegt etwa bei 4 bis 10 % (Savolainen et al., 1992, Graudal et al., 1991, Schubert et al., 1982). Zwei dieser Arbeiten zeigten bereits vor einigen Jahren einen Trend hinsichtlich der zunehmenden Häufigkeit dieser Erkrankung (Savolainen et al., 1992, Schubert et al., 1982). Die erhöhte Prävalenz aus Autopsien lässt sich auch durch die zunächst eher unspezifischen Symptome von chronischen Lebererkrankungen erklären. Dies führt wahrscheinlich auch zu der relativ hohen Dunkelziffer von betroffenen Patient:innen. Schätzungen für die Bundesrepublik Deutschland gehen davon aus, dass etwa 300 000 bis 400 000 Menschen an einer Leberzirrhose leiden (Riemann, 2008). Jährlich führt dies zu etwa 20 000 Todesfällen als direkte Folge der Erkrankung (Riemann, 2008). Die Leberzirrhose kann durch verschiedene zugrundeliegende Ursachen ausgelöst werden. Oft liegt eine multifaktorielle Ursache vor (Zatonski et al., 2010). Insgesamt stellt aber der Alkoholkonsum den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose dar (Zatonski et al., 2010, Rehm et al., 2010). Allerdings dürfen hierbei auch virale Hepatitiden, wie Hepatitis B und C, die bei chronischem Verlauf zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen, nicht außer Acht gelassen werden (Blachier et al., 2013).

Trotz eines allgemein sinkenden Alkoholkonsums in einigen Teilen Europas zeigt sich weiterhin im weltweiten Vergleich eine mit den Folgen der alkoholischen Leberzirrhose einhergehende gesteigerte Mortalität (Blachier et al., 2013, Murray

CJL, 2015). In Europa ergibt sich diesbezüglich kein homogenes Bild. So konnte eine Studie von Zatoński et al. einen deutlichen Unterschied zwischen den Regionen Südosteuropa und Nordosteuropa darstellen (Zatonski et al., 2010). Mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium kommt es immer häufiger zu Krankenhausaufenthalten und notwendigen Hospitalisierungen, in der Regel im Rahmen von Komplikationen der Leberzirrhose. Dies führt auch zu erheblichen zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem (Desai und Reau, 2016). Bei schwerwiegenden Komplikationen muss in Abhängigkeit der klinischen Situation eine Behandlung auf der Intensivstation erfolgen. Insgesamt zeigen Patient:innen mit Leberzirrhose, die auf einer Intensivstation behandelt werden müssen, eine hohe Mortalität (McPhail et al., 2016, Meersseman et al., 2018, Moreau et al., 2013). Der Aufenthalt auf einer Intensivstation ist mit erheblichen Kosten verbunden (Olson et al., 2011). Die Behandlung von Patient:innen mit Leberzirrhose, insbesondere in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, stellt somit eine enorme Belastung des Gesundheitswesens dar (Mokdad et al., 2014).

2.1.2 Pathophysiologie der Leberzirrhose

Ein chronischer Leberschaden führt im Lebergewebe zu progredienten Umbauvorgängen (Schuppan und Afdhal, 2008). Im Verlauf kommt es bei fortbestehender chronischer Leberschädigung zur Entwicklung einer Leberzirrhose (Bahr und Manns, 1999). Letztere wird als Endstadium der chronischen Leberschädigung angesehen. Es kommt bei der Leberzirrhose zu einem diffusen Organbefall, zudem lassen sich makroskopische und histologische Leberveränderungen unterscheiden (Bahr und Manns, 1999, Tsochatzis et al., 2014). Es kommt zur Entwicklung von bindegewebigen Zonen, einerseits zwischen benachbarten Portalfeldern und andererseits zwischen Portalfeldern und Zentralvenen. Dies wird auch als porto-portale oder porto-zentrale Brückenbildung bezeichnet und ist von entscheidender Bedeutung bei der Ausbildung von sogenannten intrahepatischen porto-systemischen Shunts. Innerhalb der bindegewebigen Brücken befinden sich Gefäße, die als Kurzschlussgefäße (intrahepatischer porto-systemischer Shunt) bezeichnet werden. Diese führen dazu, dass Blut am Leberparenchym vorbei von der splanchnischen in die systemische Zirkulation geleitet wird (Bahr und Manns, 1999). Darüber hinaus zeigt sich mikroskopisch eine deutlich gesteigerte hepatozelluläre Regeneration, die zur Entstehung bzw. Bildung von regenerativen Knoten führt (Schuppan und Afdhal, 2008). Letztere sind nodulär und können eine Größe von wenigen Millimetern bis mehreren Zentimetern erreichen (Bahr und Manns, 1999). Makroskopisch lassen sich deshalb folgende Veränderungen unterscheiden: kleinknotig (Knoten < 3 mm), grobknotig (Knoten > 3 mm) und gemischtknotig (Bahr und Manns, 1999). Zusätzlich lassen sich in bereits zirrhotisch verändertem Lebergewebe oft Nekrosen erkennen, welche den Grund für einen konsekutiven Verlust von funktionstüchtigem Lebergewebe darstellen (Bahr und Manns, 1999). Insbesondere der progrediente Parenchymverlust führt zu einer progredienten Abnahme der Leberfunktion. Dies nimmt eine zentrale Stellung bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen ein. Zudem finden sich auf der Ebene der hepatischen Sinusoide Veränderungen im Rahmen einer Leberzirrhose. Bei Lebergesunden findet sich der Disse-Raum zwischen Hepatozyten und Endothelzellen der Sinusoide. Dieser bildet letztlich die Austauschfläche zwischen Blut und Leberzelle (Bahr und Manns, 1999, Schuppan und Afdhal, 2008). Um einen möglichst optimalen Stoffaustausch in der Leber zu gewährleisten, sind die Hepatozyten um die Sinusoide einlagig angelegt. Das

fenestrierte Endothel und der umgebende Raum enthalten im Gegensatz zur Situation bei fortgeschrittener Lebererkrankung relativ wenig extrazelluläre Matrix, um den Stoffaustausch nicht zu beeinträchtigen (Bahr und Manns, 1999). Mikrovilli an der Oberfläche der Hepatozyten führen zu einer, für die Maximierung des Stoffaustausches notwendigen, Vergrößerung der Oberfläche (Bahr und Manns, 1999). Im Rahmen der Umbauvorgänge bei einer Leberzirrhose, die unter anderem mit der Bildung einer dichten extrazellulären Matrix einhergehen, führt dies zu einem Verlust der Mikrovilli und mehrlagigen Hepatozyten (Bahr und Manns, 1999). Auch die für den Stoffaustausch relevante Fenestrierung geht mit progredientem Fortschreiten der Lebererkrankung verloren (Schuppan und Afdhal, 2008). Durch diese Vorgänge entwickelt sich zunehmend eine Verlängerung der Diffusionsstrecke zwischen Blut und Hepatozyten. Dies führt dazu, dass es zu einer deutlichen und progredienten Einschränkung des Stoffaustausches kommt. Die hier beschriebenen Veränderungen tragen wesentlich zum progredienten Funktionsverlust im Rahmen fortgeschrittener Lebererkrankung bei. Neben der Funktionseinschränkung kommt es aber auch durch die bereits erwähnte Kapillarisation der Sinusoide zu einem erhöhtem Flusswiderstand. Dieser trägt zur Erhöhung des portalen Drucks bzw. zur Entwicklung der portalen Hypertension bei (Bahr und Manns, 1999). Einen zentralen Entstehungsmechanismus der Erkrankung stellt die Aktivierung der hepatischen Sternzellen, auch Ito-Zellen genannt, dar. Die hepatischen Sternzellen sind im Perisinusoidalraum angesiedelt. Im Rahmen einer chronischen Lebererkrankung kommt es zur Entstehung von Myofibroblasten, vor allem durch eine Proliferation und Transdifferenzierung der hepatischen Sternzellen (Bahr und Manns, 1999). Myofibroblasten stellen den Hauptproduzenten des Kollagens dar, aus dem unter anderem die Extrazellulärmatrix gebildet wird (Pinzani et al., 2011, Tsochatzis et al., 2014, Bahr und Manns, 1999). Zudem tragen Myofibroblasten durch ihre Kontraktilität in weiterer Folge auch zur Erhöhung des sinusoidalen Flusswiderstands bei (Tsochatzis et al., 2014, Bahr und Manns, 1999). Zusammenfassend wird von einer Leberzirrhose gesprochen, wenn die lobuläre und vaskuläre Architektur der Leber irreversibel zerstört sind (Tsochatzis et al., 2014).

2.1.3 Ursachen der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist die Endstrecke eines chronischen Leberschadens, der zu progredienten und weitreichenden Veränderung des Lebergewebes führt (Schuppan und Afdhal, 2008, Bahr und Manns, 1999). Es gibt zahlreiche Ursachen, die zur Entwicklung dieser Erkrankung führen können. Grundsätzlich wurde lange davon ausgegangen, dass eine Leberzirrhose nicht reversibel ist (Bettinger und Thimme, 2019). Allerdings konnte eine Untersuchung durch Marcellini et al. zeigen, dass bei chronischer Hepatitis-B-Infektion und sehr frühem Stadium der Leberzirrhose unter konsequenter antiviraler Therapie eine Rückbildung der Veränderungen möglich ist (Marcellin et al., 2013). Aus diesem Grund ist die Ursachenabklärung der Leberzirrhose von hoher Bedeutung, um entsprechend eine möglichst zielgerichtete Therapie einzuleiten (Bettinger und Thimme, 2019).

Die Ursachen der Leberzirrhose sind vielfältig. Zu den häufigsten Ursachen zählen der chronische Alkoholabusus und die viralen Hepatitiden (Bahr und Manns, 1999, Bettinger und Thimme, 2019). Zudem gehören neben Stoffwechselerkrankungen auch autoentzündliche Erkrankungen zu möglichen Ursachen. In etwa 10 % der Fälle lässt sich trotz entsprechender Untersuchungen keine Ursache für das Auftreten der Leberzirrhose finden; in diesem Fall wird letztere als sogenannte kryptogene Leberzirrhose bezeichnet (Bahr und Manns, 1999). In Tabelle 1 findet sich eine Auswahl der häufigsten Ursachen der Erkrankung.

Einteilung	Ursache	Therapie
<i>toxisch</i>	Alkohol	Alkoholkarenz
	medikamentös bedingt	Absetzen ursächlicher Medikation
<i>viral</i>	chronische Hepatitis B	antivirale Therapie
	chronische Hepatitis C	direkt wirkende antivirale Substanzen
<i>autoimmun</i>	Autoimmunhepatitis	Steroide, Azathioprin
	primäre biliäre Cholangitis	Ursodeoxycholsäure
<i>biliär</i>	primär sklerosierende Cholangitis	Gallenwegsstent, Lebertransplantation
	cystische Fibrose	Ursodeoxycholsäure
	Gallengangsatresie	Hepatoportoenterostomie
<i>metabolisch</i>	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	Gewichtsnormalisierung
	Hämochromatose	Aderlässe, Eisen-Chelatoren
	Morbus Wilson	D-Penicillamin, Kupferchelatoren
	Alpha-1-Antitrypsinmangel	evtl. Enzymsubstitution
<i>kardiovaskulär</i>	chronische Rechtsherzbelastung	Therapie je nach Ursache der Rechtsherzbelastung
	Pericarditis constrictiva	chirurgische Therapie
	Budd-Chiari-Syndrom	Antikoagulation
	Veno-occlusive disease	Antikoagulation, Defibrotide
	Morbus Osler	Embolisation
<i>kryptogen</i>	unbekannt	-

Tabelle 1: Übersicht über mögliche Ursachen der Leberzirrhose sowie deren Therapien - modifiziert nach Bahr und Manns sowie Bettinger und Thimme (Bahr und Manns, 1999, Bettinger und Thimme, 2019)

2.1.4 Komplikationen der Leberzirrhose und deren Therapie

Mit Fortdauer der Erkrankung entwickeln sich im Rahmen einer Leberzirrhose charakteristische Komplikationen. Aus klinischer Sicht ist dies insbesondere in Hinblick auf die deutlich zunehmende Mortalität in diesen Fällen von Relevanz (Bettinger und Thimme, 2019). Somit ist das oberste Ziel, Maßnahmen zu ergreifen, welche eine Progression der Erkrankung verlangsamen bzw. im optimalen Fall zu verhindern, dass es zu einem weiteren Verlust der Leberfunktion kommt (Angeli et al., 2018, Bettinger und Thimme, 2019). Hierzu zählen neben einer spezifischen Therapie (je nach Ursache) auch eine suffiziente Ernährungstherapie zur Vermeidung einer Sarkopenie, das regelmäßige Screening auf Komplikationen sowie deren Prophylaxe (Gerbes et al., 2019, Bettinger und Thimme, 2019). Die Komplikationen im Rahmen einer Leberzirrhose können vielfältig sein. Sie manifestieren sich oft klinisch im Sinne einer hepatischen Enzephalopathie und als eine der Folgen einer portalen Hypertension (u. a. Ösophagusvarizenblutung, Aszites) (Sturm et al., 2019, Angeli et al., 2018). Zudem komplizieren Infektionen, Entzündungen und Elektrolytentgleisungen den Verlauf der Erkrankung (Sturm et al., 2019). Auch ein hepatozelluläres Karzinom kann sich auf dem Boden einer chronischen Leberzellschädigung entwickeln (Okuda, 2007). Falls es zur Entwicklung von Komplikationen kommt, kann ein rascheres Voranschreiten der Grunderkrankung beobachtet werden (Angeli et al., 2018). Wenn es noch keine Zeichen der Dekompensation gibt, wird dies kompensierte Leberzirrhose genannt. Wenn es im Verlauf zur Entwicklung von Komplikationen kommt, wird dies als Stadium der dekompensierten Leberzirrhose bezeichnet (D'Amico, 2014). In den folgenden Kapiteln soll auf die bedeutendsten Komplikationen sowie deren Therapien genauer eingegangen werden.

2.1.4.1 Portale Hypertension

Der fibrotische Umbauprozess der Leber im Rahmen einer Leberzirrhose führt im Verlauf zu einem erhöhten intrahepatischem Flusswiderstand (Bahr und Manns, 1999). Aufgrund dessen kommt es im Bereich des Pfortadersystems zu Erhöhung des Blutdruckes, dies wird auch als portale Hypertension bezeichnet. Im Normalfall ist bei gesunder Leber der Druck in der Pfortader höher als jener in der Lebervene (1 – 5 mmHg). Dies wird auch portosystemischer Druckgradient oder hepatic venous pressure gradient (HVPG) genannt (Bettinger und Thimme, 2019). Wenn

der HVPG einen Wert von 5 mmHg übersteigt, wird von einer portalen Hypertension und bei > 10 mmHg von einer klinisch relevanten portalen Hypertension gesprochen (Sturm et al., 2019, Bettinger und Thimme, 2019). Bei klinisch relevanter portaler Hypertension kommt es zur Entstehung von Kollateralkreisläufen im Bereich des Ösophagus und des Magens, die wiederum zur Ausbildung von Ösophagus- und Magenvarizen führen (Bettinger und Thimme, 2019). Zudem entsteht eine zunehmende hydrope Dekompensation mit der Ausbildung von Aszites und eventuell eines hepatischen Hydrothorax (Bettinger und Thimme, 2019). Sowohl die Ausbildung von Aszites als auch jene von Umgehungskreisläufen stellt eine gefährliche Entwicklung dar, weshalb eine Therapie unbedingt erforderlich wird. Die Therapie richtet sich primär nach der zugrundeliegenden Erkrankung. Bei Vorliegen einer Pfortaderthrombose ist eine Antikoagulation indiziert, die auch als Prophylaxe zur Verhinderung und Reduktion der portalen Hypertension bzw. auch in der Progression zu einer Dekompensation der Leberzirrhose von Bedeutung sein könnte (Villa et al., 2012, Angeli et al., 2018). Eine Therapie mit Statinen zeigte in zwei randomisierten Studien eine Reduktion der portalen Hypertension sowie der Mortalität (Abralde et al., 2009, Abralde et al., 2016, Angeli et al., 2018). Dies muss allerdings noch in größeren Studien ausreichend belegt werden. Als weitere Therapieoption kommt die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) in Betracht (Angeli et al., 2018, Gotz et al., 2017). Auf assoziierte Komplikationen bei hepatischer Dekompensation wird im weiteren Verlauf der Arbeit noch genauer eingegangen.

2.1.4.2 Aszites

Die Ausbildung von Aszites stellt eine schwere Komplikation dar. Zudem ist dies die häufigste Form der Dekompensation im Rahmen der Leberzirrhose (Bettinger und Thimme, 2019, Gerbes et al., 2019, Llovet et al., 2008). Pro Jahr entwickeln etwa 5 bis 10 % der Patient:innen mit Leberzirrhose Aszites, was durch mehrere Faktoren begünstigt wird (Gines et al., 1987). Im Rahmen der Leberzirrhose ist regelhaft ein Albuminmangel zu beobachten, der mit einem reduzierten intravasalen hydrostatischen Druck einhergeht (Sturm et al., 2019). Des Weiteren spielt die portale Hypertension durch den mit ihr einhergehenden angestiegenen hydrostatischen Druck eine zentrale Rolle (Ripoll et al., 2007, Angeli et al., 2018). Die beiden vorliegenden Mechanismen führen in Kombination zur Transsudation

von Flüssigkeit in Form von Aszites. Durch die zusätzliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Rahmen der Weitstellung der Gefäße im Splanchnikusgebiet kommt es zur Retention von Natrium und Wasser sowie zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Angeli et al., 2018). Dies resultiert, trotz effektiver Hypovolämie, in einer insgesamt positiven Volumenbilanz mit weiterer Zunahme der portalen Hypertension (Sturm et al., 2019). Der fortschreitende Aszites kann durch eine zunehmende Hypovolämie und Hypotonie ein akutes Nierenversagen oder ein hepatorenales Syndrom (HRS) begünstigen. Jeder neu aufgetretene Aszites sollte diagnostisch mittels einer Aszitespunktion bzw. Parazentese abgeklärt werden (Angeli et al., 2018, Gerbes et al., 2019). Die Menge des vorliegenden Aszites wird in drei Grade eingeteilt: mild (nur durch Ultraschall detektierbar), moderat (moderate Distension des Abdomens) und schwer (deutliche bzw. starke Distension des Abdomens) (Angeli et al., 2018). Bei höhergradigem Aszites erfolgt in der Regel eine therapeutische Parazentese. Zum Ausschluss einer bakteriellen Infektion des Aszites (spontan-bakterielle Peritonitis), wird die Zellzahl aus der Aszitesflüssigkeit bestimmt und es erfolgt die Anlage von mikrobiologischen Kulturen. Bei einer Zellzahl von > 250 neutrophilen Granulozyten pro mm^3 ist eine spontan-bakterielle Peritonitis (SBP) nachgewiesen und der Beginn einer antibiotischen Therapie indiziert (Angeli et al., 2018, Gerbes et al., 2019). Bei der Wahl der antibiotischen Therapie sollte immer die lokale Resistenzlage berücksichtigt werden (Bettinger und Thimme, 2019). Bei Ausschluss einer SBP, eines nicht therapierefraktären Aszites und eines Aszites ohne Assoziation zum HRS wird generell von einem unkomplizierten Aszites gesprochen.

Ziel der Therapie sind die deutliche Reduktion der Aszitesmenge sowie die damit einhergehende Symptomverbesserung (Gerbes et al., 2019). Zur weiteren Therapie von Patient:innen mit Aszites stehen nicht medikamentöse und medikamentöse Therapieformen zur Verfügung. Aufgrund der häufigen Mangelernährung und des damit einhergehenden Eiweißmangels und Muskelschwunds bei Patient:innen mit Leberzirrhose wird eine eiweißreiche (empfohlene Zufuhr: 1,2 – 1,5 g/kg/d) und energiehaltige (empfohlene Zufuhr: 30 – 35 kcal/kg/d) Ernährung empfohlen (Gerbes et al., 2019). Des Weiteren sollten Patient:innen darüber informiert werden, dass eine zusätzliche Zufuhr von Salz über das normale Maß hinaus zu einer Zunahme des Aszites führen kann (Gerbes et al., 2019, Sturm et al., 2019). Eine Kochsalzrestriktion sollte regelmäßig reevaluiert und nur durchgeführt werden,

solange die Patient:innen dies auch tolerieren (Sturm et al., 2019). Zudem ist der daraus resultierende Nutzen unter diuretischer Therapie nicht ausreichend belegt. Daher sollte dies nur bei höhergradigem Aszites bzw. bei schwierig zu führenden Patient:innen zum Einsatz kommen (Gerbes et al., 2019). Generell wird eine diätetische Kochsalzrestriktion auf max. 5 g/d empfohlen (Gerbes et al., 2019, Sturm et al., 2019). Hinsichtlich einer Flüssigkeitsrestriktion wird empfohlen, sich am Serumnatriumgehalt zu orientieren. Bei Werten ≥ 125 mmol/l ist sie nicht empfehlenswert, bei < 125 mmol/l sollte eine Flüssigkeitsrestriktion auf $< 1,5$ l/d erwogen werden (Angeli et al., 2018, Gerbes et al., 2019). Medikamentöse Therapien greifen in das bereits überaktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein. Hier wird eine nach Stufen aufgebaute Therapie empfohlen. Zu Beginn steht die Initiierung einer Therapie mit einem Aldosteron-Antagonisten (z. B. Spironolacton). Bei unzureichender Wirksamkeit bzw. unzureichender Mobilisation des Aszites (Nichtansprechen nach 2 bis 3 Wochen) kann die Therapie um ein Schleifendiuretikum (z. B. Furosemid) erweitert werden (Gerbes et al., 2019, Sturm et al., 2019). Im Rahmen der Therapie sollte auf den Elektrolythaushalt (insbesondere Kalium und Natrium) sowie auf das Auftreten einer Nierenfunktionsverschlechterung geachtet werden. Bei fehlendem Ansprechen auf eine Diuretikatherapie wird von einem therapierefraktären Aszites gesprochen (Gerbes et al., 2019, Sturm et al., 2019). In solchen Fällen erfolgt eine großvolumige Parazentese. Hier ist eine entsprechende Humanalbuminsubstitution (6 – 8 g/l Aszites) obligat, wenn mehr als 4 bis 5 Liter Aszites im Rahmen der Parazentese abgelassen werden (Angeli et al., 2018, Gerbes et al., 2019, Sturm et al., 2019). Die Humanalbuminsubstitution soll zur Vorbeugung einer zirkulatorischen Dysfunktion dienen. Zudem sollten bei notwendigen großvolumigen Parazentesen frühzeitig weitere Therapieoptionen wie die Möglichkeit der Anlage eines TIPS oder einer Lebertransplantation (LTx) evaluiert werden (Angeli et al., 2018, Bettinger und Thimme, 2019, Gerbes et al., 2019, Sturm et al., 2019).

2.1.4.3 Ösophagus- und Magenfundusvarizen

Im Rahmen der fortschreitenden Leberzirrhose kommt es zur Ausbildung einer klinisch relevanten portalen Hypertension. Die hieraus resultierenden Kollateralkreisläufe im Bereich des Ösophagus und des Magens führen zur Ausbildung von Ösophagus- und Magenvarizen (Bettinger und Thimme, 2019). Die

Varizenblutung im Allgemeinen stellt eine lebensbedrohliche Komplikation dar, weshalb bei Erstdiagnose der Lebererkrankung, und selbstverständlich auch regelmäßig in deren weiterem Verlauf, ein entsprechendes Screening erfolgen sollte (Bettinger und Thimme, 2019, Sturm et al., 2019). Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sollte zumindest einmal nach Diagnosestellung zum Varizenscreening vorgenommen werden (Reiberger et al., 2017). Bei Patient:innen mit Thrombozyten > 150 G/l und einer Lebersteifigkeit < 15 kPa in der Elastografie wird angenommen, dass keine relevante portale Hypertension besteht, weshalb zunächst auf eine Screening-ÖGD verzichtet werden kann (de Franchis und Baveno, 2015, Reiberger et al., 2017). In der ÖGD wird bei Bestehen von Varizen zunächst eine Größeneinteilung vorgenommen. Beim Vorliegen von Ösophagusvarizen werden diese in klein (Durchmesser < 5 mm) und groß (Durchmesser ≥ 5 mm) unterschieden, zudem sollten so genannte Red-Spot-Zeichen zur Risikostratifizierung herangezogen werden (Reiberger et al., 2017, de Franchis und Baveno, 2015). Bei Varizen im Magen wird zum einen unterschieden in *Varizen der kleinen Krümmung* und *Varizen der großen Krümmung bis zum Magenfundus reichend* sowie zum anderen in *isolierte Magenvarizen*, welche wiederum in *Fundusvarizen* oder *ektopische Varizen des Magens* unterteilt werden (Reiberger et al., 2017). Zudem sollten wie bei Ösophagusvarizen auch Red-Spot-Zeichen als Risikostratifizierung herangezogen werden (Reiberger et al., 2017, de Franchis und Baveno, 2015). Wenn sich in der ÖGD keine Varizen zeigen, sollte bei Patient:innen mit kompensierter Leberzirrhose nach zwei Jahren und bei dekomensierter Leberzirrhose nach einem Jahr eine erneute Untersuchung erfolgen (Reiberger et al., 2017). Die weitere medikamentöse Therapieempfehlung richtet sich nach der Größe der festgestellten Varizen (de Franchis und Baveno, 2015, Sturm et al., 2019). Bei kleinen Varizen erfolgt eine konservative Therapie, bei größeren Varizen ist eine prophylaktische Therapie mit einem nicht selektiven Beta-Blocker (z. B. Propranolol) zur Senkung der portalen Hypertonie indiziert (de Franchis und Baveno, 2015, Sturm et al., 2019). Hier sollte die Behandlung möglichst im passenden Zeitfenster erfolgen. Genauer heißt dies, dass die Therapie bei der Verhinderung der Entstehung von Varizen keinen Nutzen zeigt und in einem sehr fortgeschrittenen dekomensierten Stadium der Leberzirrhose sogar einen eher nachteiligen Effekt hat (Sturm et al., 2019). Die Wirkung der Therapie kann über die Messung des HVPG erfolgen (Reiberger et al., 2017). Falls sich hierbei

kein Therapieansprechen zeigt, kann eine Varizenligatur im Rahmen einer ÖGD erfolgen (Sturm et al., 2019).

Die akute Varizenblutung im Rahmen einer Leberzirrhose stellt eine lebensbedrohliche Notfallsituation dar. Bei vermuteter variköser gastrointestinaler Blutung sollte umgehend eine ÖGD erfolgen (Gotz et al., 2017). Der Zeitpunkt der ÖGD hängt im Wesentlichen vom Zustand der Patient:innen ab. Eine Notfall-ÖGD sollte bei hämodynamischer Instabilität zum nächstmöglichen Zeitpunkt erfolgen. Bei hämodynamischer Stabilität sollte sie innerhalb von zwölf Stunden durchgeführt werden (de Franchis und Baveno, 2015, Gotz et al., 2017). Eine Überwachung der Vitalfunktion mittels kontinuierlichem Monitoring im Rahmen eines Blutungsereignisses ist obligat. Ob diese auf einer Überwachungs- oder Intensivstation erfolgt, hängt neben den strukturellen Voraussetzungen vom klinischen Zustand und dem Ausmaß der Blutung ab (Gotz et al., 2017). Es sollte in jedem Fall eine engmaschige Kontrolle und Reevaluation des klinischen Zustands erfolgen. Zudem ist im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung eine prophylaktische antibiotische Therapie einzuleiten und für das Bereitstehen einer ausreichenden Menge an Blutkonserven Sorge zu tragen (Sturm et al., 2019). Des Weiteren ist auf eine ausreichend gute Blutgerinnung zu achten, die bei Notwendigkeit optimiert werden sollte. Eine hämodynamische Stabilisierung sollte initial mit einer Volumenersatztherapie in Form von kristalloiden Flüssigkeiten erfolgen (Gotz et al., 2017). Hinsichtlich der Substitution von Erythrozytenkonzentraten hat sich eine eher konservative Therapie im Gegensatz zu einem liberalen Management als sinnvoll erwiesen (Villanueva et al., 2013). Eine akute Therapie des portalen Hypertonus kann mit Terlipressin durchgeführt werden (Sturm et al., 2019). Die akute Blutstillung bei Varizenblutung erfolgt mittels Ligatur oder Sklerosierung im Rahmen der ÖGD. Falls dies nicht erfolgreich ist, kann die Anwendung einer Ballontamponade (Sengstaken-Sonde oder Linton-Nachlas-Sonde) in Erwägung gezogen werden (Gotz et al., 2017, Reiberger et al., 2017, Sturm et al., 2019). Bei in der Endoskopie nicht beherrschbarer variköser Blutung besteht auch die Möglichkeit einer Rescue-TIPS-Anlage oder der Einlage eines Metallstents als Ultima Ratio (Gotz et al., 2017). Eine TIPS-Therapie kann auch als Sekundärprophylaxe bei stark gefährdeten Patient:innen im Falle einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit aktiver Blutung durchgeführt werden (Sturm et al., 2019). Aus diesem Grund sollte bei Patient:innen mit Varizenblutung frühzeitig

eine mögliche Indikation für einen TIPS evaluiert und jene Patient:innen sollten möglichst in ein geeignetes Zentrum verlegt werden (Gotz et al., 2017, Sturm et al., 2019).

2.1.4.4 Hepatorenales Syndrom

Die Störung der Nierenfunktion im Rahmen von Lebererkrankungen ist häufig zu beobachten und stellt eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation dar (Angeli et al., 2019). Das HRS wurde als rein funktionelles Nierenversagen definiert, das insbesondere bei Patient:innen mit Leberzirrhose auftritt, bei denen es bereits zu Veränderungen im Kreislaufsystem und zu einer überschießenden Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems gekommen ist (Salerno et al., 2007, Arroyo et al., 1996). Neben der renalen Vasokonstriktion als Reaktion auf die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet kann eine kardiale Insuffizienz auftreten (Sturm et al., 2019). Prinzipiell werden zwei Formen, Typ 1 und Typ 2, des HRS unterschieden (Salerno et al., 2007). HRS Typ 1 ist charakterisiert durch einen raschen Verlust der Nierenfunktion (Verdoppelung des Serumkreatinins) innerhalb von zwei Wochen, oft aufgrund einer speziellen auslösenden Ursache (Gerbes et al., 2019, Salerno et al., 2007). HRS Typ 2 ist eine eher langsam bzw. schleichend verlaufende Verschlechterung der Nierenfunktion, die oft ohne erkennbare Ursache auftritt (Gerbes et al., 2019, Salerno et al., 2007). Oft ist das HRS Typ 2 mit refraktärem Aszites vergesellschaftet und das Serumkreatinin liegt in einem Bereich von 1,5 – 2,5 mg/dl (Gerbes et al., 2019). Im Jahr 2015 wurde vom International Club of Ascites (ICA) eine neue Definition des akuten Nierenversagens bei Patient:innen mit Leberzirrhose vorgeschlagen (Angeli et al., 2015).

Nach dem Update des ICA im Jahr 2015 gab es viele Unklarheiten hinsichtlich der neuen Definition von HRS Typ 1 und 2 (Angeli et al., 2019). Aus diesem Grund wurde erneut versucht, eine einheitliche und pragmatische Definition des Nierenversagens bei Patient:innen mit Leberzirrhose zu entwickeln (siehe Tabelle 2). Gemäß der neuen Definition müssen folgende Kriterien erfüllt sein (Angeli et al., 2019):

- Vorliegen einer Leberzirrhose, akuten Leberversagens (ALV) oder akut-auf-chronischen Leberversagens
- Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48h und/oder Urinausscheidung $< 0,5$ ml/kg KG für ≥ 6 h

- kein volles oder partielles Ansprechen bzw. Besserung der Nierenfunktion nach mindestens zwei Tagen pausierter diuretischer Therapie und Volumenexpansion mittels Humanalbumin (1 g/kg Körpergewicht bzw. maximal 100 g/Tag)
- kein Schockgeschehen
- keine aktuelle oder kürzlich zurückliegende Therapie mit potenziell nephrotoxischen Substanzen
- kein Hinweis auf strukturelle Nierenerkrankung durch folgende Indikatoren:
 - Proteinurie > 500 mg/Tag
 - Mikrohämaturie
 - Biomarker, die auf eine Nierenschädigung hinweisen
 - Auffälligkeiten in der Nierensonografie
 - Hinweis auf eine renale Vasokonstriktion bei fraktioneller Natriumexkretion von < 0,2 %

alte Bezeichnung	neue Bezeichnung		Kriterien
HRS Typ 1*	HRS-AKI		<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48h <i>und/oder</i> - Urinausscheidung < 0,5 ml/kg KG für ≥ 6h <i>oder</i> - Anstieg des Serumkreatinins ≥ 50 % im Vergleich zum letzten bekannten Wert innerhalb der letzten 3 Monate
HRS Typ 2*	HRS-NAKI	HRS-AKD	<ul style="list-style-type: none"> - eGFR < 60ml/min für weniger als 3 Monate bei Fehlen anderer (struktureller) Ursachen - Anstieg des Serumkreatinins < 50 % im Vergleich zum letzten bekannten Wert innerhalb der letzten 3 Monate
		HRS-CKD	<ul style="list-style-type: none"> - eGFR < 60ml/min für ≥ 3 Monate bei Fehlen anderer (struktureller) Ursachen

Tabelle 2: Definition des Nierenversagens des International Club of Ascites - modifiziert nach Angeli et al. (Angeli et al., 2019)

HRS, hepatorenales Syndrom; AKI, acute kidney injury; NAKI, non-acute kidney injury; CKR, chronic kidney disease; AKD, acute kidney disease; KG, Körpergewicht; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; * bei Erfüllung der Diagnosekriterien des HRS

Besonders hinzuweisen ist auf die Tatsache, dass bei Patient:innen mit weit fortgeschrittener Lebererkrankung eine niedrige Muskelmasse und somit auch ein erniedrigter Serumkreatininwert vorliegen kann. In diesem Fall ist es von zentraler

Bedeutung, auch bei noch nicht erreichten Kriterien des akuten Nierenversagens eine entsprechende diagnostische Abklärung vorzunehmen, um gegebenenfalls eine frühzeitige Therapie einleiten zu können (Gerbes et al., 2019).

Therapeutisch kommt im Rahmen des HRS ein kombiniertes Regime mit Gabe von Humanalbumin (1 g/kg KG oder maximal 100 g/d während der ersten beiden Tage; bei Kombination mit Vasopressoren im Rahmen HRS: 20 – 40 g/d) und dem Vasopressor Terlipressin in Frage (Gerbes et al., 2019). Die Gabe von Terlipressin sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen bei allen Patient:innen mit HRS Typ 1 erfolgen, und zwar mindestens über drei Tage (Dosis: 2 – 4 mg/d) (Angeli et al., 2015). Der positive Effekt von Terlipressin konnte auch vor Kurzem in einer randomisierten Studie von Wong et al. gezeigt werden (Wong et al., 2021a). Die Therapie kann sowohl als Bolus-Applikation als auch als kontinuierliche Infusion erfolgen (Angeli et al., 2015, Gerbes et al., 2019). Alternativ kann auch ein Therapieversuch mittels kontinuierlicher Infusion von Noradrenalin unternommen werden, dies allerdings nur unter ausreichendem und kontinuierlichem Monitoring auf einer Intensivstation (Gerbes et al., 2019). Eine Nutzung dieses Therapieregimes ist bei HRS Typ 2 nachgewiesenermaßen nicht ausreichend, weshalb hier eine Therapie analog zu jener des therapierefraktären Aszites empfohlen wird (Gerbes et al., 2019). Der Einsatz eines TIPS kann bei HRS potenziell zur Verbesserung der Nierenfunktion führen und sollte deshalb in Erwägung gezogen werden. Es müssen allerdings entsprechende Kontraindikationen beachtet werden (Angeli et al., 2015, Gerbes et al., 2019). Der Einsatz von Nierenersatzverfahren bzw. Dialyse führt zu keiner Prognoseverbesserung, allerdings können diese insbesondere als Überbrückung bis zu einer möglichen LTx eingesetzt werden (Gerbes et al., 2019). Leberunterstützungs- bzw. Leberersatzverfahren werden aktuell bei HRS nicht routinemäßig empfohlen (Angeli et al., 2019, Angeli et al., 2015). Die einzige zur Verfügung stehende kurative Therapieoption des HRS ist die LTx, die bei geeigneten Patient:innen frühzeitig evaluiert werden sollte (Angeli et al., 2015, Gerbes et al., 2019).

2.1.4.5 Hepatische Enzephalopathie

Im Rahmen einer Leberzirrhose ist die hepatische Enzephalopathie (HE) eine relativ häufige Komplikation. Ihr klinisches Bild reicht von einer nur geringen subklinischen

kognitiven Einschränkung bis hin zum hepatischen Koma (Bettinger und Thimme, 2019, Gerbes et al., 2019). Für die Stadieneinteilung der HE werden die West-Haven-Kriterien herangezogen, deren verschiedene Grade von leicht (I) bis schwer (IV) in Tabelle 3 dargestellt sind. Bei Erstdiagnose der Leberzirrhose sollte auf Zeichen einer HE geachtet werden. Durch die Bildung von Umgehungskreisläufen im Rahmen der Leberzirrhose und einer per se gestörten Entgiftungsfunktion kommt es zu einem erhöhten Ammoniakspiegel im Blut bzw. in weiterer Folge auch im Gehirn, die insbesondere zu neuropsychologischen Symptomen führen (Sturm et al., 2019). Vornehmlich die Schwellung von Astrozyten, einerseits ausgelöst durch Ammoniak, andererseits begünstigt durch andere Elektrolytstörungen, führt zu einem Hirnödem, das von zentraler Bedeutung bei der Entwicklung einer HE zu sein scheint (Cudalbu und Taylor-Robinson, 2019). Typische Auslöser sind die gastrointestinale Blutung, Hypovolämie, Hypotonie, eingeschränkte Nierenfunktion bzw. HRS, Eiweißkatabolismus, Kachexie und Infektionen (u. a. SBP) (Sturm et al., 2019). Die Hypovolämie ist oft Ursache hochvolumiger Parazentesen im Rahmen von Aszites oder einer zu aggressiv durchgeführten Diuretikatherapie. Zudem zeigt sich, dass die HE durch Abbauprodukte von Darmbakterien getriggert werden kann (Bettinger und Thimme, 2019, Gerbes et al., 2019). Aus diesem Grund ist es unerlässlich, die Stuhlregulation genauer zu beobachten. Der Stuhlgang sollte aus zwei bis drei weichen Stühlen pro Tag bestehen. Wenn dies nicht erreicht wird, kann prophylaktisch der Einsatz von Lactulose (3 x 10 ml/d) in Erwägung gezogen werden (Bettinger und Thimme, 2019). Lactulose wirkt durch die Verminderung der Ammoniakproduktion und Resorption im Darm (Sturm et al., 2019). Als weiterer Therapieschritt beim Auftreten einer HE besteht die Möglichkeit, L-Ornithin-L-Aspartat oder Rifaximin einzusetzen (Angeli et al., 2018, Gerbes et al., 2019). L-Ornithin-L-Aspartat beschleunigt die Verstoffwechslung von Ammoniak und kann sowohl oral (3 x 6 g/d) als auch intravenös (20 – 40 g/d) eingesetzt werden (Bettinger und Thimme, 2019, Sturm et al., 2019). Das Antibiotikum Rifaximin besitzt die Eigenschaft, an der Darmflora anzusetzen und diese günstig zu modulieren (Sturm et al., 2019, Huebener et al., 2018a). Wie bereits beschrieben, gibt es mehrere Faktoren, die eine HE begünstigen können. Diese sollten, wenn möglich, regelmäßig evaluiert und im besten Fall komplett beseitigt werden.

Graduierung	klinische Symptome
<i>Grad 0</i>	keine Abnormalitäten
<i>Grad I</i>	mentale Verlangsamung, Antriebsstörung, Konzentrationsschwäche, Schlafbedürfnis, Störung der Feinmotorik
<i>Grad II</i>	starke Müdigkeit, Lethargie, zeitlich desorientiert, verwaschene Sprache, flapping tremor
<i>Grad III</i>	starke Somnolenz oder Sopor, zeitlich und örtlich desorientiert, unzusammenhängende Sprache, Hyper- oder Hyporeflexie, Asterixis, Krämpfe, Rigor
<i>Grad IV</i>	Koma, Muskeleigenreflexe erloschen, Muskelsteife

Tabelle 3: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie nach West-Haven-Kriterien - modifiziert nach Gerbes et al. (Gerbes et al., 2019)

2.1.4.6 Hepatozelluläres Karzinom

Patient:innen mit Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln (Bruix et al., 2011). Bis zu 90 % der Fälle des HCC sind ursächlich auf die bestehende Leberzirrhose zurückzuführen (Bettinger und Thimme, 2019, El-Serag, 2011). Diese Assoziation ist insbesondere für die Früherkennung eines HCC und der damit einhergehenden spezifischen Mortalität von großer Bedeutung (Malek et al., 2014, Bettinger und Thimme, 2019). Durch ein regelmäßiges Screening können Läsionen früh erkannt und Patient:innen möglichst kurativen Therapieoptionen zugeführt werden (Bettinger und Thimme, 2019). Das regelmäßige Screening erfolgt mittels abdomineller Sonografie und sollte alle sechs Monate wiederholt werden (Malek et al., 2014, Bettinger und Thimme, 2019). Therapeutisch stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, die prinzipiell, insbesondere bei Eignung zur LTx, interdisziplinär in einer Tumorkonferenz besprochen werden sollten (Malek et al., 2014). Ob eine LTx bei HCC möglich ist, wird über die sogenannten Milan-Kriterien festgestellt (Mazzaferro et al., 1996). Geeignet sind Patient:innen, welche die Milan-Kriterien erfüllen, also drei HCC-Herde < 3cm oder einen HCC-Herd < 5cm aufweisen (Malek et al., 2014). Falls diese Kriterien nicht erfüllt sind, steht die Möglichkeit einer Radiofrequenzablation oder einer chirurgischen Resektion zur Verfügung. Bei Patient:innen, die nicht für eine LTx geeignet sind oder einen weit fortgeschrittenen Tumorbefund zeigen, der keiner chirurgischen Intervention mehr zuführbar ist, kommt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) zum Einsatz. Bei metastasiertem HCC oder lokal nicht kontrollierbarem HCC besteht zudem die Möglichkeit einer systemischen Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib (Llovet et al., 2008, Malek et al., 2014).

2.1.5 *Schwergradeinteilung der Leberzirrhose*

Für die Schwergradeinteilung der Leberzirrhose wurden verschiedene Scoring-Systeme entwickelt. Das Ziel dieser Scoring-Systeme bei Leberzirrhose ist es in der Regel, eine möglichst genaue Prognose hinsichtlich des Risikos abzugeben, in einer gewissen Zeit zu versterben. Scoring-Systeme bestehen aus mehreren Parametern, die meist durch eine Berechnung zu einem einzelnen Wert zusammengefasst werden. Bei den individuellen Parametern, welche in den Score einfließen, wird ein Einfluss auf die Krankheitsentwicklung angenommen. Diese Parameter werden auch als prädiktive Parameter bezeichnet. Bei der Leberzirrhose gibt es vor allem zwei etablierte Scoring-Systeme: den Child-Pugh-Score und den MELD-Score (Model of End-Stage Liver Disease). Die Variablenauswahl im Rahmen des Child-Pugh-Scores erfolgte empirisch (Child und Turcotte, 1964). Es wurden Parameter herangezogen, von denen die Forscher dachten, dass sie die Prognose beeinflussen (Durand und Valla, 2005). Neuere Scoring-Systeme wie der MELD-Score wurden auf Variablen aufgebaut, die in Studien signifikante und unabhängige Prädiktoren für das Überleben darstellten (Durand und Valla, 2005). Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen ist im Rahmen der Leberzirrhose, die mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergeht, die Vorhersage des Überlebens als Endpunkt für ein Scoring-System essenziell. Neben dieser Vorhersage sind auch andere Aspekte von Interesse, wie zum Beispiel die Auswahl von adäquaten Therapieoptionen und die Vorhersage der Überlebenschance nach einer durchgeführten Therapie (z. B. Chemoembolisation bei hepatozellulärem Karzinom) (Durand und Valla, 2005). Ein Vergleich der beiden am häufigsten verwendeten Scoring-Systeme findet sich in Tabelle 4.

	CHILD-Pugh-Score	MELD-Score
<i>Anzahl an Variablen</i>	5	3
<i>Anzahl quantitativer Variablen</i>	3/5	3/3
<i>Variablenselektion</i>	empirisch	statistisch
<i>Gewichtung der Variablen nach Einfluss</i>	nein	ja
<i>Obergrenze bei quantitativen Variablen</i>	ja	nein
<i>Variablen logarithmisch transformiert</i>	nein	ja
<i>Berechnung notwendig</i>	nein	ja
<i>Einfluss durch klinische Entscheidung</i>	ja	nein
<i>Art des Scores</i>	eigenständig	kontinuierlich

Tabelle 4: Vergleich des Child-Pugh-Score und des MELD-Score - modifiziert nach Durand und Valla (Durand und Valla, 2005)

2.1.5.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score, so wie er heute besteht, geht auf den von Child und Turcotte entwickelten Score zurück, der erstmals 1964 publiziert wurde (Child und Turcotte, 1964). Später wurde der Score durch Pugh weiterentwickelt, weshalb der Score auch Child-Turcotte-Pugh- oder Child-Pugh-Score genannt wird (Pugh et al., 1973). Neben drei kontinuierlichen Variablen (Bilirubin, Albumin und Prothrombinzeit) sind auch zwei quantitative Parameter (Enzephalopathie und Aszites) im Child-Pugh-Score enthalten (Durand und Valla, 2005). Beide Scores wurden initial bei der chirurgischen Therapie der portalen Hypertonie und von Ösophagusvarizen eingeführt. In weiterer Folge konnte der Child-Pugh-Score sich im Bereich der chronischen Lebererkrankung bzw. Leberzirrhose etablieren. Die fünf Parameter wurden in jeweils drei Kategorien, mit ansteigendem Schweregrad, unterteilt. Je nach Schweregrad wird ein Punktwert zwischen 1 und 3 vergeben. Anschließend werden alle Punkte subsummiert, woraus ein Gesamtwert entsteht. Je nach Resultat ergibt sich dann der Schweregrad der von leicht über mittel bis schwer in Child-Pugh A, B oder C unterteilt wird. Bei einem Punktwert von 5 – 6 besteht das Stadium Child-Pugh A, bei 7 – 9 Punkten Child-Pugh B und bei 10 – 15 Punkten Child-Pugh C. Die Punktwerte für die Schweregradeinteilung sind nicht gleichmäßig verteilt, was den Versuch darstellt, den Schweregrad bei höherer Punkteanzahl besser abzubilden (Durand und Valla, 2005). Die kontinuierlichen Parameter des Child-Pugh-Scores werden oft als Syntheseparameter (Albumin, Prothrombin) und Exkretionsparameter (Bilirubin) dargestellt. Wahrscheinlich ist dies aber zu simplifiziert dargestellt, da alle Parameter von verschiedenen Krankheitsbildern und

Komplikationen beeinflusst werden können. Deshalb kann der Child-Pugh-Score als ein Score aufgefasst werden, der bei Patient:innen mit zugrundeliegender Lebererkrankung verschiedene Organfunktionen und nicht nur die Leberfunktion beurteilt (Durand und Valla, 2005). Der Child-Pugh-Score konnte im Laufe der Jahre allerdings als Marker zur Vorhersage der Mortalität validiert werden (Durand und Valla, 2005). Eine Übersicht über den Child-Pugh-Score, die in ihm enthaltenen Parameter und die Cut-offs der einzelnen Schweregrade zeigt Tabelle 5.

Variablen	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Quick (%)*	> 70	40 - 70	< 40
Anwesenheit von Aszites	keine	mittelgradig	massiv
Grad der hepatischen Enzephalopathie *	keine	HE Grad I-II	HE Grad III-IV

Tabelle 5: Übersicht über den Child-Pugh-Score - modifiziert nach Durand und Valla sowie nach und Pugh et al. (Durand und Valla, 2005, Pugh et al., 1973)

*Anmerkung: Statt der Prothrombinzeit wird aufgrund der besseren Verfügbarkeit und Vergleichbarkeit der Quick-Wert herangezogen; hepatische Enzephalopathie eingeteilt nach West Haven

2.1.5.2 MELD-Score

Neben dem Child-Pugh-Score konnte sich in den letzten Jahren auch der MELD-Score etablieren. Der MELD-Score wurde ursprünglich entwickelt, um eine Prognose von Patient:innen nach elektivem TIPS vornehmen zu können (Malinchoc et al., 2000). Im Gegensatz zum Child-Pugh-Score erfolgte die Auswahl der Variablen nicht empirisch, sondern durch eine multivariate Regressionsanalyse. Der MELD-Score besteht aus drei Parametern: Bilirubin, Kreatinin und International Normalized Ratio (INR). Er wird durch folgende Formel berechnet: $10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin in mg/dl}) + 0,378 * \ln(\text{Bilirubin in mg/dl}) + 1,12 * \ln(\text{INR}) + 0,643)$ (Durand und Valla, 2005, Kamath et al., 2007). Daraus ergibt sich ein Resultat, das im Wertebereich zwischen 6 und 40 liegt. Ein niedriger Wert beschreibt ein niedriges Risiko, in den kommenden drei Monaten zu versterben, während ein hoher Wert ein entsprechend höheres Risiko anzeigt.

Im weiteren Verlauf erfolgte die Validierung des Scores in Kohorten mit unterschiedlichen Ursachen von Lebererkrankungen sowie variierendem Schweregrad (Kamath et al., 2007). Des Weiteren zeigte sich eine sehr gute

Vorhersage der 3-Monats-Mortalität bei Patient:innen, die für eine LTx gelistet waren (Wiesner et al., 2003). Bis 2002 erfolgte in den USA die Listung der Patient:innen für eine Lebertransplantation über drei Kategorien. Einer der bestimmenden Faktoren, um eine LTx zu erhalten, war damals die Wartezeit (Kamath et al., 2007). Dieses System benachteiligte Patient:innen mit hohem Sterberisiko, wenn sie sehr spät auf die Warteliste kamen und deshalb keine entsprechend lange Wartezeit vorweisen konnten (Kamath et al., 2007). Über die kommenden Jahre konnte sich der MELD-Score in der Allokation von Patient:innen für eine LTx sowie in der Organvergabe auch in Europa etablieren (Durand und Valla, 2005, Kamath et al., 2007). Der MELD-Score stellt eine gute und objektive Methode dar, um eine Stratifizierung zu erreichen. Allerdings gibt es auch Kritikpunkte, wie zum Beispiel, dass die Berechnung kompliziert ist und deshalb eine bettseitige Anwendung schwierig erscheint. Des Weiteren fließen in den MELD-Score nur quantifizierbare Parameter ein. Diese könnten aber etwa durch therapeutische Interventionen (u. a. Diuretikatherapie = Kreatinin) oder im Rahmen einer Komplikation (u. a. Infektion mit Sepsis = Bilirubin) beeinflusst werden. Um der Übersterblichkeit von Patient:innen mit Hyponatriämie auf der Lebertransplantationswarteliste Rechnung zu tragen, wurde ein MELD-Score mit Natriumkorrektur entwickelt (MELD-NA-Score) (Kim et al., 2008). Dieser berechnet sich wie folgt: $MELD-Score - Serum-Na - (0.025 * MELD-Score * (140 - Serum-Na)) + 140$ (Kim et al., 2008).

2.2 Leberzirrhose bei kritisch kranken Patient:innen

2.2.1 Allgemeine Aspekte

Bei Patient:innen mit Leberzirrhose zeigt sich ein natürlicher Verlauf, der zunächst durch eine kompensierte und darauffolgend durch eine dekompenzierte Phase charakterisiert ist (D'Amico et al., 2006). Der Übergang von der kompensierten zur dekompenzierten Leberzirrhose ist insbesondere durch Folgen und Komplikationen der portalen Hypertension und der im Verlauf zunehmenden Leberinsuffizienz charakterisiert (D'Amico et al., 2006, Gines et al., 1987). Die Prognose einer kompensierten Leberzirrhose ist mit einer mittleren Überlebenszeit von zwölf Jahren relativ gut (D'Amico et al., 2006, Gines et al., 1987). Das Auftreten von Komplikationen wie etwa Aszites, HE, Infektionen, Niereninsuffizienz oder einer Ösophagusvarizenblutung im Rahmen einer Dekompensation bzw. akuten Dekompensation geht mit einem erheblichen Anstieg der Mortalität einher (Gines et al., 1987, Nadim et al., 2016). Aufgrund dieses deutlichen Unterschiedes im Verlauf und bei der Prognose sollten die kompensierte und die dekompenzierte Leberzirrhose unabhängig voneinander betrachtet werden (Garcia-Tsao et al., 2008a). Eine signifikante Anzahl von Patient:innen mit dekompenzierter Leberzirrhose benötigt aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen eine intensivmedizinische Behandlung (Nadim et al., 2016, Gines et al., 2012). Neben den bereits dargestellten krankheitsspezifischen Komplikationen führen auch andere Ursachen, wie sie auch in der Normalbevölkerung zu finden sind, zur Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie. Kritisch kranke Patient:innen mit Leberzirrhose benötigen ein spezifisches intensivmedizinisches Management (Gines et al., 2012). Im Rahmen einer Leberzirrhose besteht auch ohne eine zugrundeliegende Infektion eine hyperdynamische Kreislaufsituation. Dies ist insbesondere durch den geringen systemischen Widerstand und den hohen kardialen Auswurf bedingt (Schrier et al., 1988). Zudem konnte eine abgeschwächte Wirkung von kreislaufwirksamen Medikamenten (Vasopressoren) im Sinne einer geringeren vaskulären Reaktivität festgestellt werden (Schrier et al., 1988). Ferner ist anzumerken, dass eine Kreislaufdekomensation die Anfälligkeit für das Auftreten eines HRS erhöhen kann (Arroyo et al., 2008). In diesem speziellen Kollektiv muss auch das Volumenmanagement im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie speziell angepasst werden. Eine Volumenüberladung führt zu einem erhöhten portalvenösen Druck, der wiederum

ein erhöhtes Risiko einer Ösophagusvarizenblutung zur Folge hat (Castaneda et al., 2001, Villanueva et al., 2013). Ein zu restriktives Volumenmanagement hingegen kann zur Hypoperfusion des Gewebes führen. Dies sollte im Hinblick auf das Risiko der Entwicklung eines Multiorganversagens weitestgehend vermieden werden (Gines et al., 2012). Zusammenfassend kommt dem speziellen Management der kritisch kranken Patient:innen mit Leberzirrhose eine große Bedeutung zu. Durch die grundlegend verschiedenen Charakteristika bei Patient:innen mit chronischen Leberkrankungen im Vergleich zu Patient:innen ohne Lebererkrankung ist eine spezifische Herangehensweise erforderlich. Dies ist teils relativ komplex und muss bei der Behandlung dieser Patient:innen gesondert bedacht werden. Die zwei häufigsten und bedeutendsten Krankheitsbilder bei Patient:innen mit bekannter chronischer Lebererkrankung, die auf der Intensivstation auftreten, sind die akute Dekompensation und das akut-auf-chronische Leberversagen (Arroyo et al., 2020). Im Rahmen der folgenden Kapitel soll auf diese beiden Krankheitsbilder genauer eingegangen werden.

2.2.2 Akute Dekompensation

2.2.2.1 Definition

Im Verlauf der fortschreitenden Grunderkrankung kommt es zur Dekompensation der Leberzirrhose, die in der Regel mit dem Auftreten verschiedener Komplikationen einhergeht (siehe Kapitel 2.1.4). Im Rahmen der akuten Dekompensation ist je nach Ausprägung und Schwere der Komplikationen eine Aufnahme auf eine Intensivstation notwendig. Zur akuten Dekompensation zählt das Auftreten von Aszites, HE, gastrointestinaler Blutung und/oder einer bakteriellen Infektion (z. B. SBP). Patient:innen mit akuter Dekompensation stellen insgesamt ein in hohem Maße heterogenes Kollektiv dar. Einige Patient:innen entwickeln im Verlauf ein Organversagen, andere hingegen nicht (Jalan et al., 2006, Jalan et al., 2012). Es zeigte sich, dass das Auftreten eines Organversagens mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einhergeht (Jalan et al., 2006, Jalan et al., 2012). So erfolgte eine Risikostratifizierung in Patient:innen ohne Organversagen (einer akuten Dekompensation entsprechend) und mit Organversagen (in der Regel dem akut-auf-chronischen Leberversagen (ACLF) entsprechend) (Arroyo et al., 2020). Auf die näheren diagnostischen und therapeutischen Aspekte des ACLF soll in Kapitel 2.2.3 genauer eingegangen werden. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Prognose beider Krankheitsbilder, weshalb aus intensivmedizinischer Sicht eine Unterscheidung in eine *rein* hepatische Dekompensation und in ein ACLF sinnvoll erscheint. In einer großen prospektiven multizentrischen Studie mit hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose und akuter Dekompensation zeigte sich, dass insgesamt etwa 23 % der Proband:innen auf einer Intensivstation behandelt werden mussten (Moreau et al., 2013). Hierbei ließ sich bei ca. 1/3 der Patient:innen eine akute Dekompensation und bei ca. 2/3 ein ACLF feststellen (Moreau et al., 2013).

2.2.2.2 Prognose

Bei Patient:innen mit akuter Dekompensation zeigte sich eine Mortalität von 2 bzw. 9,4 % nach 28 bzw. 90 Tagen, während Patient:innen mit dem Auftreten eines Organversagens eine Mortalität bei 30,3 bzw. 44,4 % nach 28 bzw. 90 Tagen aufwiesen (Moreau et al., 2013). Im Rahmen eines Organversagens ließen sich zudem mehrere Stadien definieren und es zeigte sich eine stadienabhängige Mortalität von 40 bis 80 % (Moreau et al., 2013). Diese Ergebnisse zeigten

nochmals deutlich, dass definitiv zwei verschiedene Krankheitsbilder abgegrenzt werden müssen. Zur Abschätzung der Prognose bei akuter Dekompensation können der Child-Pugh-Score und der MELD-Score verwendet werden. Allerdings sind hier verschiedene Subgruppen nicht adäquat abgebildet, weshalb sich eine eher eingeschränkte Prognosefähigkeit dieser Scores in diesem Kollektiv ergibt (Engelmann und Tacke, 2020). Um eine bessere Prognoseabschätzung zu erreichen, wurde vom EF-CLIF-Konsortium (European Foundation for the Study of the Chronic Liver Failure) der sogenannte CLIF-C-AD-Score (AD = acute decompensation) entwickelt. Dieser Score ist explizit für hospitalisierte Patient:innen mit akuter Dekompensation der Leberzirrhose validiert worden und umfasst die Parameter Alter, Kreatinin, INR, Leukozyten und Serum Natrium (Jalan et al., 2015). Er kann wie folgt berechnet werden: $10 * 0,33 * \text{Alter in Jahren} + 0,66 * \ln(\text{Kreatinin in mg/dl}) + 1,71 + \ln(\text{INR}) + 0,88 * \ln(\text{Leukozytenzahl in G/L}) - 0,05 * \text{Natrium in mmol/l} + 8$ (Jalan et al., 2015). Im Vergleich zu etablierten Scoring-Systemen wie MELD und Child-Pugh zeigte sich in der Prädiktion der Mortalität eine deutliche Überlegenheit (Jalan et al., 2015). Es konnte demonstriert werden, dass beim CLIF-C-AD-Score bei einem Score-Wert von ≤ 45 ein sehr niedriges Risiko vorliegt und die 3-Monats-Mortalität unter 2 % liegt. Bei einem Wert von ≥ 60 zeigte sich eine 3-Monats-Mortalität von mehr als 30 % (Jalan et al., 2015, Engelmann und Tacke, 2020).

2.2.3 Akut-auf-chronisches Leberversagen

Bei einigen Patient:innen mit Leberzirrhose, die aufgrund einer hepatischen Dekompensation im Krankenhaus behandelt werden müssen, kommt es im Rahmen der Erkrankung zum Versagen eines oder mehrerer Organsysteme. Letzteres ist mit einer hohen Mortalität assoziiert (Arroyo et al., 2016, Jalan et al., 2012). Dieses klinische Syndrom sollte von einer rein hepatischen Dekompensation, mit prognostisch günstigerem Krankheitsverlauf, abgegrenzt werden (Kabani et al., 2021). Aufgrund der per Definition bereits vorliegenden Lebererkrankung entwickelte sich der Begriff des akut-auf-chronischen Leberversagens.

2.2.3.1 Definition

Das CLIF-Konsortium der European Association for the Study of the Liver (EASL) definiert das ACLF als akute Verschlechterung einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung, die üblicherweise im Zusammenhang mit dem auslösenden Ereignis steht und aufgrund eines Multiorganversagens mit erhöhter 3-Monats-Mortalität einhergeht (Jalan et al., 2012, Huebener et al., 2018a). Diese Definition fokussiert sich auf das Organversagen, das insbesondere extrahepatische Organe betrifft (Bernal et al., 2015, Jalan et al., 2014b). Obwohl es sich um ein relativ häufiges Krankheitsbild bei Patient:innen mit Leberzirrhose handelt, besteht weltweit keine einheitliche Definition und der Begriff des ACLF wurde bisher inkongruent gehandhabt. In den letzten Jahren kam es allerdings zu einer zunehmenden Vereinheitlichung der Definitionen. Dennoch bestehen aktuell weiterhin mehrere Definitionen verschiedener nationaler und internationaler Fachgesellschaften (Zaccherini et al., 2021). Neben der Definition der EASL wurde in Nordamerika vom North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease (NACSELD) sowie in China von der Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B (COSSH) jeweils eine Definition des ACLF entwickelt. Diese beiden Definitionen ähneln jener der EASL bzw. des CLIF-Konsortiums. In der Definition des NACSELD und der COSSH werden geringfügig andere Cut-Offs für das Vorliegen eines Organversagens sowie eine andere Anzahl notwendiger Organversagen für die Erfüllung der Definition verwendet (Zaccherini et al., 2021). Anzumerken ist, dass in der Definition der COSSH nur Patient:innen mit Hepatitis-B-Virus-assoziiertem ACLF eingeschlossen werden. Insgesamt lässt sich aber

festhalten, dass sich die Definitionen der unterschiedlichen Fachgesellschaften sehr stark ähneln. Eine Gegenüberstellung der drei Definitionen findet sich in Tabelle 6.

	EASL/CLIF-Konsortium	NACSELD	COSSH
Kollektiv	Patient:innen mit Leberzirrhose	Patient:innen mit Leberzirrhose	chronische Lebererkrankung (+/- Zirrhose) assoziiert mit Hepatitis-B
Ursachen	intra-/extrahepatisch (inkl. Alkohol, Infektion, gastro-intestinale Blutung)	extrahepatisch (Infektion)	intrahepatisch (HBV-Reaktivierung), extrahepatisch (Infektion)
Organsysteme für Definition ACLF	6 Organsysteme: Leber, Niere, Zerebral, Gerinnung, Kreislauf, Lunge	4 Organsysteme: Niere, Zerebral, Kreislauf, Lunge	6 Organsysteme: Leber, Niere, Zerebral, Gerinnung, Kreislauf, Lunge
Basis der Definition	basierend auf Präsenz des Organversagens (erhoben durch CLIF-SOFA bzw. CLIF-C-Organfailure-Score)	basierend auf Präsenz von Versagen von ≥ 2 Organsystemen	basierend auf Präsenz des Organversagens (erhoben durch den CLIF-C-Organfailure-Score)
Stratifizierung	3 Grade des ACLF (I/II/III), Einteilung folgt Schweregrad (ansteigend)	Stratifizierung nach Anzahl der Organversagen (2-, 3-, 4-Organversagen)	3 Grade mit ansteigender Schwere der Erkrankung

Tabelle 6: Übersicht über die Diagnosekriterien des akut-auf-chronischen Leberversagens der EASL bzw. des CLIF-Konsortiums, des NACSELD und der COSSH - modifiziert nach Zaccherini et al. (Zaccherini et al., 2021)

Ferner zu erwähnen ist darüber hinaus die Definition, welche durch die Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) erstellt wurde. Hier steht im Gegensatz zur Definition der EASL bzw. des CLIF-Konsortiums vor allem das Leberversagen im Vordergrund (Sarin et al., 2009, Kabbani et al., 2021). Zudem muss eine Leberzirrhose nicht zur Erfüllung der erforderlichen Kriterien vorliegen (Sarin et al., 2009). Des Weiteren gibt es Unterschiede bei den für die Erfüllung der Kriterien notwendigen auslösenden Ursachen sowie bei der Frage, ob es eine zeitliche Begrenzung zwischen auslösender Ursache und Beginn des ACLF gibt (Kim und Kim, 2013, Sarin et al., 2009, Jalan et al., 2012). Eine Gegenüberstellung der beiden Definitionen ist in Tabelle 7 dargestellt. Im Rahmen dieser Arbeit wird

die überwiegend in Europa genutzte Definition des ACLF der EASL bzw. des CLIF-Konsortiums angewandt.

Diagnosekriterium	APASL	EASL/CLIF-Konsortium
chronische Lebererkrankung	kompensierte Leberzirrhose, nicht-zirrhotische chronische Lebererkrankung	Leberzirrhose, inkl. vorangehender Dekompensation
Zeit (Auslöser bis ACLF)	4 Wochen	keine Definition
Definition (Allgemein)	Fokus auf Leber- und Gerinnungsdysfunktion, extrahepatisches Organversagen nicht Teil der Definition	ACLF als Systemerkrankung, Fokus auf Organversagen (intra- und extrahepatisch)
Definition Gerinnungsdysfunktion	INR $\geq 1,5$	INR $\geq 2,5$
Definition Leberdysfunktion	Bilirubin ≥ 5 mg/dl	Bilirubin ≥ 12 mg/dl
<i>Auslöser</i>		
- Alkohol	ja	ja
- Medikamente	ja	ja
- hepatotrope Viren	ja	ja
- Operation	ja	ja
- Trauma	ja	ja
- Sepsis	nein	ja
- Varizenblutung	keine Definition	ja

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Definitionen des akut-auf-chronischen Leberversagens (APASL vs. EASL/CLIF-Konsortium) - modifiziert nach Kim et al. und Bajaj et al. (Kim und Kim, 2013, Bajaj, 2013)

2.2.3.2 Diagnosekriterien

In der Definition der EASL wird das ACLF nicht als rein hepatische Dysfunktion angesehen, die durch einen spezifischen Trigger ausgelöst wird (Tabelle 7). Das ACLF wird eher als komplexe Systemerkrankung verstanden, bei der zumindest ein extrahepatisches Organversagen besteht. Dies findet sich entsprechend in den für die Diagnose notwendigen Kriterien wieder. Zugrunde liegt die hepatische Dekompensation im Rahmen einer bekannten Leberzirrhose, welche durch einen oder mehrere intra- bzw. extrahepatische Trigger ausgelöst wurde (u. a. Infektion, aktiver Alkoholkonsum, gastrointestinale Blutung). Die hepatische Dekompensation, die am Anfang der Entwicklung des ACLF steht, ist definiert als Neuauftreten von Aszites (oder einer Zunahme des Aszites), einer oberen

gastrointestinalen Blutung, einer HE oder einer bakteriellen Infektion (Kabbani et al., 2021). Des Weiteren ist für die Diagnose des ACLFs das Vorliegen einer Leberzirrhose obligat (Jalan et al., 2012). Für die Entwicklung der aktuellen Definition zeigte sich die sogenannte CANONIC-Studie wegweisend (Moreau et al., 2013). Im Rahmen dieser prospektiven Multicenter-Studie wurde das Vorkommen bzw. die Häufigkeit des ACLF untersucht sowie versucht, prognostische Parameter für besonders vulnerable Personengruppen zu identifizieren. Die diagnostischen Kriterien für ein Organversagen wurden vor Beginn der Studie festgelegt. Diese basierten auf dem SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) (Vincent et al., 1996). Dieser in der Intensivmedizin weit verbreitete Score hatte bereits in vorhergehenden Studien bei Patient:innen mit Leberzirrhose seine Zuverlässigkeit in der Prädiktion der Mortalität gezeigt (Das et al., 2010, Levesque et al., 2012, Wehler et al., 2001). Insbesondere muss hier erwähnt werden, dass die Güte der Mortalitätsabschätzung bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen mit Leberzirrhose über der jener von bekannten leberspezifischer Score-Systemen lag (u. a. MELD, Child-Pugh) (Das et al., 2010, Levesque et al., 2012, Wehler et al., 2001). Um eine höhere Leberspezifität des Score-Systems zu erreichen, wurde eine modifizierte Variante des herkömmlichen SOFA-Scores verwendet, der sogenannte CLIF-SOFA-Score (Moreau et al., 2013) (siehe Tabelle 8). Von besonderem Interesse ist hierbei die Definition des Versagens der jeweiligen Organsysteme. Dies kann in Tabelle 8 an den grau hinterlegten Feldern erkannt werden.

Organsystem	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Leber (Bilirubin, mg/dl)	< 1,2	≥ 1,2 - < 2,0	≥ 2 - < 6	≥ 6 - < 12	≥ 12
Niere (Kreatinin, mg/dl)	< 1,2	≥ 1,2 - < 2,0	≥ 2 - < 3,5	≥ 3,5 - < 5	≥ 5 od. Dialyse
Zerebral (HE Grad)	Keine HE	HE Grad I	HE Grad II	HE Grad III	HE Grad IV
Gerinnung (INR)	< 1,1	≥ 1,1 - < 1,25	≥ 1,25 - < 1,5	≥ 1,5 - < 2,5	≥ 2,5 od. Thrombozyten <20G/L
Kreislauf (MAD, mmHg)	≥ 70	< 70	Dopamin (≤5*) od. Dobutamin od. Terlipressin	Dopamin (>5*) od. Adrenalin (≤0,1*) od. Noradrenalin (≤0,1*)	Dopamin (>15*) od. Adrenalin (>0,1*) od. Noradrenalin (>0,1*)
Lunge (paO ₂ /FIO ₂)	> 400	> 300 - 400	> 200 - 300	> 100 - 200	≤ 100

Tabelle 8: CLIF-SOFA-Score: Die grau hinterlegten Felder zeigen per Definition ein Organversagen an - modifiziert nach Moreau et al. (Moreau et al., 2013)

Anmerkung: HE, Hepatische Enzephalopathie (nach West Haven); MAD, mittlerer arterieller Druck; *µg/kg/min

Des Weiteren erfolgte die Festlegung des ACLF-Schweregrades anhand der Anzahl der auftretenden Organversagen. Dies wurde wie folgt eingeteilt: ACLF Grad I (1 Organversagen), ACLF Grad II (2 Organversagen) und ACLF Grad III (3 bis 6 Organversagen). Das in der CANONIC-Studie untersuchte Kollektiv umfasste insgesamt 1 343 hospitalisierte Patient:innen mit Leberzirrhose. Es zeigte sich in der Untersuchung, dass 31 % der Patient:innen die Diagnose eines ACLF erfüllten, 23 % bei Aufnahme und 8 % im Verlauf (Moreau et al., 2013). Aus der Gesamtkohorte in dieser Studie mussten 23 % der Patient:innen auf der Intensivstation behandelt werden. Mehr als zwei Drittel (67 %) litten an einem ACLF, was zugleich den Hauptgrund der Aufnahme auf die Intensivstation darstellte. Darüber hinaus konnte bei den intensivmedizinisch behandelten Patient:innen ein deutlich höherer Schweregrad des ACLF nachgewiesen werden. Ferner zeigte sich im Rahmen dieser Studie eine drastisch erhöhte Mortalität bei Patient:innen mit ACLF im Vergleich zu solchen ohne. Konkret zeigte sich eine 28-Tages- bzw. 90-Tages-Mortalität von 33 bzw. 51 % bei Patient:innen mit ACLF im Vergleich zu 2 bzw. 10 % bei Patient:innen ohne ACLF (Moreau et al., 2013). Außerdem konnte eine Korrelation der Mortalität mit dem ACLF-Schweregrad gezeigt werden (Grad I: 28-Tages-Mortalität 22 % und 90-Tages-Mortalität 41 %, Grad II: 32 % und 55 %, Grad III: 73 % und 77 %).

Insgesamt muss das ACLF von einer akuten hepatischen Dekompensation, die mit der Entwicklung von Aszites, HE, gastrointestinaler Blutung oder einer Kombination aus diesen ohne Organversagen bei Patient:innen mit Leberzirrhose einhergeht, abgegrenzt werden (Moreau et al., 2013, Sarin et al., 2009). Des Weiteren ist das ACLF durch das obligate Vorliegen einer Leberzirrhose klar vom ALV abzugrenzen bzw. zu unterscheiden. Letzteres wird durch den Funktionsausfall einer zuvor gesunden Leber definiert (Bernal und Wendon, 2013, Huebener et al., 2018a). Eine Übersicht der Kriterien des ALVs und der akuten hepatischen Dekompensation finden sich in Tabelle 9.

	dekompensierte Leberzirrhose	akutes Leberversagen
<i>Kriterien</i>	Aszites, hepatorenales Syndrom Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie <i>und/oder</i> synthetische Leberdysfunktion bei vorbekannter Leberzirrhose ohne Organversagen	hepatische Koagulopathie (INR > 1,5) und hepatische Enzephalopathie bei Patient:innen ohne Leberzirrhose innerhalb ≤ 26 Wochen nach Krankheitsbeginn

Tabelle 9: Definition der dekompensierten Leberzirrhose und des akuten Leberversagens - modifiziert nach Hübener et al. (Huebener et al., 2018a);

2.2.3.3 Stadieneinteilung des ACLF

Wie bereits im vorangehenden Kapitel beschrieben, erfolgt die Stadieneinteilung des ACLF über die Anwesenheit von Organversagen. Organversagen im Rahmen eines ACLF werden über den in Tabelle 8 dargestellten CLIF-SOFA-Score erfasst. Sodann erfolgt, basierend auf der Anzahl der versagenden Organsystem, die Einteilung in drei Schweregrade: ACLF Grad I (1 Organversagen), ACLF Grad II (2 Organversagen) und ACLF Grad III (3 – 6 Organversagen) (Moreau et al., 2013). Die Unterteilung in verschiedene Schweregrade lässt eine bessere Diskriminierung der Gruppen hinsichtlich der 28- bzw. 90-Tages-Mortalität zu.

Ein Stadium-I-ACLF liegt vor, wenn ein isoliertes Organversagen in Kombination mit einem leicht erhöhten Serum-Kreatinin (zwischen 1,5 mg/dl – 1,9 mg/dl) und/oder eine milden bis moderaten HE vorliegt. Des Weiteren wäre auch ein isoliertes Nierenversagen oder eine isolierte HE mit leicht erhöhten Serum-Kreatinin (zwischen 1,5 mg/dl – 1,9 mg/dl) zum Stadium I des ACLF zu zählen. Einfacher ist die Zuteilung bei höhergradigen ACLF-Stadien, da beim Vorliegen von 2 Organversagen von ACLF-Stadium-II und bei 3- oder Mehr-Organversagen von ACLF-Stadium-III gesprochen wird. Die diagnostischen Kriterien und die entsprechende Stadieneinteilung findet sich in Tabelle 10.

Das von der EASL verwendete Schweregradsystem wird allerdings kritisiert, weil formal bereits extra-hepatische Organversagen ausreichen, um die Diagnose ACLF zu stellen. Dies wäre beispielsweise beim Vorliegen einer Infektion und eines Nierenversagens der Fall (Kabbani et al., 2021).

Stadium des ACLF	Klinische Kriterien
kein ACLF	<ul style="list-style-type: none"> - kein Organversagen <i>od.</i> - isolierte hepatische Enzephalopathie mit Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dl <i>od.</i> - einzelnes nicht-renales Organversagen mit Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dl ohne hepatische Enzephalopathie <ul style="list-style-type: none"> o Leber <i>od.</i> o Gerinnung <i>od.</i> o Kreislauf <i>od.</i> o Lunge
Stadium-1-ACLF	<ul style="list-style-type: none"> - isoliertes Nierenversagen <i>od.</i> - isolierte hepatische Enzephalopathie mit Serum-Kreatinin zwischen 1,5 mg/dl – 1,9 mg/dl <i>od.</i> - isoliertes Versagen von <ul style="list-style-type: none"> o Leber <i>od.</i> o Gerinnung <i>od.</i> o Kreislauf <i>od.</i> o Lunge <p>mit Serum-Kreatinin zwischen 1,5 mg/dl – 1,9 mg/dl und/oder milde bis moderate hepatische Enzephalopathie</p>
Stadium-2-ACLF	<ul style="list-style-type: none"> - 2-Organversagen
Stadium-3-ACLF	<ul style="list-style-type: none"> - 3- oder Mehr-Organversagen

Tabelle 10: Diagnostische Kriterien und Stadieneinteilung für das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) - modifiziert nach Dong et al. und Moreau et al. (Dong und Karvellas, 2019, Moreau et al., 2013)

2.2.3.4 Ursachen und Auslöser

Die Ursachen und Auslöser eines ACLF können vielfältig sein und unterliegen zudem regionalen Unterschieden (Bajaj et al., 2014, Moreau et al., 2013). In der Definition des ACLF ist eine zugrundeliegende Ursache für die Diagnosestellung nicht erforderlich (siehe hierzu Tabelle 6 und Tabelle 7). Dennoch ist die Ursache für den weiteren Krankheitsverlauf relevant (Huebener et al., 2018a). Die Auslöser eines ACLF können bakterielle oder virale Infektionen (neu oder fortgesetzt), aktiver (fortgesetzter) Alkoholkonsum, hepatotoxische Substanzen, gastrointestinale Blutung, Operationen und andere Ursachen sein (siehe Tabelle 11) (Jalan et al., 2014b, Huebener et al., 2018a, Kabbani et al., 2021). Auch seltenere Ursachen wie ein Krankheitsschub im Rahmen einer Autoimmunhepatitis können zu den Auslösern eines ACLF zählen. Bei etwa 44 % bleibt die auslösende Ursache unklar (Moreau et al., 2013). Eventuell liegen hier subklinische Infektionen oder

Schädigungen durch unerkannte hepatotoxische Noxen vor (Huebener et al., 2018a). Mehr als eine auslösende Ursache kann bei ca. 14 % der Patient:innen mit ACLF festgestellt werden (Moreau et al., 2013).

Übersicht möglicher Auslöser eines akut-auf-chronischen Leberversagens
<p><i>bakterielle Infektion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - spontan bakterielle Peritonitis - Pneumonie - Harnwegsinfektion - Erysipel - etc.
<p><i>virale Infektion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuinfektion hepatotrope Viren - Neuinfektion non-hepatotrope Viren - Reaktivierung einer bekannten Infektion
<p><i>hepatotoxische Substanzen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Medikamente - alternative Heilmittel
<p><i>aktiver Alkoholkonsum</i></p>
<p><i>unklare Auslöser</i></p>
<p><i>weitere Auslöser</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>gastrointestinale Blutung</i> - <i>TIPS-Anlage</i> - <i>Krankheitsschub M. Wilson od. Autoimmunhepatitis</i> - <i>Operation</i> - <i>Parazentese ohne Albuminsubstitution</i>

Tabelle 11: Auslöser des akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) - modifiziert nach Jalan et al., Huebener et al. und Kabbani et al. (Jalan et al., 2014b, Huebener et al., 2018a, Kabbani et al., 2021)

2.2.3.5 Pathophysiologie

Neben den bereits dargestellten Ursachen und Auslösern ist die zugrunde liegende Pathophysiologie des ACLF in weiten Teilen noch nicht ausreichend verstanden (Arroyo et al., 2020). Insbesondere ist bisher noch nicht geklärt, wieso es bei einigen Patient:innen zur akuten hepatischen Dekompensation und bei anderen zu einem ACLF kommt. Im Zentrum der Pathophysiologie dürfte eine systemische Inflammationsreaktion stehen (Bernardi et al., 2015). In der CANONIC-Studie zeigten sich bei Patient:innen mit ACLF signifikant höhere Entzündungszeichen im Blut (Anmerkung: CRP und Leukozyten) (Moreau et al., 2013). Des Weiteren konnte

eine Studie von Clària et al. zeigen, dass bei Patient:innen mit ACLF eine deutlich erhöhte systemische Inflammation, im Sinne deutlich erhöhter Zytokinspiegel, im Vergleich zu Patient:innen mit hepatischer Dekompensation aber ohne ACLF beobachtet werden konnte (Claria et al., 2016). Von hohem Interesse ist auch die dabei beschriebene Korrelation zwischen dem Grad der Inflammation, der Häufigkeit des Auftretens eines ACLF sowie dessen Schweregrad (Claria et al., 2016). Auslöser des ACLF sind häufig Infektionen oder Alkoholkonsum bzw. alkoholische Hepatitis (Moreau et al., 2013, Fernandez et al., 2018, Lucey et al., 2009). Beide gehen mit einer deutlichen systemischen Inflammationsreaktion einher und können ein ACLF auslösen (Arroyo et al., 2020, Moreau et al., 2013). Bei Patient:innen, die aufgrund einer gastrointestinalen Blutung ein ACLF entwickeln, ist die Pathophysiologie noch nicht restlos geklärt. Die Inflammationsreaktion steht hier jedoch nicht im Vordergrund (Arroyo et al., 2020). Allerdings kann eine gastrointestinale Blutung bei sehr schwerem Verlauf zur Entwicklung einer Schockleber oder ischämischen Hepatitis führen (Cardenas et al., 2001). Aus dieser resultiert eine Leberzellschädigung, welche der initiale Trigger der Inflammationsreaktion sein könnte (Fuhrmann et al., 2010). Zusätzlich besteht im Rahmen einer gastrointestinale Blutung ein erhöhtes Risiko einer bakteriellen Infektion (Thalheimer et al., 2005). Wie bereits erwähnt, kann bei einem nicht unerheblichen Anteil von Patient:innen mit ACLF keine zugrundeliegende Ursache gefunden werden (Moreau et al., 2013). In diesen Fällen könnte eine bakterielle Translokation über den Gastrointestinaltrakt eine Rolle spielen (Arroyo et al., 2020). Wie bereits kurz erwähnt, gibt es verschiedene Trigger, die zu einem ACLF führen können. Diese entscheiden auch über den weiteren unmittelbaren Verlauf der Inflammationsreaktion (Arroyo et al., 2020). Bei einer bakteriellen Infektion erfolgt die Aktivierung des angeborenen Immunsystems über das Erkennen sogenannter molekularer Fremdsignaturen (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) (Angus und van der Poll, 2013). Die Detektion der PAMPs erfolgt über sogenannte Pattern-Recognition-Rezeptoren, die über die systemische Inflammationsreaktion eine Pathogenabwehr initiieren (Angus und van der Poll, 2013). Neben PAMPs können auch Toxine und andere Virulenzfaktoren als Stimuli dienen (Huebener et al., 2018a). Von besonderem Interesse ist, dass es durch die Aktivierung der Pathogenabwehr über PAMPs auch lokal zur Unterdrückung der normalen Gewebefunktionen kommt und somit eine Schädigung von gesunden Gewebezellen

ermöglicht wird (Huebener et al., 2018a). Bei der Sepsis führt eine überschießende Entzündungsreaktion zu einer Schädigung von Geweben, die zelluläre Bestandteile (damage-associated molecular pattern, DAMP) freisetzen (Angus und van der Poll, 2013). Diese wiederum führen zur Aktivierung der gleichen Pattern-Recognition-Rezeptoren, die bereits durch PAMPs aktiviert wurden, und können somit zur weiteren Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion beitragen (Angus und van der Poll, 2013, Arroyo et al., 2020). Bei direkter Leberzellschädigung, wie dies im Rahmen einer alkoholischen Hepatitis beobachtet wird, kommt es über DAMPs bei nekrotischen Hepatozyten oder über Infektionen und PAMPs zur Initiierung der Entzündungsreaktion (Lucey et al., 2009, Arroyo et al., 2020). Bei schwerer gastrointestinaler Blutung kann es über die Entwicklung einer ischämischen Hepatitis und der konsekutiven Leberzellschädigung zu DAMP-induzierten Entzündungsreaktionen kommen (Cardenas et al., 2001, Arroyo et al., 2020). Bei ACLF-unklarer Ursache wird die Translokation von Bakterien und Aktivierung von PAMPs als Stimulus der Entzündungsreaktion diskutiert (Fernandez et al., 2019, Arroyo et al., 2020). Eine stark ausgeprägte systemische Inflammationsreaktion kann über mehrere Wege bzw. Mechanismen zum Versagen eines oder mehrerer Organe führen (Arroyo et al., 2020). Im Splanchnikusgebiet hat die systemische Inflammationsreaktion die Stimulierung und Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) zur Folge, was in einer Vasodilatation in diesem Gefäßgebiet resultiert (Arroyo et al., 2020, Huebener et al., 2018a). Dies führt in weiterer Folge zum Pooling des zirkulierenden Blutvolumens im Splanchnikusgebiet und somit zu einer effektiven Hypovolämie mit konsekutiver Entwicklung einer Hypotonie (Huebener et al., 2018a). Gegenregulationsmechanismen beinhalten die Aktivierung endogener Vasokonstriktoren, allerdings führt hier eine überschießende Vasokonstriktion zur Entwicklung einer renalen Hypoperfusion. Dies kann in weiterer Folge in einem akuten Nierenversagen oder HRS münden (Gines und Schrier, 2009). Gewebeschädigungen können im Rahmen einer überschießenden Inflammationsreaktion auftreten und zu weiteren Organschäden beitragen (Angus und van der Poll, 2013, Arroyo et al., 2020). Des Weiteren kann es durch die starke systemische Inflammation zur mitochondrialen Dysfunktion in peripheren Geweben kommen (Arroyo et al., 2020, Moreau et al., 2020). Die resultierende reduzierte Adenosintriphosphat-Produktion kann einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung eines Organversagens leisten (Moreau et al., 2020). Abbildung 1 zeigt

den potenziellen Mechanismus bzw. Weg der systemischen Inflammationsreaktion im Rahmen einer Infektion oder alkoholischen Hepatitis, der zur Entwicklung eines ACLF führen kann.

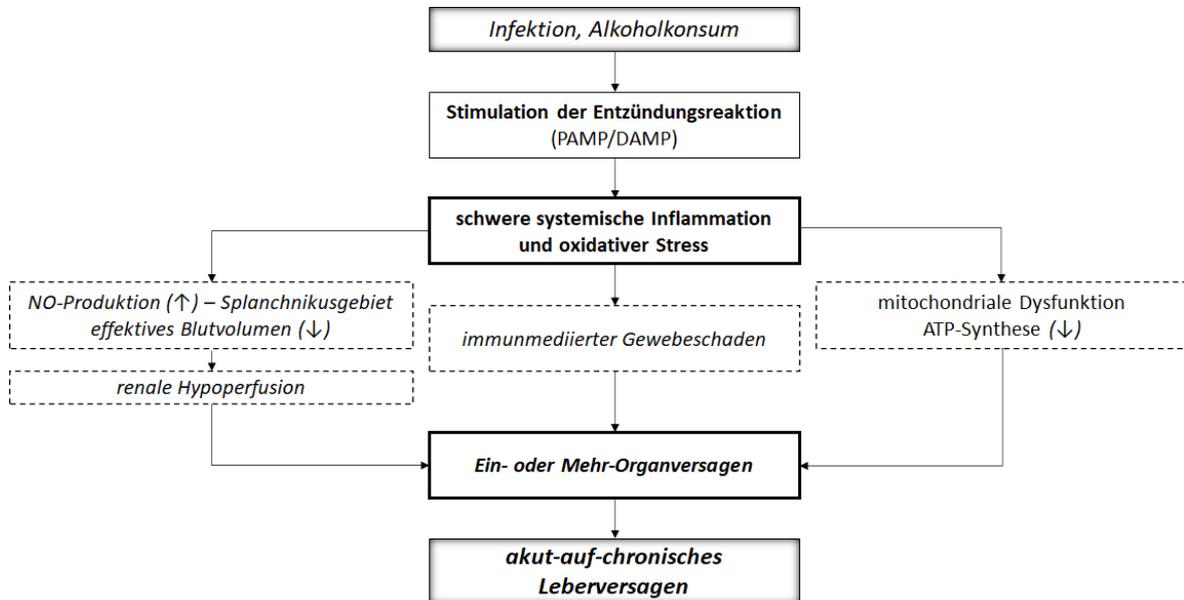


Abbildung 1: Potenzieller Mechanismus der systemischen Inflammationsreaktion bei Infektion oder ausgeprägtem Alkoholkonsum, der zu einem akut-auf-chronischem Leberversagen führen kann - modifiziert nach Arroyo et al. (Arroyo et al., 2020)

Bei Patient:innen mit Sepsis kann nach einer massiven und überschießenden Immunaktivierung im Rahmen der Erkrankung eine Phase der Immundysregulation oder auch Immunsuppression beobachtet werden (Angus und van der Poll, 2013). Dies wurde auch bei Patient:innen mit ACLF beobachtet. Eventuell könnte dies das hohe Risiko für Infektionen im weiteren kurzfristigen Verlauf erklären (Wasmuth et al., 2005).

2.2.3.6 Prognose

Die Abschätzung der Überlebenschancen im Rahmen einer kritischen Erkrankung wie dem ACLF ist für die weiteren Therapieüberlegungen essenziell. Um eine möglichst einheitliche Risikostratifizierung zu erreichen, erfolgte die Schweregradeinteilung des ACLF im Rahmen der CANONIC-Studie (Moreau et al., 2013). In der initialen Schweregradeinteilung wurde der bekannte und etablierte SOFA-Score in leicht abgewandelter Form (CLIF-SOFA-Score) genutzt (Moreau et al., 2013). Um eine leichtere Anwendbarkeit zu erreichen, erfolgte die Simplifizierung des bestehenden CLIF-SOFA-Scores im CLIF-C-OF-Score (OF =

Organ Failure), der über die Anzahl der Organversagen den Schweregrad des ACLF berechnet wird, und eine ähnliche prognostische Wertigkeit zeigte (CLIF-C-OF-Score siehe Tabelle 12) (Jalan et al., 2014a). Um eine noch bessere prognostische Abschätzung hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit zu erreichen, wurden von Jalan et al. zunächst Faktoren identifiziert, die mit der Kurz- und Langzeitmortalität vergesellschaftet waren (Jalan et al., 2014a). In weiterer Folge wurden zwei Faktoren, und zwar Alter und Leukozyten, als beste Prädiktoren identifiziert und in ein neues Scoring-System, den CLIF-C-ACLF-Score, implementiert (Jalan et al., 2014a). Der CLIF-C-ACLF-Score kann einen Punktwert zwischen 0 – 100 annehmen und wird wie folgt berechnet: $10 * [0,33 + CLIF-OF + 0,04 * Alter + 0,63 * \ln(\text{Leukozytenzahl}) - 2]$ (Jalan et al., 2014a). Obwohl die Weiterentwicklung des Scores eine verbesserte Vorhersagegenauigkeit aufweist, hat sie sicherlich den Nachteil, dass die Berechnung des CLIF-C-ACLF-Score nicht einfach bettseitig vorgenommen werden kann. Das CLIF-Consortium stellt hier ein Online Tool für die Berechnung bereit. Das Organversagen allgemein, wie in Tabelle 12 dargestellt, stellt ein relevantes Diagnosekriterium im Rahmen des ACLF dar. Insbesondere das Vorliegen eines extrahepatischen Organversagens ist prognostisch von großer Bedeutung und die Mortalität steigt mit Anzahl der vorliegenden Organversagen drastisch an (Moreau et al., 2013). Dies konnte in einer weiteren Arbeit des CANONIC-Konsortiums gezeigt werden. Bei Patient:innen ohne Eignung bzw. Möglichkeit einer LTx und bei Versagen von ≥ 4 Organen und/oder einem CLIF-C-ACLF-Score ≥ 64 wurde eine Letalität von 100 % beobachtet (Gustot et al., 2015). Die Autoren empfahlen in ihrer Publikation eine generelle Einstellung der Therapiemaßnahmen bei fortgeschrittenem ACLF ohne die Möglichkeit einer LTx und bei ausbleibender kurzzeitiger Besserung unter Therapie, was zu einer kontroversen Diskussion hinsichtlich der Therapiemaßnahmen führte (Fuhrmann, 2018, Gustot et al., 2015, Cardoso et al., 2017, McPhail et al., 2016). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass in einem so dynamischen Krankheitsbild wie dem des ACLF eine engmaschige Risikostratifizierung hinsichtlich der Entscheidung über das Ausmaß weiterer Therapien sinnvoll sein könnte (Karvellas et al., 2018). Der CLIF-SOFA- und der CLIF-C-ACLF-Score wurden initial in einem Kollektiv von nicht-elektiv hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose und somit nicht exklusiv bei Patient:innen auf der Intensivstation entwickelt (Jalan et al., 2014a, Moreau et al.,

2013). Speziell für das Kollektiv der Patient:innen mit Leberzirrhose auf der Intensivstation zeigte sich eine laktatadjustierte Version des CLIF-C-ACLF mit hoher prädiktiver Wertigkeit (Drolz et al., 2019). Kürzlich konnte neben der Bedeutung des Laktats für die initiale Einschätzung auch gezeigt werden, dass insbesondere die Dynamik eine gute Beurteilung zulässt (Drolz et al., 2019, Cardoso et al., 2019). Insgesamt erscheint die Anwendung leberspezifischer Scoring-Systeme, trotz einer teils ähnlichen prädiktiven Wertigkeit bekannter intensivmedizinischer Scores, sinnvoll (McPhail et al., 2015). Als Option kommt bei einigen Patient:innen die LTx in Betracht. Diese verbessert das Überleben deutlich (Artru et al., 2017). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Stabilisierung durch konservative Maßnahmen bei ACLF vor einer Transplantation zu einem stark verbesserten Überleben nach der Transplantation führen kann (Huebener et al., 2018b). Allerdings muss hier bedacht werden, dass eine LTx einerseits nicht für alle Patient:innen geeignet ist und andererseits die Transplantation auch von der Verfügbarkeit von Spenderorganen abhängt (Fuhrmann, 2018).

Organsystem	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Leber (Bilirubin, mg/dl)	< 6	≥ 6 - < 12	≥ 12
Niere (Kreatinin, mg/dl)	< 2	≥ 2 - < 3,5	≥ 3,5 oder Dialyse
Zerebral (HE Grad)	0	I - II	III - IV
Gerinnung (INR)	< 2	≥ 2 - < 2,5	≥ 2,5
Kreislauf (MAD, mmHg)	≥ 70	< 70	Verwendung von Vasopressoren
Lunge (paO ₂ /FiO ₂)	> 300	≤ 300 - > 200	≤ 200 oder mechanische Beatmung

Tabelle 12: CLIF-C-Organfailure-Score; dunkelgrau hinterlegte Felder zeigen per Definition ein Organversagen an und hellgrau hinterlegte Felder eine Organdysfunktion - modifiziert nach Jalan et al. (Jalan et al., 2014a)

2.2.3.7 Therapeutische Strategien und Management

Die tragenden Säulen im Management von Patient:innen mit ACLF sind die frühzeitige Diagnose sowie die möglichst zielgerichtete Therapie der auslösenden Ursache (Arroyo et al., 2020, Huebener et al., 2018a). Bei Organdysfunktionen, die

sich nicht durch die eingeleiteten Maßnahmen verbessern lassen, sowie im Rahmen des hochdynamischen Krankheitsbildes sollte eine frühzeitige Verlegung auf eine Intensivstation diskutiert werden. Mehrheitlich steht beim ACLF keine spezifische Therapie zur Verfügung, weshalb die supportive Therapie im Management von Patient:innen mit ACLF eine zentrale Bedeutung einnimmt (Huebener et al., 2018a). Eine Veränderung des ACLF-Grades zeigte sich bei den meisten Patient:innen in den ersten sieben Tagen, weshalb hier ein Zeitfenster für entsprechende Interventionen vermutet wird (Gustot et al., 2015, Huebener et al., 2018a, Moreau et al., 2013). Zielgerichtete Therapiemöglichkeiten bestehen im Rahmen von bakteriellen und viralen Infektionen, bei alkoholischer Hepatitis und bei gastrointestinalen Blutungen.

Infektionen

Bakterielle Infektionen stellen in 39 % der Fälle den Auslöser eines ACLF dar (Moreau et al., 2013). Zudem erleiden bis zu 46 % der Patient:innen mit ACLF im Verlauf der Erkrankung eine solche Infektion (Fernandez et al., 2018). Bakterielle Infektionen, als auslösende Ursache oder als Komplikation im Verlauf, sind mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert wie in einer Studie von Fernández et al. festgestellt werden konnte (Fernandez et al., 2018). Häufig werden eine SBP sowie Infektionen der Harnwege oder Lungen beobachtet (Bajaj et al., 2014, Huebener et al., 2018a, Moreau et al., 2013). Des Weiteren können Haut- oder Weichteilinfektionen oder Bakteriämie bestehen (Huebener et al., 2018a). Neben bakteriellen Infekten können in selteneren Fällen auch Pilzinfektionen beobachtet werden, die zumeist im Erkrankungsverlauf des ACLF auftreten (Fernandez et al., 2018). Bei Patient:innen mit schweren Infektionen mit septischem Zustandsbild kommt es zu einer Immundysregulation, die im Verlauf das Risiko für erneute bakterielle Infektionen erhöht (Wasmuth et al., 2005). Insgesamt sind eine schnelle Diagnostik bei vermuteter Infektion und eine entsprechend rasche Einleitung einer zunächst breiten antibiotischen Therapie, angepasst an lokale Resistenzen, empfehlenswert (Huebener et al., 2018a, Arroyo et al., 2020). Neben einer frühzeitigen, zielgerichteten antibiotischen Therapie sollte auch eine prophylaktische Therapie bei gastrointestinaler Blutung, als Sekundärprophylaxe nach SBP oder bei weit fortgeschrittener Leberzirrhose erfolgen (Arroyo et al., 2020, Huebener et al., 2018a). Eine entsprechende Anpassung der Therapie

(Eskalation/Deeskalation oder Umstellung) nach Vorliegen eines auslösenden Erregers aus der Diagnostik sollte auf jeden Fall erfolgen (Huebener et al., 2018a).

Virale Hepatitis

Sollte als Auslöser des ACLF eine virale Hepatitis, als Erstinfektion oder Reaktivierung einer Hepatitis B, identifiziert werden, ist nach Bestätigung der Infektion und basierend auf der Höhe der Viruslast eine antivirale Therapie mittels Nucleosid- oder Nucleotid-Analoga einzuleiten (Arroyo et al., 2020, Sarin et al., 2009).

Alkoholische Hepatitis

Bei Patient:innen, die an einer alkoholischen Hepatitis als Auslöser des ACLF leiden, ist eine Prednisolontherapie indiziert (Lucey et al., 2009). Eine frühe Abschätzung, ob eine Prednisolontherapie einen positiven Effekt zeigt, kann mittels des Lille-Scores erfolgen (Mathurin et al., 2003). Der Score setzt sich aus mehreren Parametern zusammen (Alter, Bilirubin, Albumin, Prothrombinzeit, Kreatinin). Es erfolgt eine Berechnung, die auch die Veränderung des Bilirubin nach sieben Tagen Therapie miteinbezieht. Je nach Scorewert kann das Ansprechen auf die Therapie bewertet und für eine Entscheidung zur Fortsetzung oder Beendigung der Prednisolontherapie herangezogen werden (Lucey et al., 2009, Mathurin et al., 2003). Für die Abschätzung der Kurzzeitprognose kann zudem der Maddrey-Score verwendet werden (Maddrey et al., 1978).

Akute gastrointestinale Blutung

Im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung ist bei Patient:innen mit hämodynamischer Stabilität eine endoskopische Untersuchung und gegebenenfalls Therapie (z. B. Varizenligatur) innerhalb von zwölf Stunden anzustreben (Garcia-Tsao und Bosch, 2010). Bei klinischer Verschlechterung sollte die Endoskopie so zeitnah wie möglich nach hämodynamischer Stabilisierung der Patient:innen erfolgen (Garcia-Tsao und Bosch, 2010). Zudem sollte bei einer gastrointestinalen Blutung eine Infektionsprophylaxe erfolgen (Arroyo et al., 2020, Garcia-Tsao und Bosch, 2010, Huebener et al., 2018a). In der medikamentösen Therapie werden Vasokonstriktoren wie zum Beispiel Terlipressin oder Somatostatin und deren Analoga eingesetzt (Arroyo et al., 2020, Garcia-Tsao und Bosch, 2010).

Supportive Therapie

Eine zielgerichtete Therapie des Auslösers des ACLF ist in vielen Fällen nicht möglich, weshalb eine allgemeine supportive Therapie erfolgt (Huebener et al., 2018a). Insgesamt sollte aufgrund der Dynamik des Krankheitsbildes ein engmaschiges Monitoring der Patient:innen erfolgen. Bei Organdysfunktion ohne Besserung auf die eingeleiteten konservativen Therapiemaßnahmen sollte eine frühzeitige Verlegung auf eine Intensivstation zur weiteren Stabilisierung und zum frühen Management weiterer Komplikationen diskutiert werden. Der Einsatz von medikamentösen Therapien sollte hinsichtlich potenzieller hepatotoxischer Effekte kritisch evaluiert werden (Huebener et al., 2018a). Auch Veränderungen in der Hämodynamik oder andere Effekte, wie eine immunsupprimierende Wirkung von Medikamenten, sollten vor deren Einsatz bedacht werden (Huebener et al., 2018a).

Hämodynamisches Management

Bei Patient:innen mit Leberzirrhose besteht eine effektive Hypovolämie durch das venöse Pooling im Splanchnikusgebiet, die in weiterer Folge zu einer hyperdynamen Kreislaufsituation führt (Arroyo et al., 2020, Huebener et al., 2018a). Hinsichtlich des anzustrebenden Zielblutdruckes liegen aktuell nur wenige Untersuchungen vor. Es ist wohl ein Zielwert von 65 mmHg arteriellem Mitteldruck sinnvoll (Patidar et al., 2020). Falls der angestrebte Zielblutdruck trotz ausreichender Volumentherapie nicht dauerhaft zu erreichen ist, wird als kreislaufunterstützende Therapie Noradrenalin empfohlen (Nadim et al., 2016, Arroyo et al., 2020). Hinsichtlich der Transfusionsstrategie bei Patient:innen mit Leberzirrhose sollte ein Wert von < 7 g/dl als Trigger angesehen und eine Übertransfusion aufgrund der mit der resultierenden Hypervolämie verbundenen Blutungskomplikationen vermieden werden (Villanueva et al., 2013). Die Volumensubstitution sollte mit kristalloiden Flüssigkeitslösungen erfolgen. Kolloidale Volumenersatzprodukte (z. B. Hydroxyethylstärke) sollten aufgrund der potenziell nephrotoxischen Nebenwirkungen vermieden werden (Huebener et al., 2018a). Der Einsatz von Humanalbumin wird aktuell in drei klinischen Situationen empfohlen: im Rahmen einer Parazentese von Aszites mit einem Volumen von mehr als 4 - 5 Litern, bei Patient:innen mit AKI-Stadium II/III nach ICA-AKI sowie bei Patient:innen mit HRS Typ 1 und des Weiteren bei Patient:innen mit nachgewiesener SBP (Paugam-Burtz et al., 2020, Zaccherini et al., 2021). Das

akute Nierenversagen stellt im Rahmen des ACLF die häufigste Organfunktionsstörung dar (Moreau et al., 2013). Neben der Pausierung aller potentiell nephrotoxischen Medikamente ist, wie bereits beschrieben, die Volumentherapie mit Albumin einer der Grundpfeiler im Management (Arroyo et al., 2020). Ursächlich für das Nierenversagen zeigen sich in 30 % der Fälle Medikamentennebenwirkungen, in 21 % Volumendepletion und in 12 % ein HRS (Martin-Llahi et al., 2011). Auch gemischte Ursachen können auftreten und die Diagnostik erschweren (Huebener et al., 2018a, Martin-Llahi et al., 2011). Die Diagnose des akuten Nierenversagens wird über die Höhe bzw. auch die dynamische Entwicklung des Kreatinin gestellt (Angeli et al., 2015). Falls es durch die Volumentherapie zu keiner Verbesserung der Situation kommt, sollte eine Therapie mit Terlipressin oder Noradrenalin eingeleitet werden (Angeli et al., 2015, Arroyo et al., 2020). Im Verlauf des Nierenversagens zeigt sich bei ausbleibender Besserung neben einer Elektrolytstörung und Volumenüberladung auch eine metabolische Störung, die gegebenenfalls den Einsatz einer Nierenersatz- bzw. Dialysetherapie erforderlich macht. Der genaue Zeitpunkt des Beginns einer Nierenersatztherapie ist derzeit weder bei Patient:innen mit noch bei jenen ohne Leberzirrhose bekannt (Gaudry et al., 2020). Die Notwendigkeit einer Dialysetherapie bei Patient:innen mit Leberzirrhose ist mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet und dies unabhängig davon, ob die Möglichkeit einer LTx besteht oder nicht (Staufer et al., 2017). Der Einsatz der Nierenersatztherapie sollte regelmäßig evaluiert sowie mit dem aktuellen Status (Ein- oder Mehrorganversagen) und den Therapiezielen abgestimmt werden. In der Regel erfolgt der Einsatz eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens aufgrund der hämodynamisch besseren Verträglichkeit (Huebener et al., 2018a).

Hepatische Enzephalopathie

Die HE kann bei Patient:innen mit ACLF relativ häufig beobachtet werden und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Romero-Gomez et al., 2015). Die HE scheint sich bei ACLF klinisch und pathophysiologisch von der dekompensierten Leberzirrhose zu unterscheiden. Die Hauptfaktoren bilden neben der Hyperammonämie die systemische Inflammation und oxidativer Stress (Romero-Gomez et al., 2015). Es sollte hinsichtlich des Auftretens einer HE ein engmaschiges klinisches und ggf. laborchemisches Monitoring mittels arterieller

Ammoniakbestimmungen erfolgen (Huebener et al., 2018a). Medikamente mit sedativem bzw. sedierendem Effekt sollten, sofern nicht unbedingt erforderlich, vermieden werden (Huebener et al., 2018a). Therapeutisch können Laktulose oder Rifaxmin eingesetzt werden (Arroyo et al., 2020, Huebener et al., 2018a). Bei schweren refraktären Verläufen kann der Einsatz einer Albumin-Dialysetherapie in Erwägung gezogen werden (Arroyo et al., 2020, Romero-Gomez et al., 2015). Bei fortgeschrittener HE (ab West Haven Grad III) sollte zur Vermeidung einer Aspiration eine Schutzintubation zur Atemwegssicherung diskutiert werden (Arroyo et al., 2020, Huebener et al., 2018a, Romero-Gomez et al., 2015).

Pneumologisches Management

Die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung bei Patient:innen mit Leberzirrhose geht mit einer schlechten Langzeitprognose einher (Levesque et al., 2014). Zur respiratorischen Insuffizienz können Pneumonien und die fortgeschrittene HE führen. Insbesondere im Rahmen der Leberzirrhose kann es zur Einschränkung des Respirationssystems durch ausgeprägten Aszites oder ausgeprägte Pleuraergüsse kommen, die entsprechend mittels Parazentese behandelt werden müssen, um die Situation zu verbessern (Zaccherini et al., 2021). Die Beatmung sollte möglichst lungenprotektiv erfolgen und sich an entsprechenden Empfehlungen hierzu orientieren (Ranieri et al., 2012). Wie bereits im Rahmen des Managements der HE diskutiert, ist die Intubation bei höhergradiger HE zu erwägen sowie bei fehlendem Aspirationsschutz definitiv indiziert (Arroyo et al., 2020, Huebener et al., 2018a, Romero-Gomez et al., 2015). Des Weiteren kann es insbesondere bei fortgeschrittener Leberzirrhose zur Einschränkung des Gasaustausches durch die Entwicklung eines hepato-pulmonalen Syndroms oder einer portopulmonalen Hypertension kommen (Fuhrmann und Krowka, 2018, Huebener et al., 2018a). Hier besteht die Möglichkeit einer Langzeitsauerstofftherapie (hepato-pulmonales Syndrom), einer medikamentösen Therapie zur Senkung des Lungenhochdrucks (portopulmonale Hypertension) oder einer LTx (Fuhrmann und Krowka, 2018, Huebener et al., 2018a).

Management von Blutungen und Gerinnung

Bei Patient:innen mit ACLF lässt sich im Gegensatz zur gängigen Meinung ein Gleichgewicht an pro- und anti-koagulatorischen Faktoren feststellen (Fuhrmann et al., 2018). Routinegerinnungsuntersuchungen (z. B. INR, PTT) im Labor spiegeln in der Regel nicht das Blutungsrisiko wider, werden aber zum Monitoring der synthetischen Funktion eingesetzt (Fuhrmann et al., 2018, Huebener et al., 2018a). Als gute Prädiktoren in Hinblick auf das Auftreten eines Blutungsereignisses haben sich Thrombozyten und Fibrinogen erwiesen (Drolz et al., 2016). Im Rahmen von Routineinterventionen ist die routinemäßige Substitution von Gerinnungsfaktoren nicht erforderlich (Huebener et al., 2018a). Bei aktiven Blutungen ist entsprechend eine Substitution nötig, hier kann der Einsatz von Point-of-Care-Systemen wie ROTEM oder TEG hinsichtlich Art und Menge der Substitution von Blutprodukten hilfreich sein (Fuhrmann et al., 2018). Eine Thromboseprophylaxe sollte in Hinblick auf ein damit assoziiertes Überleben sowie eine geringere Rate an portalvenösen Thrombosen erfolgen (Tripodi et al., 2017).

Ernährung im Rahmen der kritischen Erkrankung

Im Rahmen des ACLF sollte eine adäquate und ausreichende Ernährung angestrebt werden. Insbesondere besteht bei einer chronischen Lebererkrankung oft eine Malnutrition. Eine ausreichende enterale Ernährung zeigte positive Effekte auf die Leberfunktion und im Allgemeinen eine Reduktion der Komplikationen (Tsiaousi et al., 2008). Bezüglich des Krankheitsbildes des ACLF stehen aktuell nur wenige Studien zur Verfügung, allerdings ist im Rahmen des dynamischen Krankheitsbildes mit Komplikationen und Organversagen von einem im hohen Maße wechselndem Bedarf an Nährstoffen auszugehen, der regelhaft an die aktuelle Situation angepasst werden muss (Huebener et al., 2018a). Ein engmaschiges Monitoring des Blutzuckers sollte in Hinblick auf das Auftreten von Hypoglykämien insbesondere bei fortgeschrittener Lebererkrankung oder kritischer Erkrankung durchgeführt werden. Zudem sollte eine Substitution von supplementären Vitaminen und Thiamin regelhaft erfolgen (Huebener et al., 2018a). Des Weiteren sollte eine tägliche Proteinzufuhr von 1,2 – 1,5 g/kg Körpergewicht angestrebt werden (Florez und Aranda-Michel, 2002). Hinsichtlich der Zuführung der Ernährung sollte dem enteralen Zugangsweg der Vorzug gegeben werden. Auch

der Einsatz von Magensonden bei Patient:innen mit Ösophagusvarizen geht ohne erhöhtes Risiko für ein Blutungsereignis einher (Huebener et al., 2018a).

Extrakorporale Leberunterstützung

Der Einsatz von Albumin-Dialyseverfahren zeigte im Rahmen zweier randomisierter Studien bei ACLF keine Verbesserung des Überlebens (Kribben et al., 2012, Banares et al., 2013). Des Weiteren konnte auch ein neuartiges System, das ein leberzellbasiertes Verfahren nutzt, keinen Überlebensvorteil im Rahmen seines Einsatzes zeigen (Thompson et al., 2018). Weitere Untersuchungen anderer Verfahren bei ACLF wie des Plasmaaustausch, Albuminaustausch oder Endotoxinelimination sind aktuell in Evaluation. Insgesamt unterstützt die derzeitige Datenlage bei ACLF den routinemäßigen Einsatz von leberunterstützenden extrakorporalen Verfahren nicht.

Lebertransplantation

Die LTx kann bei Patient:innen mit ACLF in Betracht gezogen werden. Aktuelle Untersuchungen zeigten eine hohe Überlebensrate nach Transplantation (Artru et al., 2017, Sundaram et al., 2019a). Eine höhere Anzahl an Organversagen im Rahmen des ACLF vor Transplantation hatte eine etwas schlechteres Überleben zur Folge, allerdings konnten auch hier akzeptable Überlebensraten erreicht werden (Artru et al., 2017, Sundaram et al., 2019a, Thuluvath et al., 2018). Eine Stabilisierung durch konservative Maßnahmen vor Transplantation führt zu verbessertem Überleben (Huebener et al., 2018b). Die Möglichkeit der LTx bei Patient:innen mit ACLF sollte evaluiert werden. Hinsichtlich des Zeitpunktes der Verlegung in ein Transplantationszentrum oder der Evaluation im Allgemeinen liegen aktuell allerdings keine einheitlichen Empfehlungen vor.

2.2.4 Kriterien für die Aufnahme auf die Intensivstation

Ein Großteil der hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose wird auf einer Normalstation behandelt (Moreau et al., 2013). Der Hospitalisierung liegt häufig eine hepatische Dekompensation mit entsprechenden Komplikationen oder ein ACLF zugrunde. Oft ist bereits die hepatische Dekompensation bzw. deren Auslöser so schwerwiegend (z. B. HRS, Infektion oder Ösophagusvarizenblutung), dass eine Aufnahme auf die Intensivstation notwendig sein kann. Aber auch im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem zunehmenden Schweregrad der Komplikationen bzw. zur Entwicklung anderer Komplikationen kommen (Dong und Karvellas, 2019). Dies kann sich als Organdysfunktion bzw. als Organversagen äußern, das in weiterer Folge auf einer Intensivstation behandelt bzw. überwacht werden muss. Bei hospitalisierten Patient:innen mit Leberzirrhose zeigte sich in einer Studie von Moreau et al. die Diagnose ACLF als häufigste Ursache für die Aufnahme auf eine Intensivstation (Moreau et al., 2013). Beim ACLF führen insbesondere extrahepatische Organversagen zur Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie (Dong und Karvellas, 2019, Huebener et al., 2018a, Moreau et al., 2013). Des Weiteren ermöglicht die Intensivstation ein kontinuierliches Monitoring und Organfunktionen können unterstützt sowie gegebenenfalls sogar ersetzt werden. Das übergeordnete Ziel besteht darin, eine bestehende Organdysfunktion zu beheben sowie weitere Organdysfunktionen und Organfunktionsverschlechterungen zu verhindern. Bei Patient:innen, die aktiv für eine LTx gelistet sind, wird versucht, eine Stabilisierung bis zur LTx zu erreichen (Huebener et al., 2018b). Dies wird auch als bridge to transplant bezeichnet. Ob eine Aufnahme auf die Intensivstation bei weit fortgeschrittener Grunderkrankung ohne Möglichkeit zur Transplantation erfolgen soll, ist nicht einfach zu beantworten. Patient:innen mit Leberzirrhose stellen im Allgemeinen eine in hohem Maße vulnerable Gruppe dar, zudem kann ein ACLF ein hochdynamisches Krankheitsbild darstellen. Eine frühzeitige Aufnahme auf die Intensivstation sollte jedenfalls engmaschig evaluiert werden (Huebener et al., 2018a, Fuhrmann et al., 2018). Kürzlich konnte in einer multizentrischen Arbeit von Meersseman et al. gezeigt werden, dass Patient:innen mit Leberzirrhose und ACLF, welche auf der Intensivstation behandelt werden müssen, ein sehr ähnliches Überleben wie andere Erkrankungen zeigen, wenn initial die gleiche Krankheitsschwere vorliegt (Meersseman et al., 2018). Die Autoren schlussfolgerten daher, dass „die Kriterien

für die Aufnahme auf der Intensivstation bei Patient:innen mit ACLF nicht anders sein sollten als bei anderen Populationen“ (Meersseman et al., 2018). Aktuell gibt es keine definitiven Kriterien, die die Futilität einer intensivmedizinischen Therapie bei Aufnahme sicher vorhersagen würden (Dong und Karvellas, 2019, McPhail et al., 2016). Dies sollte auch bei der Entscheidung hinsichtlich der Aufnahme zur intensivmedizinischen Therapie bedacht werden. Entscheidungshilfen für die Aufnahme können etablierte Scoring-Systeme wie der SOFA-Score oder der an Lebererkrankungen angepasste und leichte abgewandelte CLIF-SOFA-Score (siehe Tabelle 8) bieten (Vincent et al., 1996, Moreau et al., 2013, Fuhrmann, 2018). Eine simplifizierte Variante des SOFA-Scores stellt der quick-SOFA-Score (qSOFA) dar. Dieser besteht aus drei einfach zu erhebenden Parametern: Atemfrequenz, Bewusstsein und systolischem Blutdruck (Singer et al., 2016). Der qSOFA-Score kann in der initialen Einschätzung des Zustandes angewandt werden. Des Weiteren können auch einfach zu erhebende und rasch verfügbare Laborparameter, wie Laktat, zur Einschätzung herangezogen werden. Insbesondere ist neben der initialen Einschätzung auch die Dynamik des Laktats bei Patient:innen mit Leberzirrhose von Bedeutung, wie kürzlich von Drolz et al. gezeigt werden konnte (Drolz et al., 2019). In Tabelle 13 ist eine Auswahl objektiver Kriterien zur Aufnahme auf die Intensivstation bei Patient:innen mit Leberzirrhose aufgelistet.

Komplikation	Aufnahmekriterium
<i>Infektion</i>	- septischer Schock - Veränderung im SOFA-Score \geq 2 Punkte - qSOFA-Score \geq 2 Punkte
<i>Ösophagusvarizenblutung</i>	- hämorrhagischer Schock - Intubation zur Vermeidung einer Aspiration - Notwendigkeit einer Ballontamponade
<i>hepatische Enzephalopathie</i>	- West-Haven Grad IV
<i>Nierenversagen</i>	- hepatorenales Syndrom ohne Ansprechen auf konservatives Management - Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie
<i>respiratorische Einschränkung</i>	- $paO_2/FiO_2 < 200$
<i>Herz-Kreislaufsystem-Einschränkung</i>	- refraktäre Hypotension

Tabelle 13: Auswahl objektiver Kriterien für eine Aufnahme auf die Intensivstation bei Patient:innen mit Leberzirrhose - modifiziert nach Dong et al. (Dong und Karvellas, 2019)

In Ergänzung zu den bereits dargestellten klinischen Faktoren müssen auch noch weitere individuelle Faktoren berücksichtigt werden. Neben den zusätzlich bestehenden Co-Morbiditäten sowie den therapeutischen Möglichkeiten ist auch der individuelle Wunsch bzw. Wille der Patient:innen hinsichtlich einer intensivmedizinischen Therapie zu beachten (Fuhrmann, 2018). Neben der Frage, ob eine Aufnahme auf die Intensivstation überhaupt erfolgen soll, sind hier auch die Art, das Ausmaß und die Dauer der Therapie respektive der lebenserhaltenden Maßnahmen bei schwerem Krankheitsverlauf einzubeziehen.

Aufgrund der Vulnerabilität der Patient:innen mit Leberzirrhose mit relativ wenig Reserven sowie der hochdynamischen und raschen Entwicklung von Organdysfunktionen im Rahmen eines ACLF, die mit hoher Mortalität einhergehen, sollte eine Aufnahme auf die Intensivstation eher früher als später und sehr liberal erfolgen (Fuhrmann, 2018, Moreau et al., 2013). Die unmittelbare Schwere der Organdysfunktion bzw. des Organversagens, die mittels der oben beschriebenen Scores erfasst werden kann, sollte als Grundlage für die Aufnahme dienen (Fuhrmann, 2018, Meersseman et al., 2018). Im weiteren Verlauf sollte eine regelmäßige und kritische Reevaluation der klinischen Situation zur Entscheidung über das weitere klinische Management erfolgen (Fuhrmann et al., 2018).

Zusammenfassend sollte die Aufnahme auf die Intensivstation bei Patient:innen mit Leberzirrhose eher früh erfolgen, der klinische Zustand in regelmäßigen Abständen reevaluiert und die individuellen Charakteristika in jedem Fall gesondert berücksichtigt werden.

2.3 Prolongierte und chronisch kritische Erkrankung

2.3.1 Allgemeine Aspekte

In der modernen Medizin kam es in den letzten Jahren und Jahrzehnten zu einem stetigen Fortschritt. Insbesondere zeigte sich dies im besseren Verständnis für Erkrankungen sowie in neuen Diagnostikmethoden und Therapiemöglichkeiten. Auch die Intensivmedizin, eine junge Fachdisziplin, hat durch den zunehmenden medizinischen Fortschritt deutlich an Bedeutung gewonnen. Neben der Möglichkeit, Organfunktionen zu unterstützen oder gegebenenfalls zu ersetzen, zeigten sich insbesondere im Verständnis kritischer Erkrankungen, in den Therapiemöglichkeiten und im intensivmedizinischen Management progrediente Fortschritte, die in weiterer Folge zu einer deutlichen Verbesserung des Überlebens bei einer kritischen Erkrankung geführt haben (Vincent und Singer, 2010). Zudem zeigt sich durch eine Kombination aus abnehmender Fertilität und einer allgemein steigenden Lebenserwartung aktuell eine deutliche Überalterung der Bevölkerung (Kontis et al., 2017). Daher werden auch immer ältere Personen, oft mit mehreren Vorerkrankungen, auf die Intensivstation aufgenommen (Becker et al., 2015). Neben der Veränderung der Bevölkerungsstruktur führt der medizinische Fortschritt aber auch dazu, dass immer komplexere Behandlungen durchgeführt werden können. Bei vielen Patient:innen kann eine erfolgreiche Behandlung aber nur durch eine entsprechende intensivmedizinische Versorgung (z. B. nach einer Operation oder Therapie), die lebensbedrohliche Erkrankungen und Situationen entsprechend behandelt, realisiert werden. Durch die zunehmende Komplexität der Therapie- und Behandlungsmöglichkeiten ist es zudem möglich, die intensivmedizinische Therapie über einen längeren Zeitraum durchzuführen (Vincent und Singer, 2010). Manche Patient:innen benötigen einen prolongierten intensivmedizinischen Aufenthalt (Arabi et al., 2002). Die Ursachen für diese Notwendigkeit eines verlängerten intensivmedizinischen Aufenthaltes sind unterschiedlich und müssen nicht unbedingt mit der initialen, zur Aufnahme führenden Erkrankung zusammenhängen (Higgins et al., 2003). Ob ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation mit einem negativen Outcome vergesellschaftet ist, kann pauschal nicht beantwortet werden. Der Outcome hängt vom beobachteten Patient:innenkollektiv, der zur Aufnahme führenden Erkrankung, der Krankheitsschwere, dem Patient:innenalter und Vorerkrankungen ab (Higgins et al., 2003). Bei einem verlängerten Aufenthalt im Rahmen einer Pneumonie sowie nach

herzchirurgischen Eingriffen zeigte sich ein deutlich schlechterer Outcome (Lai et al., 2019, Hassan et al., 2012, Hein et al., 2006). Allerdings ist ein Vergleich zwischen den vorliegenden Studien schwierig, da ein verlängerter Aufenthalt bei etwa einem herzchirurgischen Eingriff als > 3 Tagen in mehreren Studien definiert war und bei anderen Gruppen von Patient:innen der Cut-off eventuell höher liegt (Lai et al., 2019, Hassan et al., 2012, Mackie-Savage und Lathlean, 2020, Hein et al., 2006). Zusammenfassend kann aktuell kein genereller Cut-off für einen prolongierten Aufenthalt angegeben werden. Dieser muss individuell an die untersuchte Population angepasst und evaluiert werden. Fortschreitende Therapiemöglichkeiten führen allerdings auch zu Patient:innen, die eine sehr prolongierte intensivmedizinische Therapie benötigen (Roedl et al., 2019, Kahn et al., 2015, Nelson et al., 2010). Für diese Gruppe von Patient:innen wurde 1985 erstmals der Begriff *chronically critical ill* bzw. übersetzt *chronisch kritisch krank* verwendet (Girard und Raffin, 1985). Die Kohorte der chronisch kritisch kranken Patient:innen ist insbesondere dadurch charakterisiert, dass sie die akute kritische Erkrankung zwar überlebt, sich in weiterer Folge aber eine Abhängigkeit von intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen entwickelt (Girard und Raffin, 1985, Nelson et al., 2010). Es bestehen eine oder mehrere Organdysfunktionen, die eine intensivmedizinische Therapie unentbehrlich machen (Girard und Raffin, 1985, Nelson et al., 2010, Maguire und Carson, 2013). Bei dieser Patient:innengruppe ist eine Erholung von der akut kritischen Erkrankung oft nur unzureichend möglich. Unter Umständen ist eine permanente Unterstützung von Organfunktionen notwendig, um das weitere Überleben zu sichern (Bittinger und Messmann, 2013). Aufgrund der Heterogenität des Patient:innenkollektivs ist eine generelle Einteilung schwierig und so besteht eine konsensuelle Einteilung bisher nicht (Maguire und Carson, 2013). In verschiedenen wissenschaftlichen Aufarbeitungen wurden unterschiedliche Grenzwerte für die Länge des Intensivstationsaufenthaltes herangezogen (Roedl et al., 2019, Delle Karth et al., 2006, Hein et al., 2006). In manchen Arbeiten wurde die Dauer der Beatmung oder auch die Notwendigkeit einer Tracheotomie als Kriterium gewählt (Carson et al., 2008, Carson, 2012, Bice et al., 2015). Die aktuell am meisten benutzte Definition umfasst einen mindestens 21-tägigen intensivstationären Aufenthalt, in der Regel mit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung (Carson et al., 2008, Nelson et al., 2010). Aufgrund der bestehenden Heterogenität in der Definition der Patient:innenkohorte ist auch die

Inzidenz unbekannt. Es wird aber davon ausgegangen, dass es pro Jahr etwa 100 000 chronisch kritisch kranke Patient:innen in den Vereinigten Staaten von Amerika gibt (Nelson et al., 2010). Die wachsende Anzahl von Patient:innen, die an einer chronisch kritischen Erkrankung leiden, führt auch zu einem deutlichen Anstieg der ökonomischen Aufwendungen für diese Kohorte (Carson und Bach, 2002). Sozioökonomische Aspekte werden deshalb in Zukunft sicherlich eine große Rolle spielen. Insgesamt wurden in Untersuchungen von Überlebensraten von ca. 30 – 50 % nach chronisch kritischer Erkrankung berichtet (Kahn et al., 2015, Nelson et al., 2010, Roedl et al., 2019). Als Risikofaktor für die chronisch kritische Erkrankung konnte das Patient:innenalter identifiziert werden (Carson et al., 2008, Kahn et al., 2015, Nelson et al., 2010). Allgemein zeigt sich eine in hohem Maße kontroverse Diskussion hinsichtlich der Futilität der Therapie und der Entscheidung zur Therapielimitation (Nelson et al., 2010, Marchioni et al., 2015, Valentin, 2017). Entscheidungen hinsichtlich Therapielimitation oder Therapieabbruch sind meist schwierig und individuell zu treffen. Insgesamt ist neben dem Überleben der chronisch kritischen Erkrankung auch die Lebensqualität nach der Erkrankung entscheidend. Daher muss das Ziel jeder prolongierten intensivmedizinischen Behandlung das Überleben mit für die Patient:innen akzeptabler Lebensqualität sein. Diese zu definieren sollte gemeinsam mit den Angehörigen oder, wenn möglich, auch mit den Patient:innen versucht werden. Die weitere intensivmedizinische Therapie sollte möglichst zielgerichtet erfolgen. Sie sollte regelmäßig gemeinsam mit den Patient:innen und/oder Angehörigen reevaluiert werden und eventuell zu einer Anpassung der Therapieziele oder Maßnahmen führen.

2.3.2 *Spezielle Aspekte bei Patient:innen mit Leberzirrhose*

Im Rahmen einer kritischen Erkrankung bei Leberzirrhose gibt es mehrere Aspekte, die zu einer chronisch kritischen Erkrankung führen können. Diese unterscheiden sich aufgrund der zugrundeliegenden Lebererkrankung teils von bekannten Risikofaktoren. Um eine chronisch kritische Erkrankung im Rahmen einer Leberzirrhose zu entwickeln, ist die Genese der Leberzirrhose nur von geringer Bedeutung. Die entscheidenden Faktoren im Rahmen einer Lebererkrankung gehen in der Regel von Komplikationen aus. Diese münden unabhängig von der Grunderkrankung in dieselbe Endstrecke mit den bekannten Komplikationen. In Tabelle 14 sind Faktoren dargestellt, die zur Entwicklung einer chronisch kritischen Erkrankung beitragen können. Es kommt deshalb der Therapie der Komplikationen eine besondere Bedeutung zu. Falls sich die Komplikationen adäquat behandeln lassen, wird ferner versucht, die Grunderkrankung zu stabilisieren (Bittinger und Messmann, 2013). Dies ist in Hinblick auf eine Verhinderung einer weiteren Verschlechterung der Grunderkrankung essenziell (Huebener et al., 2018b, Moreau et al., 2013). Insbesondere bei Erkrankungen, welche spezifisch behandelt werden können wie beispielsweise eine chronisch virale Hepatitis mit hoher Krankheitsaktivität oder einer Autoimmunhepatitis scheint dies essenziell (Bittinger und Messmann, 2013). Besonders hervorzuheben bei der Entwicklung einer chronisch kritischen Erkrankung sind das akute Nierenversagen bzw. das HRS, sowie die HE. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei Patient:innen mit Leberzirrhose ist im Allgemeinen relativ häufig und geht mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes sowie mit einer erhöhten Mortalität einher (Karagozian et al., 2019, Garcia-Tsao et al., 2008b). Bei Patient:innen mit Leberzirrhose besteht eine Vasodilatation, die in weiterer Folge zu einer relativen Hypovolämie mit reduziertem renalem Blutfluss führt (Garcia-Tsao et al., 2008b). Diese Veränderungen machen Patient:innen anfällig für ein akutes Nierenversagen, insbesondere in Situationen, die mit einem reduzierten arteriellen Blutvolumen (z. B. gastrointestinale Blutung) oder niedrigem arteriellem Blutdruck (z. B. im Rahmen eines Infektes) einhergehen. Des Weiteren kann es bei fortgeschrittener Lebererkrankung zur Entwicklung eines HRS kommen. Oft führt dies zu einem progredienten Nierenversagen, das die Behandlung mittels Nierenersatztherapie notwendig macht und auch bei erfolgreicher Behandlung oft rezidiert (Bittinger und Messmann, 2013, Garcia-Tsao et al., 2008b). Die Therapiemöglichkeiten des HRS'

sind im Allgemeinen begrenzt auf die Gabe von Humanalbumin sowie Vasopressinanaloga (Dundar und Yilmazlar, 2015). Allerdings zeigt sich auch nach erfolgreicher Therapie eine hohe Rate an Rezidiven, was entsprechend zu einer chronisch kritischen Erkrankung beitragen kann (Angeli et al., 2015, Wadei et al., 2006). Eine eventuell notwendige intermittierende oder kontinuierliche Therapie mittels Dialyse führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen und sollte deshalb optimalerweise vor Einleitung der Therapie mit den Patient:innen und/oder den Angehörigen bzw. Bezugspersonen besprochen werden (Bittinger und Messmann, 2013). Die HE ist eine relativ häufige Komplikation bei Patient:innen mit Leberzirrhose auf der Intensivstation (Moreau et al., 2013). Die klinische Präsentation ist hoch variabel. Sie reicht von nur sehr geringen Beschwerden bis zum sogenannten Coma hepaticum (Weiss et al., 2018). Die HE wird durch erhöhten Ammoniakspiegel im Blut hervorgerufen (Weiss et al., 2018). Neben Inflammation und Dehydratation ist auch eine hohe Eiweißzufuhr einer der Hauptgründe für die Entwicklung dieser Komplikation (Bittinger und Messmann, 2013). Insbesondere im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung kommt es durch das anwesende Blut zum vermehrten Anfall von Proteinen im Verdauungstrakt. Durch Darmbakterien entsteht in weiterer Folge Ammoniak (Weiss et al., 2018). Im Rahmen der fortgeschrittenen Lebererkrankung ist die adäquate Entgiftung über die Leber nicht mehr möglich, was in weiterer Folge zur Entwicklung einer HE führt (Bittinger und Messmann, 2013, Weiss et al., 2018). Neben einer gastrointestinalen Blutung ist auch eine erhöhte Zufuhr an Proteinen durch eine parenterale oder enterale Ernährung als Ursache der HE möglich. Neben Ammoniak tragen auch andere neurotoxische Substanzen zur Entwicklung der Symptomatik bei (Weiss et al., 2018). Therapeutisch sollte die Gabe von Lactulose und Rifaximin erfolgen und die auslösende Ursache behandelt werden (Fuhrmann et al., 2018, Vilstrup et al., 2014). Eine fortbestehende höhergradige HE muss engmaschig überwacht werden. Bei West Haven Grad III/IV muss eine Atemwegssicherung mittels endotrachealer Intubation in Erwägung gezogen werden (Fuhrmann et al., 2018). Die Anwesenheit einer HE führt zur Notwendigkeit eines engmaschigen Monitorings, was auf einer Normalstation nicht möglich ist und somit eine Verlegung von der Intensivstation deutlich erschwert und zu einer chronisch kritischen Erkrankung beiträgt. Bei refraktärer HE können erweiterte Dialyseverfahren mit Albumin eventuell eine Option darstellen (Fuhrmann et al.,

2018, Nadim et al., 2016). Wie in diesem Kapitel dargestellt werden konnte, kommen insbesondere der frühen Detektion sowie einem adäquaten Management eine große Bedeutung zu. Ein engmaschiges Monitoring und eine entsprechend rasche Reaktion auf klinische Veränderungen erscheinen nur auf einer Intensivstation realisierbar. Aus diesem Grund sollte bei hepatischer Dekompensation oder ACLF eine Aufnahme auf die Intensivstation frühzeitig erfolgen und regelmäßig evaluiert werden.

Pathophysiologie	Komplikation
<i>Synthesestörung</i>	Aszites Ödemneigung Blutungen Hypoglykämie
<i>Entgiftung</i>	<u>hepatische Enzephalopathie</u> Ikterus
<i>Immunfunktion</i>	Infektionen (u. a. SBP) Sepsis
<i>portale Hypertension</i>	Aszites Blutung aus Umgehungskreisläufen <u>hepatische Enzephalopathie</u>
<i>Varia</i>	<u>hepatorenales Syndrom</u> hepatopulmonales Syndrom

Tabelle 14: Komplikationen der Leberzirrhose; jene Komplikationen, die zur Entwicklung einer chronisch kritischen Erkrankung führen können, werden unterstrichen dargestellt - modifiziert nach Bittinger et al. (Bittinger und Messmann, 2013)

3 Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv, Studiendesign und Datenerhebung

3.1.1 Patient:innen

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Die Klinik besteht aus insgesamt zwölf interdisziplinären Intensivstationen. Es wird das gesamte Spektrum der internistischen und operativen intensivmedizinischen Versorgung erwachsener Patient:innen (≥ 18 Jahre) angeboten. Insgesamt stehen 140 Betten auf den zwölf Intensivstationen zur Verfügung. Jährlich werden in der Klinik etwa 8 000 kritisch kranke Patient:innen betreut. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle Patient:innen mit der Diagnose Leberzirrhose eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2009 und dem 01.01.2017 in der Klinik für Intensivmedizin behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden alle Patient:innen < 18 Jahre, jene mit fehlendem eindeutigem Nachweis einer Leberzirrhose oder der Behandlung aufgrund eines ALV (Tabelle 9). Des Weiteren wurden Fälle mit inkompletter oder fehlender Dokumentation nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3.1.2 Studiendesign

Dieses Studienvorhaben erfolgte als monozentrische, retrospektive Auswertung aller Patient:innen mit Leberzirrhose, welche im Studienzeitraum in der Klinik für Intensivmedizin behandelt wurden.

3.1.3 Datenerhebung

Es wurde eine retrospektive Erfassung aller Patient:innen mit der Diagnose Leberzirrhose durchgeführt. Die Dokumentation im Rahmen der Datenerhebung erfolgte anonymisiert. Für die Datenerhebung wurden das ‚Patient Data Management System‘ (PDMS) Integrated Care Manager[®] (ICM, Version 9.1 – Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) und Soarian Clinicals[®] (Version 4.3.200 – Cerner Health Service, Inc., North Kansas City, USA) verwendet. Das Datenmanagement erfolgte mittels Microsoft Excel[®] (Version Microsoft Excel 2019, Microsoft[®], Redmont, USA).

Die Datenerhebung umfasste soziodemografische Charakteristika (u. a. Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) sowie Informationen zum Aufnahmegrund und zu Komplikationen im Rahmen des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Es wurden die

Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie der entsprechende Outcome (Überleben/Versterben/Lebertransplantation) der Patient:innen dokumentiert. Bestehende Komorbiditäten wurden über den Charlson-Comorbidity-Index erfasst (siehe Kapitel 3.2.5 und Tabelle 15).

Des Weiteren erfolgte die Erfassung der Vitalparameter, der Blutgasanalyse, der Routinelaborparameter und spezieller intensivmedizinischer Maßnahmen bei Aufnahme und im Verlauf des Aufenthalts. Im Rahmen der speziellen intensivmedizinischen Maßnahmen wurden folgende Parameter erfasst: Notwendigkeit, Dauer und Form einer mechanischen Beatmung oder Beatmungsunterstützung; Notwendigkeit, Art und Dosis der medikamentösen Kreislaufunterstützung; Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Dialyse) oder Einsatz eines Leberunterstützungssystems; Bedarf an Bluttransfusionen, weiteren Blutprodukten und Medikamenten im Rahmen des Gerinnungsmanagements; Form der Ernährung (parenteral/enteral). Leberspezifisch erfolgte die Dokumentation von Komplikationen und speziellen Maßnahmen (u. a. Blutungsereignisse, Anlage eines TIPS) im Rahmen des Aufenthaltes. Darüber hinaus wurde die Listung zur Lebertransplantation zum Zeitpunkt der intensivmedizinischen Behandlung sowie der Zeitpunkt einer erfolgten Lebertransplantation innerhalb eines Jahres nach Aufnahme auf die Intensivstation dokumentiert. Das Auftreten von Aszites wurde durch die im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten körperlichen und apparativen Untersuchungen erfasst. Das Auftreten einer HE wurde durch die im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten neurologischen Status dokumentiert. Die Einteilung des Schweregrades erfolgte nach der Stadieneinteilung von West Haven (siehe Tabelle 3).

3.1.4 Ethik-Kommission

Das geplanten Studienvorhaben wurde an die Ethik-Kommission der Hamburger Ärztekammer gemeldet. Aufgrund der retrospektiven Auswertung anonymisierter Patient:innendaten stellt diese Studie kein Forschungsvorhaben am Menschen im Sinne von § 9 Abs. 2 des Hamburgischen Kammergesetzes für Heilberufe dar und fällt auch nicht unter die nach § 15 Abs. 1 der Berufsordnung für Hamburger Ärzte und Ärztinnen beratungspflichtigen Forschungsvorhaben. Einer weiteren Beratung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg bedurfte es deshalb nicht (WF-014/19).

3.2 Definitionen

3.2.1 Leberzirrhose

Die Definition der Leberzirrhose erfolgte basierend auf der vorliegenden Dokumentation und den verfügbaren Vorbefunden. Zudem wurde bei unklaren Fällen die klinische Dokumentation auf das Vorliegen klassischer Leberhautzeichen (Palmarerythem, Spider naevi, Caput medusae, Rhagaden, Lingua glabra) oder typischer Komplikationen (Pfortaderhochdruck mit Ösophagusvarizen oder Magenfundusvarizen, Aszites etc.) durchsucht. Zudem wurden zur Bestätigung vorliegende Befunde aus bildgebenden Untersuchungen (Sonografie, Computertomografie, Kernspintomografie) oder endoskopischen Untersuchungen (u. a. Koloskopie, Ösophagogastroduodenoskopie) berücksichtigt. Die mögliche bzw. wahrscheinliche Ätiologie der Leberzirrhose wurde im Rahmen dieser Arbeit erfasst. Es wurde eine Unterteilung in folgende Ursachen der Leberzirrhose vorgenommen: nutritiv-toxisch, medikamentös-toxisch, Hepatitis-assoziiert (HBV, HCV), Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Cholangitis, Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Cirrhose cardiaque, nicht-alkoholische Steatohepatitis, Sarkoidose, kryptogen und unbekannt.

3.2.2 Akut-auf-chronisches Leberversagen

Alle Patient:innen wurden auf das Vorliegen eines ACLF untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kamen die vorgeschlagenen Kriterien der EASL bzw. des CLIF-Konsortiums bezüglich der Diagnose des ACLF zur Anwendung (siehe Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 10). Eine akute Dekompensation wurde entsprechend den vorliegenden Kriterien des ACLF nicht als ACLF gewertet (Moreau et al., 2013).

3.2.3 Prolongierter Aufenthalt und chronisch kritische Erkrankung

Der prolongierte Aufenthalt wurde als durchgehender Aufenthalt auf der Intensivstation von ≥ 7 Tagen definiert. Eine chronisch kritische Erkrankung wurde in Anlehnung an die Definition von Carson et al. in leicht abgewandelter Form als durchgehender Aufenthalt auf der Intensivstation von ≥ 28 Tagen definiert (Carson, 2012). Bezüglich beider Definitionen ist anzumerken, dass bei Patient:innen, die eine Lebertransplantation im Rahmen des Intensivstationsaufenthaltes erhalten haben, der Beobachtungszeitraum am Tag der Lebertransplantation endete und die

Patient:innen aufgrund der nunmehr fehlenden Leberzirrhose ab diesem Zeitpunkt zensiert wurden.

3.2.4 Management von Patient:innen mit Leberzirrhose

Das allgemeine intensivmedizinische Management in der Klinik für Intensivmedizin orientierte sich an den aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen bzw. Guidelines. Bei kritisch kranken Patient:innen mit Leberzirrhose erfolgte eine Orientierung an den aktuellen und allgemein gültigen nationalen und internationalen Guidelines zur Behandlung von Patient:innen mit Leberzirrhose auf der Intensivstation, der Behandlung der akuten Dekompensation, des ACLF und der Behandlung von Komplikationen im Rahmen der Leberzirrhose (Angeli et al., 2018, Angeli et al., 2015, de Franchis und Baveno, 2015, Gerbes et al., 2019, Gines et al., 2012, Gotz et al., 2017, Nadim et al., 2016).

3.2.5 Intensivmedizinische Scores

Zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität wurden verschiedene Scores erhoben. Erfasst wurden der SOFA-Score (Tabelle 16) und der Simplified-Acute-Physiology-Score II (SAPS II) (Le Gall et al., 1993). Zudem erfolgte die Erhebung der Komorbiditäten über den Charlson-Comorbidity-Index (siehe Tabelle 15).

Punktwert	Komorbidität
1	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz periphere arterielle Verschlusskrankheit cerebrovaskuläre Erkrankung Demenz chronische Lungenerkrankung Kollagenose gastroduodenale Ulcus Erkrankung leichte Lebererkrankung Diabetes mellitus (ohne Endorganschaden)
2	Hemiplegie moderat bis schwere Nierenerkrankung Diabetes mellitus (mit Endorganschaden) nicht-metastasierender solider Tumor Leukämie Lymphom
3	moderat bis schwere Lebererkrankung
6	metastasierender solider Tumor AIDS

Tabelle 15: Darstellung der enthaltenen Parameter und Punktwerte des Charlson-Comorbidity-Index - modifiziert nach Charlson et al. (Charlson et al., 1987)

Organsystem	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Leber (Bilirubin, mg/dl)	< 1,2	≥ 1,2 - < 2,0	≥ 2 - < 6	≥ 6 - < 12	≥ 12
Niere (Kreatinin, mg/dl)	< 1,2	≥ 1,2 - < 2,0	≥ 2 - < 3,5	≥ 3,5 - < 5	≥ 5 od. Dialyse
Zerebral (GCS)	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Gerinnung (Thrombozyten)	> 150 G/L	< 150 G/L	< 100 G/L	< 50 G/L	< 20 G/L
Kreislauf (MAD, mmHg)	≥ 70	< 70	Dopamin (≤5*) od. Dobutamin	Dopamin (>5*) od. Adrenalin (≤0,1*) od. Noradrenalin (≤0,1*)	Dopamin (>15*) od. Adrenalin (>0,1*) od. Noradrenalin (>0,1*)
Lunge (paO ₂ /FiO ₂)	> 400	> 300 - 400	> 200 - 300	> 100 – 200 (+ mechanische Beatmung)	≤ 100 (+ mechanische Beatmung)

Tabelle 16: Sequential-Organ-Failure-Assessment-Score (SOFA-Score) - modifiziert nach Vincent et al. (Vincent et al., 1996)

Anmerkung: GCS, Glasgow Coma Scale; MAD, mittlerer arterieller Druck; *µg/kg/min

Zudem wurden leberspezifische Scores erhoben. Hierzu zählen der Child-Pugh-Score (Tabelle 5), der MELD-Score (siehe Kapitel 2.1.5.2), der CLIF-SOFA-Score (Tabelle 8), der CLIF-C-ACLF-Score (siehe Kapitel 2.2.3.6) und der CLIF-C-ACLF_{Laktat}-Score (siehe Kapitel 2.2.3.6).

3.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

Im Rahmen dieser Arbeit werden Häufigkeiten als Anzahl (n) und in Prozent (%) angegeben. Metrische Variablen wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) notiert. Der Vergleich kategorialer Variablen erfolgte entsprechend mittels Chi-Quadrat-Tests oder exaktem Test nach Fisher. Gruppenvergleiche normalverteilter und nicht-normalverteilter metrischer Variablen wurden mittels t-Test oder Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Korrelationen wurden anhand des Pearson- oder des Spearman-Korrelationskoeffizienten beurteilt. Es erfolgte zudem die Analyse der Normalverteilung der Parameter vor Auswahl des geeigneten statistischen Verfahrens. Zur Beurteilung des prognostischen Wertes hinsichtlich der Vorhersage des Outcomes wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC) mit Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine multivariate Regressionsanalyse zur Identifikation von Risikofaktoren für eine prolongierte Behandlung auf der Intensivstation unternommen. Zur Identifikation von Mortalitätsprädiktoren wurden ferner eine Cox-Regressionanalyse durchgeführt. Die Auswahl der Parameter für die

Regressionsanalysen erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten. Diese Parameter durften die Kriterien der Multikollinearität nicht erfüllen und wurden in das Modell inkludiert. Nicht normalverteilte Parameter wurden vor Einschluss in die Regressionsanalysen mittels u. a. Logtransformation oder anderem passendem Verfahren transformiert. Bei der Analyse von Überlebenszeitdaten wurde das Verfahren nach Kaplan-Meier herangezogen. Generell wurde ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant definiert.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von IBM SPSS Statistics (Version 24.0, IBM Corp., Armonk, NY) und für die grafische Darstellung wurde ebenfalls IBM SPSS Statistics (Version 24.0, IBM Corp., Armonk, New York, USA) sowie GraphPad Prism (Version 9.1.0, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA) verwendet. Zudem erfolgte die Aufbereitung der vorliegenden Arbeit nach den STROBE-Empfehlungen (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology).

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2009 bis 01.01.2017 wurden insgesamt 59 516 Patient:innen in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf versorgt. Es wurden 58 475 Patient:innen ohne Nachweis einer Leberzirrhose ausgeschlossen. Somit konnten insgesamt 1 041 Patient:innen mit der Diagnose Leberzirrhose identifiziert und in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Dies stellt 1,75 % der im Studienzeitraum in der Klinik für Intensivmedizin behandelten Patient:innen dar. Abbildung 2 zeigt ein Übersichtsdiagramm bezüglich des Einschlusses der Patient:innen.

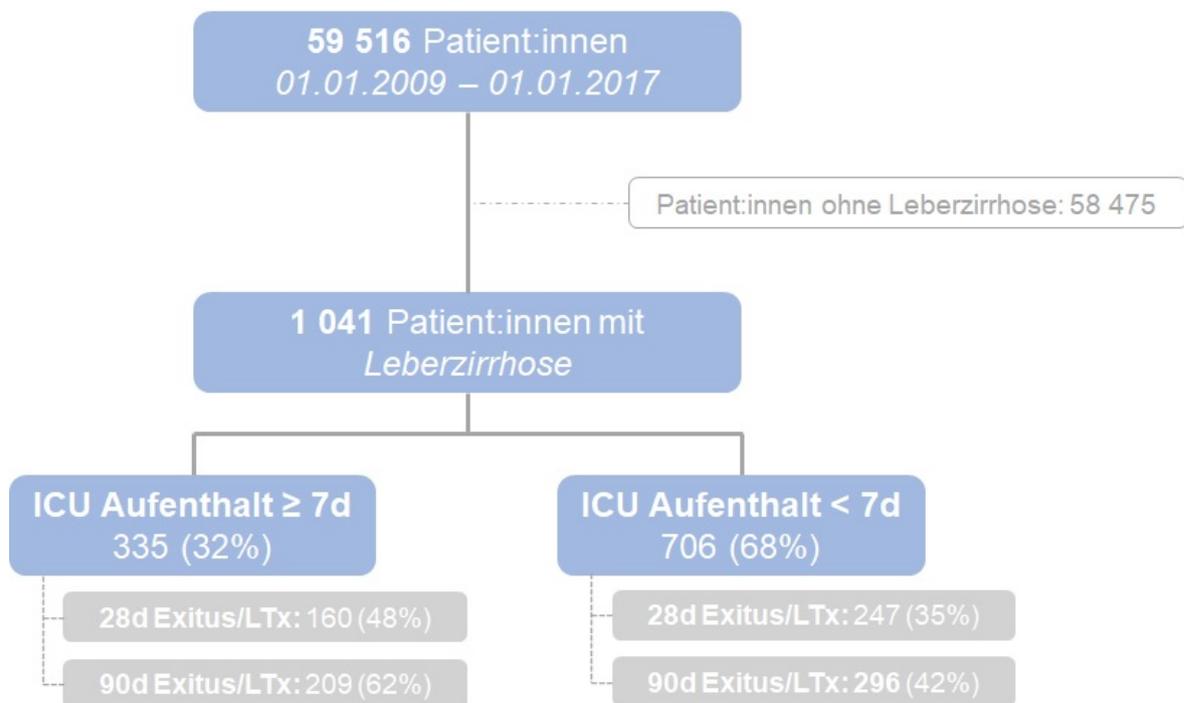


Abbildung 2: Flow-Chart der Studienkohorte inklusive Stratifizierung nach Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt (≥ 7 Tage) und ohne (< 7 Tage) auf der Intensivstation

Anmerkung: d, Tage; LTx, Lebertransplantation

4.2 Allgemeine Charakteristika der Patient:innen

4.2.1 Demografische Charakteristika der Gesamtkohorte

Das mediane Alter der untersuchten Patient:innen lag bei 59 (IQR 51 – 66) Jahren. Von den insgesamt 1 041 Patient:innen waren 644 (62 %) männlich und 397 (38 %) weiblich. Die mediane Körpergröße betrug 173 (IQR 168 – 180) Zentimeter und das mediane Körpergewicht 75 (IQR 65 – 86) Kilogramm. Der Charlson-Comorbiditäts-Index als Ausdruck der Schwere der bestehenden Vorerkrankungen betrug im Median 5 (IQR 4 – 7) Punkte. Die primäre Diagnose zur Aufnahme auf die Intensivstation wurde in mehrere Hauptkategorien unterteilt. Die häufigste Aufnahmediagnose war ein Blutungsereignis (23 %), gefolgt von Operation/Traumata (21 %), Sepsis/Infektion (18 %), akutem Nierenversagen/HRS (11 %), HE/Coma hepaticum (7 %) und kardiovaskulären Ursachen (2 %). 188 Fälle (18 %) wurden unter der Gruppe sonstige Aufnahmediagnosen subsumiert. Die Gesamtaufenthaltsdauer der Patient:innen im Krankenhaus betrug median 17 (IQR 9 – 30) Tage, sowie der Aufenthalt auf der Intensivstation 4 (IQR 1 – 9) Tage. Eine Charakterisierung der Studienkohorte findet sich in Tabelle 17.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 1 041)
Alter (Jahre), <i>median (IQR)</i>	59 (51 – 66)
Körpergröße (cm), <i>median (IQR)</i>	173 (168 – 180)
Körpergewicht (kg), <i>median (IQR)</i>	75 (65 – 86)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
- männlich	644 (62)
- weiblich	397 (38)
Charlson-Comorbiditäts-Index (Punkte), <i>median (IQR)</i>	5 (4 – 7)
<i>primäre Aufnahmediagnose - Intensivstation, n (%)</i>	
- Sepsis/Infektion	186 (18)
- Blutung	236 (23)
- akutes Nierenversagen / hepatorenales Syndrom	117 (11)
- kardiovaskuläre Ursache	22 (2)
- hepatische Enzephalopathie / Coma hepaticum	69 (7)
- Operation / Traumata	223 (21)
- sonstige	188 (18)
Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage), <i>median (IQR)</i>	17 (9 – 30)
Aufenthaltsdauer ICU (Tage), <i>median (IQR)</i>	4 (1 – 9)

Tabelle 17: Demografische und Allgemeincharakteristika der Studienkohorte

4.2.2 Charakteristika der Leberzirrhose

Insgesamt waren 159 Patient:innen (15 %) zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation für eine LTx gelistet. Bei 34 Patient:innen erfolgte im Rahmen des Intensivstationsaufenthaltes eine LTx, im Median 3 (IQR 1 – 7) Tage nach Aufnahme. Bei 53 Patient:innen wurde im Verlauf, nach Aufenthalt auf der Intensivstation, eine LTx durchgeführt.

Ursächlich für die Erkrankung zeigte sich führend die nutritiv-toxisch bedingte Leberzirrhose (alkoholisch bedingt) bei 660 Patient:innen (63 %), gefolgt von der viral bedingten Leberzirrhose bei 232 (22 %). Diese beiden zugrundeliegenden Ursachen zeigten sich in insgesamt 892 Fällen (86 %) ursächlich für die Leberzirrhose in der Studienkohorte. Eine genaue Auflistung der Ursachen der Leberzirrhose findet sich in Tabelle 18.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 1 041)
nutritiv toxisch, n (%)	660 (63)
viral bedingt, n (%)	
- Hepatitis-B	40 (4)
- Hepatitis-C	192 (18)
- Hepatitis-Co-Infektion	9 (1)
genetisch, n (%)	
- Hämochromatose	2 (0)
- Morbus Wilson	4 (0)
- Alpha-1-Antitrypsinmangel	11 (1)
autoimmun, n (%)	
- Autoimmunhepatitis	38 (4)
- primär sklerosierende Cholangitis	23 (2)
- primär biliäre Cholangitis	14 (1)
Zirrhose Cardiaque, n (%)	5 (0)
medikamentös toxisch, n (%)	6 (1)
Kryptogen, n (%)	61 (6)
nicht-alkoholische Steatohepatitis, n (%)	20 (2)
unbekannt, n (%)	48 (5)

Tabelle 18: Ätiologie der Leberzirrhose in der Gesamtkohorte

Bei Aufnahme auf die Intensivstation zeigte sich eine mediane Child-Turcotte-Pugh-Punktezahl (CTP) von 10 (IQR 7 – 11). Bei 547 (53 %) der Patient:innen bestand eine CTP-Leberzirrhose der Kategorie C. Eine Übersicht der Verteilung der CTP-Kategorien findet sich in Abbildung 3. Bei Aufnahme zeigte sich ein medianer MELD-Score von 21 (IQR 13 – 30) Punkten.

Bei 155 der untersuchten Patient:innen (15 %) bestand eine Versorgung mittels TIPS und bei 126 der Patient:innen (12 %) war ein HCC bekannt.

Bei Aufnahme zeigte sich bei 382 der Patient:innen (37 %) eine HE Grad I-II und bei 163 (16 %) eine HE Grad III-IV. Es bestand bei 686 der Patient:innen (66 %) bei Aufnahme ein Aszites, zudem zeigte sich bei diesen in 75 Fällen (11 %) eine SBP. Eine Ösophagusvarizenblutung zeigte sich bei Aufnahme bei 170 Personen (16 %) und im Verlauf des Aufenthaltes bei insgesamt 472 (45 %).

Verteilung des Child-Pugh-Score

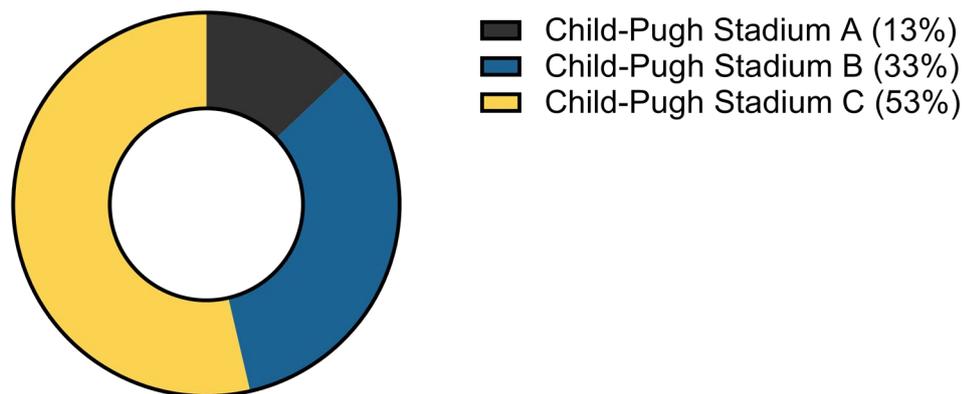


Abbildung 3: Verteilung des Child-Pugh-Stadiums in der Gesamtkohorte (Anmerkung: unbekanntes Child-Pugh-Stadium bei Aufnahme in 22 Fällen)

4.2.3 Akut-auf-chronisches Leberversagen bei Aufnahme

Bei Aufnahme zeigte sich bei insgesamt 782 der Patient:innen (75 %) ein ACLF (Anmerkung: Bei 32 Patient:innen konnte kein ACLF-Status bei Aufnahme ermittelt werden, die Zahlen beziehen sich daher auf 1 009 Patient:innen). Somit ergab sich bei 227 der Patient:innen (22 %) bei Aufnahme auf die Intensivstation nicht die Diagnose eines ACLF. In Abbildung 4 ist die Verteilung der ACLF-Grade bei Aufnahme dargestellt. Es zeigte sich bei einem Großteil (61 %) der Patient:innen mit ACLF ein ACLF-Schweregrad III, bei 21 % ein ACLF Schweregrad II und bei 17 % ein ACLF Schweregrad I bei Aufnahme.

Akut-auf-chronisches Leberversagen bei Aufnahme

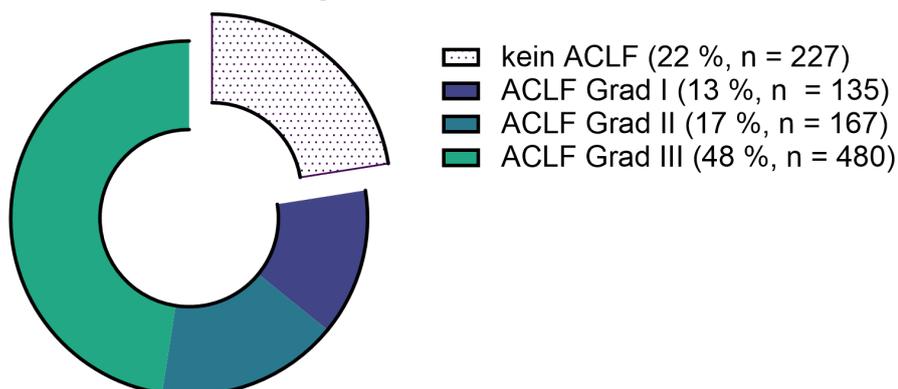


Abbildung 4: Verteilung des akut-auf-chronischen Leberversagens bei Aufnahme in kein ACLF und ACLF (Grad I - III) nach CLIF-SOFA-Score; (Zahlen bezogen auf 1 009 Patient:innen, bei 32 Patient:innen war der Status ACLF bei Aufnahme unbekannt)

Tabelle 19 zeigt eine Übersicht der ACLF-spezifischen Scores bei Aufnahme.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 1 041)
CLIF-SOFA-Score (Punkte), median (IQR)	12 (7 – 15)
CLIF-C-ACLF-Score (Punkte), median (IQR)	54 (47 – 59)
CLIF-C-ACLF _{Laktat} -Score (Punkte), median (IQR)	53 (44 – 61)

Tabelle 19: Leberspezifische Scores bei Aufnahme

Bei Patient:innen, die zum Aufnahmezeitpunkt nicht an einem ACLF litten (n = 227), zeigte sich, dass bei einem Großteil (81 %, n = 183) kein Organversagen vorlag. Bei 42 der Patient:innen (19 %) zeigte sich ein singuläres Versagen von Kreislauf oder Lunge und bei je 1 Person wurde ein Versagen der Koagulation oder zerebral festgestellt (siehe Tabelle 20).

Variablen	Alle Patient:innen (n = 227)
kein Organversagen, n (%)	183 (81)
1-Organversagen, n (%)	44 (19)
singuläres Versagen von	
- Leber, n (%)	0 (0)
- Niere, n (%)	0 (0)
- Zerebral, n (%)	1 (0)
- Kreislauf/Lunge, n (%)	42 (19)
- Koagulation, n (%)	1 (0)

Tabelle 20: Übersicht hinsichtlich der Häufigkeit von Organversagen bei Patient:innen ohne ACLF bei Aufnahme auf die Intensivstation

Bei Patient:innen, die zum Aufnahmezeitpunkt an einem ACLF litten, zeigte sich ein eher heterogenes Bild hinsichtlich der bestehenden Anzahl an Organversagen. 76 % der Patient:innen (n = 591) mit ACLF litten bei Aufnahme an einem Versagen von 1 bis 3 Organen. Im Median zeigten Patient:innen ein Versagen von 2 (IQR 1 – 3)

Organen bei Aufnahme auf die Intensivstation. Eine Übersicht der Anzahl der Organversagen zeigt Abbildung 5.

Organversagen bei ACLF - Aufnahme auf der Intensivstation

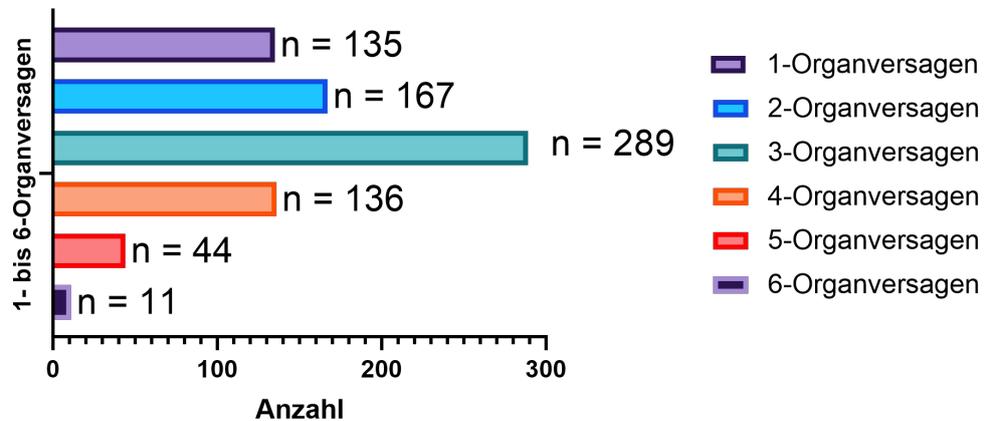


Abbildung 5: Anzahl der Organversagen bei Patient:innen mit ACLF bei Aufnahme (nach CLIF-SOFA-Score)

Bei Patient:innen mit ACLF zeigte sich am häufigsten ein Kreislaufversagen (84 %, n = 655). Zu einem zerebralen Versagen sowie einem Lungenversagen kam es in 62 % (n = 481) bzw. 53 % (n = 414) der Fälle. Eine genaue Auflistung des Typs des vorherrschenden Organversagens bei Aufnahme auf die Intensivstation zeigt Abbildung 6.

Typ des Organversagens bei ACLF - Aufnahme auf der Intensivstation

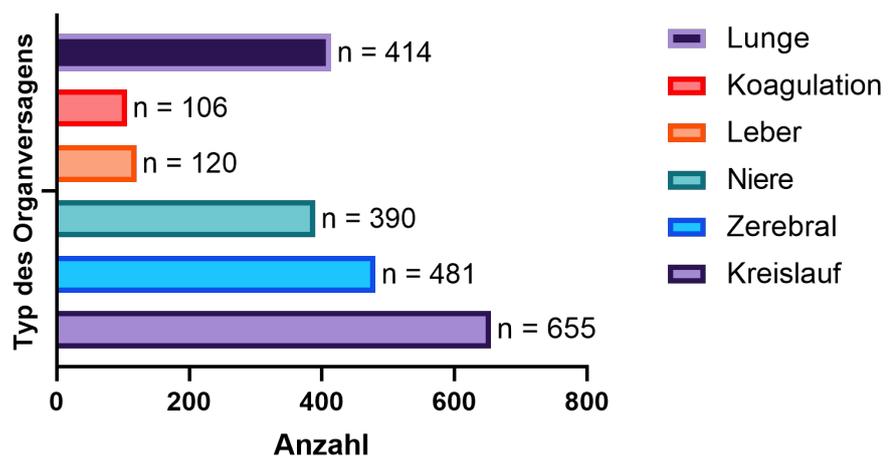


Abbildung 6: Typ des Organversagens im Rahmen des ACLF bei Aufnahme (nach CLIF-SOFA-Kriterien)

4.2.4 Intensivmedizinische Charakteristika

Bei Aufnahme auf die Intensivstation wiesen die Patient:innen mit einer medianen Herzfrequenz von 86 (IQR 72 – 101) und einen mittleren arteriellen Blutdruck von 77 (IQR 65 – 90) mmHg auf. Bei Aufnahme erfolgte bei 63 % (n = 653) eine kreislaufunterstützende Therapie mittels Katecholaminen. Zudem wurden 34 % (n = 352) invasiv mechanisch und 4 % (n = 42) nicht-invasiv beatmet. Siehe hierzu auch Tabelle 21.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 1 041)
<i>Vitalparameter bei Aufnahme, median (IQR)</i>	
- Herzfrequenz (/min)	86 (72 – 101)
- Blutdruck – systolisch (mmHg)	115 (98 – 134)
- Blutdruck – diastolisch (mmHg)	56 (47 – 67)
- mittlerer arterieller Blutdruck	77 (65 – 90)
- Körpertemperatur (°C)	36,0 (35,1 – 36,7)
Katecholamin Therapie, n (%)	653 (63)
Beatmung, n (%)	
- invasive mechanische Beatmung	352 (34)
- nicht-invasive Beatmung	42 (4)

Tabelle 21: Intensivmedizinische Charakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation

Bei Aufnahme zeigte sich in der Blutgasanalyse eine gute Oxygenierung des arteriellen Blutes mit einem medianen paO₂ von 94 (IQR 75 – 127) mmHg. Zudem konnte ein median normwertiges paCO₂ festgestellt werden. Der pH-Wert betrug im Median bei Aufnahme 7,37 (IQR 7,30 – 7,43), der mediane Laktatwert bei Aufnahme war 2,1 (IQR 1,3 – 4,0) mmol/l. Die Blutgasanalyse bei Aufnahme auf die Intensivstation ist in Tabelle 22 ersichtlich.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 1 041)
paO ₂ (mmHg), median (IQR)	94 (75 – 127)
paCO ₂ (mmHg), median (IQR)	36 (30 – 43)
Basenexzess (mmol/l), median (IQR)	-3,9 (-8,6 – 0,4)
pH, median (IQR)	7,37 (7,30 – 7,43)
Bicarbonat (mmol/l), median (IQR)	21,2 (17,7 – 24,6)
Laktat (mmol/l), median (IQR)	2,1 (1,3 – 4,0)

Tabelle 22: Blutgasanalyse bei Aufnahme

Im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie erfolgte in 69 % der Fälle (n = 717) eine Therapie mit Katecholaminen zur Kreislaufunterstützung. Eine Therapie mit Terlipressin wurde bei 29 % der Patient:innen (n = 299) durchgeführt. In 55 % der Fälle (n = 571) erfolgte die invasive mechanische Beatmung mit einer medianen

Beatmungsdauer von 4 (IQR 2 – 11) Tagen. Eine Nierenersatztherapie war bei insgesamt 34 % (n = 353) der Kohorte notwendig. Eine Übersicht weiterer durchgeführter Therapien auf der Intensivstation findet sich in Tabelle 23. Abbildung 7 zeigt eine Übersicht über den Einsatz der wichtigsten intensivmedizinischen Therapien im Rahmen des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 1 041)
Katecholamin Therapie, n (%)	717 (69)
Terlipressin Therapie, n (%)	299 (29)
Beatmung – invasiv, n (%)	571 (55)
Beatmung – Dauer (Tage), median (IQR)	4 (2 – 11)
Nierenersatztherapie, n (%)	353 (34)
antibiotische Therapie, n (%)	865 (83)
Ernährung, n (%)	
- parenteral	387 (37)
- enteral	485 (47)

Tabelle 23: Übersicht der eingesetzten Therapien und Maßnahmen im Rahmen des Aufenthaltes auf der Intensivstation

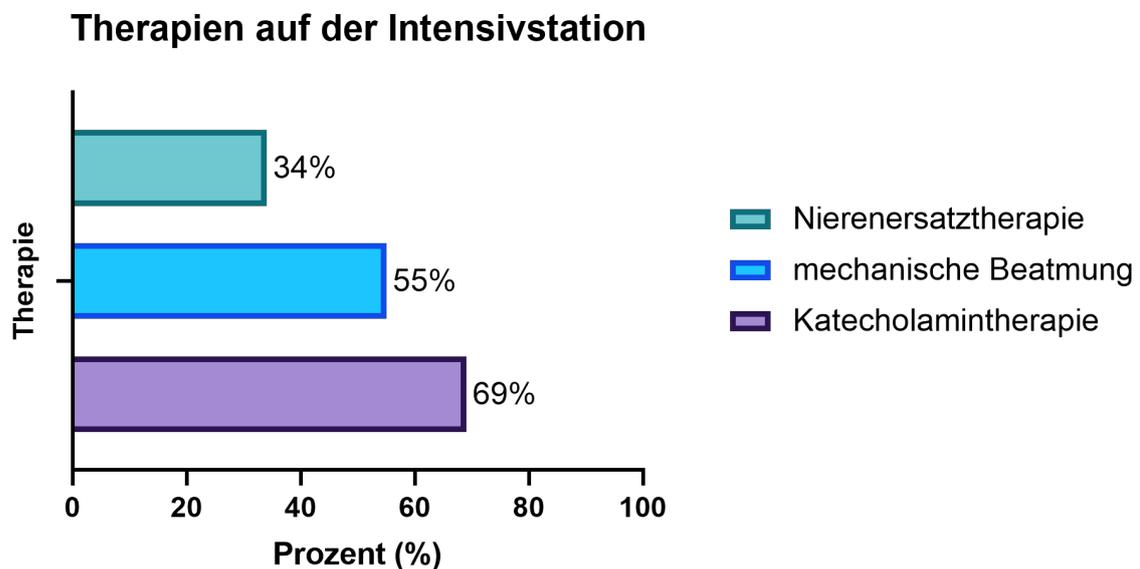


Abbildung 7: Im Rahmen des Aufenthaltes auf der Intensivstation eingesetzte Therapien bezogen auf die gesamte Studienkohorte

4.2.5 Scores bei Aufnahme und im Verlauf

Bei Aufnahme auf die Intensivstation zeigte sich ein medianer SAPS-II- und SOFA-Score von 40 (IQR 29 – 57) bzw. 11 (IQR 6 – 14) Punkten. Die Entwicklung des SOFA-Scores innerhalb der ersten 72h nach Aufnahme ist in Tabelle 24 dargestellt.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 1 041)
SAPS-II (Punkte), <i>median (IQR)</i>	40 (29 – 57)
SOFA-Score Aufnahme (Punkte), <i>median (IQR)</i>	11 (6 – 14)
SOFA-Score 24 h (Punkte), <i>median (IQR)</i>	10 (6 – 13)
SOFA-Score 48 h (Punkte), <i>median (IQR)</i>	10 (6 – 14)
SOFA-Score 72 h (Punkte), <i>median (IQR)</i>	11 (7 – 15)

Tabelle 24: Intensivmedizinische Scores bei Aufnahme und deren Entwicklung in den ersten 72 h

4.2.6 Outcome der Gesamtkohorte

Im Gesamtbeobachtungszeitraum verstarben innerhalb von 28 Tagen 360 (35 %), innerhalb von 90 Tagen 449 (43 %) und innerhalb von 1 Jahr 477 (46 %) der Patient:innen nach Aufnahme auf die Intensivstation. Im Rahmen des Aufenthalts konnte bei 34 Patient:innen eine LTx durchgeführt werden, was ca. 3 % des Gesamtkollektivs entspricht. Bei 53 Patient:innen erfolgte im Verlauf, nach Aufenthalt auf der Intensivstation, eine LTx. Des Weiteren wurden die Mortalität und LTx kombiniert (Mort./LTx), um die transplantatfreie Mortalität darzustellen. Nach 28 Tagen erreichten 406 der Patient:innen (39 %) den kombinierten Endpunkt Mort./LTx. Nach 90 Tagen waren es 505 (49 %) und nach 1 Jahr 540 (52 %) (siehe Tabelle 25). Im Folgenden wird in der Darstellung nur der kombinierte Endpunkt aus Mortalität oder Lebertransplantation verwendet.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 1 041)
<u>Mortalität, n (%)</u>	
- nach 28 Tagen	360 (35)
- nach 90 Tagen	449 (43)
- nach 1 Jahr	477 (46)
<u>Mortalität oder Lebertransplantation, n (%)</u>	
- nach 28 Tagen	406 (39)
- nach 90 Tagen	505 (49)
- nach 1 Jahr	540 (52)

Tabelle 25: Übersicht über Mortalität und Mortalität oder Lebertransplantation in der Gesamtkohorte nach 28 und 90 Tagen sowie nach 1 Jahr

4.3 Prolongierter Aufenthalt auf der Intensivstation

In der genaueren Betrachtung der Gesamtkohorte zeigte sich, dass 335 Patient:innen ≥ 7 Tage auf der Intensivstation behandelt werden mussten (siehe auch Abbildung 2). Dies stellt mit 32 % fast ein Drittel der Gesamtkohorte dar.

4.3.1 Der prolongierte und nicht-prolongierte Aufenthalt im Vergleich

In den folgenden Abschnitten soll die Kohorte der Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt (≥ 7 Tage) genauer dargestellt und mit der Kohorte von Patient:innen mit nicht-prolongiertem Intensivstationsaufenthalt (< 7 Tage) verglichen werden.

4.3.1.1 Aufnahmecharakteristika im Vergleich (< 7 Tage vs. ≥ 7 Tage)

Im Vergleich der Gruppen der Patient:innen mit nicht-prolongiertem (< 7 Tage) und prolongiertem (≥ 7 Tage) Intensivstationsaufenthalt zeigten sich hinsichtlich des Alters, der Körpergröße und des Körpergewichts eine ähnliche Verteilung und kein statistischer Unterschied. Das Geschlecht war in beiden Gruppen ähnlich verteilt; so waren 61 % (< 7 Tage) bzw. 64 % (≥ 7 Tage) männlich. Der mediane Charlson-Comorbidity-Index betrug in beiden Gruppen 5 (IQR 4 – 7) Punkte. Hinsichtlich der primären Diagnose zur Aufnahme auf die Intensivstation zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Gruppen. Bei Patient:innen mit nicht-prolongiertem Aufenthalt zeigte sich die Aufnahmediagnose Sepsis oder Infektion in deutlich weniger Fällen als bei jenen mit prolongiertem Aufenthalt (14 % vs. 26 %, $p < 0,001$). Ein umgekehrtes Bild zeigte sich bei den Aufnahmediagnosen Blutung (25 % vs. 17 %, $p = 0,002$) und Operation/Traumata (23 % vs. 18 %, $p = 0,057$). Eine ähnliche Verteilung ergab sich bei den Aufnahmediagnosen akutes Nierenversagen oder HRS (11 % vs. 13 %, $p = 0,361$), HE oder Coma hepaticum (7 % vs. 6 %, $p = 0,748$) und kardiovaskuläre Ursachen (3 % vs. 1 %, $p = 0,175$). Tabelle 26 zeigt die demografischen Charakteristika der Studienkohorte im Vergleich.

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
Alter (Jahre), median (IQR)	59 (50 – 66)	59 (51 – 66)	0,978
Größe (cm), median (IQR)	173 (166 -180)	174 (168 – 180)	0,169
Gewicht (kg), median (IQR)	75 (64 – 86)	77 (65 – 88)	0,203
Geschlecht, n (%)			0,289
- männlich	429 (61)	215 (64)	
- weiblich	277 (39)	120 (36)	
Charlson-Comorbiditäts-Index (Punkte), median (IQR)	5 (4 – 7)	5 (4 – 7)	0,986
Aufnahmediagnose - Intensivstation, n (%)			
- Sepsis/Infektion	99 (14)	87 (26)	< 0,001
- Blutung	180 (25)	56 (17)	0,002
- akutes Nierenversagen / HRS	75 (11)	42 (13)	0,361
- kardiovaskuläre Ursache	18 (3)	4 (1)	0,175
- hepatische Enzephalopathie / Coma hepaticum	48 (7)	21 (6)	0,748
- Operation / Traumata	163 (23)	60 (18)	0,057
- Sonstige	123 (17)	65 (19)	0,438

Tabelle 26: Charakteristika der Studienkohorte im Vergleich: Aufenthalt auf der Intensivstation < 7 und ≥ 7 Tage

4.3.1.2 Charakteristika der Leberzirrhose im Vergleich (< 7 Tage vs. ≥ 7 Tage)

Es zeigte sich ein CTP-Score von median 10 (IQR 7 – 11) Punkten bei nicht-prolongiertem Intensivstationsaufenthalt sowie 10 (IQR 8 – 12) Punkten bei Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt ($p < 0,001$). Ein Vergleich der Verteilung der CTP-Stadien findet sich in Abbildung 8. Dieser zeigt bei Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt einen deutlich höheren Anteil mit CTP Stadium C ($p < 0,001$; Trend für CTP-Stadien). Des Weiteren ergab sich ein medianer MELD-Score bei Aufnahme von 19 (IQR 12 – 29) bzw. 22 (IQR 15 – 31) Punkten bei Patient:innen ohne und mit prolongiertem Aufenthalt ($p = 0,001$).

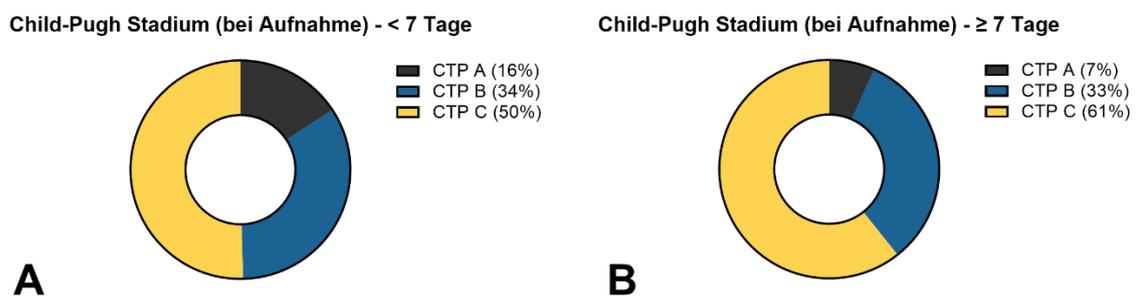


Abbildung 8: Vergleich der Verteilung der Child-Pugh-Stadien (CTP) bei Aufnahme – Abbildung A zeigt den nicht-prolongiertem Aufenthalt, Abbildung B den prolongierten Aufenthalt; $p < 0,001$ hinsichtlich Verteilung des CTP in den beiden Kollektiven

Als zugrunde liegende Ursache wurde in beiden Gruppen am häufigsten eine nutritiv toxische Leberzirrhose festgestellt (61 % vs. 68 %, $p = 0,015$). Es zeigte sich eine

ähnliche Verteilung der anderen Ursachen in beiden Gruppen. Diese sind in Tabelle 27 genauer dargestellt.

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
nutritiv toxisch, n (%)	432 (61)	228 (68)	0,015
viral bedingt, n (%)			
- Hepatitis-B	32 (5)	8 (2)	0,120
- Hepatitis-C	136 (19)	56 (17)	0,369
- Hepatitis-Co-Infektion	7 (1)	2 (1)	0,452
kryptogen, n (%)	40 (6)	21 (6)	0,594
nicht-alkoholische Steatohepatitis, n (%)	14 (2)	6 (2)	0,671
unbekannt, n (%)	32 (5)	16 (5)	0,634

Tabelle 27: Ausgewählte Ursachen der Leberzirrhose - Vergleich der Gruppen (< 7 vs. ≥ 7 Tage Aufenthalt)

Zudem besteht ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des HCC (15 % vs. 5 %, $p < 0,001$). Beim Vorliegen eines TIPS zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied (15 % vs. 14 %, $p = 0,157$).

Bei Aufnahme wurde bei 247 (35 %) und 135 (40 %) Personen eine leichtgradige HE festgestellt. Hinsichtlich der Verteilung der höhergradigen HE (Grad III/IV) ergab sich mit 107 (15 %) im Vergleich zu 56 (17 %) der Patient:innen in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,443$). Ein bestehender Aszites bei Aufnahme wurde deutlich häufiger bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt (64 %, $n = 451$) als bei jenen ohne (77 %, $n = 235$) diagnostiziert ($p = 0,020$). Interessanterweise zeigte sich in der Häufigkeit einer SBP bei Aufnahme kein signifikanter Unterschied mit 47 (7 %) im Vergleich zu 28 (9 %) Fällen ($p = 0,275$). Tabelle 28 zeigt die Leberzirrhose Charakteristika der Studienkohorte bei Aufnahme im Vergleich.

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
HCC, n (%)	109 (15)	17 (5)	< 0,001
TIPS, n (%)	109 (15)	46 (14)	0,157
HE bei Aufnahme, n (%)			0,020
- Grad I/II	247 (35)	135 (40)	
- Grad III/IV	107 (15)	56 (17)	
Aszites - bei Aufnahme, n (%)	451 (64)	235 (77)	0,020
SBP – bei Aufnahme, n (%)	47 (7)	28 (9)	0,275

Tabelle 28: Leberzirrhose spezifische Charakteristika bei Aufnahme im Vergleich der Gruppen (< 7 vs. ≥ 7 Tage Aufenthalt)

Abkürzungen: HCC, hepatozelluläres Karzinom; TIPS, Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt; HE, hepatische Enzephalopathie; SBP, spontan bakterielle Peritonitis;

4.3.1.3 Akut-auf-chronisches Leberversagen bei Aufnahme im Vergleich (< 7 Tage vs. ≥ 7 Tage)

Bei insgesamt 32 Patient:innen (24 mit nicht-prolongiertem, 8 mit prolongiertem Aufenthalt) konnte kein initialer ACLF-Status erhoben werden. Bei insgesamt 207 Patient:innen (29 %) mit nicht-prolongiertem und 20 Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt (6 %) zeigte sich per Definition kein ACLF bei Aufnahme. Eine Übersicht der Patient:innen ohne ACLF und der assoziierten Organversagen bei Aufnahme findet sich in Tabelle 29.

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
kein Organversagen, n (%)	171 (24)	12 (4)	< 0,001
1-Organversagen, n (%)	36 (5)	8 (2)	0,042
singuläres Versagen von			0,367
- Leber, n (%)	0 (0)	0 (0)	
- Niere, n (%)	0 (0)	0 (0)	
- Zerebral, n (%)	1 (0)	0 (0)	
- Kreislauf/Lunge, n (%)	34 (5)	8 (2)	
- Koagulation, n (%)	1 (0)	0 (0)	

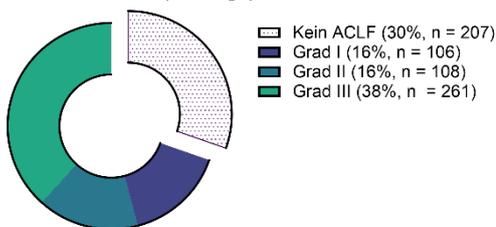
Tabelle 29: Übersicht über die Verteilung der Organversagen bei Patient:innen ohne ACLF bei Aufnahme

Bei Aufnahme zeigte sich bei 475 (67 %) bzw. 307 (92 %) der Patient:innen mit nicht-prolongiertem bzw. prolongiertem Aufenthalt auf der Intensivstation ein ACLF. Die Verteilung der Schweregrade ist in Tabelle 30 und in Abbildung 9 illustriert.

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
kein ACLF, n (%)	207 (30)	20 (6)	< 0,001
ACLF, n (%)			< 0,001
- Grad I	106 (16)	29 (9)	
- Grad II	108 (16)	59 (18)	
- Grad III	261 (38)	219 (67)	

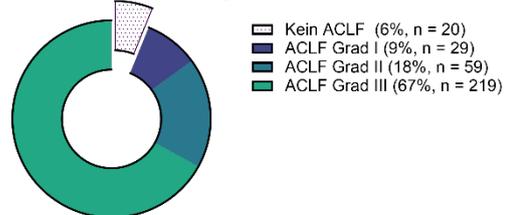
Tabelle 30: Übersicht über das Auftreten eines ACLF bei Patient:innen mit und ohne prolongiertem Aufenthalt

ACLF bei Aufnahme (< 7 Tage)



(A)

ACLF bei Aufnahme (≥ 7 Tage)



(B)

Abbildung 9: Vergleich der Präsenz und des Schweregrades des ACLF bei Aufnahme in der Gruppe von Patient:innen mit nicht-prolongiertem (A) und prolongiertem Aufenthalt (B); $p < 0,001$ hinsichtlich Verteilung des ACLF bei Aufnahme in den beiden Kollektiven

Entsprechend der Verteilung des ACLF und der Häufigkeit der Schweregrade zeigte sich in der Gruppe mit prolongiertem Aufenthalt bei Aufnahme eine signifikant höhere Krankheitsschwere in den leberspezifischen Scoring-Systemen (siehe Tabelle 31).

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
CLIF-SOFA-Score (Punkte), <i>median (IQR)</i>	10 (6 – 14)	14 (11 – 16)	< 0,001
CLIF-C-ACLF-Score (Punkte), <i>median (IQR)</i>	52 (46 – 58)	57 (50 – 61)	< 0,001
CLIF-C-ACLF _{Laktat} -Score (Punkte), <i>median (IQR)</i>	51 (43 – 60)	56 (50 – 63)	< 0,001

Tabelle 31: Leberspezifische Scores bei Aufnahme im Vergleich zwischen prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt

Im Rahmen eines ACLF trat bei Aufnahme in beiden Gruppen am häufigsten das Versagen des Kreislaufsystems auf (78 % vs. 93 %, $p < 0,001$). Ferner zeigte sich ein Versagen von Lunge (48 % vs. 61 %, $p < 0,001$), Zerebral (59 % vs. 65 %, $p = 0,126$) und Niere (51 % vs. 49 %, $p = 0,547$). Ein Versagen von Leber oder Koagulation war in beiden Gruppen am seltensten zu beobachten. Detailliert ist das Organversagen bei Patient:innen mit ACLF bei Aufnahme in Tabelle 32 dargestellt.

Variablen	< 7 Tage (n = 475)	≥ 7 Tage (n = 307)	p-Wert
Organversagen Lunge, <i>n (%)</i>	227 (48)	187 (61)	< 0,001
Organversagen Koagulation, <i>n (%)</i>	72 (15)	34 (11)	0,103
Organversagen Leber, <i>n (%)</i>	75 (16)	45 (15)	0,668
Organversagen Niere, <i>n (%)</i>	241 (51)	149 (49)	0,547
Organversagen Zerebral, <i>n (%)</i>	282 (59)	199 (65)	0,126
Organversagen Kreislauf, <i>n (%)</i>	369 (78)	286 (93)	< 0,001

Tabelle 32: Organversagen im Rahmen des ACLF bei Aufnahme im Vergleich zwischen prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt

Im Rahmen des ACLF kam es bei Aufnahme zu einem medianen Versagen von 2 (IQR 0 – 3) Organen bei nicht-prolongiertem und von 3 (IQR 2 – 3) Organen bei Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt. Im Vergleich zeigte sich eine Häufung eines 3- oder Mehr-Organversagens bei Aufnahme bei der Gruppe mit prolongiertem Aufenthalt auf der Intensivstation. Eine genaue Beschreibung der Anzahl der Organversagen im Rahmen des ACLF zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigt Tabelle 33.

Variablen	< 7 Tage (n = 475)	≥ 7 Tage (n = 307)	p-Wert
1-Organversagen, n (%)	106 (22)	29 (9)	< 0,001
2-Organversagen, n (%)	108 (23)	59 (19)	0,241
3-Organversagen, n (%)	149 (31)	140 (46)	< 0,001
4-Organversagen, n (%)	73 (15)	63 (21)	0,063
5-Organversagen, n (%)	29 (6)	15 (5)	0,470
6-Organversagen, n (%)	10 (2)	1 (0)	0,039

Tabelle 33: Anzahl der Organversagen im Rahmen des ACLF bei Aufnahme im Vergleich zwischen prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt

4.3.1.4 Intensivmedizinische Charakteristika im Vergleich (< 7 Tage vs. ≥ 7 Tage)

Im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie zeigten sich deutliche Unterschiede im Einsatz der verschiedenen speziellen Maßnahmen. Eine Katecholamin Therapie zur Kreislaufunterstützung erfolgte bei 57 % bzw. 94 % der Patient:innen ($p < 0,001$). Eine mechanische Beatmung war bei insgesamt 41 % der Patient:innen mit nicht-prolongiertem und bei 84 % mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt erforderlich ($p < 0,001$). Auch bei der Dauer der Beatmung zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit median 1 (IQR 0 – 2) Tagen und 10 (IQR 3 – 16) Tagen bei Patient:innen mit nicht-prolongiertem und prolongiertem Intensivstationsaufenthalt ($p < 0,001$). Eine Nierenersatztherapie kam bei 22 % und 59 % ($p < 0,001$) und eine antibiotische Therapie bei 76 % und 97 % der Patient:innen zum Einsatz ($p < 0,001$). Beim Einsatz der enteralen und parenteralen Ernährungstherapie zeigte sich eine Häufung bei Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt. Eine Übersicht der Therapiemaßnahmen im Rahmen des intensivmedizinischen Aufenthaltes findet sich in Tabelle 34 und Abbildung 10.

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
Katecholamin Therapie, n (%)	403 (57)	314 (94)	< 0,001
Terlipressin Therapie, n (%)	169 (24)	130 (39)	< 0,001
Beatmung – invasiv, n (%)	289 (41)	282 (84)	< 0,001
Beatmung – Dauer (Tage), median (IQR)	1 (0 – 2)	10 (3 – 16)	< 0,001
Nierenersatztherapie, n (%)	154 (22)	199 (59)	< 0,001
antibiotische Therapie, n (%)	540 (76)	325 (97)	< 0,001
Ernährung, n (%)			
- parenteral	179 (25)	208 (62)	< 0,001
- enteral	198 (28)	287 (86)	< 0,001

Tabelle 34: Übersicht über Therapiemaßnahmen im Rahmen des prolongierten und des nicht-prolongierten Aufenthaltes

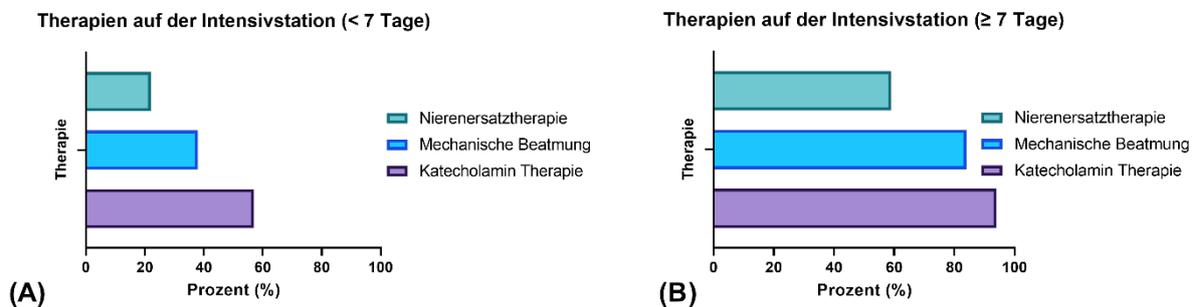


Abbildung 10: Anteil der eingesetzten Therapien auf der Intensivstation im Rahmen eines nicht-prolongierten (A) und prolongierten Aufenthaltes (B) ($p < 0,001$ bei allen Maßnahmen im Vergleich)

Hinsichtlich der beobachteten Krankheitsschwere (gemessen an SAPS II und SOFA) bei Aufnahme auf die Intensivstation zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit deutlich höheren Werten in der Gruppe des prolongierten Aufenthaltes (siehe Abbildung 11). Darüber hinaus war auch im Verlauf der ersten 72 h eine durchgehend signifikante Erhöhung der SOFA-Score-Werte bei Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt zu beobachten. Eine detaillierte Übersicht über die Scores bei Aufnahme und im Verlauf findet sich in Tabelle 35.

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
SAPS-II (Punkte), median (IQR)	37 (26 – 54)	48 (36 – 61)	< 0,001
SOFA-Score Aufnahme (Punkte), median (IQR)	9 (5 – 13)	13 (10 – 15)	< 0,001
SOFA-Score 24 h (Punkte), median (IQR)	9 (5 – 13)	12 (9 – 14)	< 0,001
SOFA-Score 48 h (Punkte), median (IQR)	8 (5 – 12)	13 (10 – 15)	< 0,001
SOFA-Score 72 h (Punkte), median (IQR)	8 (5 – 13)	13 (9 – 16)	< 0,001

Tabelle 35: Intensivmedizinische Scores bei Aufnahme und deren Entwicklung in den ersten 72 h stratifiziert nach prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt

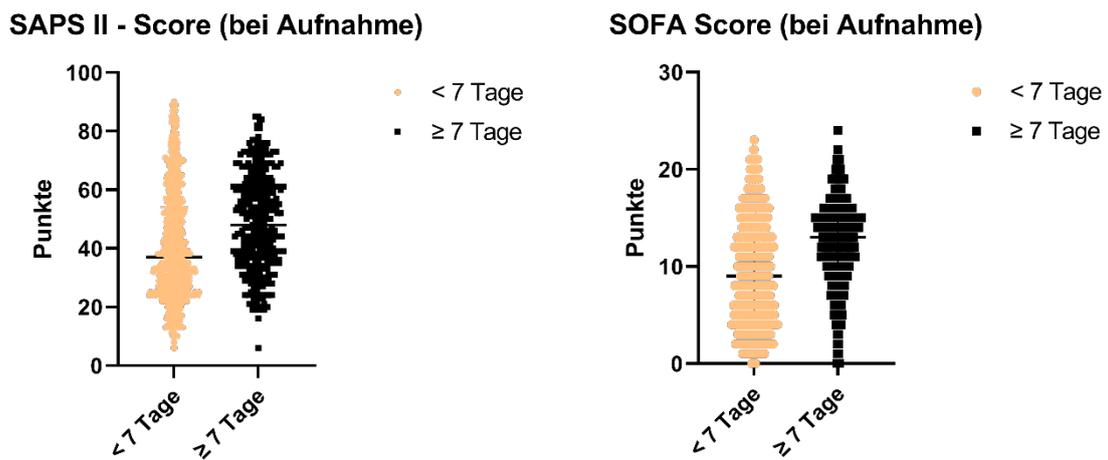


Abbildung 11: Verteilung des SAPS-II und des SOFA-Scores bei Aufnahme, stratifiziert nach prolongiertem (≥ 7 Tage) und nicht-prolongiertem (< 7 Tage) Intensivstationsaufenthalt ($p < 0,001$ im Vergleich SOFA < vs. ≥ 7 Tage und SAPS < vs. ≥ 7 Tage)

Bei Aufnahme zeigten sich eine Herzfrequenz und ein mittlerer arterieller Blutdruck von Median 86 (IQR 72 – 100) /min bzw. 78 (IQR 64 – 91) mmHg bei Patient:innen mit nicht-prolongiertem Aufenthalt und 88 (IQR 72 – 104) /min bzw. 75 (IQR 67 – 86) mmHg bei einem prolongierten Aufenthalt. Zudem ist ein signifikanter Unterschied der Körpertemperatur bei Aufnahme festzustellen (36,2°C vs. 36,0°C, $p = 0,009$). Bei Aufnahme ergab sich in der Blutgasanalyse ein relativ ausgeglichenes Bild. Signifikante Auffälligkeiten waren insbesondere beim pH-Wert (7,38 vs. 7,35; $p < 0,001$) sowie beim Laktat-Wert (2,0 mmol/l vs. 2,2 mmol/l; $p = 0,036$) zu beobachten. Eine Übersicht der Vitalparameter und der Blutgasanalyse bei Aufnahme wird in Tabelle 36 aufgelistet.

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
paO ₂ (mmHg), <i>median (IQR)</i>	93 (75 – 122)	98 (77 – 132)	0,066
paCO ₂ (mmHg), <i>median (IQR)</i>	36 (30 – 42)	37 (30 – 44)	0,126
Basenexzess (mmol/l), <i>median (IQR)</i>	-4 (-8,1 – 0,4)	-4 (-9,7 – 0,4)	0,144
pH-Wert, <i>median (IQR)</i>	7,38 (7,31 – 7,44)	7,35 (7,27 – 7,41)	< 0,001
Bicarbonat (mmol/l), <i>median (IQR)</i>	21 (18 – 25)	21 (17 – 25)	0,079
Laktat (mmol/l), <i>median (IQR)</i>	2 (1,3 – 3,5)	2,2 (1,3 – 4,8)	0,036
<i>Vitalparameter bei Aufnahme, median (IQR)</i>			
- Herzfrequenz (/min)	86 (72 – 100)	88 (72 – 104)	0,244
- Blutdruck – systolisch (mmHg)	116 (99 – 133)	112 (98 – 135)	0,548
- Blutdruck – diastolisch (mmHg)	57 (47 – 69)	55 (48 – 64)	0,239
- mittlerer arterieller Blutdruck	78 (64 – 91)	75 (67 – 86)	0,189
- Körpertemperatur (°C)	36,2 (35,3 – 36,8)	36 (35 – 36,7)	0,009

Tabelle 36: Blutgasanalyse und Vitalparameter bei Aufnahme, stratifiziert nach prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt

4.3.1.5 Outcome der Kollektive im Vergleich (< 7 Tage vs. ≥ 7 Tage)

Entsprechend der Gruppenverteilung zeigte sich bei Patient:innen mit nicht-prolongiertem Aufenthalt eine mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von 2 (IQR 1 – 3) Tagen und ein Gesamtkrankenhausaufenthalt von 14 (IQR 7 – 26) Tagen im Vergleich zu Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt mit 13 (IQR 9 – 19) und 24 (IQR 15 – 37) Tagen (siehe Tabelle 37).

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage), median (IQR)	14 (7 – 26)	24 (15 – 37)	< 0,001
Aufenthaltsdauer Intensivstation (Tage), median (IQR)	2 (1 – 3)	13 (9 – 19)	< 0,001

Tabelle 37: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, aufgeteilt in Patient:innen mit prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt

Im Rahmen des Aufenthaltes wurde bei 24 Patient:innen mit nicht-prolongiertem Aufenthalt und bei 10 Patient:innen mit diesem eine LTx durchgeführt. Nach Aufenthalt auf der Intensivstation erfolgte sie in 43 Fällen bei Patient:innen ohne vorhergehenden prolongierten Aufenthalt und bei 10 Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt auf der Intensivstation.

Im Gesamtbeobachtungszeitraum verstarben innerhalb von 28 Tagen 207 (29 %) bzw. 153 (46 %), innerhalb von 90 Tagen 248 (35 %) bzw. 201 (60 %) und innerhalb von 1 Jahr 270 (38 %) bzw. 207 (62 %) der Patient:innen mit nicht-prolongiertem bzw. prolongiertem Aufenthalt auf der Intensivstation. Der kombinierte Endpunkt Mortalität und LTx (Mort./LTx) zeigte sich nach 28 Tagen bei 246 (35 %) bzw. 160 (48 %), nach 90 Tagen bei 296 (42 %) bzw. 206 (62 %) und nach 1 Jahr bei 323 (46 %) bzw. 217 (65 %) Patient:innen (siehe Tabelle 38).

Variablen	< 7 Tage (n = 706)	≥ 7 Tage (n = 335)	p-Wert
<u>Mortalität, n (%)</u>			
- nach 28 Tagen	207 (29)	153 (46)	< 0,001
- nach 90 Tagen	248 (35)	201 (60)	< 0,001
- nach 1 Jahr	270 (38)	207 (62)	< 0,001
<u>Mortalität oder Lebertransplantation, n (%)</u>			
- nach 28 Tagen	246 (35)	160 (48)	< 0,001
- nach 90 Tagen	296 (42)	209 (62)	< 0,001
- nach 1 Jahr	323 (46)	217 (65)	< 0,001

Tabelle 38: Mortalität nach Aufnahme auf die Intensivstation, stratifiziert nach Aufenthalt < und ≥ 7 Tage

In Abbildung 12 und Abbildung 13 wird die 90-Tages- und 1-Jahres- Mortalität bzw. Lebertransplantation nach der Aufnahme auf die Intensivstation dargestellt. Für alle Zeitpunkte ergibt sich statistisch ein hoch signifikanter Unterschied (28 Tage: $p = 0,016$; 90 Tage und 1 Jahr $p < 0,001$).

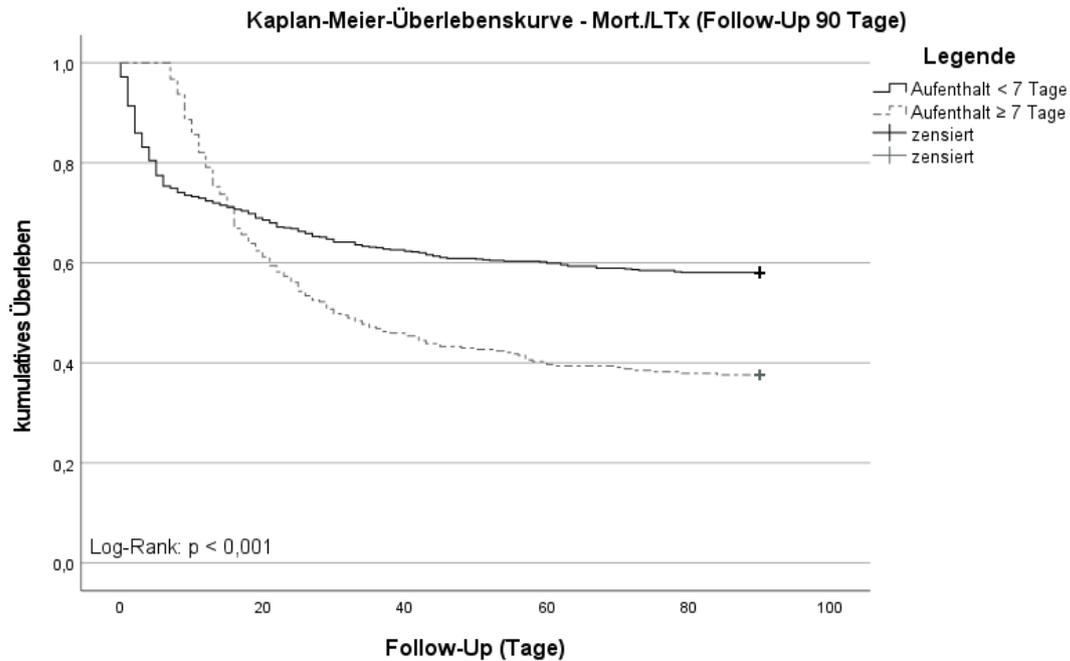


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Mortalität oder Lebertransplantation), stratifiziert nach den beiden Gruppen (prolongierter/nicht-prolongierter Aufenthalt) im 90-Tage-Zeitraum nach Aufnahme

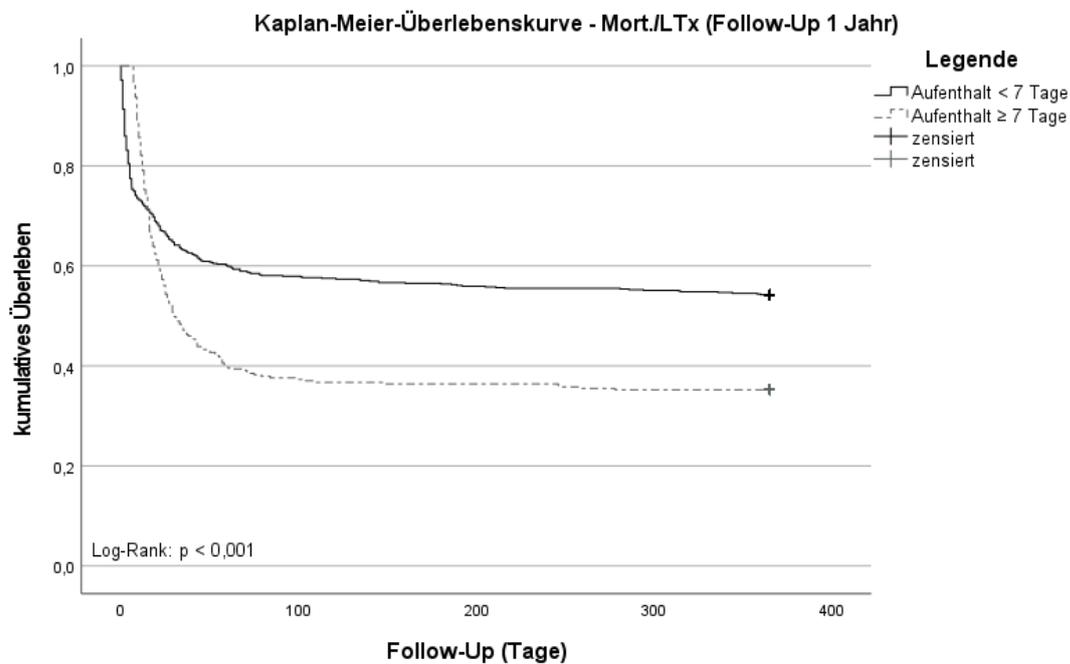


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Mortalität oder Lebertransplantation), stratifiziert nach den beiden Gruppen (prolongierter/nicht-prolongierter Aufenthalt) im 1-Jahres-Zeitraum nach Aufnahme

Für Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt zeigten sich in der multivariaten Cox-Regression an Tag 7 das Alter [HR 1,021, 95% CI (1,005 – 1,036); p = 0,009], die Vasopressoren Therapie an Tag 7 [HR 2,279, 95% CI (1,428 – 3,638); p = 0,001], das Bilirubin an Tag 7 [HR 1,043, 95% CI (1,024 – 1,062); p < 0,001] und das Laktat an Tag 7 [HR 1,121, 95% CI (1,069 – 1,175); p < 0,001] als unabhängige Prädiktoren für die 28-Tages-Mortalität/LTx. Die Ergebnisse der Cox-Regression sind in Tabelle 39 dargestellt.

Variablen	HR	95% CI	p-Wert
Alter (Jahre)	1,021	1,005 – 1,036	0,009
Geschlecht (männlich vs weiblich)	1,051	0,759 – 1,456	0,765
Vasopressoren Therapie – Tag 7 (ja vs nein)	2,279	1,428 – 3,638	0,001
mechanische Beatmung – Tag 7 (ja vs nein)	1,182	0,815 – 1,712	0,378
Nierenersatztherapie – Tag 7 (ja vs nein)	1,043	0,721 – 1,510	0,823
Thrombozyten – Tag 7 (G/L)	0,997	0,994 – 1,000	0,064
Bilirubin – Tag 7 (mg/dl)	1,043	1,024 – 1,062	< 0,001
Laktat – Tag 7 (mmol/l)	1,121	1,069 – 1,175	< 0,001

Tabelle 39: Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Identifikation der Faktoren für Mort./LTx innerhalb von 28 Tagen an Tag 7 des prolongierten Intensivstationsaufenthaltes (HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall)

Die Berechnung der ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristics) bzw. der ‚Area under the curve‘ (AUC) zeigte, dass an Tag 7 der CLIF-C-ACLF_{Laktat}-Score mit einer AUROC von 0,781 die höchste Prädiktivität hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität/LTx zeigte. Die genauen Ergebnisse der Berechnungen sind in Abbildung 14 und Tabelle 40 dargestellt.

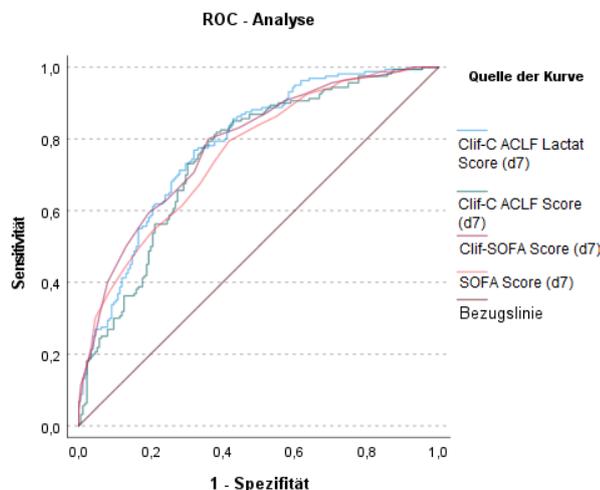


Abbildung 14: ROC-Analyse: Vorhersage der Mort./LTx. für Tag 28 bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivaufenthalt (Anm. d. Verf.: Score-Werte an Tag 7)

Variablen	AUROC	95% CI	p-Wert
CLIF-C-ACLF _{Laktat} -Score – d7 (Punkte)	0,781	0,733 – 0,830	< 0,001
CLIF-C-ACLF-Score – d7 (Punkte)	0,752	0,700 – 0,804	< 0,001
CLIF-SOFA-Score – d7 (Punkte)	0,780	0,732 – 0,829	< 0,001
SOFA-Score – d7 (Punkte)	0,757	0,706 – 0,807	< 0,001

Tabelle 40: Ergebnisse der ROC-Analyse-Vorhersage der Mort./LTx. für Tag 28 bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt (AUROC, area under the receiver operating characteristic; CI, Konfidenzintervall)

4.3.1.6 Risikofaktoren für den prolongierten Aufenthalt auf der Intensivstation

Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass insbesondere Maßnahmen im Rahmen der Therapie auf der Intensivstation als unabhängige Prädiktoren eines prolongierten Intensivstationsaufenthaltes identifiziert werden konnten. Auch der SAPS-II bei Aufnahme konnte als unabhängiger Prädiktor für einen prolongierten Intensivstationsaufenthalt identifiziert werden. Sowohl das Patient:innenalter, das Geschlecht, der CCI als auch ein Blutungsereignis im Rahmen des Aufenthaltes zeigten keine signifikante Assoziation mit einem prolongierten Aufenthalt. Die Ergebnisse der logistischen Regression sind in Tabelle 41 dargestellt.

Variablen	OR	95% CI	p-Wert
Alter (Jahre)	1,011	0,995 – 1,026	0,186
Geschlecht (männlich vs weiblich)	0,940	0,678 – 1,303	0,710
Charlson-Comorbidity-Index (Punkte)	0,929	0,861 – 1,004	0,062
SAPS-II (Punkte)	0,981	0,971 – 0,991	< 0,001
Antibiotika – ICU* (ja vs nein)	6,475	2,508 – 16,718	< 0,001
Vasopressorentherapie – ICU* (ja vs nein)	4,355	2,338 – 8,113	< 0,001
mechanische Beatmung – ICU* (ja vs nein)	4,208	2,715 – 6,521	< 0,001
Blutungsereignis – ICU* (ja vs nein)	1,083	0,781 – 1,501	0,633
Nierenersatztherapie – ICU* (ja vs nein)	2,531	1,809 – 3,541	< 0,001

*Tabelle 41: Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Identifikation von Risikofaktoren für einen prolongierten Intensivstationsaufenthalt; *im Rahmen des Aufenthaltes auf der Intensivstation; (OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall)*

4.3.1.7 Charakteristika der Patient:innen an Tag 7 bei prolongiertem Intensivstationsaufenthalt (≥ 7 Tage)

In diesem Abschnitt sollen die Charakteristika der Patient:innen an Tag 7 des Aufenthaltes genauer betrachtet werden. Es zeigte sich ein medianer SOFA-Score von 13 (IQR 8 – 18) Punkten. An Tag 7 benötigten von 335 Patient:innen 170 (51 %) eine invasive mechanische Beatmung, 34 (10 %) eine nicht-invasive Beatmung sowie 82 (25 %) eine Unterstützung mittels Sauerstoffzufuhr über Nasenbrille oder Maske. Der mediane paO_2 betrug hierbei 81 (IQR 72 – 92) mmHg. Es erfolgte bei 139 der Patient:innen (41 %) eine Nierenersatztherapie. Diese erfolgte bei 106 Patient:innen als kontinuierliches Verfahren sowie bei 33 diskontinuierlich. Insgesamt musste bei 241 der Patient:innen (72 %) eine kreislaufunterstützende Therapie mittels Vasopressoren durchgeführt werden.

An Tag 7 des Aufenthaltes zeigte sich bei 283 der Patient:innen (84 %) ein ACLF und bei 52 (15%) nicht (siehe Abbildung 15). Bei Patient:innen ohne ACLF kam es bei 42 Patient:innen zu keinem Organversagen und bei 10 Patient:innen zu einem singulären zerebralen Versagen (siehe Tabelle 42).

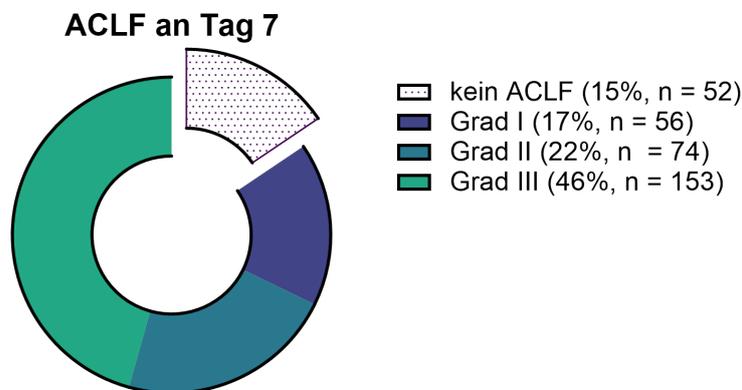


Abbildung 15: Vorkommen und Verteilung des ACLF an Tag 7 bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt

Bei Patient:innen mit ACLF ergab sich folgende Verteilung der Schweregrade: ACLF Grad I bei 56 (17 %), ACLF Grad II bei 74 (22 %) und ACLF Grad III bei 153 (46 %) der Patient:innen (siehe Abbildung 15). Es wurde ein medianer CLIF-SOFA-Score von 14 (IQR 9 – 17), CLIF-C-ACLF-Score von 55 (IQR 49 – 61) und CLIF-C-ACLF_{Lactat}-Score von 52 (IQR 45 – 60) und ein MELD-Score von 29 (IQR 19 – 38) Punkten ermittelt. Das Vorkommen und die Verteilung des Organversagens an Tag 7 bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt finden sich in Tabelle 42.

Variablen	Alle Patient:innen (n = 335)
Versagen von	
- Leber, n (%)	68 (20)
- Niere, n (%)	181 (54)
- Zerebral, n (%)	180 (54)
- Lunge, n (%)	91 (27)
- Koagulation, n (%)	41 (12)
- Kreislauf, n (%)	216 (64)
Anzahl der Organversagen	
- kein Organversagen, n (%)	49 (15)
- 1-Organversagen, n (%)	59 (18)
- 2-Organversagen, n (%)	74 (22)
- 3-Organversagen, n (%)	77 (23)
- 4-Organversagen, n (%)	48 (14)
- 5-Organversagen, n (%)	21 (6)
- 6-Organversagen, n (%)	7 (2)

Tabelle 42: Art und Anzahl des Organversagens der Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt an Tag 7

Insgesamt wurde in dieser Gruppe eine Rate von Mort./LTx von 62 % innerhalb von 90 Tagen nach Aufnahme festgestellt (siehe auch Tabelle 38). In Abbildung 16 wird die 90-Tages-Überlebenskurve stratifiziert nach Schweregrad des ACLF an Tag 7 des Intensivstationsaufenthaltes gezeigt.

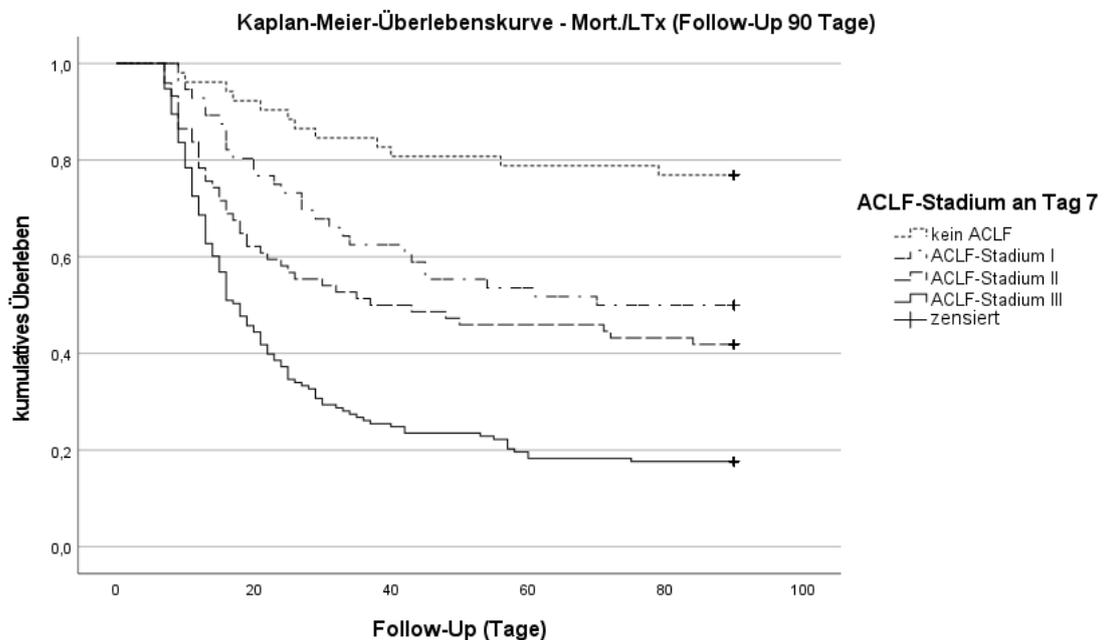


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, stratifiziert nach dem Vorliegen eines ACLF und dessen Schweregrad an Tag 7 des Intensivstationsaufenthaltes

4.3.2 Der sehr prolongierte Aufenthalt (≥ 28 Tage) auf der Intensivstation

Insgesamt wurden 42 Patient:innen durchgehend mindestens 28 Tage lang auf der Intensivstation betreut. Dies entspricht 4 % der Patient:innen bezogen auf die Gesamtkohorte. Das mediane Alter der Patient:innen betrug 62 (IQR 53 – 67) Jahre. Von den Patient:innen waren 31 (74 %) männlich. Der mediane Charlson-Comorbiditäts-Index betrug 5 (IQR 4 – 6) Punkte.

An Tag 28 des Aufenthaltes auf der Intensivstation erfolgte bei 30 (71 %) eine mechanische Beatmung, 1 (2 %) benötigte eine nicht-invasive Beatmung. Bei 7 (17 %) der Patient:innen war eine supplementäre Unterstützung mit Sauerstoff notwendig, 4 (10 %) benötigten keine zusätzliche Unterstützung der respiratorischen Funktion. Eine Unterstützung des Kreislaufsystems erfolgte bei 30 der Patient:innen (71 %) und eine Nierenersatztherapie war bei 20 Personen (48 %) notwendig. Letztere erfolgte bei 15 Patient:innen (75 %) mittels kontinuierlicher Verfahren und bei 5 (25 %) mittels diskontinuierlicher Verfahren.

Des Weiteren wurde ein SOFA-Score von 15 (IQR 9 – 19) Punkten, sowie ein CLIF-SOFA-Score von 15 (IQR 11 – 19) Punkten, ein CLIF-C-ACLF-Score von 55 (IQR 49 – 62) Punkten und ein CLIF-C-ACLF_{Laktat}-Score von 51 (IQR 45 – 61) Punkten berechnet.

An Tag 28 zeigte sich nach CLIF-SOFA-Kriterien bei 3 der Patient:innen (7 %) kein ACLF, bei 5 (12 %) ein ACLF Grad I, bei 7 (17 %) ein ACLF Grad II und bei 27 (64 %) ein ACLF Grad III. Entsprechend kam es an Tag 28 zu einer medianen Anzahl von 3 (2 – 4) Organversagen.

Hinsichtlich des Outcomes zeigten sich eine 90-Tages- und 1-Jahres-Mortalität von 57 % bzw. 60 % und eine Rate von Mort./LTx von 60 % bzw. 62 % (siehe Tabelle 43).

Variablen	≥ 28 Tage (n = 42)
<u>Mortalität, n (%)</u>	
- nach 90 Tagen	24 (57)
- nach 1 Jahr	25 (60)
<u>Mortalität oder Lebertransplantation, n (%)</u>	
- nach 90 Tagen	25 (60)
- nach 1 Jahr	26 (62)

Tabelle 43: Outcome von Patient:innen mit durchgehendem Intensivstationsaufenthalt von ≥ 28 Tagen

5 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit den Risikofaktoren, der Prognose und dem Outcome des prolongierten Aufenthaltes kritisch kranker Patient:innen mit Leberzirrhose auf der Intensivstation. Es konnten der Einsatz spezifischer intensivmedizinischer Maßnahmen sowie der SAPS-II als Risikofaktoren für einen prolongierten Aufenthalt identifiziert werden. Ferner konnte dargestellt werden, dass Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt eine höhere Mortalität aufweisen als jene Patient:innen mit nicht-prolongiertem Aufenthalt. Doch auch beim prolongierten Aufenthalt zeigte sich ein akzeptables Überleben der Patient:innen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der prolongierte Aufenthalt fast ein Drittel der kritisch kranken Patient:innen mit Leberzirrhose betrifft. Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies die bisher erste Untersuchung, die sich mit der Häufigkeit, den Risikofaktoren, der Prognose sowie dem Outcome des prolongierten Intensivstationsaufenthalts bei kritisch kranken Patient:innen mit Leberzirrhose beschäftigt.

Hervorzuheben ist, dass die vorliegende Studie mit über 1 000 eingeschlossenen Patient:innen eines der größten Untersuchungskollektive im intensivmedizinischen Bereich zur Leberzirrhose darstellt. Des Weiteren ist dies die erste Untersuchung, die sich mit dem Auftreten des prolongierten Intensivstationsaufenthaltes und entsprechenden Risikofaktoren beschäftigt und auch die Rolle des ACLF in dieser Patient:innenkohorte untersucht.

Das ACLF stellt eine lebensbedrohliche Komplikation der Leberzirrhose dar und wird als komplexe Systemerkrankung aufgefasst, die mit intra- und extrahepatischen Organdysfunktionen bzw. Organversagen einhergeht. Ihr Auftreten ist mit einer hohen Mortalität assoziiert (Arroyo et al., 2015). Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich, dass 78 % der Patient:innen bei Aufnahme an einem ACLF litten und 22 % keine Kriterien des ACLF erfüllten. Des Weiteren wurde bei 13 % ein ACLF Grad I, bei 17 % ein ACLF Grad II und bei 48 % ein ACLF Grad III festgestellt. Eine ähnliche Verteilung konnte in einem großen intensivmedizinischen Kollektiv von McPhail et al. gezeigt werden (McPhail et al., 2015). In der CANONIC-Studie wurde hingegen ein entsprechend geringerer Anteil des ACLF ermittelt. Dies ist aber gut durch die in die Studie eingeschlossenen Patient:innen erklärbar. Diese waren zwar alle hospitalisiert, aber nur wenige waren bei Einschluss in die Studie oder im Verlauf auf einer Intensivstation behandelt

worden (Moreau et al., 2013). Bei der Ätiologie der Leberzirrhose zeigte sich die nutritiv-toxisch (alkoholisch) bedingte und viral bedingte Leberzirrhose führend. Dies stimmt mit anderen Untersuchungen überein (McPhail et al., 2015, Moreau et al., 2013). Hinsichtlich der demografischen Charakteristika wies die hier untersuchte Kohorte starke Ähnlichkeit mit jener der CANONIC-Studie auf, weshalb die Ergebnisse entsprechend gut vergleichbar sind. Die Hauptursache für die Aufnahme auf die Intensivstation war ein Blutungsereignis in 23 % der Fälle, was auch in der Studie von McPhail et al. gezeigt werden konnte (McPhail et al., 2015). Im Vergleich zur Kohorte mit ACLF von Moreau et al. zeigte sich zwar ein ähnlicher Prozentsatz von Blutungsereignissen als Ursache des ACLF, aber auch eine deutlich höhere Rate an Infektionen, die dem ACLF bzw. der Verschlechterung vorangegangen waren (Moreau et al., 2013). Dies kann auf lokale Unterschiede zurückzuführen sein (Wong et al., 2021b). Blutungsereignisse können aber auch oft mit Infektionen vergesellschaftet sein, die zunächst subklinisch bleiben und erst im weiteren Verlauf evident werden (Garcia-Pagan et al., 2012). Zudem muss der primäre Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation nicht unbedingt den primären Grund für das ACLF darstellen, weshalb sich hierdurch die genannten Unterschiede ergeben könnten. Insgesamt zeigten sich aber vergleichbare Aufnahmeursachen und Charakteristika, wie bei anderen intensivmedizinischen Kohorten mit Leberzirrhose (McPhail et al., 2015, Weil et al., 2017).

Durch die fortschreitende Entwicklung der Intensivmedizin können immer mehr und zunehmend komplexere Krankheitsbilder auf der Intensivstation behandelt werden (Vincent und Singer, 2010). Durch neue Therapieoptionen, wie zum Beispiel neuartige Leberunterstützungsverfahren oder die Möglichkeit der Lebertransplantation, ergeben sich immer neue Therapiestrategien bei kritisch kranken Patient:innen mit Leberzirrhose. Der Einsatz dieser Therapiemaßnahmen sowie der medizinische Fortschritt erlauben auch eine prolongierte intensivmedizinische Therapie. Oft geht ein prolongierter Aufenthalt auf der Intensivstation allerdings mit einer erhöhten Mortalität einher (Lai et al., 2019, Hassan et al., 2012, Hein et al., 2006). Ob dies auch auf kritisch kranke Patient:innen mit Leberzirrhose zutrifft, wurde bisher nicht untersucht. Des Weiteren besteht keine einheitliche Definition des Begriffes *prolongiert*. So wurden diesbezüglich in unterschiedlichen Untersuchungen an verschiedenen Kollektiven unterschiedliche Cut-offs verwendet (Lai et al., 2019, Hassan et al., 2012, Mackie-

Savage und Lathlean, 2020, Hein et al., 2006). Aufgrund der hoch dynamischen Entwicklung eines ACLF sowie der Tatsache, dass sich der ACLF-Schweregrad innerhalb der ersten 3 bis 7 Tage ändert, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Cut-off von 7 Tagen zur Definition des prolongierten Intensivstationsaufenthaltes gewählt. Untersuchungen, die explizit den prolongierten Intensivstationsaufenthalt bei Patient:innen mit Leberzirrhose beschreiben, finden sich in der Literatur nicht. Allerdings haben mehrere Studien spezifische Kollektive untersucht, die in der Regel mit einem verlängerten Intensivstationsaufenthalt einhergehen. Eine Untersuchung an 246 beatmeten Patient:innen mit Leberzirrhose von Levesque et al. zeigte, dass Patient:innen eine mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von ca. 13 Tagen hatten und im Schnitt 10,9 Tage mechanisch beatmet wurden (Levesque et al., 2014). Zudem wurde eine Mortalität auf der Intensivstation von ca. 66 % und nach einem Jahr von ca. 89 % festgestellt (Levesque et al., 2014). Patient:innen mit höhergradigem ACLF bei Aufnahme zeigten ein entsprechend schlechteres Überleben. Interessanterweise stellte sich die mechanische Beatmung mit einer Dauer (Cut-Off) von mehr als 9 Tagen als Risikofaktor für Mortalität dar. Eine aktuelle Untersuchung an Patient:innen mit prolongierter mechanischer Beatmung von Lai et al. ergab, dass die Mortalität im Krankenhaus bei dieser Kohorte nur bei ca. 20 % lag (Lai et al., 2019). Von besonderem Interesse erscheint, dass hier faktisch kein Unterschied im Überleben im Vergleich zu Patient:innen ohne Leberzirrhose gezeigt werden konnte. Eine Unterscheidung in Patient:innen mit und ohne ACLF erfolgte in dieser Studie nicht. Des Weiteren bleiben sowohl die Ätiologie als auch das Krankheitsstadium der Leberzirrhose, die durchgeführten intensivmedizinischen Maßnahmen im Rahmen des Aufenthaltes und die Scores bei Aufnahme oder im Verlauf unklar. In der hier vorliegenden Untersuchung konnte eine mediane Beatmungsdauer bei prolongiertem Intensivstationsaufenthalt von 10 (3 – 16) Tagen gezeigt werden. Zudem mussten insgesamt 84 % der Patient:innen mechanisch beatmet werden. Wenn nur die beatmeten Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt genauer betrachtet werden, um einen adäquaten Vergleich zur Arbeit von Levesque et al. und Lai et al. ziehen zu können, zeigte sich in der hier dargestellten Kohorte eine Mortalität/LTx von 64 % nach 90 Tagen und von 67 % nach 1 Jahr. Hier sind bereits deutliche Unterschiede hinsichtlich der Überlebensraten im Vergleich zu den beiden anderen Untersuchungen zu erkennen. Diese Unterschiede können auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein.

Im Vergleich zur Studie von Lai et al. wurde hier eine deutlich höhere Mortalität ermittelt. Es muss aber festgehalten werden, dass in der Studie von Lai et al. nur Patient:innen eingeschlossen wurden, die aufgrund des Verlaufes und der klinischen Stabilität später in ein Zentrum für Beatmungsmedizin verlegt wurden. Aus diesem Grund ergibt sich hier bereits ein gewisser Selektionsbias, da akut kritisch kranke Patient:innen in dieser Untersuchung ausgeschlossen wurden. Zudem ist deshalb davon auszugehen, dass die Patient:innen zum Zeitpunkt der Verlegung nicht mehr an einer dekompensierten Leberzirrhose oder einem ACLF litten. Entsprechend sind auch die eher niedrigen Mortalitätsraten in dieser Studie gut zu erklären. Im Vergleich zu Levesque et al. zeigt sich ein vergleichbares Gesamtkollektiv mit ähnlicher Krankheitsschwere bei Aufnahme sowie vergleichbarer Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation. Interessanterweise ergeben sich aber deutliche Unterschiede in den angewandten bzw. durchgeführten intensivmedizinischen Maßnahmen. Insbesondere ergab sich nur bei 81 % (vs. 94 %) der Patient:innen die Notwendigkeit für den Einsatz von Katecholaminen und bei 19 % (vs. 59 %) für den Einsatz eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens. Dieser Umstand ist teilweise damit zu erklären, dass einige Patient:innen womöglich bereits früh von der Beatmung entwöhnt werden konnten und somit keine weiteren speziellen intensivmedizinischen Maßnahmen mehr benötigten. Des Weiteren könnte es auch Unterschiede im Management der Patient:innen inklusive gesetzter Therapielimitierung gegeben haben, die zu den aufgezeigten Unterschieden hinsichtlich der intensivmedizinischen Maßnahmen und der Mortalität im Vergleich der beiden Kohorten führten. Überdies konnte im Rahmen dieser Arbeit festgestellt werden, dass Scoring-Systeme wie der SAPS II bei Aufnahme, sowie die eingesetzten intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen (u. a. Vasopressoren, Beatmung, Dialyse, Antibiotika) als unabhängige Prädiktoren für einen prolongierten Intensivstationsaufenthalt dienen. Von Interesse ist, dass u. a. der CCI, Alter, Geschlecht oder Blutungsereignisse im Rahmen des Aufenthaltes keine Prädiktion zeigten. Ob hier leberspezifische Scores eingesetzt werden sollten und wie gut diese Scores den prolongierten Aufenthalt vorhersagen können, muss in größeren prospektiven Studien näher untersucht werden. Insgesamt lässt sich feststellen, dass eine intensivmedizinische Therapie bei längerer Erkrankung zwar insbesondere bei Notwendigkeit einer prolongierten mechanischen Beatmung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, aber im Rahmen der intensivmedizinischen

Krankheitsschwere zu einem akzeptablen Überleben führt. Dies sollte in die weiteren Therapieüberlegungen einfließen und bei weiteren Entscheidungen hinsichtlich Therapielimitierung bedacht werden.

Das ACLF stellt ein hoch-dynamisches Krankheitsbild dar, das binnen weniger Stunden von Organdysfunktionen zu Organversagen und somit zu einer drastischen klinischen Verschlechterung führen kann (Gustot et al., 2015, Bernal et al., 2021). Um diese Dynamik zu unterstreichen, konnte in der CANONIC-Studie gezeigt werden, dass es bei etwa der Hälfte der Patient:innen zur Verbesserung, bei 30 % zu einer Stabilisierung und bei 20 % zu einer Verschlechterung der klinischen Situation gekommen ist (Gustot et al., 2015). Zudem wurde ermittelt, dass etwa ein Viertel der Patient:innen vor dem aktuellen Erkrankungsereignis noch nie an einer hepatischen Dekompensation gelitten haben (Moreau et al., 2013). Die frühe Einleitung einer antibiotischen Therapie und eine adäquate Volumensubstitution konnten als wichtige Therapiemaßnahmen identifiziert werden (Martin-Llahi et al., 2011, Bernal et al., 2021). Ein Großteil der Patient:innen wird bei Diagnosestellung auf einer Normalstation im Krankenhaus behandelt (Moreau et al., 2013). Initial kommt es nur zu einer geringen Änderung des klinischen Zustands, weshalb dies oft zunächst nicht als ACLF aufgefasst wird und dann zu der verzögerten Einleitung einer entsprechenden Therapie führt (Bernal et al., 2021). Bei einem so dynamischen Krankheitsbild wie jenem des ACLF stellt sich jedoch die Frage, ab welchem Zeitpunkt eine Aufnahme auf eine Intensivstation erfolgen sollte bzw. diese gerechtfertigt ist. In der hier vorgestellten Kohorte zeigte sich, dass drei Viertel der Patient:innen bereits zum Aufnahmezeitpunkt an einem ACLF litten. Alarmierend erscheint hierbei insbesondere die Tatsache, dass etwa die Hälfte der Patient:innen bereits an einem ACLF Grad III litt, das bereits mit dem Versagen multipler Organe einhergeht. Des Weiteren wurde etwa ein Drittel der Patient:innen bei Aufnahme auf die Intensivstation bereits mechanisch beatmet. Ob die Initiierung der mechanischen Beatmung als Schutz vor Aspiration bei fortgeschrittener hepatischer Enzephalopathie bzw. gastrointestinaler Blutung oder aus anderen Gründen (z. B. Operation) erfolgte, wurde nicht genauer untersucht. Diese hohe Rate an mechanisch Beatmeten bei Aufnahme weist aber darauf hin, dass nach einer entsprechenden initialen klinischen Einschätzung des Zustandes eine regelmäßige Evaluation und unter Umständen die Einleitung eines entsprechenden Monitorings als sinnvolle Maßnahmen erscheinen. Ob Patient:innen von der

Therapie profitieren werden oder nicht, ist initial sehr schwierig abzuschätzen (MacDonald et al., 2020). Eine vor kurzem veröffentlichte Untersuchung konnte zeigen, dass bei vergleichbarer Krankheitsschwere bei Aufnahme auf die Intensivstation ein ähnliches Überleben im Vergleich zwischen Patient:innen mit und ohne Lebererkrankung bzw. ACLF festgestellt werden konnte und sich deshalb die Aufnahmekriterien auch nicht wesentlich unterscheiden sollten (Meersseman et al., 2018). Insbesondere aufgrund der reduzierten Reserven bei Patient:innen mit Leberzirrhose sollte eine Aufnahme auf die Intensivstation eher liberal erfolgen (Fuhrmann, 2018). Hierzu müssen aber auch individuelle, die Patientin oder den Patienten betreffende, Faktoren in die Entscheidung miteinbezogen werden. Neben dem Willen und den Wünschen der Patient:innen hinsichtlich der Art und des Ausmaßes (Therapieziel) der weiteren Maßnahmen zählt hierzu auch die Frage, ob Patient:innen möglicherweise für eine Transplantation geeignet bzw. bereits aktiv gelistet sind. Bezüglich der Entscheidung für oder gegen eine Aufnahme auf die Intensivstation können zudem etablierte Scores (u. a. SOFA/qSOFA) herangezogen werden (Weil et al., 2017). Untersuchungen konnten auch die Wertigkeit des arteriellen Laktats, insbesondere dessen Dynamik über die Zeit, bei Patient:innen mit Leberzirrhose hervorheben (Drolz et al., 2019). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass Laktat bei Aufnahme bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt erhöht war. Zudem konnten signifikante Unterschiede zwischen den Aufnahme-Scores festgestellt werden.

In der CANONIC-Studie zeigte sich darüber hinaus, dass Patient:innen mit ACLF im Vergleich zur akuten Dekompensation eine drastisch erhöhte Mortalität haben (Moreau et al., 2013). Auf Grundlage des SOFA-Scores wurde der leicht abgewandelte CLIF-SOFA-Score erstmals evaluiert. Dieser fungiert auch als Grundlage der Kriterien des ACLF. Höhere Werte im CLIF-SOFA-Score waren mit einer höheren Mortalität assoziiert (Moreau et al., 2013). In einer Weiterentwicklung des CLIF-SOFA- zum CLIF-C-ACLF-Score durch Jalan et al. zeigte sich eine hohe prognostische Wertigkeit in der Abschätzung der 28- und 90-Tages-Mortalität (Jalan et al., 2014a). Insbesondere konnte auch im Vergleich zu herkömmlichen ICU-Scores eine höhere prognostische Wertigkeit beim CLIF-C-ACLF-Score gezeigt werden (McPhail et al., 2015). Der Schweregrad des ACLF kann sich innerhalb der ersten 3 bis 7 Tage ändern und ein finales ACLF-Stadium erreichen, weshalb hier ein optimales Zeitfenster für Interventionen und die Durchführung von

Prognoseabschätzungen angenommen wird (Gustot et al., 2015). Aufgrund der sehr hohen Mortalität bei höheren Schweregraden des ACLF ist eine klinische Diskussion hinsichtlich der Einstellung der Therapie, insbesondere im Rahmen von eingeschränkten Ressourcen, unumgänglich. Um diesbezüglich objektive Kriterien zu finden, wurde in verschiedenen Untersuchungen versucht, einerseits die Prognose abzuschätzen und andererseits einen Cut-off der Scoring-Werte bzw. Organversagen zu definieren, um eine Futilität der Therapie möglichst genau vorhersagen zu können (Gustot et al., 2015, Jalan et al., 2014a, Moreau et al., 2013, Engelmann et al., 2018). Eine Therapie einzustellen ist schwierig und die dafür nötige Entscheidung basiert in der Regel auf vielen verschiedenen Faktoren, die sowohl objektive Kriterien als auch individuelle, Patient:innen-bezogene Faktoren einbeziehen sollten. Eine klare Grenze hinsichtlich Futilität zu ziehen, gestaltet sich noch schwieriger (Danbury und Newdick, 2014). Die Einstellung der Therapie bzw. Bestimmung der Futilität kann sich zwar an Scores orientieren, letztere sollten aber nicht als alleinige Grundlage für diese Entscheidung herangezogen werden. Bei Patient:innen mit ACLF haben Gustot et al. berichtet, dass Personen ohne Möglichkeit einer Lebertransplantation und mit mehr als 4-Organversagen oder einen CLIF-C-ACLF-Score von > 64 am Tag 3 – 7 nach Aufnahme, eine 100%ige Mortalität aufwiesen (Gustot et al., 2015). Die Autoren empfahlen, bei Erreichen der oben genannten Kriterien die Therapie einzustellen, was in Fachkreisen zu einer sehr kontroversen Diskussion führte (McPhail et al., 2016, Cardoso et al., 2017). Engelmann und Kollegen nannten in ihrer Untersuchung einen Schwellenwert von ≥ 70 Punkten im CLIF-C-ACLF-Score als Grenze für Futilität (Engelmann et al., 2018). Tabelle 44 zeigt die Ergebnisse bei Anwendung der in den Untersuchungen von Gustot et al. und Engelmann et al. gewählten Schwellenwerte und das Überleben bei den in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Patient:innen. Die angegebenen Schwellenwerte werden von nur wenigen Patient:innen erreicht und im Vergleich zu den Ergebnissen aus den initialen Untersuchungen zeigt sich eine deutlich niedrigere 28-Tages-Mortalität. Zudem wurde ermittelt, dass ca. 10 % der Patient:innen mit dem Erreichen der Schwellenwerte Tag 90 überlebten, weshalb die hier vorliegenden Ergebnisse die vorangehenden Untersuchungen in dieser Form nicht bestätigen können. Vielmehr lassen sich die Resultate mit der Arbeit von Karvellas et al. vergleichen, die eine ähnliche 90-Tages-Mortalität feststellten (Karvellas et al., 2018). Limitierend ist aber zu erwähnen, dass in der hier

diskutierten Kohorte nur der CLIF-C-ACLF Punktwert von Tag 7 in den Vergleich einfluss, wohingegen die Arbeiten von Karvellas et al. und Engelmann et al. Werte in den ersten 72 h bzw. 48 h einschlossen. Es könnte hier zu einer Unterschätzung der Vorhersagekraft in der vorliegenden Arbeit gekommen sein. Dennoch konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit fortgeschrittenem ACLF an Tag 7 der Intensivtherapie ein durchaus akzeptables Überleben zeigten und die Therapiemaßnahmen definitiv nicht futil sind. Insbesondere wurde keine Mortalität von 100% festgestellt, weshalb Therapieentscheidungen nicht alleinig auf Scores beruhen sollten und insbesondere die Dynamik der Erkrankung miteinbezogen werden sollte. Ob bei klinischer Verschlechterung und Herzkreislaufstillstand eine kardiopulmonale Reanimation erfolgen soll, ist individuell je nach Ursache des Herzkreislaufstillstandes und Verlauf der Grunderkrankung abzuwägen. Eine Untersuchung von Roedl et al. konnte zeigen, dass insbesondere fortgeschrittene ACLF-Stadien bei Eintreten eines Herzkreislaufstillstandes eine sehr schlechte Prognose aufweisen (Roedl et al., 2017).

Variablen	Anzahl (n = 335)	Mortalität/LTx (28/90-Tage) n (%)
<u>Organversagen (d7), n (%)</u>		
- ≥ 4 Organe ¹	36 (11)	28 (78) / 31 (86)
<u>CLIF-C ACLF Score (d7), n (%)</u>		
- > 64 Punkte ¹	50 (15)	39 (78) / 44 (88)
- ≥ 70 Punkte ²	11 (3)	9 (82) / 10 (91)

Tabelle 44: Ergebnisse hinsichtlich Futilität bei Anwendung der Schwellenwerte von Gustot et al.¹ und Engelmann et al.² in der Kohorte von Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt (Engelmann et al., 2018, Gustot et al., 2015)

Des Weiteren konnten in der hier vorliegenden Arbeit das Alter, die Vasopressoren Therapie, sowie Bilirubin und Laktat bei prolongiertem Intensivstationsaufenthalt an Tag 7 als unabhängige Prädiktoren der 28-Tages-Mortalität oder LTx identifiziert werden. Von besonderem Interesse ist, dass der CLIF-C-ACLF_{Laktat}-Score an Tag 7 die beste Prädiktivität in der ROC-Analyse zur Vorhersage der 28-Tages-Mortalität oder LTx zeigte und somit über der Wertigkeit des CLIF-C-ACLF-Scores und dem CLIF-SOFA-Scores lag. Kürzlich konnte neben der Bedeutung des Laktats für die initiale klinische Einschätzung auch die Wertigkeit der Dynamik des Laktats im weiteren klinischen Verlauf demonstriert werden (Drolz et al., 2019, Cardoso et al., 2019). Die laktatadjustierte Version des CLIF-C-ACLF-Scores scheint auch in der Abschätzung der Mortalität im Rahmen eines prolongierten Aufenthaltes auf der

Intensivstation eine durchaus bedeutende Rolle zu spielen. Dies sollte in entsprechenden weiterführenden Studien genauer untersucht werden.

Im Rahmen der Überlegungen hinsichtlich der weiterführenden intensivmedizinischen Therapie sollte bei Patient:innen mit Leberzirrhose die Möglichkeit einer Lebertransplantation evaluiert werden. Bei kritisch kranken Patient:innen mit ACLF Grad III, die auf der Warteliste für eine Transplantation gelistet waren, zeigte sich eine sehr hohe Sterblichkeit, weshalb die Frage aufgeworfen wurde, ob diese Patient:innen nicht zu krank für eine Transplantation seien (Sundaram et al., 2019b). Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass eine Transplantation das Überleben bei ausgewählten Patient:innen dieser Kohorte deutlich verbessern kann (Artru et al., 2017, Gustot und Agarwal, 2017). Allerdings ist der richtige Zeitpunkt der Transplantation unbekannt. In der CANONIC-Studie wurde ein besseres Outcome festgestellt, wenn Patient:innen zum Zeitpunkt der Transplantation nicht mehr an einem ACLF litten (Gustot et al., 2015, Gustot und Moreau, 2018). In einer vor kurzem veröffentlichten Studie von Huebener et al. konnte zudem gezeigt werden, dass stabilisierende Maßnahmen bei ACLF vor der Transplantation zu einem besseren Outcome führten (Huebener et al., 2018b). Des Weiteren wurde ermittelt, dass insbesondere eine Verbesserung des Kreislaufsystems, der HE oder die nicht mehr notwendige mechanische Beatmung vor der Transplantation einen positiven Effekt auf das Überleben nach der Transplantation haben (Sundaram et al., 2020). In einer multizentrischen Untersuchung in Europa stellten Belli et al. fest, dass es große Unterschiede in Hinblick auf die Listung von Patient:innen mit ACLF für eine Lebertransplantation gibt (Belli et al., 2021). Bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt erfolgte in nur zehn Fällen eine Lebertransplantation im Rahmen des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Diese eher geringe Anzahl kann auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Einerseits kann sie an der eher geringen Verfügbarkeit von Spenderorganen liegen, andererseits zeigte die hier vorliegende Kohorte eine sehr hohe Krankheitsschwere. Wie bereits dargestellt, ist bisher noch unklar, wann der beste Zeitpunkt für eine LTx ist und welche Patient:innen davon am meisten profitieren können. Zudem kann ein prolongierter Intensivstationsaufenthalt mit Komplikationen (insbesondere Infektionen) einhergehen, die eine Transplantation ausschließen. Ob Patient:innen mit einem prolongierten Intensivstationsaufenthalt für eine Transplantation geeignet sind,

muss also festgelegt werden, und dies sollte in weiterführenden Studien genauer untersucht werden.

Diese Untersuchung hat mehrere Limitationen, die bei der Interpretation der hier vorgestellten und diskutierten Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, weshalb sie auch entsprechenden Störfaktoren unterliegt. Die primäre Dokumentation der klinischen Daten wurde jedoch prospektiv von geschultem medizinischen Personal durchgeführt. Die Studie erfolgte zudem monozentrisch und wurde in einem auf Leberzirrhose und Lebertransplantation spezialisierten Zentrum durchgeführt. Die hier vorgestellten Daten sind somit gegebenenfalls nicht auf andere, weniger spezialisierte Zentren übertragbar. Des Weiteren erfolgte im Gegensatz zur CANONIC-Studie nur der Einschluss von Patient:innen, die auf der Intensivstation betreut wurden. Daher können Vergleiche zu diesem Kollektiv nur eingeschränkt gezogen werden und sollten sich primär auf andere Kollektive kritisch kranker Patient:innen mit Leberzirrhose fokussieren. Allerdings wurde der CLIF-C-ACLF-Score bei Patient:innen mit ACLF validiert, die auf einer Intensivstation aufgenommen wurden, was eine Verwendung in diesem Kollektiv ermöglicht. Obwohl versucht wurde, die Störfaktoren zu minimieren, können verbleibende Störfaktoren nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Untersuchung zeigen, dass etwa ein Drittel der Patient:innen mit Leberzirrhose einen prolongierten Aufenthalt auf der Intensivstation haben. Als Risikofaktoren konnten der SAPS II Score zur Abschätzung der Krankheitsschwere bei Aufnahme und eingesetzte spezielle intensivmedizinische Maßnahmen für den prolongierten Aufenthalt identifiziert werden. Im direkten Vergleich zu Patient:innen mit nicht-prolongiertem Aufenthalt zeigte sich, dass Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt eine deutlich erhöhte Kurz- und Langzeitmortalität haben. Es wurde festgestellt, dass Patient:innen mit ACLF an Tag 7 der Behandlung eine deutlich schlechtere Überlebenschance haben als Patient:innen ohne ACLF. Es wurde jedoch ermittelt, dass die intensivmedizinische Therapie bei prolongiertem Intensivstationsaufenthalt auch bei Patient:innen mit schwergradigem ACLF zu einem akzeptablen Überleben führt. In der Vorhersage der Mortalität für Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt wies der CLIF-C-ACLF_{Laktat}-Score die höchste Prädiktivität auf. Die Entscheidungsfindung hinsichtlich Therapielimitation oder

Abbruch bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt kann durch Scores, insbesondere hinsichtlich der Abschätzung der Dynamik der Krankheitsschwere, unterstützt werden. Allerdings müssen auch individuelle, spezifische Faktoren zu Art und Ausmaß der Therapie berücksichtigt werden.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Patient:innen mit Leberzirrhose, die auf einer Intensivstation behandelt werden müssen, stellen ein sehr heterogenes und vulnerables Kollektiv dar. Insbesondere die Ausbildung eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) geht mit einer sehr hohen Mortalität einher. Ob eine prolongierte Therapie (≥ 7 Tage) auf der Intensivstation hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit gerechtfertigt ist, wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Ziel dieser Untersuchung war es, die Häufigkeit und die Risikofaktoren sowie das Überleben von Patient:innen mit Leberzirrhose, die einen prolongierten Intensivstationsaufenthalt zeigen, zu identifizieren.

Material und Methodik: Retrospektive Untersuchung aller Patient:innen mit der Diagnose Leberzirrhose, die zwischen dem 01.01.2009 und 01.01.2017 in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland behandelt wurden. Es erfolgte die Erhebung von demographischen und klinischen Parametern, sowie üblichen intensivmedizinischen Scores. Des Weiteren erfolgten die Identifizierung, Charakterisierung und der Vergleich der Kohorte mit prolongiertem (≥ 7 Tage) und nicht-prolongiertem (< 7 Tage) Aufenthalt auf der Intensivstation. Die statistische Auswertung erfolgte in Hinblick auf Gruppenvergleiche und Risikofaktoren für einen prolongierten Aufenthalt sowie der Identifizierung von Mortalitätsprädiktion.

Resultate: Insgesamt konnten im Studienzeitraum 1041 Patient:innen mit Leberzirrhose identifiziert werden. Bei 32 % ($n = 335$) zeigte sich ein prolongierter Aufenthalt auf der Intensivstation. Als Risikofaktoren für den prolongierten Aufenthalt konnten der SAPS II bei Aufnahme sowie intensivmedizinische Maßnahmen (Vasopressorentherapie, mechanische Beatmung, Dialyse) und Komplikationen (Antibiotikatherapie) identifiziert werden. Bei prolongiertem Aufenthalt zeigte sich im Vergleich zum nicht-prolongierten Aufenthalt eine 28-/90-Tages-Mortalität oder Lebertransplantation von 48 % vs. 35 % und 62 % vs. 42 % ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Etwa ein Drittel der Patient:innen mit Leberzirrhose auf der Intensivstation hat einen prolongierten Intensivstationsaufenthalt. Eine intensivmedizinische Behandlung dieser Patient:innen führt zu einem akzeptablen Überleben, weshalb eine Therapie gerechtfertigt erscheint.

7 Abstract

Background: Patients with liver cirrhosis who are admitted to the intensive care unit (ICU) are a very heterogeneous and vulnerable patient cohort. Especially patients who develop an acute-on-chronic liver failure (ACLF) suffer from high mortality. If a prolonged ICU stay (≥ 7 days) is justified in terms of survival is unknown. Aim of this study was to investigate occurrence, risk factors and outcome of patients with liver cirrhosis and prolonged ICU stay.

Materials and Methods: Retrospective study of all patients with the diagnosis liver cirrhosis who were admitted to the Department of Intensive Care Medicine of the University Medical Center of Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany between 01.01.2009 und 01.01.2017. Demographic and clinical parameters as well as common ICU scores were assessed. Further all patients with prolonged ICU stay (≥ 7 days) and non-prolonged ICU-stay (< 7 days) were identified and clinical characteristics were compared between both groups. Risk factors for prolonged stay at the ICU were identified and further predictors of mortality of patients with prolonged ICU stay were assessed.

Results: In total 1041 patients with liver cirrhosis could be identified within the study period. Overall, 32% (n = 335) had a prolonged ICU stay. SAPS II as well as ICU specific treatments (Vasopressor, mechanical ventilation, renal replacement therapy) and complications (antibiotic therapy) could be identified as independent risk factors for a prolonged ICU stay. After 28-/90-days 48% vs. 35% and 62% vs. 42% patients with prolonged or non-prolonged ICU stay were dead or received liver transplantation, respectively ($p < 0.001$).

Conclusion: About one third of critically ill patients with liver cirrhosis suffer from prolonged ICU stay. Intensive care treatment of patients with prolonged ICU therapy resulted in acceptable survival rates, prolonged therapy seems justified.

8 Verzeichnisse

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACLF	akut-auf-chronisches Leberversagen
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALV	akutes Leberversagen
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AUROC	Area under the receiver operating characteristic
BMI	Body Mass Index
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
CI	Confidence Interval
CLIF	Chronic Liver Failure
CLIF-C ACLF	Chronic Liver Failure-C akut-auf-chronisches Leberversagen
CLIF-C AD	Chronic Liver Failure-C Acute Decompensation
CLIF-C OF	Chronic Liver Failure-C Organ Failure
CLIF-SOFA	Chronic Liver Failure Sequential Organ Assessment
CTP	Child-Turcotte-Pugh
COSSH	Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B
DAMP	damage-associated molecular pattern
EASL	European Association for the Study of the Liver
EF-CLIF	European Foundation for the Study of the Chronic Liver Failure
GCS	Glasgow Coma Scale
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HE	hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard Ratio
HRS	hepatorenales Syndrom
HVPG	Hepatic Venous Pressure Gradient
ICA	International Club of Ascites
ICU	Intensive Care Unit
IQR	Interquartile Range
KG	Körpergewicht
LTx	Lebertransplantation
MELD	Model of End Stage Liver Disease

mmol/l	millimol/liter
mmHg	Millimeter Hg
N	Anzahl
NACSELD	North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease
OR	Odds Ratio
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PAMP	pathogen-associated molecular pattern
PDMS	Patient Data Management Systems
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Potenzieller Mechanismus der systemischen Inflammationsreaktion bei Infektion oder ausgeprägtem Alkoholkonsum, der zu einem akut-auf-chronischem Leberversagen führen kann - modifiziert nach Arroyo et al. (Arroyo et al., 2020)	41
Abbildung 2: Flow-Chart der Studienkohorte inklusive Stratifizierung nach Patient:innen mit prolongiertem Aufenthalt (≥ 7 Tage) und ohne (< 7 Tage) auf der Intensivstation	67
Abbildung 3: Verteilung des Child-Pugh-Stadiums in der Gesamtkohorte (Anmerkung: unbekanntes Child-Pugh-Stadium bei Aufnahme in 22 Fällen).....	70
Abbildung 4: Verteilung des akut-auf-chronischen Leberversagens bei Aufnahme in kein ACLF und ACLF (Grad I - III) nach CLIF-SOFA-Score; (Zahlen bezogen auf 1 009 Patient:innen, bei 32 Patient:innen war der Status ACLF bei Aufnahme unbekannt)	71
Abbildung 5: Anzahl der Organversagen bei Patient:innen mit ACLF bei Aufnahme (nach CLIF-SOFA-Score).....	72
Abbildung 6: Typ des Organversagens im Rahmen des ACLF bei Aufnahme (nach CLIF-SOFA-Kriterien).....	72
Abbildung 7: Im Rahmen des Aufenthalts auf der Intensivstation eingesetzte Therapien bezogen auf die gesamte Studienkohorte	74
Abbildung 8: Vergleich der Verteilung der Child-Pugh-Stadien (CTP) bei Aufnahme – Abbildung A zeigt den nicht-prolongiertem Aufenthalt, Abbildung B den prolongierten Aufenthalt; $p < 0,001$ hinsichtlich Verteilung des CTP in den beiden Kollektiven	77
Abbildung 9: Vergleich der Präsenz und des Schweregrades des ACLF bei Aufnahme in der Gruppe von Patient:innen mit nicht-prolongiertem (A) und prolongiertem Aufenthalt (B); $p < 0,001$ hinsichtlich Verteilung des ACLF bei Aufnahme in den beiden Kollektiven	79
Abbildung 10: Anteil der eingesetzten Therapien auf der Intensivstation im Rahmen eines nicht-prolongierten (A) und prolongierten Aufenthaltes (B) ($p < 0,001$ bei allen Maßnahmen im Vergleich)	82
Abbildung 11: Verteilung des SAPS-II und des SOFA-Scores bei Aufnahme, stratifiziert nach prolongiertem (≥ 7 Tage) und nicht-prolongiertem (< 7 Tage) Intensivstationsaufenthalt ($p < 0,001$ im Vergleich SOFA $<$ vs. ≥ 7 Tage und SAPS $<$ vs. ≥ 7 Tage)	83
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Mortalität oder Lebertransplantation), stratifiziert nach den beiden Gruppen (prolongierter/nicht-prolongierter Aufenthalt) im 90-Tage-Zeitraum nach Aufnahme.....	86
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Mortalität oder Lebertransplantation), stratifiziert nach den beiden Gruppen (prolongierter/nicht-prolongierter Aufenthalt) im 1-Jahres-Zeitraum nach Aufnahme	86
Abbildung 14: ROC-Analyse: Vorhersage der Mort./LTx. für Tag 28 bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivaufenthalt (Anm. d. Verf.: Score-Werte an Tag 7)	87
Abbildung 15: Vorkommen und Verteilung des ACLF an Tag 7 bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt	89
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, stratifiziert nach dem Vorliegen eines ACLF und dessen Schweregrad an Tag 7 des Intensivstationsaufenthaltes	90

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über mögliche Ursachen der Leberzirrhose sowie deren Therapien - modifiziert nach Bahr und Manns sowie Bettinger und Thimme (Bahr und Manns, 1999, Bettinger und Thimme, 2019)	11
Tabelle 2: Definition des Nierenversagens des International Club of Ascites - modifiziert nach Angeli et al. (Angeli et al., 2019).....	19
Tabelle 3: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie nach West-Haven-Kriterien - modifiziert nach Gerbes et al. (Gerbes et al., 2019).....	22
Tabelle 4: Vergleich des Child-Pugh-Score und des MELD-Score - modifiziert nach Durand und Valla (Durand und Valla, 2005).....	24
Tabelle 5: Übersicht über den Child-Pugh-Score - modifiziert nach Durand und Valla sowie nach und Pugh et al. (Durand und Valla, 2005, Pugh et al., 1973)	25
Tabelle 6: Übersicht über die Diagnosekriterien des akut-auf-chronischen Leberversagens der EASL bzw. des CLIF-Konsortiums, des NACSELD und der COSSH - modifiziert nach Zaccherini et al. (Zaccherini et al., 2021).....	32
Tabelle 7: Gegenüberstellung der Definitionen des akut-auf-chronischen Leberversagens (APASL vs. EASL/CLIF-Konsortium) - modifiziert nach Kim et al. und Bajaj et al. (Kim und Kim, 2013, Bajaj, 2013)	33
Tabelle 8: CLIF-SOFA-Score: Die grau hinterlegten Felder zeigen per Definition ein Organversagen an - modifiziert nach Moreau et al. (Moreau et al., 2013)	34
Tabelle 9: Definition der dekompensierten Leberzirrhose und des akuten Leberversagens - modifiziert nach Hübener et al. (Huebener et al., 2018a);	36
Tabelle 10: Diagnostische Kriterien und Stadieneinteilung für das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) - modifiziert nach Dong et al. und Moreau et al. (Dong und Karvellas, 2019, Moreau et al., 2013).....	37
Tabelle 11: Auslöser des akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) - modifiziert nach Jalan et al., Hübener et al. und Kabbani et al. (Jalan et al., 2014b, Huebener et al., 2018a, Kabbani et al., 2021).....	38
Tabelle 12: CLIF-C-Organfailure-Score; dunkelgrau hinterlegte Felder zeigen per Definition ein Organversagen an und hellgrau hinterlegte Felder eine Organdysfunktion - modifiziert nach Jalan et al. (Jalan et al., 2014a)	43
Tabelle 13: Auswahl objektiver Kriterien für eine Aufnahme auf die Intensivstation bei Patient:innen mit Leberzirrhose - modifiziert nach Dong et al. (Dong und Karvellas, 2019)	52
Tabelle 14: Komplikationen der Leberzirrhose; jene Komplikationen, die zur Entwicklung einer chronisch kritischen Erkrankung führen können, werden unterstrichen dargestellt - modifiziert nach Bittinger et al. (Bittinger und Messmann, 2013).....	59
Tabelle 15: Darstellung der enthaltenen Parameter und Punktwerte des Charlson-Comorbidity-Index - modifiziert nach Charlson et al. (Charlson et al., 1987).....	64
Tabelle 16: Sequential-Organ-Failure-Assessment-Score (SOFA-Score) - modifiziert nach Vincent et al. (Vincent et al., 1996).....	65
Tabelle 17: Demografische und Allgemeincharakteristika der Studienkohorte.....	68
Tabelle 18: Ätiologie der Leberzirrhose in der Gesamtkohorte.....	69
Tabelle 19: Leberspezifische Scores bei Aufnahme.....	71
Tabelle 20: Übersicht hinsichtlich der Häufigkeit von Organversagen bei Patient:innen ohne ACLF bei Aufnahme auf die Intensivstation.....	71
Tabelle 21: Intensivmedizinische Charakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation	73
Tabelle 22: Blutgasanalyse bei Aufnahme	73

Tabelle 23: Übersicht der eingesetzten Therapien und Maßnahmen im Rahmen des Aufenthalts auf der Intensivstation	74
Tabelle 24: Intensivmedizinische Scores bei Aufnahme und deren Entwicklung in den ersten 72 h	75
Tabelle 25: Übersicht über Mortalität und Mortalität oder Lebertransplantation in der Gesamtkohorte nach 28 und 90 Tagen sowie nach 1 Jahr	75
Tabelle 26: Charakteristika der Studienkohorte im Vergleich: Aufenthalt auf der Intensivstation < 7 und ≥ 7 Tage	77
Tabelle 27: Ausgewählte Ursachen der Leberzirrhose - Vergleich der Gruppen (< 7 vs. ≥ 7 Tage Aufenthalt)	78
Tabelle 28: Leberzirrhose spezifische Charakteristika bei Aufnahme im Vergleich der Gruppen (< 7 vs. ≥ 7 Tage Aufenthalt)	78
Tabelle 29: Übersicht über die Verteilung der Organversagen bei Patient:innen ohne ACLF bei Aufnahme	79
Tabelle 30: Übersicht über das Auftreten eines ACLF bei Patient:innen mit und ohne prolongiertem Aufenthalt	79
Tabelle 31: Leberspezifische Scores bei Aufnahme im Vergleich zwischen prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt.....	80
Tabelle 32: Organversagen im Rahmen des ACLF bei Aufnahme im Vergleich zwischen prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt	80
Tabelle 33: Anzahl der Organversagen im Rahmen des ACLF bei Aufnahme im Vergleich zwischen prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt	81
Tabelle 34: Übersicht über Therapiemaßnahmen im Rahmen des prolongierten und des nicht-prolongierten Aufenthaltes	82
Tabelle 35: Intensivmedizinische Scores bei Aufnahme und deren Entwicklung in den ersten 72 h stratifiziert nach prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt	83
Tabelle 36: Blutgasanalyse und Vitalparameter bei Aufnahme, stratifiziert nach prolongiertem und nicht- prolongiertem Aufenthalt.....	84
Tabelle 37: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, aufgeteilt in Patient:innen mit prolongiertem und nicht-prolongiertem Aufenthalt	85
Tabelle 38: Mortalität nach Aufnahme auf die Intensivstation, stratifiziert nach Aufenthalt < und ≥ 7 Tage	85
Tabelle 39: Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Identifikation der Faktoren für Mort./LTx innerhalb von 28 Tagen an Tag 7 des prolongierten Intensivstationsaufenthaltes (HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall)	87
Tabelle 40: Ergebnisse der ROC-Analyse-Vorhersage der Mort./LTx. für Tag 28 bei Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt (AUROC, area under the receiver operating characteristic; CI, Konfidenzintervall).....	88
Tabelle 41: Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Identifikation von Risikofaktoren für einen prolongierten Intensivstationsaufenthalt; *im Rahmen des Aufenthaltes auf der Intensivstation; (OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall)	88
Tabelle 42: Art und Anzahl des Organversagens der Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt an Tag 7.....	90
Tabelle 43: Outcome von Patient:innen mit durchgehendem Intensivstationsaufenthalt von ≥ 28 Tagen	91
Tabelle 44: Ergebnisse hinsichtlich Futilität bei Anwendung der Schwellenwerte von Gustot et al. ¹ und Engelmann et al. ² in der Kohorte von Patient:innen mit prolongiertem Intensivstationsaufenthalt (Engelmann et al., 2018, Gustot et al., 2015)	99

8.4 Literaturverzeichnis

- ABRALDES, J. G., ALBILLOS, A., BANARES, R., TURNES, J., GONZALEZ, R., GARCIA-PAGAN, J. C. & BOSCH, J. 2009. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 136, 1651-8.
- ABRALDES, J. G., VILLANUEVA, C., ARACIL, C., TURNES, J., HERNANDEZ-GUERRA, M., GENESCA, J., RODRIGUEZ, M., CASTELLOTE, J., GARCIA-PAGAN, J. C., TORRES, F., CALLEJA, J. L., ALBILLOS, A., BOSCH, J. & GROUP, B. S. 2016. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*, 150, 1160-1170 e3.
- ANGELI, P., BERNARDI, M., VILLANUEVA, C., FRANCOZ, C., MOOKERJEE, R. P., TREBICKA, J., KRAG, A., LALEMAN, W. & GINES, P. 2018. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 69, 406-460.
- ANGELI, P., GARCIA-TSAO, G., NADIM, M. K. & PARIKH, C. R. 2019. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*, 71, 811-822.
- ANGELI, P., GINES, P., WONG, F., BERNARDI, M., BOYER, T. D., GERBES, A., MOREAU, R., JALAN, R., SARIN, S. K., PIANO, S., MOORE, K., LEE, S. S., DURAND, F., SALERNO, F., CARACENI, P., KIM, W. R., ARROYO, V. & GARCIA-TSAO, G. 2015. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*, 62, 968-74.
- ANGUS, D. C. & VAN DER POLL, T. 2013. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369, 840-51.
- ARABI, Y., VENKATESH, S., HADDAD, S., AL SHIMEMERI, A. & AL MALIK, S. 2002. A prospective study of prolonged stay in the intensive care unit: predictors and impact on resource utilization. *Int J Qual Health Care*, 14, 403-10.
- ARROYO, V., FERNANDEZ, J. & GINES, P. 2008. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis*, 28, 81-95.
- ARROYO, V., GINES, P., GERBES, A. L., DUDLEY, F. J., GENTILINI, P., LAFFI, G., REYNOLDS, T. B., RING-LARSEN, H. & SCHOLMERICH, J. 1996. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*, 23, 164-76.
- ARROYO, V., MOREAU, R. & JALAN, R. 2020. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med*, 382, 2137-2145.
- ARROYO, V., MOREAU, R., JALAN, R., GINES, P. & STUDY, E.-C. C. C. 2015. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*, 62, S131-43.
- ARROYO, V., MOREAU, R., KAMATH, P. S., JALAN, R., GINES, P., NEVENS, F., FERNANDEZ, J., TO, U., GARCIA-TSAO, G. & SCHNABL, B. 2016. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16041.
- ARTRU, F., LOUVET, A., RUIZ, I., LEVESQUE, E., LABREUCHE, J., URSIC-BEDOYA, J., LASSAILLY, G., DHARANCY, S., BOLESZLAWSKI, E., LEBUFFE, G., KIPNIS, E., ICHAI, P., COILLY, A., DE MARTIN, E., ANTONINI, T. M., VIBERT, E., JABER, S., HERRERRO, A., SAMUEL, D.,

- DUHAMEL, A., PAGEAUX, G. P., MATHURIN, P. & SALIBA, F. 2017. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol*, 67, 708-715.
- BAHR, M. J. & MANNS, M. P. 1999. [Liver cirrhosis]. *Internist (Berl)*, 40, 1308-22.
- BAJAJ, J. S. 2013. Defining acute-on-chronic liver failure: will East and West ever meet? *Gastroenterology*, 144, 1337-9.
- BAJAJ, J. S., O'LEARY, J. G., REDDY, K. R., WONG, F., BIGGINS, S. W., PATTON, H., FALLON, M. B., GARCIA-TSAO, G., MALIAKKAL, B., MALIK, R., SUBRAMANIAN, R. M., THACKER, L. R., KAMATH, P. S. & NORTH AMERICAN CONSORTIUM FOR THE STUDY OF END-STAGE LIVER, D. 2014. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*, 60, 250-6.
- BANARES, R., NEVENS, F., LARSEN, F. S., JALAN, R., ALBILLOS, A., DOLLINGER, M., SALIBA, F., SAUERBRUCH, T., KLAMMT, S., OCKENGA, J., PARES, A., WENDON, J., BRUNNLER, T., KRAMER, L., MATHURIN, P., DE LA MATA, M., GASBARRINI, A., MULLHAUPT, B., WILMER, A., LALEMAN, W., EEFSSEN, M., SEN, S., ZIPPRICH, A., TENORIO, T., PAVESI, M., SCHMIDT, H. H., MITZNER, S., WILLIAMS, R., ARROYO, V. & GROUP, R. S. 2013. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*, 57, 1153-62.
- BECKER, S., MULLER, J., DE HEER, G., BRAUNE, S., FUHRMANN, V. & KLUGE, S. 2015. Clinical characteristics and outcome of very elderly patients ≥ 90 years in intensive care: a retrospective observational study. *Ann Intensive Care*, 5, 53.
- BELLI, L. S., DUVOUX, C., ARTZNER, T., BERNAL, W., CONTI, S., CORTESI, P. A., SACLEUX, S. C., PAGEAUX, G. P., RADENNE, S., TREBICKA, J., FERNANDEZ, J., PERRICONE, G., PIANO, S., NADALIN, S., MORELLI, M. C., MARTINI, S., POLAK, W. G., ZIENIEWICZ, K., TOSO, C., BERENQUER, M., IEGRI, C., INVERNIZZI, F., VOLPES, R., KARAM, V., ADAM, R., FAITOT, F., RABINOVICH, L., SALIBA, F., MEUNIER, L., LESURTEL, M., USCHNER, F. E., FONDEVILA, C., MICHARD, B., COILLY, A., MESZAROS, M., POINSOT, D., SCHNITZBAUER, A., DE CARLIS, L. G., FUMAGALLI, R., ANGELI, P., ARROYO, V., JALAN, R. & GROUP, E. E.-C. W. 2021. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). *J Hepatol*, 75, 610-622.
- BERNAL, W., JALAN, R., QUAGLIA, A., SIMPSON, K., WENDON, J. & BURROUGHS, A. 2015. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet*, 386, 1576-87.
- BERNAL, W., KARVELLAS, C., SALIBA, F., SANER, F. H. & MEERSSEMAN, P. 2021. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*, 75 Suppl 1, S163-S177.
- BERNAL, W. & WENDON, J. 2013. Acute liver failure. *N Engl J Med*, 369, 2525-34.
- BERNARDI, M., MOREAU, R., ANGELI, P., SCHNABL, B. & ARROYO, V. 2015. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*, 63, 1272-84.
- BETTINGER, D. & THIMME, R. 2019. Praktisches Vorgehen bei Erstdiagnose einer Leberzirrhose. *Dtsch Med Wochenschr*, 144, 1251-1258.

- BICE, T., NELSON, J. E. & CARSON, S. S. 2015. To Trach or Not to Trach: Uncertainty in the Care of the Chronically Critically Ill. *Semin Respir Crit Care Med*, 36, 851-8.
- BITTINGER, M. & MESSMANN, H. 2013. [Chronic critically ill patients from a gastroenterological perspective]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 108, 285-9.
- BLACHIER, M., LELEU, H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., VALLA, D. C. & ROUDOT-THORAVALL, F. 2013. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 58, 593-608.
- BRUIX, J., SHERMAN, M. & AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER, D. 2011. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53, 1020-2.
- CARDENAS, A., GINES, P., URIZ, J., BESSA, X., SALMERON, J. M., MAS, A., ORTEGA, R., CALAHORRA, B., DE LAS HERAS, D., BOSCH, J., ARROYO, V. & RODES, J. 2001. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*, 34, 671-6.
- CARDOSO, F. S., ABRALDES, J. G., SY, E., RONCO, J. J., BAGULHO, L., MCPHAIL, M. J. & KARVELLAS, C. J. 2019. Lactate and number of organ failures predict intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*, 39, 1271-1280.
- CARDOSO, F. S., PEREIRA, R., ALEXANDRINO, G. & BAGULHO, L. 2017. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 66, 292-294.
- CARSON, S. S. 2012. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care*, 57, 848-56; discussion 856-8.
- CARSON, S. S. & BACH, P. B. 2002. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*, 18, 461-76.
- CARSON, S. S., GARRETT, J., HANSON, L. C., LANIER, J., GOVERT, J., BRAKE, M. C., LANDUCCI, D. L., COX, C. E. & CAREY, T. S. 2008. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 36, 2061-9.
- CASTANEDA, B., MORALES, J., LIONETTI, R., MOITINHO, E., ANDREU, V., PEREZ-DEL-PULGAR, S., PIZCUETA, P., RODES, J. & BOSCH, J. 2001. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology*, 33, 821-5.
- 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.
- CHILD, C. G. & TURCOTTE, J. G. 1964. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1, 1-85.
- CLARIA, J., STAUBER, R. E., COENRAAD, M. J., MOREAU, R., JALAN, R., PAVESI, M., AMOROS, A., TITOS, E., ALCARAZ-QUILES, J., OETTL, K., MORALES-RUIZ, M., ANGELI, P., DOMENICALI, M., ALESSANDRIA, C., GERBES, A., WENDON, J., NEVENS, F., TREBICKA, J., LALEMAN, W., SALIBA, F., WELZEL, T. M., ALBILLOS, A., GUSTOT, T., BENTEN, D., DURAND, F., GINES, P., BERNARDI, M., ARROYO, V., CONSORTIUM, C. S. I. O. T. E.-C. & THE EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF CHRONIC LIVER, F. 2016. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 64, 1249-64.

- CUDALBU, C. & TAYLOR-ROBINSON, S. D. 2019. Brain Edema in Chronic Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*, 9, 362-382.
- D'AMICO, G. 2014. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol*, 60, 241-2.
- D'AMICO, G., GARCIA-TSAO, G. & PAGLIARO, L. 2006. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 44, 217-31.
- DANBURY, C. & NEWDICK, C. 2014. Futile Treatment in Intensive Care. *Journal of the Intensive Care Society*, 15, 10-11.
- DAS, V., BOELLE, P. Y., GALBOIS, A., GUIDET, B., MAURY, E., CARBONELL, N., MOREAU, R. & OFFENSTADT, G. 2010. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med*, 38, 2108-16.
- DE FRANCHIS, R. & BAVENO, V. I. F. 2015. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*, 63, 743-52.
- DELLE KARTH, G., MEYER, B., BAUER, S., NIKFARDJAM, M. & HEINZ, G. 2006. Outcome and functional capacity after prolonged intensive care unit stay. *Wien Klin Wochenschr*, 118, 390-6.
- DESAI, A. P. & REAU, N. 2016. The Burden of Rehospitalization for Patients With Liver Cirrhosis. *Hosp Pract (1995)*, 44, 60-9.
- DONG, V. & KARVELLAS, C. J. 2019. Acute-on-chronic liver failure: Objective admission and support criteria in the intensive care unit. *JHEP Rep*, 1, 44-52.
- DROLZ, A., HORVATITS, T., ROEDL, K., RUTTER, K., STAUFER, K., KNEIDINGER, N., HOLZINGER, U., ZAUNER, C., SCHELLONGOWSKI, P., HEINZ, G., PERKMANN, T., KLUGE, S., TRAUNER, M. & FUHRMANN, V. 2016. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology*, 64, 556-68.
- DROLZ, A., HORVATITS, T., RUTTER, K., LANDAHL, F., ROEDL, K., MEERSSEMAN, P., WILMER, A., KLUWE, J., LOHSE, A. W., KLUGE, S., TRAUNER, M. & FUHRMANN, V. 2019. Lactate Improves Prediction of Short-Term Mortality in Critically Ill Patients With Cirrhosis: A Multinational Study. *Hepatology*, 69, 258-269.
- DUNDAR, H. Z. & YILMAZLAR, T. 2015. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol*, 4, 277-86.
- DURAND, F. & VALLA, D. 2005. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*, 42 Suppl, S100-7.
- EL-SERAG, H. B. 2011. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 365, 1118-27.
- ENGELMANN, C. & TACKE, F. 2020. Dekompensierte Leberzirrhose und akut-auf-chronisches Leberversagen. *Der Gastroenterologe*, 15, 22-33.
- ENGELMANN, C., THOMSEN, K. L., ZAKERI, N., SHEIKH, M., AGARWAL, B., JALAN, R. & MOOKERJEE, R. P. 2018. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Crit Care*, 22, 254.
- FERNANDEZ, J., ACEVEDO, J., WIEST, R., GUSTOT, T., AMOROS, A., DEULOFEU, C., REVERTER, E., MARTINEZ, J., SALIBA, F., JALAN, R., WELZEL, T., PAVESI, M., HERNANDEZ-TEJERO, M., GINES, P., ARROYO, V. & EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF CHRONIC LIVER, F. 2018. Bacterial and fungal infections in acute-on-

- chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*, 67, 1870-1880.
- FERNANDEZ, J., CLARIA, J., AMOROS, A., AGUILAR, F., CASTRO, M., CASULLERAS, M., ACEVEDO, J., DURAN-GUELL, M., NUNEZ, L., COSTA, M., TORRES, M., HORRILLO, R., RUIZ-DEL-ARBOL, L., VILLANUEVA, C., PRADO, V., ARTEAGA, M., TREBICKA, J., ANGELI, P., MERLI, M., ALESSANDRIA, C., AAGAARD, N. K., SORIANO, G., DURAND, F., GERBES, A., GUSTOT, T., WELZEL, T. M., SALERNO, F., BANARES, R., VARGAS, V., ALBILLOS, A., SILVA, A., MORALES-RUIZ, M., CARLOS GARCIA-PAGAN, J., PAVESI, M., JALAN, R., BERNARDI, M., MOREAU, R., PAEZ, A. & ARROYO, V. 2019. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology*, 157, 149-162.
- FLOREZ, D. A. & ARANDA-MICHEL, J. 2002. Nutritional management of acute and chronic liver disease. *Semin Gastrointest Dis*, 13, 169-78.
- FUHRMANN, V. 2018. Leberzirrhose an der Intensivstation: Signum mali ominis? . *GASTRO&HEPA-News*, 11, 11-13.
- FUHRMANN, V., JAGER, B., ZUBKOVA, A. & DROLZ, A. 2010. Hypoxic hepatitis - epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr*, 122, 129-39.
- FUHRMANN, V. & KROWKA, M. 2018. Hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*, 69, 744-745.
- FUHRMANN, V., WHITEHOUSE, T. & WENDON, J. 2018. The ten tips to manage critically ill patients with acute-on-chronic liver failure. *Intensive Care Med*, 44, 1932-1935.
- GARCIA-PAGAN, J. C., REVERTER, E., ABRALDES, J. G. & BOSCH, J. 2012. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med*, 33, 46-54.
- GARCIA-TSAO, G. & BOSCH, J. 2010. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*, 362, 823-32.
- GARCIA-TSAO, G., BOSCH, J. & GROSZMANN, R. J. 2008a. Portal hypertension and variceal bleeding--unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology*, 47, 1764-72.
- GARCIA-TSAO, G., PARIKH, C. R. & VIOLA, A. 2008b. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*, 48, 2064-77.
- GAUDRY, S., HAJAGE, D., BENICHO, N., CHAIBI, K., BARBAR, S., ZARBOCK, A., LUMLERTGUL, N., WALD, R., BAGSHAW, S. M., SRISAWAT, N., COMBES, A., GERI, G., JAMALE, T., DECHARTRES, A., QUENOT, J. P. & DREYFUSS, D. 2020. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*, 395, 1506-1515.
- GERBES, A. L., LABENZ, J., APPENRODT, B., DOLLINGER, M., GUNDLING, F., GULBERG, V., HOLSTEGE, A., LYNEN-JANSEN, P., STEIB, C. J., TREBICKA, J., WIEST, R., ZIPPRICH, A., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUR ALLGEMEIN- UND, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUR INNERE MEDIZIN E, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUR INFEKTIOLOGIE E, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUR PATHOLOGIE E, V. B. D. P. E. V., DEUTSCHE RONTGENGESELLSCHAFT E, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUR INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE UND MINIMAL-INVASIVE, T., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUR, N.,

- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ULTRASCHALL IN DER, M., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE E, V., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN E, V., LEBERTRANSPLANTIERTE DEUTSCHLAND E, V. & COLLABORATORS 2019. [Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS)]. *Z Gastroenterol*, 57, 611-680.
- GINES, P., FERNANDEZ, J., DURAND, F. & SALIBA, F. 2012. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol*, 56 Suppl 1, S13-24.
- GINES, P., QUINTERO, E., ARROYO, V., TERES, J., BRUGUERA, M., RIMOLA, A., CABALLERIA, J., RODES, J. & ROZMAN, C. 1987. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*, 7, 122-8.
- GINES, P. & SCHRIER, R. W. 2009. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*, 361, 1279-90.
- GIRARD, K. & RAFFIN, T. A. 1985. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*, 30, 339-47.
- GOTZ, M., ANDERS, M., BIECKER, E., BOJARSKI, C., BRAUN, G., BRECHMANN, T., DECHENE, A., DOLLINGER, M., GAWAZ, M., KIESSLICH, R., SCHILLING, D., TACKE, F., ZIPPRICH, A., TREBICKA, J., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR, G., VERDAUUNGS- UND, S., DEUTSCHEN MORBUS CROHN UND COLITIS ULCEROSA, V., DEUTSCHE, R., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INTERVENTIONELLE, R., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ALLGEMEIN- UND VISZERALCHIRURGIE UND CHIRURGISCHE ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR ENDOSKOPIE UND SONOGRAPHIE DER, D., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INTERNISTISCHE, I., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INNERE, M., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR, K., AKADEMIE FÜR ETHIK IN DER, M., GESELLSCHAFT FÜR THROMBOSE- UND, H. & COLLABORATORS 2017. [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol*, 55, 883-936.
- GRAUDAL, N., LETH, P., MARBJERG, L. & GALLOE, A. M. 1991. Characteristics of cirrhosis undiagnosed during life: a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies. *J Intern Med*, 230, 165-71.
- GUSTOT, T. & AGARWAL, B. 2017. Selected patients with acute-on-chronic liver failure grade 3 are not too sick to be considered for liver transplantation. *J Hepatol*, 67, 667-668.
- GUSTOT, T., FERNANDEZ, J., GARCIA, E., MORANDO, F., CARACENI, P., ALESSANDRIA, C., LALEMAN, W., TREBICKA, J., ELKRIEF, L., HOPF, C., SOLIS-MUNOZ, P., SALIBA, F., ZEUZEM, S., ALBILLOS, A., BENTEN, D., MONTERO-ALVAREZ, J. L., CHIVAS, M. T., CONCEPCION, M., CORDOBA, 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., GINES, P., BERNARDI, M., ARROYO, V. & CONSORTIUM, C. S. I. O. T. E.-C. 2015. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*, 62, 243-52.
- GUSTOT, T. & MOREAU, R. 2018. Acute-on-chronic liver failure vs. traditional acute decompensation of cirrhosis. *J Hepatol*, 69, 1384-1393.
- HASSAN, A., ANDERSON, C., KYPSON, A., KINDELL, L., FERGUSON, T. B., CHITWOOD, W. R., JR. & RODRIGUEZ, E. 2012. Clinical outcomes in

- patients with prolonged intensive care unit length of stay after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*, 93, 565-9.
- HEIN, O. V., BIRNBAUM, J., WERNECKE, K., ENGLAND, M., KONERTZ, W. & SPIES, C. 2006. Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long-term-survival. *Ann Thorac Surg*, 81, 880-5.
- HIGGINS, T. L., MCGEE, W. T., STEINGRUB, J. S., RAPOPORT, J., LEMESHOW, S. & TERES, D. 2003. Early indicators of prolonged intensive care unit stay: impact of illness severity, physician staffing, and pre-intensive care unit length of stay. *Crit Care Med*, 31, 45-51.
- HUEBENER, P., BRAUN, G. & FUHRMANN, V. 2018a. [Acute-on-chronic liver failure: a diagnostic and therapeutic challenge for intensive care]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 113, 649-657.
- HUEBENER, P., STERNECK, M. R., BANGERT, K., DROLZ, A., LOHSE, A. W., KLUGE, S., FISCHER, L. & FUHRMANN, V. 2018b. Stabilisation of acute-on-chronic liver failure patients before liver transplantation predicts post-transplant survival. *Aliment Pharmacol Ther*, 47, 1502-1510.
- JALAN, R., GINES, P., OLSON, J. C., MOOKERJEE, R. P., MOREAU, R., GARCIA-TSAO, G., ARROYO, V. & KAMATH, P. S. 2012. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol*, 57, 1336-48.
- JALAN, R., PAVESI, M., SALIBA, F., AMOROS, A., FERNANDEZ, J., HOLLAND-FISCHER, P., SAWHNEY, R., MOOKERJEE, R., CARACENI, P., MOREAU, R., GINES, P., DURAND, F., ANGELI, P., ALESSANDRIA, C., LALEMAN, W., TREBICKA, J., SAMUEL, D., ZEUZEM, S., GUSTOT, T., GERBES, A. L., WENDON, J., BERNARDI, M., ARROYO, V., INVESTIGATORS, C. S. & CONSORTIUM, E.-C. 2015. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*, 62, 831-40.
- JALAN, R., SALIBA, F., PAVESI, M., AMOROS, A., MOREAU, R., GINES, P., LEVESQUE, E., DURAND, F., ANGELI, P., CARACENI, P., HOPF, C., ALESSANDRIA, C., RODRIGUEZ, E., SOLIS-MUNOZ, 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. & CONSORTIUM, C. S. I. O. T. E.-C. 2014a. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*, 61, 1038-47.
- JALAN, R., STADLBAUER, V., SEN, S., MOOKERJEE, R., DAVIES, N., HODGES, S., ZOU, Z., CHESHIRE, L. & WILLIAMS, R. 2006. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: the basis of the definition, prognosis, and pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 44, 371A-372A.
- JALAN, R., YURDAYDIN, C., BAJAJ, J. S., ACHARYA, S. K., ARROYO, V., LIN, H. C., GINES, P., KIM, W. R., KAMATH, P. S. & WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION WORKING, P. 2014b. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*, 147, 4-10.
- KABBANI, A. R., TERGAST, T. L., MANNS, M. P. & MAASOUMY, B. 2021. [Treatment strategies for acute-on-chronic liver failure]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 116, 3-16.
- KAHN, J. M., LE, T., ANGUS, D. C., COX, C. E., HOUGH, C. L., WHITE, D. B., YENDE, S., CARSON, S. S. & PROVENT STUDY GROUP, I. 2015. The

- epidemiology of chronic critical illness in the United States*. *Crit Care Med*, 43, 282-7.
- KAMATH, P. S., KIM, W. R. & ADVANCED LIVER DISEASE STUDY, G. 2007. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45, 797-805.
- KARAGOZIAN, R., BHARDWAJ, G., WAKEFIELD, D. B. & VERNA, E. C. 2019. Acute kidney injury is associated with higher mortality and healthcare costs in hospitalized patients with cirrhosis. *Ann Hepatol*, 18, 730-735.
- KARVELLAS, C. J., GARCIA-LOPEZ, E., FERNANDEZ, J., SALIBA, F., SY, E., JALAN, R., PAVESI, M., GUSTOT, T., RONCO, J. J., ARROYO, V., CHRONIC LIVER FAILURE, C. & EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF CHRONIC LIVER, F. 2018. Dynamic Prognostication in Critically Ill Cirrhotic Patients With Multiorgan Failure in ICUs in Europe and North America: A Multicenter Analysis. *Crit Care Med*, 46, 1783-1791.
- KIM, T. Y. & KIM, D. J. 2013. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol*, 19, 349-59.
- KIM, W. R., BIGGINS, S. W., KREMERS, W. K., WIESNER, R. H., KAMATH, P. S., BENSON, J. T., EDWARDS, E. & THERNEAU, T. M. 2008. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*, 359, 1018-26.
- KONTIS, V., BENNETT, J. E., MATHERS, C. D., LI, G., FOREMAN, K. & EZZATI, M. 2017. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*, 389, 1323-1335.
- KRIBBEN, A., GERKEN, G., HAAG, S., HERGET-ROSENTHAL, S., TREICHEL, U., BETZ, C., SARRAZIN, C., HOSTE, E., VAN VLIERBERGHE, H., ESCORSELL, A., HAFER, C., SCHREINER, O., GALLE, P. R., MANCINI, E., CARACENI, P., KARVELLAS, C. J., SALMHOFER, H., KNOTEK, M., GINES, P., KOZIK-JAROMIN, J., RIFAI, K. & GROUP, H. S. 2012. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*, 142, 782-789 e3.
- LAI, C. C., TSENG, K. L., HO, C. H., CHIANG, S. R., CHEN, C. M., CHAN, K. S., CHAO, C. M., HSING, S. C. & CHENG, K. C. 2019. Prognosis of patients with acute respiratory failure and prolonged intensive care unit stay. *J Thorac Dis*, 11, 2051-2057.
- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S. & SAULNIER, F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270, 2957-63.
- LEVESQUE, E., HOTI, E., AZOULAY, D., ICHAI, P., HABOUCHI, H., CASTAING, D., SAMUEL, D. & SALIBA, F. 2012. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol*, 56, 95-102.
- LEVESQUE, E., SALIBA, F., ICHAI, P. & SAMUEL, D. 2014. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol*, 60, 570-8.
- LLOVET, J. M., RICCI, S., MAZZAFERRO, V., HILGARD, P., GANE, E., BLANC, J. F., DE OLIVEIRA, A. C., SANTORO, A., RAOUL, J. L., FORNER, A., SCHWARTZ, M., PORTA, C., ZEUZEM, S., BOLONDI, L., GRETEN, T. F., GALLE, P. R., SEITZ, J. F., BORBATH, I., HAUSSINGER, D., GIANNARIS, T., SHAN, M., MOSCOVICI, M., VOLIOTIS, D., BRUIX, J. & GROUP, S. I. S. 2008. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359, 378-90.
- LUCEY, M. R., MATHURIN, P. & MORGAN, T. R. 2009. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*, 360, 2758-69.

- MACDONALD, A. J., OLSON, J. & KARVELLAS, C. J. 2020. Critical care considerations in the management of acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*, 26, 171-179.
- MACKIE-SAVAGE, U. F. & LATHLEAN, J. 2020. The long-term effects of prolonged intensive care stay postcardiac surgery. *J Card Surg*, 35, 3099-3107.
- MADDREY, W. C., BOITNOTT, J. K., BEDINE, M. S., WEBER, F. L., JR., MEZEY, E. & WHITE, R. I., JR. 1978. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 75, 193-9.
- MAGUIRE, J. M. & CARSON, S. S. 2013. Strategies to combat chronic critical illness. *Curr Opin Crit Care*, 19, 480-7.
- MALEK, N. P., SCHMIDT, S., HUBER, P., MANN, M. P. & GRETEN, T. F. 2014. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 111, 101-6.
- MALINCHOC, M., KAMATH, P. S., GORDON, F. D., PEINE, C. J., RANK, J. & TER BORG, P. C. 2000. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31, 864-71.
- MARCELLIN, P., GANE, E., BUTI, M., AFDHAL, N., SIEVERT, W., JACOBSON, I. M., WASHINGTON, M. K., GERMANIDIS, G., FLAHERTY, J. F., AGUILAR SCHALL, R., BORNSTEIN, J. D., KITRINOS, K. M., SUBRAMANIAN, G. M., MCHUTCHISON, J. G. & HEATHCOTE, E. J. 2013. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 381, 468-75.
- MARCHIONI, A., FANTINI, R., ANTENORA, F., CLINI, E. & FABRI, L. 2015. Chronic critical illness: the price of survival. *Eur J Clin Invest*, 45, 1341-9.
- MARTIN-LLAHI, M., GUEVARA, M., TORRE, A., FAGUNDES, C., RESTUCCIA, T., GILABERT, R., SOLA, E., PEREIRA, G., MARINELLI, M., PAVESI, M., FERNANDEZ, J., RODES, J., ARROYO, V. & GINES, P. 2011. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 140, 488-496 e4.
- MATHURIN, P., ABDELNOUR, M., RAMOND, M. J., CARBONELL, N., FARTOUX, L., SERFATY, L., VALLA, D., POUPON, R., CHAPUT, J. C. & NAVEAU, S. 2003. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology*, 38, 1363-9.
- MAZZAFERRO, V., REGALIA, E., DOCI, R., ANDREOLA, S., PULVIRENTI, A., BOZZETTI, F., MONTALTO, F., AMMATUNA, M., MORABITO, A. & GENNARI, L. 1996. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334, 693-9.
- MCPHAIL, M. J., AUZINGER, G., BERNAL, W. & WENDON, J. A. 2016. Decisions on futility in patients with cirrhosis and organ failure. *Hepatology*, 64, 986.
- MCPHAIL, M. J., SHAWCROSS, D. L., ABELES, R. D., CHANG, A., PATEL, V., LEE, G. H., ABDULLA, M., SIZER, E., WILLIAMS, C., AUZINGER, G., BERNAL, W. & WENDON, J. A. 2015. Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13, 1353-1360 e8.
- MEERSSEMAN, P., LANGOUCHE, L., DU PLESSIS, J., KORF, H., MEKEIRELE, M., LALEMAN, W., NEVENS, F., WILMER, A., VAN DEN BERGHE, G. & VAN DER MERWE, S. W. 2018. The intensive care unit course and outcome in acute-on-chronic liver failure are comparable to other populations. *J Hepatol*, 69, 803-809.

- MOKDAD, A. A., LOPEZ, A. D., SHAHRAZ, S., LOZANO, R., MOKDAD, A. H., STANAWAY, J., MURRAY, C. J. & NAGHAVI, M. 2014. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*, 12, 145.
- MOREAU, R., CLARIA, J., AGUILAR, F., FENAILLE, F., LOZANO, J. J., JUNOT, C., COLSCH, B., CARACENI, P., TREBICKA, J., PAVESI, M., ALESSANDRIA, C., NEVENS, F., SALIBA, F., WELZEL, T. M., ALBILLOS, A., GUSTOT, T., FERNANDEZ, J., MORENO, C., BALDASSARRE, M., ZACCHERINI, G., PIANO, S., MONTAGNESE, S., VARGAS, V., GENESCA, J., SOLA, E., BERNAL, W., BUTIN, N., HAUTBERGUE, T., CHOLET, S., CASTELLI, F., JANSEN, C., STEIB, C., CAMPION, D., MOOKERJEE, R., RODRIGUEZ-GANDIA, M., SORIANO, G., DURAND, F., BENTEN, D., BANARES, R., STAUBER, R. E., GRONBAEK, H., COENRAAD, M. J., GINES, P., GERBES, A., JALAN, R., BERNARDI, M., ARROYO, V., ANGELI, P., CONSORTIUM, C. S. I. O. T. E. C., GRIFOLS, C. & EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF CHRONIC LIVER, F. 2020. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol*, 72, 688-701.
- 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. & CONSORTIUM, C. S. I. O. T. E.-C. 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.
- MURRAY CJL, A. T. G. M. A. C. O. D. C. 2015. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 385, 117-171.
- NADIM, M. K., DURAND, F., KELLUM, J. A., LEVITSKY, J., O'LEARY, J. G., KARVELLAS, C. J., BAJAJ, J. S., DAVENPORT, A., JALAN, R., ANGELI, P., CALDWELL, S. H., FERNANDEZ, J., FRANCOZ, C., GARCIA-TSAO, G., GINES, P., ISON, M. G., KRAMER, D. J., MEHTA, R. L., MOREAU, R., MULLIGAN, D., OLSON, J. C., POMFRET, E. A., SENZOLO, M., STEADMAN, R. H., SUBRAMANIAN, R. M., VINCENT, J. L. & GENYK, Y. S. 2016. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*, 64, 717-35.
- NELSON, J. E., COX, C. E., HOPE, A. A. & CARSON, S. S. 2010. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*, 182, 446-54.
- OKUDA, H. 2007. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 21, 161-73.
- OLSON, J. C., WENDON, J. A., KRAMER, D. J., ARROYO, V., JALAN, R., GARCIA-TSAO, G. & KAMATH, P. S. 2011. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*, 54, 1864-72.
- PATIDAR, K. R., PENG, J. L., PIKE, F., ORMAN, E. S., GLICK, M., KETTLER, C. D., NEPHEW, L. D., DESAI, A. P., NAIR, K., KHAN, B. A., BUCKLEY, C. A., MACHADO, R. F., CHALASANI, N. P. & GHABRIL, M. S. 2020. Associations Between Mean Arterial Pressure and Poor ICU Outcomes in Critically Ill Patients With Cirrhosis: Is 65 The Sweet Spot? *Crit Care Med*, 48, e753-e760.

- PAUGAM-BURTZ, C., LEVESQUE, E., LOUVET, A., THABUT, D., AMATHIEU, R., BUREAU, C., CAMUS, C., CHANQUES, G., FAURE, S., FERRANDIERE, M., FRANCOZ, C., GALBOIS, A., GUSTOT, T., ICHAI, C., ICHAI, P., JABER, S., LESCOT, T., MOREAU, R., ROULLET, S., SALIBA, F., THEVENOT, T., VELLY, L. & WEISS, E. 2020. Management of liver failure in general intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 39, 143-161.
- PINZANI, M., ROSSELLI, M. & ZUCKERMANN, M. 2011. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 25, 281-90.
- PUGH, R. N., MURRAY-LYON, I. M., DAWSON, J. L., PIETRONI, M. C. & WILLIAMS, R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60, 646-9.
- RANIERI, V. M., RUBENFELD, G. D., THOMPSON, B. T., FERGUSON, N. D., CALDWELL, E., FAN, E., CAMPOROTA, L. & SLUTSKY, A. S. 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307, 2526-33.
- REHM, J., TAYLOR, B., MOHAPATRA, S., IRVING, H., BALIUNAS, D., PATRA, J. & ROERECKE, M. 2010. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*, 29, 437-45.
- REIBERGER, T., PUSPOK, A., SCHODER, M., BAUMANN-DURCHSCHEIN, F., BUCSICS, T., DATZ, C., DOLAK, W., FERLITSCH, A., FINKENSTEDT, A., GRAZIADEI, I., HAMETNER, S., KARNEL, F., KRONES, E., MAIERON, A., MANDORFER, M., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., RAINER, F., SCHWABL, P., STADLBAUER, V., STAUBER, R., TILG, H., TRAUNER, M., ZOLLER, H., SCHOFL, R. & FICKERT, P. 2017. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Wien Klin Wochenschr*, 129, 135-158.
- RIEMANN, J. F. 2008. Ätiologie und Risikofaktoren. *Fachbuch: Gastroenterologie in Klinik und Praxis*, 1424-1426.
- RIPOLL, C., GROSZMANN, R., GARCIA-TSAO, G., GRACE, N., BURROUGHS, A., PLANAS, R., ESCORSELL, A., GARCIA-PAGAN, J. C., MAKUCH, R., PATCH, D., MATLOFF, D. S., BOSCH, J. & PORTAL HYPERTENSION COLLABORATIVE, G. 2007. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*, 133, 481-8.
- ROEDL, K., AMANN, D., EICHLER, L., FUHRMANN, V., KLUGE, S. & MULLER, J. 2019. The chronic ICU patient: Is intensive care worthwhile for patients with very prolonged ICU-stay (>= 90days)? *Eur J Intern Med*, 69, 71-76.
- ROEDL, K., WALLMULLER, C., DROLZ, A., HORVATITS, T., RUTTER, K., SPIEL, A., ORTBAUER, J., STRATIL, P., HUBNER, P., WEISER, C., MOTAABBED, J. K., JARCZAK, D., HERKNER, H., STERZ, F. & FUHRMANN, V. 2017. Outcome of in- and out-of-hospital cardiac arrest survivors with liver cirrhosis. *Ann Intensive Care*, 7, 103.
- ROMERO-GOMEZ, M., MONTAGNESE, S. & JALAN, R. 2015. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*, 62, 437-47.
- SALERNO, F., GERBES, A., GINES, P., WONG, F. & ARROYO, V. 2007. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*, 56, 1310-8.
- SARIN, S. K., KUMAR, A., ALMEIDA, J. A., CHAWLA, Y. K., FAN, S. T., GARG, H., DE SILVA, H. J., HAMID, S. S., JALAN, R., KOMOLMIT, P., LAU, G. K., LIU, Q., MADAN, K., MOHAMED, R., NING, Q., RAHMAN, S., RASTOGI, A., RIORDAN, S. M., SAKHUJA, P., SAMUEL, D., SHAH, S., SHARMA, B. C.,

- SHARMA, P., TAKIKAWA, Y., THAPA, B. R., WAI, C. T. & YUEN, M. F. 2009. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*, 3, 269-82.
- SAVOLAINEN, V. T., PENTTILA, A. & KARHUNEN, P. J. 1992. Delayed increases in liver cirrhosis mortality and frequency of alcoholic liver cirrhosis following an increment and redistribution of alcohol consumption in Finland: evidence from mortality statistics and autopsy survey covering 8533 cases in 1968-1988. *Alcohol Clin Exp Res*, 16, 661-4.
- SCHRIER, R. W., ARROYO, V., BERNARDI, M., EPSTEIN, M., HENRIKSEN, J. H. & RODES, J. 1988. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*, 8, 1151-7.
- SCHUBERT, G. E., BETHKE-BEDURFTIG, B. A., BUJNOCH, A. W. & DIEM, A. 1982. [Liver cirrhosis in autopsy material within 48 years. I. Changes of prevalence, regional differences (author's transl)]. *Z Gastroenterol*, 20, 213-20.
- SCHUPPAN, D. & AFDHAL, N. H. 2008. Liver cirrhosis. *Lancet*, 371, 838-51.
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. W., SHANKAR-HARI, M., ANNANE, D., BAUER, M., BELLOMO, R., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C. M., HOTCHKISS, R. S., LEVY, M. M., MARSHALL, J. C., MARTIN, G. S., OPAL, S. M., RUBENFELD, G. D., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L. & ANGUS, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801-10.
- STAUFER, K., ROEDL, K., KIVARANOVIC, D., DROLZ, A., HORVATITS, T., RASOUL-ROCKENSCHAUB, S., ZAUNER, C., TRAUNER, M. & FUHRMANN, V. 2017. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients-outcome and clinical implications. *Liver Int*, 37, 843-850.
- STURM, L., RÖSSLE, M. & SCHULTHEIß, M. 2019. Komplikationen der Leberzirrhose – medikamentöse versus interventionelle Therapie. *Dtsch Med Wochenschr*, 144, 1259-1266.
- SUNDARAM, V., JALAN, R., WU, T., VOLK, M. L., ASRANI, S. K., KLEIN, A. S. & WONG, R. J. 2019a. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 156, 1381-1391 e3.
- SUNDARAM, V., KOGACHI, S., WONG, R. J., KARVELLAS, C. J., FORTUNE, B. E., MAHMUD, N., LEVITSKY, J., RAHIMI, R. S. & JALAN, R. 2020. Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival. *J Hepatol*, 72, 481-488.
- SUNDARAM, V., SHAH, P., WONG, R. J., KARVELLAS, C. J., FORTUNE, B. E., MAHMUD, N., KUO, A. & JALAN, R. 2019b. Patients With Acute on Chronic Liver Failure Grade 3 Have Greater 14-Day Waitlist Mortality Than Status-1a Patients. *Hepatology*, 70, 334-345.
- THALHEIMER, U., TRIANTOS, C. K., SAMONAKIS, D. N., PATCH, D. & BURROUGHS, A. K. 2005. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*, 54, 556-63.
- THOMPSON, J., JONES, N., AL-KHAFAJI, A., MALIK, S., REICH, D., MUNOZ, S., MACNICHOLAS, R., HASSANEIN, T., TEPERMAN, L., STEIN, L., DUARTE-ROJO, A., MALIK, R., ADHAMI, T., ASRANI, S., SHAH, N., GAGLIO, P., DUDDEMPUDI, A., BORG, B., JALAN, R., BROWN, R., PATTON, H., SATOSKAR, R., ROSSI, S., PARIKH, A., ELSHARKAWY, A., MANTRY, P., SHER, L., WOLF, D., HART, M., LANDIS, C., WIGG, A., HABIB, S.,

- MCCAUGHAN, G., COLQUHOUN, S., HENRY, A., BEDARD, P., LANDEEN, L., MILLIS, M., ASHLEY, R., FRANK, W., HENRY, A., STANGE, J., SUBRAMANIAN, R. & GROUP, V. T. I. S. 2018. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transpl*, 24, 380-393.
- THULUVATH, P. J., THULUVATH, A. J., HANISH, S. & SAVVA, Y. 2018. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol*, 69, 1047-1056.
- TRIPODI, A., PRIMIGNANI, M., MANNUCCI, P. M. & CALDWELL, S. H. 2017. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol*, 112, 274-281.
- TSIAOUI, E. T., HATZITOLIOS, A. I., TRYGONIS, S. K. & SAVOPOULOS, C. G. 2008. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol*, 23, 527-33.
- TSOCHATZIS, E. A., BOSCH, J. & BURROUGHS, A. K. 2014. Liver cirrhosis. *Lancet*, 383, 1749-61.
- VALENTIN, A. 2017. [Intensive care medicine-survival and prospect of life]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 112, 584-588.
- VILLA, E., CAMMA, C., MARIETTA, M., LUONGO, M., CRITELLI, R., COLOPI, S., TATA, C., ZECCHINI, R., GITTO, S., PETTA, S., LEI, B., BERNABUCCI, V., VUKOTIC, R., DE MARIA, N., SCHEPIS, F., KARAMPATOU, A., CAPORALI, C., SIMONI, L., DEL BUONO, M., ZAMBOTTO, B., TUROLA, E., FORNACIARI, G., SCHIANCHI, S., FERRARI, A. & VALLA, D. 2012. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*, 143, 1253-1260 e4.
- VILLANUEVA, C., COLOMO, A., BOSCH, A., CONCEPCION, M., HERNANDEZ-GEA, V., ARACIL, C., GRAUPERA, I., POCA, M., ALVAREZ-URTURI, C., GORDILLO, J., GUARNER-ARGENTE, C., SANTALO, M., MUNIZ, E. & GUARNER, C. 2013. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*, 368, 11-21.
- VILSTRUP, H., AMODIO, P., BAJAJ, J., CORDOBA, J., FERENCI, P., MULLEN, K. D., WEISSENBORN, K. & WONG, P. 2014. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60, 715-35.
- VINCENT, J. L., MORENO, R., TAKALA, J., WILLATTS, S., DE MENDONCA, 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.
- VINCENT, J. L. & SINGER, M. 2010. Critical care: advances and future perspectives. *Lancet*, 376, 1354-61.
- WADEI, H. M., MAI, M. L., AHSAN, N. & GONWA, T. A. 2006. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 1066-79.
- WASMUTH, H. E., KUNZ, D., YAGMUR, E., TIMMER-STRANGHONER, A., VIDACEK, D., SIEWERT, E., BACH, J., GEIER, A., PURUCKER, E. A., GRESSNER, A. M., MATERN, S. & LAMMERT, F. 2005. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol*, 42, 195-201.

- WEHLER, M., KOKOSKA, J., REULBACH, U., HAHN, E. G. & STRAUSS, R. 2001. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology*, 34, 255-61.
- WEIL, D., LEVESQUE, E., MCPHAIL, M., CAVALLAZZI, R., THEOCHARIDOU, E., CHOLONGITAS, E., GALBOIS, A., PAN, H. C., KARVELLAS, C. J., SAUNEUF, B., ROBERT, R., FICHET, J., PITON, G., THEVENOT, T., CAPELLIER, G., DI MARTINO, V. & GROUP, M. 2017. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care*, 7, 33.
- WEISS, N., JALAN, R. & THABUT, D. 2018. Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Med*, 44, 231-234.
- 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. & UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING LIVER DISEASE SEVERITY SCORE, C. 2003. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124, 91-6.
- WONG, F., PAPPAS, S. C., CURRY, M. P., REDDY, K. R., RUBIN, R. A., PORAYKO, M. K., GONZALEZ, S. A., MUMTAZ, K., LIM, N., SIMONETTO, D. A., SHARMA, P., SANYAL, A. J., MAYO, M. J., FREDERICK, R. T., ESCALANTE, S., JAMIL, K. & INVESTIGATORS, C. S. 2021a. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med*, 384, 818-828.
- WONG, F., PIANO, S., SINGH, V., BARTOLETTI, M., MAIWALL, R., ALESSANDRIA, C., FERNANDEZ, J., SOARES, E. C., KIM, D. J., KIM, S. E., MARINO, M., VOROBIOFF, J., BAREA, R. C. R., MERLI, M., ELKRIEF, L., VARGAS, V., KRAG, A., SINGH, S. P., LESMANA, L. A., TOLEDO, C., MARCIANO, S., VERHELST, X., INTAGLIATA, N., RABINOWICH, L., COLOMBATO, L., KIM, S. G., GERBES, A., DURAND, F., ROBLERO, J. P., BRUNS, T., YOON, E. L., GIRALA, M., PYRSOPOULOS, N. T., KIM, T. H., YIM, S. Y., JUANOLA, A., GADANO, A., ANGELI, P. & INTERNATIONAL CLUB OF ASCITES GLOBAL STUDY, G. 2021b. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*, 74, 330-339.
- ZACCHERINI, G., WEISS, E. & MOREAU, R. 2021. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep*, 3, 100176.
- ZATONSKI, W. A., SULKOWSKA, U., MANCZUK, M., REHM, J., BOFFETTA, P., LOWENFELS, A. B. & LA VECCHIA, C. 2010. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res*, 16, 193-201.

9 Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Valentin Fuhrmann, der mich immer durch Ideen und Unterstützung auf meinem wissenschaftlichen Weg gefördert hat. Des Weiteren gilt ein großer Dank auch Prof. Dr. med. Stefan Kluge, welcher an der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf meine wissenschaftliche Entwicklung ermöglicht und stets gefördert hat.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern aussprechen. Diese haben meinen Weg stets unterstützt und waren immer eine große Hilfe, um meine Ziele verwirklichen zu können. Ganz besonderer Dank gilt meiner Ehefrau, die für alle Probleme Verständnis hatte und mich besonders unterstützt hat.

10 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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: