

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Tom Lüdde

Eine systematische Evaluation des Leberversagens und seiner
Krankenhausmortalität in Deutschland

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Tobias Eßing

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Sven Loosen

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Georg Flügen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Essing T, Bock H, Wieland B, Fluegen G, Bednarsch J, Bode JG, Neumann UP, Roderburg C, Loosen SV, Luedde T, Clinical determinants of hospital mortality in liver failure: a comprehensive analysis of 62.717 patients. Zeitschrift für Gastroenterologie, accepted 01/2023.

Für Bernhard Terhardt

Zusammenfassung

Das Leberversagen ist eine gastrointestinale Erkrankung mit vergleichsweise geringer Inzidenz und einer hohen Mortalität von bis zu 77%. Durch den Funktionsausfall der Leber kommt es zu immunologischen und metabolischen Komplikationen sowie Koagulopathien und extrahepatischem Organversagen. Abgesehen von der Lebertransplantation, sind kausale Therapien begrenzt verfügbar.

In Deutschland fehlen aktuelle epidemiologische Studien zur Inzidenz, Mortalität, Komplikationen und Therapieansätzen beim Leberversagen. Zur Schließung dieser Forschungslücke wurden in einer Fall-Kohorten-Studie standardisierte Entlassdaten des Bundesamt für Statistik aller in deutschen Akutkrankenhäusern behandelten Fällen mit der Hauptdiagnose Leberversagen zwischen 2010 und 2019 analysiert.

Für den Studienzeitraum konnten 62.717 Fälle mit Leberversagen identifiziert werden, was einer Inzidenz von 7,7/100.000 Fälle pro Jahr für Deutschland ergibt. Den größten Anteil hieran hatten das akute/subakute (41,6%) sowie das alkoholische Leberversagen (34,1%). 60,5% der Studienpopulation bestand aus männlichen Patienten und das Durchschnittsalter lag bei 60,7 Jahren. Die Krankenhausmortalität lag bei 38,1% und sank, wie auch die Inzidenz, über den Beobachtungszeitraum. In univariaten Betrachtungen wiesen dabei Fälle mit einem Alter über 70 Jahre (44,3%) und Fälle aus den Subgruppen des akuten/subakuten (47,5%) sowie des alkoholischen Leberversagens (37,8%) die höchste Krankenhausmortalität auf. Die Komplikation einer hepatischen Enzephalopathie erhöhte die Krankenhausmortalität je nach klinischem Ausprägungsgrad schrittweise.

Im multivariaten Modell wurden PatientInnenalter, der Subtyp des Leberversagens, pulmonale und renale Komplikationen, spontane bakterielle Peritonitis und Sepsis ($OR_{\text{Alter/Lebensjahr}}: 1,03$; $OR_{\text{Akutes Atemnot Syndrom}}: 2,91$; $OR_{\text{Mechanische Beatmung}}: 8,49$; $OR_{\text{Hepatorenal}}: 2,99$; $OR_{\text{Akutes Nieren Versagen}}: 2,05$; $OR_{\text{Bakterielle Peritonitis}}: 1,247$; $OR_{\text{Sepsis}}: 1,96$) als Risikofaktoren für eine erhöhte Krankenhausmortalität identifiziert. Die Durchführung einer Lebertransplantation und die Therapie in Zentren mit größerem Fallvolumen reduzierten die Krankenhausmortalität ($OR_{\text{Lebertransplantation}}: 0,08$ $OR_{\text{High Volume vs. Low Volume}}: 0,36$). Die „Leberdialyse“ (*Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS)*) ($n=571$) und Plasmapherese ($n=295$) fanden nur selten Anwendung.

Letztlich lässt sich festhalten, dass das Leberversagen in Deutschland, bei sinkender Inzidenz, mit einer immer noch hohen Krankenhausmortalität einhergeht. Durch die Identifikation von Faktoren welche die Krankenhausmortalität erhöhen, als auch von Ansätzen diese zu senken, schuf diese Studie Rahmenbedingungen um die Behandlung des Leberversagens in Deutschland zu verbessern.

Abstract

Liver failure is a gastrointestinal disease with a comparatively low incidence and a high mortality of up to 77%. The loss of liver function leads to immunological and metabolic complications as well as coagulation problems and extrahepatic organ failure. Causal therapies apart from liver transplantation are limited.

In Germany, there is a lack of current and holistic epidemiological studies on the incidence, mortality, complications and therapeutic approaches to liver failure. To fill this research gap, we used a case-cohort study to analyse standardised discharge data from all cases treated in German acute care hospitals with the main diagnosis of liver failure between 2010 and 2019.

For the study period, 62,717 cases with liver failure could be identified, resulting in an incidence of 7.7/100,000 cases per year for Germany. Acute/subacute liver failure (41.6%) and alcoholic liver failure (34.1%) accounted for the largest proportion of these cases. 60.5% of the study population were male patients and the mean age was 60.7 years. In-hospital mortality was 38.1% and, like incidence, decreased over the observation period. In the univariate observations, liver failure cases with an age over 70 years (44.3%) and cases from the group of acute/subacute (47.5%) and alcoholic liver failure (37.8%) had the highest hospital mortality. The complication of hepatic encephalopathy increased hospital mortality according to grade stepwise.

Regarding the multivariate model, patient age, liver failure subtype, pulmonary and renal complications, spontaneous bacterial peritonitis and sepsis ($OR_{\text{Age/lifeyears}}$: 1.03; $OR_{\text{Respiratory distress syndrome}}$: 2.91; $OR_{\text{Mechanical ventilation}}$: 8.49; $OR_{\text{Hepatorenal}}$: 2.99; $OR_{\text{Acute renal failure}}$: 2.05; $OR_{\text{Bacterial peritonitis}}$: 1.247; OR_{Ascites} : 1.003 OR_{Sepsis} : 1.96) were identified as risk factors for in-hospital mortality. Liver transplantation and therapy in centres with higher case volume reduced hospital mortality ($OR_{\text{liver transplantation}}$: 0.08 $OR_{\text{high volume vs. low volume}}$: 0.36). Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS) (n=571) and Plasmapheresis (n=295) were rarely used.

In conclusion, it can be stated that liver failure in Germany is still associated with a high hospital mortality rate, although the incidence is decreasing. By identifying factors that increase hospital mortality as well as approaches to reduce it, this study created a framework for improving the treatment of liver failure in Germany.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	=	Abbildung
ACLV	=	Akutes auf chronisches Leberversagen
ANV	=	Akutes Nierenversagen
ALV	=	Akutes Leberversagen
A/SLV	=	Akutes/Subakutes Leberversagen
ARDS	=	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CLV	=	Akutes und subakutes Leberversagen
DRG	=	Diagnosis Related Groups
EASL	=	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
HE	=	Hepatische Enzephalopathie
HRS	=	Hepatorenales Syndrom
HPS	=	Hepatopulmonales Syndrom
ICD	=	<i>International Classification of Diseases</i>
INR	=	<i>International Normalized Ratio</i>
Kh-Mortalität	=	Krankenhausmortalität
LTX	=	Lebertransplantation
LV	=	Leberversagen
NAFLD	=	Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung
NASH	=	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NNB	=	Nicht näher bezeichnet
MARS	=	<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>
OR	=	<i>Odds Ratio</i>
SBP	=	Spontane Bakterielle Peritonitis
*	=	Signifikant bei $p < 0.05$
**	=	Signifikant bei $p < 0.01$
***	=	Signifikant bei $p < 0.001$

Inhaltverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Inzidenz und Mortalität	1
1.2 Pathophysiologie und Ätiologie	2
1.3 Diagnostik und Therapie	4
1.4 Komplikationen	6
1.5 Prognosekriterien	9
1.6 Ethikvotum	10
1.7 Ziele der Arbeit.....	10
2 Ergänzende Angaben zu Material und Methodik	10
3 Publikation	1
4 Diskussion	13
4.1 Einordnung in den Stand der Forschung	13
4.1.1 Charakteristika von PatientInnen mit Leberversagen	13
4.1.2 Inzidenz und Ätiologie	14
4.1.3 Kh-Mortalität	16
4.1.4 Komplikationen und deren Einfluss	18
4.1.5 Therapie und Behandlungsort	21
4.2 Limitationen.....	23
4.3 Schlussfolgerung.....	25
Literatur und Quellenverzeichnis	27

1 Einleitung

Akute gastrointestinale Erkrankungen spielen wegen ihres häufigen Auftretens und ihrer dringlichen Therapiebedürftigkeit eine große Rolle in der westlichen Krankenhauslandschaft [1,2]. Als Teil der Forschung der Arbeitsgruppe für translationale und klinische Gastroenterologie beschäftigt sich dieses Promotionsprojekt im Folgenden mit der Epidemiologie und Krankenhausmortalität (Kh-Mortalität) des Leberversagens (LV) in Deutschland. Hierfür werden in Kapitel 1.1-1.5 zunächst die theoretischen Grundlagen gelegt und der aktuelle Forschungsbedarf in Bezug auf das Forschungsprojekt aufgezeigt um abschließend die Ziele der Arbeit aufzuführen.

1.1 Inzidenz und Mortalität

Im Folgenden wird die Inzidenz und Mortalität des LV anhand der zeitlichen Subgruppen diskutiert. Die genaue Definition und Pathophysiologie der Subgruppen des LV werden in Kapitel 1.2 erläutert. Im Vergleich zu anderen akuten gastrointestinalen Erkrankungen weist das LV eine geringere Inzidenz auf. Die Inzidenz des akuten und subakuten Leberversagens (A/SLV) liegt in Deutschland bei 1/100.000 und wird in den USA auf 0,1-300/100.000 geschätzt [3,4]. Hier deutet sich zumindest in Deutschland eine Zunahme der Inzidenz an [3]. Wird das ALV auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung, namentlich akut auf chronisches Leberversagen (ACLV Kapitel 1.2), betrachtet, so fehlen aktuell umfangreichere Untersuchungen zur Inzidenz bei PatientInnen in Deutschland. In den USA stieg die Inzidenz des ACLV von 1,9/100.000 in 2001 auf 9,7/100.000 in 2011, was mitunter durch das wachsende Bewusstsein für diese Subgruppe des LV zu erklären ist [5]. Auch zum chronischen Leberversagen (CLV 1.2) fehlen in Deutschland aktuelle Daten. Es bleibt zu vermuten, dass die Inzidenz des CLV, als Folge des Anstiegs von circa 59.000 Zirrhosebehandlungen in Deutschland in 2005, auf 98.000 in 2018 zunimmt [6]. Während die Bedeutung von Virus-Hepatitis beim LV in Deutschland vergleichsweise gering ist und weiter abnimmt, könnte somit vermehrter Alkoholkonsum die Inzidenz des LV steigern [7,8].

In Bezug auf Alter und Geschlecht der LV-PatientInnen unterscheiden sich die einzelnen Subgruppen des LV. Während Untersuchungen zum A/SLV die Geschlechterverteilung ausgeglichen sehen oder sogar eher vermehrt weibliche Patientinnen in den Kohorten auftauchen, überwiegt der Anteil an männlichen Patienten beim CLV [3,6,9]. PatientInnen mit CLV sind im Durchschnitt über 60 Jahre, während das Durchschnittsalter bei akuten Verläufen des LV zwischen 38 und 60 liegt [3,6,9].

Die Mortalität des LV bleibt trotz grundlegender Optimierung in der Therapie weiter auf einem hohen Niveau. So sank die Mortalität des A/SLV zwar in den letzten Jahren leicht, liegt aber immer noch bei 25%-35% [3,10]. Toxisches Paracetamol induziertes LV weist mit 15%-27% eine deutlich niedrigere Mortalität als andere Formen des LV auf [10,11]. ACLV ist durch die doppelte Komponente von chronischer Schädigung und akutem Ereignis von einer hohen Mortalität zwischen 30% und 58% geprägt [12–14]. Alkoholbedingtes Leberversagen im Verlauf einer dekompensierten Leberschädigung (z.B. mit Aszites, hepatische Enzephalopathie vgl. Kapitel 1.2 und 1.4) kann zwar teilweise wieder rekompensiert werden, geht aber meist mit einer hohen Mortalität und einer kurzen Überlebenszeit einher [6,15,16]. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen mit fortgeschrittener Zirrhose ohne Transplantation bei 10%-20% und die Kh-Mortalität je Aufenthalt zwischen 25% und 73% [17–21]. Auch der Wohnort hat einen Einfluss auf Inzidenz und Mortalität. Dies zeigen beispielsweise große europäische Studien in Bezug auf das ACLV [13,22]. Abschließend bleibt in diesem Kapitel anzumerken, dass umfangreiche epidemiologische Daten in Bezug auf die Inzidenz und die Mortalität des LV in Deutschland fehlen.

1.2 Pathophysiologie und Ätiologie

Das Leberversagen beschreibt eine akute oder chronische Schädigung von Hepatozyten, welche mit immunologischen und metabolischen Funktionsausfällen einhergehen können [4,23]. Folgen dieses Funktionsausfalls sind im Besonderen Koagulopathien, Infektionen, hepatische Enzephalopathie und Organschädigungen bzw. Organversagen [4,24].

Die zeitliche Dimension zwischen erster Zellschädigung und dem Auftreten von systemischen Komplikationen stellt eine Grundlage für die Unterteilung des LV in A/SLV, ACLV und CLV dar. Beim A/SLV ist dieser Zeitraum mit einer Länge von maximal 26 Wochen definiert, wobei hier zusätzlich die Unterteilung in hyperakut (< 7 Tage), akut (7-21 Tage) und subakut (21 Tage bis 6 Wochen) vorgenommen werden kann. Eine *International Normalized Ratio* INR ≥ 1.5 sowie eine hepatische Enzephalopathie (HE Kapitel 1.4.2) werden hier als systemische Komplikationen zur Definition herangezogen [25,26]. Das ACLV stellt in Bezug auf seine Erforschung und Definition eine jüngere Subgruppe des LV dar. Hierbei kommt es während einer chronischen Lebererkrankung zu einer zusätzlichen plötzlichen Schädigung. Je nach Art der Definition (*American association for the study of liver diseases*, *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* oder *European Association for the Study of the Liver*) muss zur Diagnosestellung zusätzlich weiteres extrahepatisches Organversagen, Ikterus oder eine Koagulopathie vorliegen [13,24,27,28]. Zu den akuten Schädi-

gungen beim ACLV gehören vor allem bakterielle Infekte, gastrointestinale Blutungen, vermehrter Alkoholkonsum, virale Hepatitiden, Medikamente und unbekannte Auslöser. Diese akute Schädigung führen zu einer massiven systemischen Inflammation, oxidativen Stress und extrahepatischem Organversagen und gehen in den ersten 1-3 Monaten mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher [13,24,29].

Die dritte zeitliche Subgruppe, das CLV, beschreibt einen chronischen Schädigungsprozess ohne akutes Ereignis, bei dem zwischen Schädigung der Leber und Komplikationen mehr als 26 Wochen liegen. Die alkoholische Leberzirrhose stellt hierbei die häufigste Ätiologie des CLV dar [30]. Diesbezüglich ist die dekompensierte Zirrhose als Abnahme der Leberfunktion mit zusätzlichen Komplikationen wie Aszites, HE, Hepatorenalem Syndrom (HRS) und/oder Varizenblutungen definiert. Bei akutem Schädigungsereignis auf dem Boden einer alkoholischen Leberzirrhose ist allerdings wieder zu evaluieren, ob die Kriterien für ein ACLV (Bsp. extrahepatisches Organversagen) zutreffen [31]. Die Grenzen zwischen einer dekompensierten Leberzirrhose und einem CLV sind dabei jedoch nicht abschließend definiert und somit fließend.

Beim LV existieren diverse Schädigungsmechanismen, wovon die meisten nicht endgültig verstanden sind. Toxische Schädigungen der Leber sind eine häufige Ursache für A/SLV. Paracetamol bedingtes LV, eine der häufigsten Unterformen des toxischen LV, wird über das Paracetamol Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimin mediiert. Wenn dieses nicht mehr in ausreichendem Umfang an Glutathion gebunden wird, kann es zu einem Funktionsverlust der Leberzellmitochondrien und schließlich zu einer Lebernekrose kommen [32]. Alkohol ist durch seine diversen Schädigungsmechanismen vor allem für CLV und ACLV verantwortlich. Durch Alkohol erhöht sich der NADH Spiegel in Hepatozyten, die DNA-Reparatur Aktivität sinkt, es entsteht oxidativer Stress und der Metabolismus von Lipiden, Kohlenhydraten und Proteinen wird negativ beeinflusst [33–35].

Die Ätiologien des LV sind mannigfaltig und unterscheiden sich sowohl nach den zeitlichen Subgruppen des LV als auch nach geografischer Region. Beim A/SLV sind im amerikanischen und europäischen Raum, neben den zuvor erwähnten potentiell hepatotoxischen Medikamenten wie Paracetamol, vor allem Viren (im Besonderen Hepatitisviren), Autoimmune Leberentzündungen, kryptogene Prozesse und Stoffwechselerkrankungen (z.B. Morbus Wilson) Ursache der Hepatozytenschädigung [11,23]. Virale Ursachen verlieren hierbei bedingt durch Prävention, Behandlung und Impfung in Europa und Amerika an Bedeutung. So zeigt eine Studie des Lebertransplantationsregisters aus Schottland eine Abnahme der viralhepatitisbedingten A/SLV Fälle von 21 PatientInnen zwischen 1992 -1996 auf 9 PatientInnen im Jahr 2012-2014 [10]. Im Kontrast dazu entstehen in Indien noch heute zwischen 40% und 70% der A/SLV auf dem Boden einer viralen Hepatitis [36]. Vergleichbare

Entwicklungen in Bezug auf die Bedeutung von Viren sind bei chronischen Leberschädigungen zu beobachten. So war Alkohol bei 52% der PatientInnen, welche mit einer Zirrhose zwischen 2005 und 2018 in Deutschland behandelt wurden, die Ursache Ihrer Leberschädigung, während Hepatitis C nur für 5% der Zirrhosebehandlungen verantwortlich war. Der Anteil von entdeckten nichtalkoholischen Fettlebern (NAFLD) und nichtalkoholischen Fettleberentzündungen (NASH) als Ursache der Zirrhose vervierfachte sich auf 3,6% [6].

1.3 Diagnostik und Therapie

Diagnostik und Therapie des LV richten sich im Besonderen nach der Ätiologie, dem Verlauf und PatientInnen-Charakteristika. Bei Verdacht auf LV steht diagnostisch vor allem die ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Labordiagnostik und Bildgebung der Leber im Vordergrund. Indem nun Komplikationen und Diagnosekriterien wie INR, HE und Organkomplifikationen mit dem zeitlichen Verlauf sowie der Ätiologie in Beziehung gestellt werden, kann die Diagnose eines A/SLV, ACLV oder CLV gestellt werden (vgl. Kapitel 1.2). Zur akuten ätiologiebezogenen Therapie mit bestmöglicher Prognose sind virale sowie toxische Ursachen auszuschließen [37–40]. Bei dem Verdacht eines Paracetamol bedingten ALV ist die Therapie mit N-acetylcysteine (ACC) indiziert [41]. Wird zunächst keine Ursache des LV ausgemacht, kann eine Leberbiopsie Aufschluss über die zugrunde liegende Erkrankung geben. Die Indikation hierfür ist allerdings vorsichtig zu stellen [42]. Beim ACLV stehen im Besonderen die akuten Auslöser der Funktionsverschlechterung wie Blutungen, bakterielle Infektionen, Hepatitisreaktivierung oder Alkoholabusus im Vordergrund der Diagnostik und Therapie [12,38].

Grundsätzlich müssen beim LV immer Leberfunktionsmarker wie z.B. Transaminasen, der Gerinnungsstatus, Albumin, Bilirubin oder Ammoniak überprüft werden, um ggf. therapeutisch einzugreifen [41,43]. Gleichzeitig gilt es Organkomplikationen oder Organversagen frühzeitig zu erkennen. So muss die Nierenfunktion (z.B. glomeruläre Filtrationsrate, Kreatinin, Urinausscheidung) im Rahmen eines möglichen akuten Nierenversagens (ANV Kapitel 1.4) oder einem HRS regelmäßig überprüft werden, um gegebenenfalls ein Nierenersatzverfahren einzuleiten [44,45]. Auch die Lungenfunktion ist beim LV sowohl direkt als auch indirekt über die abnehmende Atemqualität bei HE gefährdet. Diese muss zusätzlich unter Intubationsbereitschaft überwacht (z.B. Sauerstoffsättigung, Blutgasanalyse) werden [46,47]. Die HE ist neben Aszites eine der häufigsten Komplikationen des LV. Hier müssen neuropsychologische Testverfahren zur Diagnose einer HE sowie der Ausschluss anderer Ursachen für neurologische Beeinträchtigung erfolgen [43,47]. In Abhängigkeit vom Schwe-

regrad muss der Ammoniakspiegel mittels Lactulose, Ornithinaspartat und schwer resorbierbaren Antibiotika gesenkt werden und bei insuffizienter Atmung eine Intubation erfolgen [43]. Neben der HE gilt es bei neurologischer Verschlechterung von LV-PatientInnen auch den Hirndruck zu überwachen. Dieser kann in Folge von Vasodilation, HE und Organversagen deutlich steigen und sollte therapeutisch zwischen 20 und 25 mmHg liegen [48,49]. Infektionen stellen weitere häufige Komplikationen eines LV dar. Diese betreffen vor allem den Aszites in Form von spontaner bakterieller Peritonitis (SBP), können aber auch als Sepsis oder isolierte Organinfektionen auftreten. Diagnostisch ist hier die Untersuchung von Aszitespunktaten bei erstmaligem Auftreten und Verdacht einer Infektion grundlegend [45].

Zu den Therapien aller Arten des LV gehören des weiteren grundsätzlich: Blutdruck- und Elektrolytstabilisation, Glukoseinfusion bei häufig drohender Hypoglykämie, Stressulcusprophylaxe, Gabe von Gerinnungsfaktoren bei zu niedriger Gerinnungsaktivität und aktiven Blutungen, Überwachung des Ernährungszustandes und vorzugsweise eine enterale Ernährung [41,47].

Zusätzlich gilt beim LV die frühzeitige Evaluation einer intensivmedizinischen Behandlung und/oder Verlegung in ein spezialisiertes Krankenhaus mit Lebertransplantations-Expertise [41,43,47]. Die Fallzahlerfahrung einer Klinik in Bezug auf LV könnte sich hier positiv auf die Prognose auswirken. Allerdings existieren in diesem Zusammenhang nur Daten zur Korrelation von Prognose und Fallzahlerfahrung in Bezug auf andere akute gastrointestinale Erkrankungen wie der akuten Pankreatitis [50]. Insgesamt sollte die Dringlichkeit für und die Chancen auf eine erfolgreiche Lebertransplantation (LTX) möglichst früh erörtert werden [41,43,51]. Eine erfolgreiche LTX hat in vielen Fällen des LV grundlegenden Einfluss auf das Überleben der PatientInnen. Hierbei existieren allerdings große Unterschiede hinsichtlich der Bedeutung einer LTX je nach Subgruppe und Ätiologie des LV. Das ALV auf dem Boden einer Hepatitis-A Infektion oder toxischem Leberversagen weist ein spontanüberleben ohne LTX zwischen 60-80% auf [4,52–54]. Im Gegensatz dazu weisen PatientInnen mit autoimmunbedingtem ALV eine LTX freie Überlebensrate von nur 19% auf. Gleichzeitig liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit LTX bei 82% [4]. Ähnlich bedeutsam ist die LTX für das ACLV. Hier ist eine LTX oft die einzig kurative Therapieoption [55]. In einer österreichischen Studie zum ACLV überlebten 85% der PatientInnen mit LTX allerdings nur 9% der PatientInnen ohne LTX [55]. Beim CLV können aufgrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstatus der PatientInnen nur noch selten Transplantationen durchgeführt werden, allerdings ist die LTX für das Vorstadium (Zirrhose) fast immer die einzige kurative Therapie und steigert das 5-Jahres-Überleben von 60-65% auf 85% [56,57]. Studien zum Nutzen der LTX bei den verschiedenen Subgruppen des LV in Deutschland fehlen. Zu Bewertung der Notwendigkeit einer LTX können Scores wie die King's-College-Kriterien oder

Clichy-Villejuif-Kriterien genutzt werden [58,59]. Die Dringlichkeit einer Transplantation kann beispielsweise mit dem *Model for Endstage-Liver-Disease* (MELD) abgeschätzt werden [47,60]. Kontraindikationen für eine LTX stellen z.B. metastasierte Leberzellkarzinome, extrahepatische Malignome, ein fortgesetzter Alkoholkonsum, das Alter der PatientInnen, oder schwere Komorbiditäten wie kardiopulmonale Erkrankungen dar [61].

Ohne die Möglichkeit einer LTX steht bei einer Zirrhose mit dem Endstadium eines CLV oder ACLV mit zunehmenden Krankenhausaufenthalten vor allem die Lebensqualität und die Eingrenzung von Komplikationen in Form von palliativen Behandlungsansätzen im Vordergrund [62–64]. Bei palliativen aber auch in kurativen Ansätzen (*bridging* bis zur LTX) kann der Einsatz von Leberersatztherapien sinnvoll sein. In diesem Rahmen stellt die Plasmapherese ein Verfahren zur Plasmaentnahme aus dem Blut dar. Hierdurch können Giftstoffakkumulation, Elektrolytverschiebungen und Gerinnungsprobleme als Folge eines LV in Teilen ausgeglichen werden [65,66]. Es existieren Hinweise, dass dieses Verfahren die Prognose bei PatientInnen mit LV, welche keine LTX erhalten können, verbessert [67]. Neben dem zuletzt erwähnten Verfahren wird auch die Leberdialyse mittels *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS) seit vielen Jahren in Deutschland eingesetzt. Hierbei werden an Albumin gebundene Toxine (z.B. Bilirubin oder Gallensäure) aus dem Blut von PatientInnen gefiltert. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit den Wasserhaushalt der PatientInnen zu korrigieren [68]. Auch der Nutzen dieser Leberersatzverfahren in Bezug auf das LV ist wenig erforscht. Es gibt aber kleinere Studien, welche vermuten lassen, dass MARS sowohl zur Bekämpfung von LV-Komplikationen (z.B. HE) als auch zur Prognoseverbesserung dienen könnte [69,70]. In welchem Umfang diese Verfahren in Deutschland eingesetzt werden ist nicht bekannt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Diagnostik und Therapie des LV komplexe Themen abbilden und gerade im Bereich der LV-Therapie (LTX, Fallzahlerfahrung, Leberersatzverfahren) epidemiologische Daten für Deutschland fehlen.

1.4 Komplikationen

Neben den zuvor erwähnten Einflussfaktoren auf die LV-Mortalität, spielen vor allem das Auftreten von Komplikationen eine große Rolle hinsichtlich der individuellen Prognose. Diese können wegen der metabolischen, gerinnungsbedingten und immunologischen Bedeutung der Leber verschiedenste Formen annehmen. Im Folgenden werden die häufigsten Komplikationen und ihre Bedeutung für den Verlauf aufgezeigt.

Als definitorische Grundlage für die Diagnose eines akuten LV, aber auch als häufige Komplikation bei den anderen zeitlichen Subgruppen, hat die HE eine grundlegende Bedeutung

für den Verlauf und die Lebensqualität. So weisen beim ACLV bis zu 60% der PatientInnen in Europa eine leichte bis schwere Form der HE auf [13]. Dabei entsteht eine HE durch die systemische Anhäufung von Ammoniak mit toxischer Wirkung auf das Gehirn und reicht von leichter Unaufmerksamkeit (Grad 1) bis zum Koma (Grad 4) [71]. In Bezug auf die Prognose eines LV sind im besonderen höhere Grade von HE ungünstig, da sie mit Folgekomplikationen wie Beatmungspflichtigkeit einhergehen können [72]. Aber auch das Auftreten einer HE an sich erhöht, z.B. bei dekompensierter Lebererkrankung, das Risiko in den nächsten fünf Jahren zu versterben um das 2,75-fache [73].

Ähnliches gilt für die Gerinnung. Sie ist Grundlage der ALV-Diagnosestellung und eine insgesamt häufige Komplikation. In einer Studie zur Gerinnung beim ACLV und dekompensierter Zirrhose lag bei 60% der PatientInnen eine Hypokoagulabilität vor. In dieser Kohorte lag die 90-Tage Mortalität bei 52%, während nur 19% der PatientInnen mit regelrechter Koagulation in den folgenden 90 Tagen verstarben [74].

Allgemein tritt beim LV häufig zusätzlich ein weiteres extrahepatisches Organversagen auf. Extrahepatisches Organversagen ist zudem Teil der Definition des ACLV nach der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) [28]. Hier korreliert die Mortalität mit der Anzahl an ausgefallenen Organen und reicht bis zu 77% bei multiplem Organversagen [75]. Sowohl beim CLV und ACLV als auch beim ALV sind im Besonderen die Lunge und die Niere als extrahepatische Organe gefährdet. Bei akuten Schädigungen der Leber (insb. A/SLV) spielt das ANV als Komplikation eine zentrale Rolle. Hierbei erleiden PatientInnen, als Folge von Blutdruck- und Elektrolytschwankungen sowie erhöhtem Spiegel von Nierentoxischen Substanzen, eine akute Schädigung der Niere. Diese ist diagnostisch an einem Serumkreatinin Anstieg von 0.3 mg/dl oder einem Kreatininanstieg um das 1,5-Fache innerhalb von 48 Stunden zu erkennen [44,76,77]. Die zweite bedeutende Nierenerkrankung beim LV ist das HRS, welches primär eine Folge chronischer Lebererkrankungen darstellt. Es wird in zwei Typen unterteilt. HRS Typ 1 bildet eine Unterform des ANV und braucht zusätzlich zu den Diagnosekriterien eines ANV eine chronische Lebererkrankung in der PatientInnenhistorie. HRS Typ 2 beschreibt ein chronisches Nierenversagen bei gleichzeitiger Lebererkrankung [78,79]. Sowohl HRS als auch ANV erhöhen die Mortalität beim LV deutlich [80–83].

Neben der Niere ist die Lunge ein häufiger Ort extrahepatischer Komplikationen. Beim hepato pulmonalem Syndrom (HPS) kommt es durch einen funktionellen Shunt, den behinderten Euler-Liljestrand-Mechanismus und der verminderten Sauerstoffdiffusion, zu einer arteriellen Hypoxämie [46]. So tritt das HPS bei circa 10%-24% der PatientInnen mit Aszites und Zirrhose auf [84,85]. Neben dem HPS weisen LV-PatientInnen auch ein erhöhtes Risiko ein *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) zu entwickeln auf. Hierbei kommt es

durch einen Insult, z.B. resultierend aus einem LV, zu unkontrollierten Entzündungsreaktionen in der Lunge, welche letztendlich in Diffusionsstörungen, Alveolärschäden und respiratorischer Insuffizienz münden [86,87]. Verglichen mit anderen Organkomplikationen ist die Inzidenz des ARDS niedrig. So liegt beispielsweise bei 8,1% der PatientInnen mit Zirrhose und bei 25,4% der PatientInnen mit ACLV auf einer Intensivstation ein ARDS vor [88,89]. Diese Erkrankung steigert die 90-Tage Mortalität bei PatientInnen mit Zirrhose auf der Intensivstation allerdings auf bis zu 82,2% [88]. Insgesamt ergibt sich eine schlechte Prognose für LV-PatientInnen, welche beatmungspflichtig werden. So liegt die 28-Tage-Kh-Mortalität bei ACLV und Beatmungspflichtigkeit auf der Intensivstation bei 81,6% [89].

Eine häufige Komplikation bei CLV und ACLV stellt die Bildung von Aszites dar. Bei dieser primär chronischen Komplikation entsteht eine krankhafte Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle als Resultat der portalen Hypertension, des niedrigen kolloidosmotischen Drucks und Natriumretention in der Niere [90]. In geringen Mengen kann dies teilweise auch beim A/SLV beobachtet werden [91,92]. Aszites ist nicht nur eine häufige Komplikation, sondern auch ein prognostischer Marker für das Ausmaß und den Progress des LV. So liegt die 1-Jahres-Mortalität von Zirrhose-PatientInnen, bei Manifestation von Aszites, beispielsweise bereits 20% [30]. Bei Zirrhose-PatientInnen sinkt die 60-Monate-Überlebenschance ohne Transplantation von 68% ohne Aszites auf 36-43% mit Aszites [93]. Gleichzeitig korreliert die Menge von Aszites mit dem Risiko ein ACLV zu erleiden, welches wiederum mit einer massiven Mortalitätserhöhung einhergeht [13].

Eine Folgekomplikation der Aszitesmanifestation ist dessen bakterielle Besiedelung, die als spontanbakterielle Peritonitis (SBP) bezeichnet wird. Diese entsteht durch erhöhte intestinale Permeabilität sowie die Beeinträchtigung des Immunsystems und des Mikrobioms [94]. Eine SBP tritt komparativ betrachtet seltener auf. Die Prävalenz bei Krankenhausaufenthalt liegt beim CLV bis 5% und bei ACLV bei circa 14% [94,95]. Sie kann aber, je nach Keimspektrum, mit einer Mortalität von bis zu 73,7% einhergehen [96]. Zusätzlich zur bakteriellen Besiedelung der Aszites können sich pathogene Organismen auch generalisiert im Körper ausbreiten und zu überschießender Immunreaktion in Form einer Sepsis führen [97]. Dies ist ebenfalls eine Komplikation mit geringer Prävalenz und schlechter Prognose. In einer europäischen Studie über ACLV und akuter Dekompensation der Leber wurde bei 6,1% der PatientInnen eine Sepsis diagnostiziert. Bei ACLV mit zusätzlicher Sepsis lag die Mortalität bei bis zu 58% [98].

Abschließend bleibt festzuhalten, dass größere epidemiologische Arbeiten zur Prävalenz von Komplikationen und deren Auswirkung auf die Mortalität von LV-PatientInnen in Deutschland fehlen.

1.5 Prognosekriterien

Dieses Kapitel soll neben den zuvor beschriebenen Komplikationen einzelne Marker und Scores sowie das Geschlecht und das Alter als Prognosekriterien eines LV erörtern. Zum einen existieren Laborparameter wie Ammoniak, INR, Trombozytenzahl oder Laktat, welche eine gewisse Aussagekraft in Bezug auf die Prognose eines LV aufweisen [4,99,100]. Scores, welche verschiedene Laborwerte und Komplikationen inkludieren, wie die Kings-College Kriterien (Ph-Wert, PT Zeit, Kreatinin etc. [101]) oder der MELD-Score (Bilirubin, INR und Kreatinin [102]), können genutzt werden um die Überlebenswahrscheinlichkeit einzuschätzen. Ursprünglich resultiert der MELD-Score aus dem Erkrankungsbild des CLV und der Leberzirrhose und dient, wie auch der Child-Pugh-Score (Albumin, Bilirubin, HE, Aszites, Quick/INR [103]), zur Prognosestellung und Priorisierung einer Lebertransplantation. Beim ACLV werden sowohl Prädiktoren aus dem des CLV (Child-Pugh oder MELD-Score) als auch Prädiktoren in Bezug auf akutes Organversagen und eigene Scores wie der CLIF-C ACLV genutzt [24,39,104,105]. Weitere nicht leberspezifische Ratingsysteme, wie der APACHE oder qSofa-Score, können gerade im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung genutzt werden, weisen aufgrund ihres fehlenden direkten Leberbezugs aber Mängel bei Spezifität und Sensitivität auf [106,107].

Zusätzlich spielen auch epidemiologische Variablen wie Alter und Geschlecht eine Rolle bei der Prognose von PatientInnen mit LV. Viele Studien haben einen inversen Zusammenhang zwischen Alter und Überlebenswahrscheinlichkeit beim LV gezeigt [6,10,39,108]. So wird das PatientInnenalter auch als Teil verschiedener prognostischer Scores, wie den Kings-College Kriterien oder dem CLIF-C ACLVs genutzt [101,105].

Während Frauen signifikant seltener an einen LV erkranken (vor allem bedingt durch den geringeren Anteil bei ACLV und CLV) existieren unterschiedliche Ansichten und Ergebnisse zum Einfluss des Geschlechts auf die LV-Mortalität [6,109]. So zeigen Laborversuche einen negativen Einfluss von Testosteron auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei akutem toxischem LV [110]. Auf der anderen Seite sterben Frauen mit LV auf der Warteliste für eine Transplantation häufiger als Männer [111,112]. Zusätzlich entwickeln Frauen während eines LV eher portopulmonale Hypertonie, welche mit einer erhöhten Mortalität verknüpft ist [113]. Schließlich existieren ebenfalls Studien, welche keine signifikanten Mortalitätsunterschiede beim LV zwischen den Geschlechtern finden [52,114].

1.6 Ethikvotum

Die Überprüfung dieses Forschungsprojektes durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde am 25.02.2022 abgeschlossen und ergab keine Bedenken (Studien-Nr.: 2022-1856).

1.7 Ziele der Arbeit

Wie in den Kapiteln 1.1-1.5 aufgezeigt, stellt das LV ein komplexes Erkrankungsmuster mit einer oft hohen Mortalität dar. Gleichzeitig verdeutlichten die vorherigen Kapitel, dass epidemiologische Übersichtsarbeiten zum LV und seinen Komplikationen in Deutschland oft gänzlich fehlen oder aus anderen Ländern stammen.

Ziel der Arbeit war es somit, durch standardisierte Entlassdaten des Statistischen Bundesamtes von 2010-2019, einen epidemiologischen Überblick über die Inzidenz und Mortalität des LV und seiner Subgruppen in Deutschland zu erhalten. Zunächst sollte das PatientInnenkollektiv in Bezug auf Alter und Geschlecht charakterisiert werden. Danach war es das Ziel Inzidenz und Mortalität sowie deren Entwicklung im Gesamten, sowie im Hinblick auf die einzelnen nach der *International Classification of Diseases* (ICD-10) kodierten Subgruppen des LV zu untersuchen. Hierbei sollten auch regionale Unterschiede in Deutschland exploriert werden.

Im induktiven Teil der Arbeit wurde die Analyse der Inzidenz von Komplikationen des LV und Auswirkungen auf die Kh-Mortalität angestrebt. Zusätzlich bestand die Absicht die Mortalität in unterschiedlichen Fachabteilungen und den Einfluss des jährlichen Fallzahlvolumens einer Klinik auf die Mortalität zu analysieren. Abschließend sollte in einem multivariaten Regressionsmodell der Einfluss von Alter, Geschlecht, LV-Subgruppe, Komplikationen und dem Fallzahlvolumen des behandelnden Krankenhauses auf die Mortalität untersucht werden. Die hieraus resultierenden Erkenntnisse sollen zukünftig eine Grundlage für die Behandlungsoptimierung und klinische Forschung des LV in Deutschland bilden.

2 Ergänzende Angaben zu Material und Methodik

In diesem Kapitel soll das Material und die Methodik über das entsprechende Kapitel der Publikation hinaus um weitere Angaben ergänzt werden. Die Grundlage der Studie bildeten aggregierte Einzelfälle von LV-Behandlungen zwischen 2010 und 2019 und lagen dem Statistischen Bundesamt als anonymisierte Teildatensätze pro Jahr vor. Dies resultiert aus der Verpflichtung der deutschen Krankenhäuser am Ende eines Jahres die Falldaten ihrer stationären Behandlungen an das Institut für Entgeldabrechnung zu übermitteln. Dieses gibt

jene Daten wiederum an das Statistische Bundesamt weiter. Ausgenommen hiervon sind Rehabilitationskrankenhäuser, Fälle der Unfallversicherung sowie nicht zivile PatientInnen reiner Polizei- und Bundeswehrkrankenhäuser und PatientInnen mit LV deren Hauptwohnsitz nicht in Deutschland liegt. Behandlungsfälle bei denen grundlegende Daten wie Alter, Geschlecht oder Behandlungsabteilung fehlen, wurden ebenfalls aus dem Datensatz gelöscht. In diesem Zusammenhang ist von einem extrem geringen Datenverlust auszugehen, da das Leberversagen fast ausschließlich in der öffentlich zugänglichen Krankenhauslandschaft behandelt werden und Krankenhäuser behandelte PatientInnen bei fehlenden Grundlegendaten nicht abrechnen können [115].

Für die Falldatenselektion und Analyse wurden Syntaxen des Statistikprogramms SPSS IBM V26 an der Uniklinik Düsseldorf geschrieben und zur Applikation auf den Datensatz zum statistischen Bundesamt geschickt. Zuvor wurden diese an Übungsdatensätzen getestet und es bestand ein enger Austausch mit dem Statistischem Bundesamt über Analysefragen und Syntaxfehlermeldungen. Fragen zu Kodierungsgrundsätzen des ICD10 wurden mit zwei erfahrenen Medizinkontrollern abgesprochen. Bei PatientInnen, welche in verschiedenen Krankenhäusern für das gleiche ursächliche LV als Fälle auftauchten, wurde nur der letzte Krankenhausaufenthalt analysiert um verzerrende Effekte bei Inzidenz und Mortalität zu minimieren. Die Nutzung von ICD-Codes führte dazu, dass Fälle nicht zeitlichen Kategorien (ALV, ACLV und CLV) sondern den Subgruppen A/SLV, toxisches LV, alkoholisches LV, CLV und nicht näher bezeichnetes LV (NNB LV) zugeteilt wurden. Zusätzlich wurde nicht die Gesamtmortalität, sondern die Kh-Mortalität für den Zeitraum des Aufenthaltes berechnet. Als Hauptbehandlungsabteilung wurde jeweils die Abteilung mit dem längsten Aufenthalt der PatientInnen kodiert.

3 Publikation

Essing T, Bock H, Wieland B, Fluegen G, Bednarsch J, Bode JG, Neumann UP, Roderburg C, Loosen SH, Luedde T. Clinical determinants of hospital mortality in liver failure: a comprehensive analysis of 62,717 patients. *Z Gastroenterol.* 2023 Mar 27. English. doi: 10.1055/a-2016-9061. Epub ahead of print. PMID: 3697259

4 Diskussion

Im Folgenden sollen die Studienergebnisse ausführlich und kritisch erörtert werden. Dies geschieht in Kapitel 4.1 zunächst vor dem Hintergrund aktueller Literatur. Anschließend werden inhaltliche und formale Limitationen aufgezeigt (Kapitel 4.2) und abschließend Schlussfolgerungen aus dem Forschungsprojekt gezogen (Kapitel 4.3).

4.1 Einordnung in den Stand der Forschung

4.1.1 Charakteristika von PatientInnen mit Leberversagen

Die vorliegende Studie bot mit 62.717 Fällen von LV umfangreiche Einblicke in die Alters- und Geschlechtsstrukturen des LV in Deutschland über das ALV hinaus. Mit 60,5% männlichen LV-Patienten spiegelte das PatientInnenkollektiv den Geschlechterverteilungsdurchschnitt anderer Studien zu Lebererkrankungen in Deutschland wider. Nach einer umfangreichen Analyse von Leberzirrhose-Fällen, welche meist sowohl die Grundlage für das ACLV und CLV darstellt, berechneten Gu et al. einen Anteil männlicher Zirrhosepatienten von 64-65% zwischen 2005 und 2018 in Deutschland [6]. Bei A/SLV weisen Frauen in Deutschland mit 52% einen leicht höheren Anteil auf [3]. Somit spiegelt der Männeranteil dieser Studie das Mischbild aus chronischem Leberversagen und akuten Schädigungen wider. Das Geschlechterverhältnis änderte sich über die Jahre nicht signifikant (Suppl. Abbildung 1a), obwohl beim CLV und alkoholischem LV eine signifikante Abnahme der behandelten Fälle zu beobachten war. Darüber hinaus unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung von geschlechtsspezifischer Prävention mit einem Augenmerk auf das alkoholische LV [109,116].

Die Tatsache, dass chronische und akute LV-Fälle in der Fallkohorte gemischt analysiert wurden, erklärt gleichzeitig auch in Teilen das Durchschnittsalter von 60,7 Jahren. So weisen PatientInnen mit ALV meist ein Durchschnittsalter zwischen 50 und 60 Jahren auf, während PatientInnen mit chronischer Leberschädigung, mit im Schnitt zwischen 63-65 Jahren, älter sind [3,6,117]. Hier zeigte sich über den Beobachtungszeitraum die Tendenz älter werdender PatientInnen (Suppl. Abbildung 1b), welche sich sowohl bei anderen akuten gastrointestinalen Erkrankungen als auch bei Lebererkrankungen in anderen Studien wiederfindet [6,50]. Neben der alternden Gesellschaft könnten diese Beobachtungen auch auf optimierte Behandlungskonzepte hindeuten. Durch verbesserte Therapie und Diagnostik könnten auch PatientInnen mit chronischen Komponenten des LV älter werden [43,118].

4.1.2 Inzidenz und Ätiologie

In der vorliegenden epidemiologischen Studie wies das A/SALV mit 3,2 Fällen auf 100.000 Einwohner pro Jahr den größten Anteil an der Gesamtinzidenz (7,7/100.000) auf. Im Vergleich dazu berechnete eine kleinere deutsche Studie bei dieser Entität zwischen 2014 und 2018 lediglich eine Inzidenz von 1,13/100.000 Fällen/Jahr. Hier wurden allerdings PatientInnen mit chronischen Vorerkrankungen der Leber wie Zirrhose ausgeschlossen [3]. Die Differenz von circa 2/100.000 Fällen zwischen der zuletzt genannten Studie und dieser Forschungsarbeit ist somit auch durch PatientInnen mit akutem LV auf dem Boden einer chronischen Leberschädigung (ACLV) zu erklären. Die fehlende Berücksichtigung dieser, in Bezug auf seine klinische Erforschung noch relativ junge Form des Leberversagens (vgl. Kapitel 1.2), deutet also auf Missstände bei der Kodierung hin. So zeigte eine amerikanische Studie über PatientInnen mit kompensierter Leberzirrhose einen Übergang in ein ACLV mit einer Inzidenz von 5,7 Fällen pro 1.000 PatientInnenjahren auf [119]. Verschiedene Studien kommen zu dem Schluss, dass ein ACLV bei 20-40% der PatientInnen, welche wegen einer Leberzirrhose im Krankenhaus behandelt werden, vorliegen könnte [13,75,120]. Genauere Zahlen zur Inzidenz des ACLV in Deutschland fehlen und könnten Gegenstand zukünftiger epidemiologischer Forschungsprojekte sein. Als Basis hierfür können die seit 2022 ergänzten DRG-Codes („K70.42 Akut-auf-chronisches alkoholisches Leberversagen“ und „K72.10 Akut-auf-chronisches Leberversagen, anderenorts nicht klassifiziert“) dienen [121]. Die Diversifikation von CLV in zwei neue Untergruppen und alkoholisches LV in vier neue Untergruppen war überfällig, da die distinkten pathophysiologischen Prozesse des ACLV einen wesentlichen Einfluss auf die Therapie und Prognose haben und sich somit auch in der Abrechnung wiederfinden müssen [12]. Hierbei bleibt zu bedenken, dass auch international außerhalb der Kodierung Uneinigkeit zwischen Europa, Asien und Amerika über die korrekte Definition des ACLV herrscht (vgl. Kapitel 1.2). Auch hier würden einheitliche Standards die Forschung, Diagnostik und Therapie optimieren. Interessanterweise nimmt das A/SALV über die Jahre leicht zu, was auch die Ergebnisse der deutschen Studie zum ALV von Weiler et al. reflektiert [3]. Da die Autoren Fälle mit chronischen Lebererkrankungen größtenteils ausgeschlossen hatten, spricht dies gegen die alleinige Erklärung des Anstiegs der A/SALV durch medizinisch inkorrekt kodiertes ACLV. Während viral bedingte A/SALF (vgl. Kapitel 1.2) abnehmen, müssen also andere Gründe wie Autoimmunprozesse oder weitere externe Schädigungsquellen an Einfluss gewinnen. Eine interessante Studie aus Australien weist hier auf die Bedeutung von Nahrungsergänzungsmitteln bei der Zunahme von akuten Leberschädigungen hin [122]. Dennoch könnten die neuen Kodierungsmöglichkeiten, in Bezug auf ACLV, in den nächsten Jahren zu einer Abnahme von kodierten A/SALV Fällen führen.

Ebenfalls einen hohen Anteil (34,1%) an der Inzidenz der gesamten LV-Fälle hat das alkoholische LV, welches in Bezug auf die Fallbehandlungszahlen pro Jahr allerdings signifikant abnimmt. Hier stellt sich abermals die Frage wie Ärzte und Controller individuell das alkoholische LV kodieren. Die beratenden Controller dieser Studie unterstrichen, dass diese Subgruppe strenger als eine dekompensierte Leberzirrhose kodiert wird. Es müssen also ernste Komplikationen wie deutliche Gerinnungsstörungen oder Organversagen vorliegen, ähnlich eines A/SLV oder ACLV. Ein alleiniges Vorliegen von Juckreiz, leichter HE oder Varizenblutungen bei einem Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose dürfte nicht für die Kodierung eines alkoholischen LV ausreichen, es liegen aber keine spezifischen Kodierkriterien vor. Für eine medizinisch relativ akkurate Kodierung sprechen allerdings die niedrige Inzidenz des alkoholischen LV im Vergleich zur sonstigen alkoholbedingten chronischen Lebererkrankung und die vergleichsweise hohe Mortalität von 37,8% (vgl. Kapitel 4.1.3). Vergleichbare Kh-Mortalitäten in Bezug auf die Gruppe des alkoholischen LV dieser Studie weisen beispielsweise deutsche PatientInnen in der Studie von Moreau et al. mit einer akuten Dekompensation einer Leberzirrhose im Rahmen eines ACLV auf. Hier berechneten die Autoren eine 90-Tage Mortalität bei primär alkoholisch bedingten Zirrhosen mit akuter Dekompensation von 37,5% [13]. Dieser Vergleich deutet darauf hin, dass sich in dieser Gruppe des alkoholischen LV (K70.4) ein signifikanter Anteil von zukünftig kodierten alkoholischen ACLV befinden (ICD Code: K70.42) [121].

Die Inzidenz des toxischen LV durch Substanzen außerhalb von Alkohol fällt mit 0,26 Fällen auf 100.000/Jahr im Vergleich zu den anderen Ätiologien und Subgruppen niedrig aus. Eine große chinesische Studie beschreibt interessanterweise mit 0,26/100.000 Fällen/Jahr eine sehr ähnliche Inzidenz von Arzneimittel induziertem LV [123]. Hierbei bleibt zum einen zu bedenken, dass medikamenteninduziert und toxisch keine Synonyme sind, sondern unter toxisches LV weitere Auslöser wie Pilzgifte fallen. Leberversagen durch Pilzgifte sind allerdings extrem selten bzw. werden selten entdeckt und erfasst. In Europa und Amerika werden jährlich 50-100 Fälle von Pilzvergiftungen, die zu einem LV führen, gemeldet [124,125]. Zum Anderen entspringt eine gewisse Anzahl an LV, welche zunächst einer toxischen Ursache zugeschrieben wurden, ursprünglich anderen Ätiologien [126,127].

Neben den bereits angesprochenen Forschungslücken gäbe es für zukünftige epidemiologische Studien weiteren Forschungsbedarf in Bezug auf die eigentliche Ätiologie des LV. So stellen NASH/NAFLD ein global wachsendes Problem dar und machen bereits heute in Deutschland einen höheren Anteil bei den Ursachen von Zirrhosen als Hepatitis C aus (vgl. Kapitel 1.2). Unter anderem durch die Zunahme des metabolischen Syndroms, hat sich in Deutschland die Rate an NASH/NAFLD-Zirrhosekranken zwischen 2004 und 2018 auf 3,6% fast vervierfacht [6]. Die Ausprägung dieses Erkrankungsbildes reicht von einer reinen Fettleber

über Steatohepatitis bis hin zur Zirrhose, dekompensierter Zirrhose und einem hepatozellulärem Karzinom [128]. Hierbei ist anzumerken, dass die Prävalenz der NAFLD im Hinblick auf die deutsche Bevölkerung mit 20-25% zwar sehr hoch ist, allerdings nur 5% der Menschen mit NAFLD eine Zirrhose und nur 2-3% eine dekompensierte Zirrhose entwickeln [129]. Dennoch bleibt allein durch die hohe Prävalenz die Gesamtbelastung des Gesundheitssystems hoch. In unserer Studie „verbergen“ sich NASH/ NAFLD PatientInnen mit LV zum großen Teil hinter NNB LV, CLV und ACLV.

In Bezug auf die regionale Ausprägung der Inzidenz (Suppl. Abbildung 2) fielen interessanterweise signifikante Unterschiede zwischen den Bundesländern in Deutschland auf. Ein West-Ost Gefälle wie bei anderen alkohol-assoziierten gastrointestinalen Erkrankungen (z.B. akute Pankreatitis) war hier jedoch nicht zu erkennen [130]. Allerdings wurde ersichtlich, dass Bundesländer mit teilweise erhöhter Inzidenz (Brandenburg, Thüringen, Saarland) ebenfalls einen erhöhten Alkoholkonsum der männlichen Bevölkerung aufweisen [131]. Es bleibt zu beachten, dass der Behandlungsort und nicht der Wohnort untersucht wurde und so gerade in kleinen Bundesländern durch die Grenznahe Schwankungen in Bezug auf Inzidenz und Kh-Mortalität entstanden sein könnten.

4.1.3 Kh-Mortalität

Die Kh-Mortalität der umfangreichen Fallkohorte dieser Studie war mit 39,0% (zwischen 2.044 und 2.065 verstorbene PatientInnen mit LV pro Jahr) im Vergleich zu anderen akuten gastrointestinalen Erkrankungen vergleichsweise hoch. Die mit Abstand höchste Kh-Mortalität wies das A/SLV mit 47,5% auf. Interessanterweise ist dieser Wert, trotz des potentiellen Einschlusses von A/SLV Fällen mit chronischen Lebererkrankungen (vgl. 4.1.2), mit den Ergebnissen der Studie von Weiler et al. zum ALV in Deutschland vergleichbar. Hier berechneten die Autoren für den Zeitraum von 2014 bis 2018 bei einer kleineren Fallpopulation eine Mortalität von 46,9% [3]. Diese homogenen Ergebnisse lassen verschiedene Hypothesen zu. Sie könnten für eine solide Datenqualität der DRG-Kodierung sprechen. Gleichzeitig könnte die besonders hohe Kh-Mortalität des A/SLV, im Vergleich zu den anderen Subgruppen des LV, auch aus der Integration von Fällen mit ACLV resultieren. Diese weisen je nach Anzahl der Komplikationen Kh-Mortalitäten von über 50% auf [14,132]. Insgesamt unterstreicht dieses Ergebnis nochmals die Schwere des Erkrankungsbildes eines A/SLV.

Die Ätiologie des alkoholischen Leberversagens wies mit 37,8% die Subgruppe mit der zweithöchsten Kh-Mortalität auf. Alkoholisches LV stellt primär das Endergebnis eines chronischen Krankheitsverlaufs dar. Folglich hebt sich die Kh-Mortalität dieser späten Phase der alkoholischen Leberschädigung auch deutlich von der Kh-Mortalität von PatientInnen

mit Zirrhose (ca. 2-10%) oder dekompensierter Zirrhose (ca. 12-17%) ab [6,133–135]. Zentral ist hier zudem, dass nicht nur PatientInnen mit Zirrhose und dekompensierter Zirrhose wiederholt Krankenhäuser aufsuchen [19,136]. So soll die Kh-Mortalität von 37,8% keinesfalls darüber hinwegtäuschen, dass PatientInnen mit einem alkoholischen LV im Sinne eines CLV oder A/SLV ohne eine Transplantation eine Mortalität von nahezu 100% aufweisen [33]. Die Transplantation-Chancen für alkoholisches LV waren aber laut dieser Studie extrem gering (vgl. Abbildung 3c: n=31). Diese werden vielmehr in früheren Stadien der alkoholischen Lebererkrankung durchgeführt [33]. Die zuletzt beschriebenen Beobachtungen könnten in Teilen auch aus wiederholten Krankenhausaufenthalten des/der identischen LV-PatientInnen resultieren. Teilweise vergleichbar mit der Rekompensation einer dekompensierten alkoholischen Zirrhose, könnten PatientInnen mit alkoholischem LV, zumindest kurzfristig, im Krankheitskontinuum auf das Stadium einer Leberzirrhose ohne LV zurückgesetzt werden [137]. Gleichzeitig weisen weitere Studien darauf hin, dass gerade PatientInnen mit akuten gastrointestinalen Erkrankungen, welche mit Alkohol in Verbindung stehen (z.B. akute Pankreatitis), zu einem Teil außerhalb des Krankenhauses versterben [138]. Auch diese Tatsache könnte bei palliativen Ansätzen des LV die Kh-Mortalität, welche lediglich eine Momentaufnahme darstellt, gesenkt haben.

Interessanterweise wies das toxische LV, im Gegensatz zu den zwei zuletzt genannten Subgruppen, mit 11,0% eine sehr geringe Kh-Mortalität auf. Lag die Kh-Mortalität dieser Ätiologie vor der Jahrtausendwende noch bei über 30%, berechneten amerikanische Studien aus den letzten 10 Jahren eine Mortalität von medikamenteninduziertem LV von 5-16% [52,53,139]. Insgesamt spiegeln also auch die Ergebnisse dieser Studie die optimierte Diagnostik und Therapie bei medikamenteninduzierter Leberschädigung und LV wider [140].

In Bezug auf die zeitliche Entwicklung der Kh-Mortalität sank diese glücklicherweise relativ kontinuierlich von 39,5% auf 34,9%. Dies reflektiert die Ergebnisse anderer Studien, welche sowohl einen Rückgang der Mortalität chronischer Lebererkrankungen als auch einen Rückgang der Mortalität von ACLV und A/SLV beschreiben [5,6,141,142]. An dieser Stelle muss nochmals auf die Bedeutung neuer Therapieansätze und palliativer Konzepte beim chronischen und alkoholischen LV hingewiesen werden, welche die Kh-Mortalität vermutlich in größerem Umfang als die krankheitsbezogene Sterberate senken (vgl. Kapitel 1.3 und Kapitel 4.2).

Im Hinblick auf Covid19 bleibt der Einfluss des Virus abzuwarten. Hier müssen verschiedene Gesichtspunkte diskutiert werden. Zum einen kann Covid19 selbst die Lebenserwartung von chronischen Lebererkrankungen senken und A/SLV hervorrufen [143–145]. Zum anderen könnte das verzögerte Aufsuchen von Krankenhäusern in Hochzeiten der Pandemie insgesamt zu einer verspäteten Diagnostik und Therapie von LV geführt haben [146].

Auch der leberschädigende Konsum von Alkohol hat in Pandemiezeiten zugenommen [147].

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen der Kohorte bestehen große Unterschiede in Bezug auf die Kh-Mortalität (vgl. Abbildung 2c). Während diese im Alter zwischen 18 und 30 Jahren bei 12,8% lag und kontinuierlich auf 44,3% für über 70-Jährige stieg, lag sie bei Kindern und Jugendlichen bei 15,5%. Diese Beobachtungen verdeutlichen zunächst einmal die Bedeutung des Alters als wesentlichen Prognosefaktor, welcher sich auch in der multivariaten Regression zeigte. Zum anderen verkörperte das Alter auch eine indirekte Einflussvariable, da Ätiologien und zeitliche Subgruppen je nach Alter unterschiedlich häufig auftraten. So liegt das Durchschnittsalter von Paracetamol bedingtem LV, welches mit einer vergleichsweise niedrigen Kh-Mortalität einhergeht bei ca. 37 Jahren [4]. Im Gegensatz dazu liegt das Durchschnittsalter eines ACLV, welches sich durch eine hohe Kh-Mortalität auszeichnet, bei 56 Jahren [13]. Die im Vergleich zur zweiten Altersgruppe erhöhte Kh-Mortalität bei Kindern und Jugendlichen resultierte zum Teil aus der gesteigerten Sterblichkeit von Neugeborenen. Dem LV bei Neonaten liegen komplexe Erkrankungsmechanismen wie z.B. neonataler Hämochromatose und alloimmuner Lebererkrankung, welche mit einer komparativ hohen Mortalität einhergehen, zugrunde [148,149].

Beim Geschlecht zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Kh-Mortalität. Dieses Ergebnis reflektiert die komplexe Studienlage zur Bedeutung des Geschlechts beim LV, bei der je nach Ätiologie, zeitlichem Verlauf und Studiendesign entweder Männer, Frauen oder keines der untersuchten Geschlechter eine bessere Prognose aufwies (vgl. Kapitel 1.5).

Die regionalen Differenzen in Bezug auf die Kh-Mortalität (vgl. Supp. Figure 3b) könnten zum einen die bereits in Kapitel 4.1.2 angesprochene unterschiedliche Verteilung der Ätiologien widerspiegeln. Zum anderen zeigte sich gerade in den Regionen mit einer höheren Anzahl an Transplantationen eine verringerte Kh-Mortalität, was für den Einfluss der regionalen Unterschiede bei Behandlungszentren sprechen könnte.

4.1.4 Komplikationen und deren Einfluss

In diesem Projekt wurden grundlegende Komplikationen des LV untersucht. Die häufigste Komplikation (59,2%) stellte dabei die HE dar (vgl. Tabelle 1). Hier gab es allerdings Hinweise, dass diese Komplikation bei der Fallpopulation dieser Studie sowohl qualitativ (Graduierung) als auch quantitativ nicht immer adäquat erfasst wurde. HE ist Teil der diagnostischen Definitionskriterien des A/SALV (Kapitel 1.2-1.4) und somit hätte ein Großteil der A/SALV Fälle (41,62%) eine HE aufweisen müssen. Zusätzlich hätten auch eine Vielzahl der Fälle mit chronischem und alkoholischen LV (zusammen 46,74%) zumindest eine HE

Grad 1 aufweisen müssen [150]. Gleichzeitig waren HE Grad 1-3 von einer geringeren Kh-Mortalität (16,0% - 35,6%) als der Durchschnitt der Fallpopulation (38,1%) gekennzeichnet. Dem gegenüber stehen die Studienergebnisse von LeberzirrhosepatientInnen, welche beschreiben, dass selbst geringe Grade von HE einen prognostisch ungünstigeren Verlauf von Lebererkrankungen und LV vorhersagen [72,151]. Dies gilt zudem auch für A/SALV [152]. Labenz et al. unterstützen mit ihren Studienergebnissen die Hypothese der ungenauen Kodierung der HE in Deutschland [153]. Gerade hier besteht somit klinischer Optimierungsbedarf, da diese Komplikation nicht nur einen grundlegenden Einfluss auf Prognose und Therapie, sondern auch auf die Lebensqualität der PatientInnen hat [154]. Dementsprechend wurde die Auswirkung dieser Variable auf die Kh-Mortalität nur deskriptiv beschrieben und im univariaten oder multivariaten Modell berücksichtigt. Interessanterweise zeigte sich in Fällen bei denen eine HE diagnostiziert wurde eine kontinuierliche Zunahme der Kh-Mortalität mit zunehmendem Grad der HE mit bis zu 66,5%.

Aszites trat bei 39,1% der beobachteten Fälle auf und wirkte sich im multivariaten Regressionsmodell nicht signifikant auf die Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben aus. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz von Aszites bei PatientInnen mit Zirrhose in Deutschland bei 34,8%, mit ACLV in Amerika sogar bei bis zu 78,7% [6,13]. Beim A/SLV dürfte der Anteil von Aszites PatientInnen allerdings deutlich geringer ausfallen. So spiegelt die Prävalenz des Aszites in dieser Studie ein Mischbild der verschiedenen Ätiologien und zeitlichen Subgruppen wider. Wie schon in Kapitel 1.4 erörtert, zeigen kleinere Studien über die Auswirkung von Aszites, im Kontrast zu den Ergebnissen dieser Studie, einen inversen Zusammenhang dieser Komplikation mit der Mortalität. Die abweichenden Ergebnisse dieser Studie, gerade vor dem Hintergrund der großen Fallzahl, geben Anregung für weitere Untersuchungen in Bezug auf den Zusammenhang von Aszites, Subgruppe des LV und Kh-Mortalität.

Lag bei den LV-PatientInnen dieser Studie eine Infektion des Aszites vor (4,8%), stieg die Kh-Mortalität sowohl univariat (Odds Ratio (OR): 2,0) als auch multivariat (OR: 1,2). Vergleichbare Studien zur Prävalenz der SBP beim LV liegen nicht vor. Eine lateinamerikanische Studie berechnet eine Prävalenz von SBP zwischen 7-30% bei PatientInnen mit Zirrhose und Aszites [155]. Der signifikante Einfluss der SBP auf die Kh-Mortalität spiegelt die Ergebnisse anderer Studien wider. So erhöhte das Vorliegen einer SBP die 90-Tage Mortalität bei PatientInnen mit ACLV auf 76,9% [156]. Auch bei dekompensierter Leberzirrhose steigt die Mortalität durch das Auftreten einer SBP auf bis zu 43,1% an [21].

Im Hinblick auf renale Komplikationen offenbarte diese Studie Unterschiede zwischen HRS und ANV. Das HRS trat bei 14,1% der LV-Fälle auf und steigerte die Kh-Mortalität auf das 3,0-Fache (multivariate Regression). In einer Studien über den Krankenhausaufenthalt von Zirrhose PatientInnen wird das HRS mit einer Prävalenz von unter 5% der PatientInnen

angegeben [157]. Vergleichbare Studien zur Prävalenz von HRS beim LV fehlen und so bleibt zu vermuten, dass die erhöhte Prävalenz dieser Studie aus der gegenseitigen Begünstigung von HRS und Leberversagen resultiert [158]. Vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf HRS als Prognosefaktor liefern weitere Studien und berechnen eine Kh-Mortalität zwischen 30-80% beim ACLV und eine Kh-Mortalität von 57,1% bei ZirrhosepatientInnen ohne LV [80,81]. Das ANV grenzt sich durch das Fehlen einer chronischen Lebererkrankung vom HRS ab und wies in dieser Studie, verglichen mit anderen reinen S/ALV Untersuchungen, mit 13,1%, eine vergleichsweise geringere Häufigkeit auf. So erfüllen zwischen 43-85% der Fälle von A/SLV die Kriterien für ein ebenfalls vorliegendes ANV [44,82,83]. Mit 60-64% Kh-Mortalität werden auch in anderen Studien vergleichbare Einflüsse (OR in dieser Studie: 2,0) des ANV in Bezug auf die Prognose gezeigt [44,82].

Die Prävalenz einer Sepsis beim LV lag in dieser Studie bei 6,4% und ist gut mit der Prävalenz von 6,1% einer europäischen Studie über ACLV und dekompensierter Zirrhose vergleichbar [98]. So erhöhen die Komplikationen eines LV (z.B. Aszites oder Immunsuppression) vermutlich auch die Wahrscheinlichkeit an einer Sepsis zu erkranken. Auch die Kh-Mortalität steigt im multivariaten Modell um das 2-fache, was ebenfalls mit den Studienergebnissen anderer Arbeiten zu Lebererkrankungen und LV zu vergleichen ist [95,98].

Abschließend zeigte die vorliegende Studie die Bedeutung von pulmonalen Komplikationen in Form der Notwendigkeit mechanischer Beatmung (Häufigkeit 12,5%; OR: 8,5) und dem ARDS (Prävalenz 0,8%; OR: 2,9). Vergleichbare Studien in Bezug auf die Häufigkeit der Beatmungspflichtigkeit von LV-PatientInnen fehlen. Zwei Studien über PatientInnen mit Zirrhose und ACLV auf der Intensivstation ermittelten allerdings eine höhere Prävalenz des ARDS im Vergleich zur Prävalenz dieser Studie. Diese lag auf der Intensivstation bei PatientInnen mit Zirrhose bei 8,1% und unter ACLV PatientInnen bei 25,4% [88,89]. Übereinstimmende Ergebnisse lassen sich in Bezug auf die Bedeutung der pulmonalen Komplikationen für die Prognose finden. So liegt die 1-Jahres Überlebensrate von ZirrhosepatientInnen, welche beatmet werden mussten, bei circa 32,0% und die 28-Tage Überlebensrate von beatmeten ACLV PatientInnen bei 19,4% [89,159]. Das ARDS bei PatientInnen mit LV ging vor Zeiten der *low tidal* Beatmung ohne Transplantaiton mit einer Kh-Mortalität von 100% einher [160]. Neue Therapieoptionen haben die Prognose verbessert, allerdings liegt die Kh-Mortalität bei LV mit ARDS in dieser Studie mit 88,9% immer noch sehr hoch. Eine Studie über Zirrhose PatientInnen auf der Intensivstation zeigt interessanterweise mit 82,2% eine ähnliche Mortalität beim Vorliegen eines ARDS [88]. Im Hinblick auf die Auswirkung des ARDS bei anderen akuten gastrointestinalen Erkrankungen fällt auf, dass ein ARDS mitunter häufiger auftritt (30-54% bei schwerer akuter Pankreatitis (AP)) dafür aber komparativ milder verläuft [161]. So liegt die Kh-Mortalität bei AP mit ARDS auf der Intensivstation bei 44,5% [162]. Diese Beobachtung verdeutlicht nochmals die besondere

Bedeutung der Leber bei der Immun- und Zytokin-Regulationen den Verlauf von Komplikationen wie einem ARDS, positiv zu beeinflussen [163]. Interessanterweise wirkte sich maschinelle Beatmung im multivariaten Modell stärker auf die Kh-Mortalität aus als ein ARDS, welches auch selbst meist in einer mechanischen Beatmung mündet. Es muss also bei der deutlich größeren Gruppe der BeatmungspatientInnen noch weitere Einflussfaktoren geben, welche die besonders hohe Kh-Mortalität erklären.

4.1.5 Therapie und Behandlungsort

Neben der Bedeutung der Komplikationen als negativer Prognosefaktor konnte diese Arbeit auch den Einfluss der Therapie und des Behandlungsortes beim LV unterstreichen. So verbessert im Besonderen eine LTX die Prognose beim A/SLV. Hier fällt auf, dass eine LTX das Risiko im Krankenhaus zu versterben bei S/ALV um 17,3% (univariat) auf 20,9% senkte. Eine amerikanische Analyse an einem Transplantationszentrum zeigte bei A/SALV welche eine LTX erhielten, eine Reduktion der Kh-Mortalität um 38%-Punkte auf 14% [142]. Diese Beobachtungen können aber nicht über den geringen Anteil von 2,9% der PatientInnen dieser Studie mit A/SLV PatientInnen, welchen eine LTX erhielten (vgl. Abbildung 3c), hinwegtäuschen. Eine ebenfalls entlassdatenbasierte Studie aus Deutschland konnte hier einen LTX-Anteil für A/SLV von 3,8% berechnen [3]. Insgesamt steht Deutschland in Europa, im Hinblick auf durchgeführte LTX, in der unteren Hälfte [164]. An dieser Stelle hat der Transplantationsskandal 2012 leider zu einem weiteren Einbruch geführt [165]. So wurden 2015 zusätzliche 1.489 PatientInnen auf die LTX-Warteliste gesetzt. Gleichzeitig gab es in diesem Jahr nur 894 LTX [166]. Gerade beim A/SALV besteht folglich viel Optimierungspotential (z.B. Transplantationsinfrastruktur, gesetzliche Grundlagen [167]).

Interessanterweise zeigte sich beim toxischen LV, welches eine Ätiologie es A/SLV darstellt, für LTX-PatientInnen sogar eine nicht signifikant höhere Kh-Mortalität. Ein Erklärungsansatz könnte die auch ohne LTX komparativ niedrige Kh-Mortalität sein, welche sich in dieser Studie wie auch in anderen offenbarte [4]. Ist die Schädigung durch die toxischen Substanzen und andere Einflüsse (z.B. zusätzlicher Alkoholkonsum oder chronische Lebererkrankung) allerdings so hoch, dass eine besonders schwere Form des toxischen LV Eintritt und eine LTX angestrebt wird, so ist die Prognose auch insgesamt schlechter [168]. Zu bedenken bleibt in diesem Zusammenhang auch, dass eine LTX nur nach einer nachgewiesenen sechsmonatigen Alkoholkarenz erfolgen darf. In einer amerikanischen Studie ist die Überlebenschancen in diesen Situationen nach LTX niedriger als bei nicht toxischem A/SALV [169]. Weitere univariate Analysen des Einflusses von LTX bei den üb-

rigen Subgruppen resultierten in ebenfalls nicht signifikanten Ergebnissen. Diese Beobachtung dürfte in Teilen durch die extrem niedrige Rate an LTX in diesen Subgruppen zu erklären sein.

Neben der LTX wurden in dieser Arbeit noch die Nutzung von Plasmapherese und MARS analysiert. Plasmapherese hat mit N=295 einen relativ geringen Stellenwert bei der Therapie des LV und wurde hauptsächlich beim A/SLV angewendet. In anderen Ländern wie Japan wird dieses Verfahren einem großen Teil PatientInnen mit A/SALV angeboten und somit deutlich häufiger genutzt [170]. Dass dieses Verfahren in Deutschland selten genutzt wird könnte partiell auch an dem Verhältnis von Anschaffungskosten und Einsatzgelegenheiten sowie der Studienlage liegen. Insgesamt existieren nur wenige kleinere Studien, welche teilweise einen Nutzen in Bezug auf Laborparameter und Überleben nachweisen oder zum gegenteiligen Ergebnis gelangen [67,171]. Interessanterweise war in unserer Studie bei PatientInnen, welche eine Plasmapherese erhielten die Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben auf einem niedrigen Signifikanzniveau (OR: 1.39; p=0.038) erhöht. Dieses Ergebnis könnte dafür sprechen, dass LV-Fälle bei denen diese Therapie eingesetzt wurde bereits einen komparativ schlechten Verlauf aufwiesen.

Mit 571 Anwendungen wurde das MARS Verfahren als häufigeres Leberersatzverfahren eingesetzt. Dies geschah ebenfalls hauptsächlich bei S/ALV. Dennoch scheint auch diese Zahl in Bezug auf 62.717 LV-Fälle gering. Eine Studie aus Finnland zählte 20-30 MARS Anwendungen für A/SLV pro Jahr für den Zeitraum von 2001 bis 2010 für das ganze Land [172]. In anderen Ländern wie Frankreich findet das Verfahren häufiger Anwendung. So erhielten laut einer französischen Studie 12,6% der PatientInnen die mit einer Zirrhose oder ACLV zwischen 2005 und 2011 auf der Intensivstation behandelt wurden eine MARS-Therapie [159]. Ein Grund könnten auch hier die Kosten sein, die sich in Deutschland zwischen 2005 und 2008 auf circa 20.000 Euro Mehraufwand im Vergleich zu einer LV-Therapie ohne MARS beliefen [173]. Andere Erklärungsansätze könnten die unzureichende Datenlage zur Prognoseverbesserung liefern. Den Ergebnissen der vorliegenden Studie nach, verändert der Einsatz des MARS-Verfahrens die Kh-Mortalität nicht signifikant. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine Metaanalyse [174]. Allerdings zeigten sich in der Metaanalyse eine Senkung der Plasma Bilirubinkonzentration und des HE-Grades, durch den Einsatz von MARS, was auf eine verbesserte Lebensqualität der LV-PatientInnen hindeuten könnte. In diesem Zusammenhang gilt es auch die in Kapitel 1.3 erwähnten kleineren Studien zur MARS-Therapie zu berücksichtigen. Diese konnten in verschiedenen Teilbereichen einen Nutzen dieser Verfahren zeigen [69,70]. Es bleibt festzuhalten, dass sowohl bei der Plasmapherese als auch beim MARS größere multizentrische Studien zur Nutzenanalyse fehlen. An diesem Punkt gibt es weiteren Forschungsbedarf.

Bei der Betrachtung des Behandlungsortes fällt auf, dass nur 24,75% der Fälle primär auf gastroenterologischen Fachabteilungen und 63,92% primär in allgemein internistischen Abteilungen behandelt wurden (vgl. Abbildung 4b). Diese Beobachtung steht im Kontrast zu den Empfehlungen der Leitlinien (z.B. Leitlinien der *European Association for the Study of the Liver*), LV aufgrund der verbesserten Diagnostik und Therapie in gastroenterologischen Fachkliniken und Fachzentren zu behandeln [41]. Mit 26,10% ist die Kh-Mortalität auf gastroenterologischen Fachabteilungen am niedrigsten. Diese Werte sind aber Ergebnisse eines univariaten Vergleichs und somit isoliert nur schwer zu interpretieren. Die Kh-Mortalität auf Intensivstationen als längste behandelnde Fachabteilung fällt mit 84,23% deutlich höher aus als in anderen Studien. So liegt die Kh-Mortalität bei PatientInnen mit ACLV und Intensivaufenthalt zwischen 54-56% [89,175]. Ein Teil des großen Kh-Mortalitätsunterschieds dürfte dadurch zu erklären sein, dass in der vorliegenden Studie mit der Variable „Fachabteilung mit dem längsten Aufenthalt“ nur die 2.834 LV-Fälle betrachtet wurden welche länger auf einer Intensivstation als auf Normalstation behandelt wurden. Bei langen Intensivaufenthalten liegt somit eine sehr schlechte Prognose vor.

Mit Hinblick auf den Einfluss der Behandlungserfahrung zeigte sich im univariaten Modell mit zunehmendem Fallzahlvolumen der behandelnden Krankenhäuser eine deutlich geringere Kh-Mortalität. Diese Ergebnisse wurde auch im multivariaten Modell (unter Berücksichtigung diverser Komplikationen, PatientInnen Charakteristika, der Subgruppen des LV und Therapieansätzen vgl. Tabelle 2) bestätigt. Zu vergleichbaren Ergebnissen in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Fallzahlvolumen und Kh-Mortalität bei Leberzirrhose PatientInnen kommt eine große amerikanische Studie [176]. Diesen Zusammenhang führen die AutorInnen auch auf bessere Behandlungsstrukturen und Optionen in größeren Zentren zurück. In diesem Kontext belegen eine deutsche und eine amerikanische Studie eine Korrelation zwischen Fallzahlerfahrung und LTX Erfolgsfaktoren (Beatmungsdauer, Aufenthaltsdauer, Allotransplantat Versagen [165,177]). Interessanterweise kommt eine weitere deutsche Studie zu dem Ergebnis, dass sich das Fallzahlvolumen in deutschen Krankenhäusern nicht auf die Kh-Mortalität nach LTX auswirkt [166]. Zukünftige Forschungsprojekte könnten sich mit den Faktoren, welche hinter der geringeren Kh-Mortalität größerer Einrichtungen stecken befassen, um die Behandlungsqualität in Deutschland somit weiter zu optimieren.

4.2 Limitationen

Diese Arbeit weist bedingt durch ihre Methodik in Teilbereichen Limitationen auf. Als unvermeidbare Konsequenz einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie kann an verschiedenen

Stellen ein *Information-bias* auftreten. Multimorbide PatientInnen mit LV und begleitenden Komplikationen sind schwierig zu kodieren und nicht immer werden alle Komplikationen und PatientInnencharakteristika vollständig und richtig erfasst [178]. Gleichzeitig stehen bei der *Diagnosis Related Groups* (DRG) Kodierung neben dem medizinischen Fokus auch ökonomische Aspekte im Vordergrund [179]. Gerade bei der Analyse der HE entstand die Vermutung, dass diese Komplikation, welche teilweise als diagnostisches Kriterium für A/SALV und auch ACL dient, unzureichend kodiert worden sein könnte. Die Prävalenz mit 59,2% der Fälle scheint für den großen Anteil an alkoholischen LV, CLV und A/SALV, hinter denen sich auch ACLV verbergen, komparativ gering. Zudem verringerte eine HE Grad 1-3 die Kh-Mortalität signifikant im Vergleich zur durchschnittlichen Kh-Mortalität. Diese Beobachtung stellte einen Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien dar [150]. Würde zusätzlich in Zukunft die minimale HE als Unterform der HE bei den Kodiermöglichkeiten mitberücksichtigt werden, gäbe es weitere interessante Forschungsmöglichkeiten (z.B. Lebensqualität, Bedeutung der minimalen HE für Autounfälle [180]). Ein weiterer Punkt an dem Trennschärfe verloren ging, stellt der Übergang von dekompensierter Leberzirrhose in ein CLV oder alkoholisches LV dar. Wie in Kapitel 4.1.2 aufgeführt, existieren an dieser Stelle keine einheitlichen Definitionskriterien und somit ist es jedem Arzt/Ärztin bzw. Kodierfachkraft überlassen, unter der Berücksichtigung von Surrogatparametern und Komplikationen, eine Dekompensation oder ein LV zu kodieren. Die relativ hohe Kh-Mortalität des alkoholischen LV dieser Studie ließ vermuten, dass die Indikation für ein LV relativ streng gestellt wurde.

Ebenfalls wird in Kapitel 4.1.2 auf die fehlende Trennschärfe beim ACLV hingewiesen. Als eigenes Erkrankungsbild mit besonders hoher Mortalität wurden die ICD Codes für diese Subgruppe des LV erst 2022 in Deutschland eingeführt [121]. Somit könnte es in dieser Studie zu Überschneidungen bei den Subgruppen Analysen des A/SALV, CLV und ACLV gekommen sein. So deutet die für ein akutes Geschehen komparativ hohe Prävalenz von Aszites bei A/SLV Fällen (33,0%) auf einen Teil von ACLV-Fällen in dieser Subgruppe hin. Da die vorliegende Arbeit einen epidemiologischen Gesamtüberblick über das LV in Deutschland geben wollte, könnten in weiteren Projekten zeitliche und ätiologische Subgruppen des LV im Einzelnen analysiert werden.

In den univariaten und multivariaten Modellen in großen epidemiologischen Studien ist stets auf den Selektionbias hinzuweisen. Die Vergleichsgruppen des primären Endpunktes „verstorben“ oder „entlassen“ stellen nicht grundsätzlich optimal vergleichbare Kohorten für die binäre logistische Regression dar. Durch die Größe der Stichprobe ist dieser methodische Diskussionspunkt zumindest in Teilen zu relativieren.

Bezüglich des multivariaten Modells ist anzumerken, dass die Güte des Modells nur soweit reicht, wie die Qualität und Quantität der Prädiktor-Variablen [181]. So könnten weitere Variablen wie Laborparameter die Güte des Modells verbessern. Dies gilt im Besonderen auch für den Einfluss des Fallzahlvolumens. Dieses wurde unter Modellkorrektur vieler weiterer Variablen (PatientInnencharakteristika, Komplikationen etc.) als relativ groß geschätzt, wird aber im Einzelnen auch von anderen Störvariablen wie Krankenhauslage, PatientInnenpräferenz und Versorgungsschwerpunkten beeinflusst. Um hier Confoundingfehler möglichst gering zu halten wurden bereits 14 Variablen im Modell berücksichtigt.

Im Hinblick auf den Behandlungsort gilt anzumerken, dass weit mehr als die berechneten 2.834 PatientInnen, welche ihren längsten Aufenthalt auf der Intensivstation verbracht haben, insgesamt auf einer Intensivstation behandelt wurden. Durch den Fokus auf die Abteilung mit dem längsten Aufenthalt gingen Informationen zu anderen Behandlungsabteilungen verloren.

Die Entlassung aus dem Krankenhaus stellte den primären Endpunkt dieser Studie dar. Bereits in Kapitel 4.1.3 wurde angedeutet, dass ein Überleben des LV im Krankenhaus keineswegs mit einem langfristigen Überleben nach einem LV gleichzusetzen ist. Durch den Tod von LV-Fällen außerhalb des Krankenhauses kann es zu einer bedeutenden Differenz zwischen Kh-Mortalität und Gesamtsterblichkeit kommen. Als Beispiel kann es bei LV-PatientInnen, welche eine LTX erhalten haben, noch Jahre nach dem Krankenhausaufenthalt zur Abstoßungsreaktionen und weiteren Komplikationen kommen [182]. Ein Beispiel für die mitunter beachtenswerte Differenz zwischen Kh-Mortalität und Gesamtsterblichkeit des LV stellt die Studie von Levsque et al. über Zirrhose oder ACLV auf der Intensivstation dar [159]. Zwar wurden hier 34,1% der PatientInnen von der Intensivstation entlassen, allerdings lag das 1-Jahres Überleben dieser entlassenen PatientInnen bei nur 32%. Hieran anknüpfend ist darauf hinzuweisen, dass auch die Differenzierung zwischen Inzidenz und Prävalenz bei den chronischen Verlaufsformen des LV (ACLV und CLV) teilweise kompliziert ist. Somit könnte, trotz der hohen Kh-Mortalität, der gleiche Patient im chronischen Verlauf mehrfach mit derselben Grunderkrankung aufgenommen worden sein.

4.3 Schlussfolgerung

Die im vorherigen Kapitel aufgeführten Limitationen sollen die Aussagekraft dieser Arbeit nicht in den Hintergrund stellen. Zum ersten Mal lag mit dieser Studie eine Gesamterhebung der Fälle mit Hauptdiagnose LV in einem Zeitraum von 10 Jahren für Deutschland vor. Die analysierte Kohorte bestand aus 62.717 Fällen und es konnte beobachtet werden, dass zwischen 2010 und 2019 vor allem Männer (60,5%) und Personen über 50 Jahre (78,4%)

in Deutschland an LV erkrankten. Die Subgruppen A/SLV (41,62%) und alkoholisches LV (34,1%) machten hierbei die größten Anteile aus. Die Inzidenz des LV in Deutschland war im Vergleich zu anderen akuten gastroenterologischen Erkrankungen mit im Jahr 7,69/100.000 neuen Fällen niedrig und sank relativ kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum. Die Kh-Mortalität des LV über alle Subgruppen hinweg lag bei 38,08%. Auch die Kh-Mortalität sank über den Beobachtungszeitraum, was für die erfolgreiche Optimierung von Diagnostik und Therapie spricht. Sowohl in Bezug auf die Inzidenz als auch in Bezug auf die Kh-Mortalität der Subgruppen (alkoholisches LV, CLV, A/SALV, toxisches LV und LV NNB) gibt es Unterschiede welche Grundlage für verbesserte Prävention (z.B. Alkoholkonsum) und Therapie (LT und Leberersatzverfahren) bieten können.

Im induktiven Teil der Arbeit zeigte sich, dass vor allem das Alter der PatientInnen, die Subgruppe des LV, pulmonale und renale Organkomplikationen, SBP, und Sepsis einen negativen Einfluss auf die Prognose des LV haben. In Bezug auf die HE offenbarte sich eine potentiell unzureichende Kodierung der Fälle, welche Optimierungspotential beim Kodierangebot und der Kodierqualität offen legte. Jedoch verschlechterte sich mit steigendem Grad der HE die Prognose. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass sich Fallzahlvolumen und LTX in vielen Fällen positiv auf das Überleben von LV-PatientInnen auswirken. Gerade im Bereich LTX könnte durch die Optimierung der Anzahl an Organtransplantationen in Deutschland die Kh-Mortalität gesenkt werden. Bei der Analyse von Leberersatzverfahren zeigte die vorliegende Studie, dass sowohl Plasmapherese als auch MARS relativ selten eingesetzt wurden und sich im multivariaten Modell nicht positiv auf die Kh-Mortalität auswirkten. Im induktiven Teil wurde somit eine Grundlage für Behandlungsoptimierung und klinische Forschung in Deutschland gelegt, mit dem Ziel die Kh-Mortalität weiter zu senken.

Literatur und Quellenverzeichnis

- [1] Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jennifer L, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019;156:254–72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>.Burden.
- [2] Hastings RS, Powers RD. Abdominal pain in the ED: A 35 year retrospective. *Am J Emerg Med* 2011;29:711–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.01.045>.
- [3] Weiler N, Schlotmann A, Schnitzbauer AA, Zeuzem S, Welker MW. The epidemiology of acute liver failure: Results of a population-based study including 25 million state-insured individuals. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:43–50. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0043>.
- [4] Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet* 2019;394:869–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31894-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X).
- [5] Allen AM, Kim WR, Moriarty JP, Shah ND, Larson JJ, Kamath PS. Time trends in the health care burden and mortality of acute on chronic liver failure in the United States. *Hepatology* 2016;64:2165–72. <https://doi.org/10.1002/hep.28812>.
- [6] Gu W, Hortlik H, Erasmus HP, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Heal - Eur* 2022;12:100240. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100240>.
- [7] Wedemeyer H, Herzer K, Serfert Y, Taubert R, Trautwein C, Eurich D, et al. Declining Numbers of Hepatitis C Virus-Associated Liver Transplantations in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118:797–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0318>.
- [8] John U, Hanke M. Trends des Tabak- und Alkoholkonsums über 65 Jahre in Deutschland. *Gesundheitswesen* 2018;80:160–71. <https://doi.org/10.1055/s-0043-110854>.
- [9] Centers C, States U, Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt F V, Larson A, et al. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947–55.
- [10] Donnelly MC, Davidson JS, Martin K, Baird A, Hayes PC, Simpson KJ. Acute liver failure in Scotland: changes in aetiology and outcomes over time (the Scottish Look-Back Study). *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:833–43. <https://doi.org/10.1111/apt.13943>.
- [11] Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015;62:S112–20. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.016>.
- [12] Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:1–18. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>.
- [13] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
- [14] Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, Mezey E, Hamilton JP, Pose E, et al. Global burden of disease: Acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2022;71. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322161>.
- [15] Zhao H, Wang Q, Luo C, Liu L, Xie W. Re-compensation of Decompensated Hepatitis B Cirrhosis: Current Status and Challenges. *Biomed Res Int* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9609731>.
- [16] Balcar L, Tonon M, Semmler G, Calvino V, Hartl L, Incicco S, et al. Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. *JHEP Reports* 2022;4:100513. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100513>.
- [17] Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9).
- [18] Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1421–30. <https://doi.org/10.1111/apt.15255>.
- [19] Morales BP, Planas R, Bartoli R, Morillas RM, Sala M, Cabré E, et al. Early hospital readmission in decompensated cirrhosis: Incidence, impact on mortality, and predictive factors. *Dig Liver Dis* 2017;49. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.03.005>.

- [20] Jo SK, Yang J, Hwang SM, Lee MS, Park SH. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2019;9:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51053-8>.
- [21] Bal CK, Daman R, Bhatia V. Predictors of fifty days in-hospital mortality in decompensated cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol* 2016;8. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i12.566>.
- [22] Martin Schulz, Jonel Trebicka. Acute- on- chronic liver failure: a global disease. *Gut* 2022;71:5–6. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323924>.
- [23] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190–201. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60274-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60274-7).
- [24] Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020;73:842–54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>.
- [25] Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, editors. *Prog. Liver Dis.*, 1970, p. 282–98.
- [26] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. *Hepatology* 2011;55:1–22. <https://doi.org/10.1002/hep.25551>.
- [27] Duseja A, Singh SP. Toward a Better Definition of Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.05.002>.
- [28] Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: An update. *Gut* 2017;66:541–53. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>.
- [29] Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: Terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:131–49. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.219>.
- [30] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>.
- [31] D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018>.
- [32] Zhong Y, Chen Y, Pan Z, Tang K, Zhong G, Guo J, et al. Ginsenoside Rc, as an FXR activator, alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity via relieving inflammation and oxidative stress. *Front Pharmacol* 2022;13:1–17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1027731>.
- [33] Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>.
- [34] Seitz HK, Neuman MG. The history of alcoholic liver disease: From an unrecognized disease to one of the most frequent diseases in hepatology. *J Clin Med* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10040858>.
- [35] Cardin R, D'Errico A, Fiorentino M, Cecchetto A, Naccarato R, Farinati F. Hepatocyte proliferation and apoptosis in relation to oxidative damage in alcohol-related liver disease. *Alcohol Alcohol* 2002;37:43–8. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.1.43>.
- [36] Anand AC, Nandi B, Acharya SK, Arora A, Babu S, Batra Y, et al. Indian National Association for the Study of the Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part 1): Epidemiology, Pathogenesis, Presentation and Prognosis. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.04.012>.
- [37] Prahraj DL, Anand AC, Acharya SK. Dosage of N-Acetyl Cysteine in Acute Liver Failure Not Related to Acetaminophen. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.01.002>.
- [38] Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. vol. 13. 2019. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09946-3>.
- [39] Yu JW, Sun LJ, Yan BZ, Kang P, Zhao YH. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. *Liver Int* 2011;31. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02450.x>.
- [40] Ichai P, Samuel D. Management of Fulminant Hepatitis B. *Curr Infect Dis Rep* 2019;21.

- <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0682-9>.
- [41] EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>.
- [42] Tannapfel A, Dienes H-P, Lohse AW. The Indications for Liver Biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 2012. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0477>.
- [43] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
- [44] Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.011>.
- [45] Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, et al. S3-Leitlinie "aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom." *Z Gastroenterol* 2011;49. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273405>.
- [46] Fuhrmann V, Krowka M. Hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2018;69:744–5. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.002>.
- [47] Rutter K, Horvatits T, Drolz A, Roedl K, Siedler S, Kluge S, et al. Acute liver failure | Akutes Leberversagen. *Medizinische Klin - Intensivmed Und Notfallmedizin* 2016. <https://doi.org/10.1007/s00063-016-0156-x>.
- [48] Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: Pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 2003;23. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42645>.
- [49] Rajajee V, Fontana RJ, Courey AJ, Patil PG. Protocol based invasive intracranial pressure monitoring in acute liver failure: Feasibility, safety and impact on management. *Crit Care* 2017;21. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1762-6>.
- [50] Loosen SH, Essing T, Jördens M, Koch A, Tacke F, Knoefel WT, et al. Current epidemiological trends and in-hospital mortality of acute pancreatitis in Germany: a systematic analysis of standardized hospital discharge data between 2008 and 2017. *Z Gastroenterol* 2022;60:310–9. <https://doi.org/10.1055/a-1682-7621>.
- [51] O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014;60. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.024>.
- [52] Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52. <https://doi.org/10.1002/hep.23937>.
- [53] Gregory B, Larson AM, Reisch J, Lee WM. Acetaminophen dose does not predict outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. *J Investig Med* 2010;58. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3181db8764>.
- [54] Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006;44. <https://doi.org/10.1002/hep.21439>.
- [55] Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: Excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transplant* 2013;19. <https://doi.org/10.1002/lt.23678>.
- [56] Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Aithal GP, West J. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: A large population study. *J Hepatol* 2014;60. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.09.027>.
- [57] Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, Schiff ER, Tzakis A, Regev A. Outcomes of Liver Transplantation in Patients with Cirrhosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis Versus Patients with Cirrhosis due to Alcoholic Liver Disease. *Liver Transplant* 2007;15:1814–20. <https://doi.org/10.1002/lt>.
- [58] Williams R, Schalm SW, O'Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273–5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91818-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91818-7).
- [59] Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: Definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040593>.
- [60] Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Dtsch Ärzteblatt Online* 2019. https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.rili_baek_orgawlovlebertx20170616.
- [61] Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver

- transplantation. *Bratisl Lek Listy* 1996;97:12–8. https://doi.org/10.5005/jp/books/13024_36.
- [62] Rogal SS, Hansen L, Patel A, Ufere NN, Verma M, Woodrell CD, et al. AASLD Practice Guidance: Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2022;76:819–53. <https://doi.org/10.1002/hep.32378>.
- [63] Ufere NN, Halford JL, Caldwell J, Jang MY, Bhatt S, Donlan J, et al. Health Care Utilization and End-of-Life Care Outcomes for Patients With Decompensated Cirrhosis Based on Transplant Candidacy. *J Pain Symptom Manage* 2020;59. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.10.016>.
- [64] Langberg KM, Kapo JM, Taddei TH. Palliative care in decompensated cirrhosis: A review. *Liver Int* 2018;38. <https://doi.org/10.1111/liv.13620>.
- [65] Goldschmied A, Riessen R. Therapeutische Plasmapherese in der Intensivmedizin. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* 2021;146. <https://doi.org/10.1055/a-1340-3256>.
- [66] Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001;96. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)02269-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)02269-9).
- [67] Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.018>.
- [68] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Nöldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12. https://doi.org/10.1681/asn.v12suppl_1s75.
- [69] Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853–62. <https://doi.org/10.1002/hep.21930>.
- [70] Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36130>.
- [71] Wijdicks EFM. Hepatic encephalopathy. *Hepatic Enceph* 2016;375:1660–70. <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-836-8>.
- [72] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275–81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.004>.
- [73] Degré D, Stauber RE, Englebert G, Sarocchi F, Verset L, Rainer F, et al. Long-term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease, steatohepatitis and Maddrey's discriminant function <32. *J Hepatol* 2020;72. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.023>.
- [74] Blasi A, Calvo A, Prado V, Reverter E, Reverter JC, Hernández-Tejero M, et al. Coagulation Failure in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure and Decompensated Cirrhosis: Beyond the International Normalized Ratio. *Hepatology* 2018;68. <https://doi.org/10.1002/hep.30103>.
- [75] Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60. <https://doi.org/10.1002/hep.27077>.
- [76] Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11. <https://doi.org/10.1186/cc5713>.
- [77] Moore JK, Love E, Craig DG, Hayes PC, Simpson KJ. Acute kidney injury in acute liver failure: A review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7. <https://doi.org/10.1586/17474124.2013.837264>.
- [78] Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int* 2017;92. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.048>.
- [79] Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath P. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>.

- [80] Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Hüsing-Kabar A, et al. Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.035>.
- [81] Allegretti AS, Ortiz G, Wenger J, Deferio JJ, Wibecan J, Kalim S, et al. Prognosis of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis: A prospective cohort study. *Int J Nephrol* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/108139>.
- [82] Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009;58. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.154120>.
- [83] Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2007;13. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i42.5552>.
- [84] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90031-7).
- [85] Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01207-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01207-1).
- [86] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2021;398:622–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6).
- [87] Matuschak GM, Rinaldo JE, Pinsky MR, Gavaler JS, Van Thiel DH. Effect of end-stage liver failure on the incidence and resolution of the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1987;2. [https://doi.org/10.1016/0883-9441\(87\)90003-7](https://doi.org/10.1016/0883-9441(87)90003-7).
- [88] Yang P, Formanek P, Scaglione S, Afshar M. Risk factors and outcomes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatol Res* 2019;49. <https://doi.org/10.1111/hepr.13240>.
- [89] Pereira R, Bagulho L, Cardoso FS. Acute-on-chronic liver failure syndrome - Clinical results from an intensive care unit in a liver transplant center. *Rev Bras Ter Intensiva* 2020;32. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200009>.
- [90] Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:11–20. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06925.x>.
- [91] Romero M, Palmer SL, Kahn JA, Ihde L, Lin LM, Kosco A, et al. Imaging appearance in acute liver failure: Correlation with clinical and pathology findings. *Dig Dis Sci* 2014;59. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3106-6>.
- [92] Navasa M, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Riera JR, Bafnares R, Mas A, et al. Portal hypertension in acute liver failure. *Gut* 1992;33. <https://doi.org/10.1136/gut.33.7.965>.
- [93] Tonon M, Piano S, Gambino CG, Romano A, Pilutti C, Incicco S, et al. Outcomes and Mortality of Grade 1 Ascites and Recurrent Ascites in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:358-366.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.065>.
- [94] Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: Recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300779>.
- [95] Shalimar, Rout G, Jadaun SS, Ranjan G, Kedia S, Gunjan D, et al. Prevalence, predictors and impact of bacterial infection in acute on chronic liver failure patients. *Dig Liver Dis* 2018;50. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.05.013>.
- [96] Wieser A, Li H, Zhang J, Liss I, Markwardt D, Hornung R, et al. Evaluating the best empirical antibiotic therapy in patients with acute-on-chronic liver failure and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Liver Dis* 2019;51. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.02.015>.
- [97] Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018;392:75–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2).
- [98] Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: Prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2017;67:1870–80. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314240>.
- [99] Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. *Lancet* 2002;359.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07743-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07743-7).
- [100] Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, Agarwal B, Acharya SK, Jalan R. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2019;70. <https://doi.org/10.1002/hep.30534>.
- [101] Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997;26:62–8. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80010-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80010-4).
- [102] Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007;45. <https://doi.org/10.1002/hep.21503>.
- [103] Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>.
- [104] Dhiman RK, Agrawal S, Gupta T, Duseja A, Chawla Y. Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment is better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome. *World J Gastroenterol* 2014;20. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14934>.
- [105] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.012>.
- [106] Cholongitas EB, Betrossian A, Leandro G, Shaw S, Patch D, Burroughs AK. King's criteria, APACHE II, and SOFA scores in acute liver failure [4]. *Hepatology* 2006;43. <https://doi.org/10.1002/hep.21121>.
- [107] Müller M, Schefold JC, Leichtle AB, Srivastava D, Lindner G, Exadaktylos AK, et al. qSOFA score not predictive of in-hospital mortality in emergency patients with decompensated liver cirrhosis. *Medizinische Klin - Intensivmed Und Notfallmedizin* 2019;114. <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0477-z>.
- [108] Atiemo K, Skaro A, Maddur H, Zhao L, Montag S, VanWagner L, et al. Mortality Risk Factors Among Patients With Cirrhosis and a Low Model for End-Stage Liver Disease Sodium Score (≤ 15): An Analysis of Liver Transplant Allocation Policy Using Aggregated Electronic Health Record Data. *Am J Transplant* 2017;17. <https://doi.org/10.1111/ajt.14239>.
- [109] Guy J, Peters MG. Liver disease in women: The influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9.
- [110] Kobliňová E, Mrázová I, Vaňourková Z, Maxová H, Ryska M, Froněk J. Sex-Linked Differences in the Course of Thioacetamide-Induced Acute Liver Failure in Lewis Rats. *Physiol Res* 2020;69. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.934499>.
- [111] Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muir AJ. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *JAMA* 2008;300. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.720>.
- [112] Fink MA, Berry SR, Gow PJ, Angus PW, Wang BZ, Muralidharan V, et al. Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04422.x>.
- [113] Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48. <https://doi.org/10.1002/hep.22275>.
- [114] Yu JW, Wang GQ, Li SC. Prediction of the prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis using the MELD scoring system. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04510.x>.
- [115] Bundesamt S. Entgeltsysteme im Krankenhaus DRG-Statistik und PEPP-Statistik. 2021.
- [116] Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J V., Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69:718–35. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>.
- [117] Lo Re V, Haynes K, Forde KA, Goldberg DS, Lewis JD, Carbonari DM, et al. Risk of Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury: Evaluation of Hy's Law and a New Prognostic Model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.020>.
- [118] Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, Wong F, Long MD, Wong RJ, et al. Acute-on-Chronic Liver

- Failure Clinical Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2022;117. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001595>.
- [119] Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. Incidence and Mortality of Acute-on-Chronic Liver Failure Using Two Definitions in Patients with Compensated Cirrhosis. *Hepatology* 2019;69:2150–63. <https://doi.org/10.1002/hep.30494>.
- [120] Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Precipitated by Hepatic Injury is Distinct From That Precipitated By Extrahepatic Insults. *Hepatology* 2015;62. <https://doi.org/10.1002/hep.27795>.
- [121] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Wesentliche Änderungen im Überblick- Informationsmaterial zur Anpassung an die Jahresversion 2022 2022. https://www.kbv.de/media/sp/Wesentliche_Kode-Änderungen_ICD-10-GM_2022.pdf.
- [122] Patterson J, Hussey HS, Abdullahi LH, Silal S, Goddard L, Setshedi M, et al. The global epidemiology of viral-induced acute liver failure: A systematic review protocol. *BMJ Open* 2019;9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029819>.
- [123] Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology* 2019;156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>.
- [124] Erden A, Esmeray K, Karagöz H, Karahan S, Gümüşçü HH, Başak M, et al. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: A case report and review of the literature. *Int Med Case Rep J* 2013;6. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S53773>.
- [125] Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi - An overview. *Toxicon* 2003;42. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(03\)00238-1](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(03)00238-1).
- [126] Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011;141. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.051>.
- [127] Teschke R, Danan G. Drug induced liver injury with analysis of alternative causes as confounding variables. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84. <https://doi.org/10.1111/bcp.13593>.
- [128] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151–71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.
- [129] Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology* 2016;64. <https://doi.org/10.1002/hep.28524>.
- [130] Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017;17:155–65. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>.
- [131] Schaller K, Kahnert S, Mons U. *Alkoholatlas*. Deutsches Krebsforschungszentrum; 2017.
- [132] Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *The New Engl J of Med* 2020;382:2137–45. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1914900>.
- [133] Wiegand J, Kühne M, Pradat P, Mössner J, Trepo C, Tillmann HL. Different patterns of decompensation in patients with alcoholic vs. non-alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05108.x>.
- [134] Nababan SHH, Mansjoer A, Fauzi A, Gani RA. Predictive scoring systems for in-hospital mortality due to acutely decompensated liver cirrhosis in Indonesia. *BMC Gastroenterol* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01972-6>.
- [135] Maiwall R, Rastogi A, Chaudhary AK, Maras JS, Vasisht C, Ali Z, et al. High Serum Ferritin Level is a Predictor of Early Mortality in Patients with Acute on Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.03.016>.
- [136] Ho CK, Maselli JH, Terrault NA, Gonzales R. High Rate of Hospital Admissions Among Patients with Cirrhosis Seeking Care in US Emergency Departments. *Dig Dis Sci* 2015;60:2183–9. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3594-z>.
- [137] Sharma S, Roy A. Recompensation in Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions. *J Clin Exp Hepatol* 2022;xxx. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.08.002>.
- [138] Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 1999;86:465–70. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01049.x>.
- [139] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and

- outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;148. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006>.
- [140] Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
- [141] Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, Mcguire B, Stravitz RT, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. *Ann Intern Med* 2016;164. <https://doi.org/10.7326/M15-2211>.
- [142] Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJW, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.010>.
- [143] Geng JS, Yu XL, Bao HN, Feng Z, Yuan XY, Zhang JY, et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review With Cumulative Meta-Analysis. *Front Med* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.588013>.
- [144] Ihlow J, Seelhoff A, Corman VM, Gruber AD, Dökel S, Meinhardt J, et al. COVID-19: a fatal case of acute liver failure associated with SARS-CoV-2 infection in pre-existing liver cirrhosis. *BMC Infect Dis* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06605-7>.
- [145] Orandi BJ, Li G, Dhall D, Bajpai P, Manne U, Arora N, et al. Acute Liver Failure in a Healthy Young Female With COVID-19. *JPGN Reports* 2021;2. <https://doi.org/10.1097/pg9.000000000000108>.
- [146] Boender TS, Greiner F, Kocher T, Schirmeister W, Majeed RW, Bienenzeiser J, Grabenhenrich L SM. Inanspruchnahme deutscher Notaufnahmen während der COVID-19-Pandemie – der Notaufnahme-Situationsreport (SitRep). *Epid Bull* 2020;25–7.
- [147] Barbosa C, Cowell AJ, Dowd WN. Alcohol Consumption in Response to the COVID-19 Pandemic in the United States. *J Addict Med* 2021;15:341–4. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000767>.
- [148] Karadağ N, Güneş AO, Karatekin G. Acute liver failure in newborns. *Turkish Arch Pediatr* 2021;56. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2021.190205>.
- [149] Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:278–83. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.022>.
- [150] Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant* 2007;13. <https://doi.org/10.1002/lt.21129>.
- [151] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51. <https://doi.org/10.1002/hep.23500>.
- [152] Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, et al. Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:664-669.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.016>.
- [153] Labenz C, Wörns MA, Schattenberg JM, Huber Y, Galle PR, Labenz J. Epidemiology of hepatic encephalopathy in German hospitals - The EpHE study. *Z Gastroenterol* 2017;55. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114671>.
- [154] Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu Y Di, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2013;19. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i30.4984>.
- [155] Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic Med Evid Res* 2019;Volume 11. <https://doi.org/10.2147/hmer.s164250>.
- [156] Jacques RDOC, Massignan LDS, Winkler MS, Balbinot RS, Balbinot SS, Soldera J. Acute-on-chronic liver failure is independently associated with lower survival in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Arq Gastroenterol* 2021;58:344–52. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-58>.
- [157] Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064–77. <https://doi.org/10.1002/hep.22605>.
- [158] Han SK, Kim MY, Kang SH, Suk KT, Baik SK. Hepatopulmonary syndrome is related to the

- development of acute-on-chronic liver failure and poor prognosis in cirrhotic patients. *Hepatol Int* 2021;15. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10226-2>.
- [159] Levesque E, Saliba F, Ichaï P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 2014;60:570–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.012>.
- [160] Karcz M, Bankey B, Schwaiberger D, Lachmann B, Papadakos PJ. Acute respiratory failure complicating advanced liver disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301738>.
- [161] Ibadov RA, Arifjanov AS, Ibragimov SK, Abdullajanov BR. Acute respiratory distress-syndrome in the general complications of severe acute pancreatitis. *Ann Hepato-Biliary-Pancreatic Surg* 2019;23. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2019.23.4.359>.
- [162] Zhang W, Zhang M, Kuang Z, Huang Z, Gao L, Zhu J. The risk factors for acute respiratory distress syndrome in patients with severe acute pancreatitis: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e23982. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023982>.
- [163] Matuschak GM, Rinaldo JE. Organ interactions in the adult respiratory distress syndrome during sepsis: Role of the liver in host defense. *Chest* 1988;94. <https://doi.org/10.1378/chest.94.2.400>.
- [164] Müller PC, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *Int J Surg* 2020;82. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.05.062>.
- [165] Loosen SH, Bock HH, Hellmich M, Knoefel WT, Trautwein C, Keitel V, et al. Hospital Mortality and Current Trends in Liver Transplantation in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2021. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0210>.
- [166] Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transplant* 2016;22:1136–42. <https://doi.org/10.1002/lt.24461>.
- [167] Rudge CJ, Buggins E. How to increase organ donation: Does opting out have a role? *Transplantation* 2012;93. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31823a2411>.
- [168] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013;17. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.005>.
- [169] Reuben A, Battenhouse H, Fontana RJ, Davern TJ, Durkalski V, Lee WM. Improved outcomes of Acute Liver Failure (ALF) in the United States (US): Updated overview of results in a prospective study of ALF 1998-2011. *Hepatology* 2012;56.
- [170] Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: Definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012;47. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0624-x>.
- [171] Kribben A, Gerken G, Haag S, Hergetrosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.056>.
- [172] Kantola T, IImakunnas M, Koivusalo A-M, Isoniemi H. Bridging Therapies and Liver Transplantation in Acute Liver Failure; 10 Years of MARS Experience from Finland. *Scand J Surg* 2011;100. <https://doi.org/10.1177/145749691110000103>.
- [173] Hessel FP, Bramlage P, Wasem J, Mitzner SR. Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283314e48>.
- [174] Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: A meta-analysis. *ASAIO J* 2012;58. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31823fd077>.
- [175] Cardoso FS, Abraldes JG, Sy E, Ronco JJ, Bagulho L, Mcphail MJ, et al. Lactate and number of organ failures predict intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2019;39. <https://doi.org/10.1111/liv.14083>.
- [176] Mathur AK, Chakrabarti AK, Mellinger JL, Volk ML, Day R, Singer AL, et al. Hospital resource intensity and cirrhosis mortality in United States. *World J Gastroenterol* 2017;23. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1857>.
- [177] Ozhathil DK, Li YF, Smith JK, Tseng JF, Saidi RF, Bozorgzadeh A, et al. Impact of center volume on outcomes of increased-risk liver transplants. *Liver Transplant* 2011;17. <https://doi.org/10.1002/lt.22343>.

- [178] Martin BJ, Chen G, Graham M, Quan H. Coding of obesity in administrative hospital discharge abstract data: Accuracy and impact for future research studies. *BMC Health Serv Res* 2014;14. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-70>.
- [179] Jürges H, Köberlein J. What explains DRG upcoding in neonatology? The roles of financial incentives and infant health. *J Health Econ* 2015;43. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2015.06.001>.
- [180] Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: A cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55. <https://doi.org/10.1002/hep.25507>.
- [181] Stoltzfus JC. Logistic regression: A brief primer. *Acad Emerg Med* 2011;18. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x>.
- [182] Filali Bouami S, Gwiasda J, Beneke J, Kaltenborn A, Liersch S, Suero EM, et al. Prognostic factors for long-term survival after adult liver transplantation. *Langenbeck's Arch Surg* 2018;403. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1670-5>.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank an die Menschen ausrichten, welche mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Der Dank gilt im Besonderen meinem Erstbetreuer Herrn Prof. Dr. Loosen, der mich in das Thema der Falldatenanalysen eingeführt hat und jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Gleicher Dank gilt ebenfalls meinem Zeitbetreuer PD Dr. Georg Fluegen.

Herrn Prof. Dr. Tom Luedde danke ich für die Gelegenheit, meine Promotionsarbeit in seiner Klinik anfertigen zu dürfen. Ebenfalls bedanke ich mich für seine Mitbetreuung als Co-Betreuer.

Dem Bundesamt für Statistik und dessen MitarbeiterInnen danke ich für die Unterstützung bei der Datenanalyse.

Abschließend danke ich meiner Familie für Verständnis, Geduld und Unterstützung in anstrengenden Zeiten.