

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 1
Direktor: Herr Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Der Einfluss von Erythrozytentransfusionen auf die Mortalität von
intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Nora Ackermann

aus Langen (Hessen)

Frankfurt am Main, 2022

| | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Dekan: | Herr Prof. Dr. Stefan Zeuzem |
| Referent/in: | Herr Prof. Dr. Jonel Trebicka |
| Korreferent/in: | Herr Prof. Dr. Thomas Oellerich |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 15.11.2022 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------------|--|---------------|
| I. | Abkürzungsverzeichnis | - 5 - |
| II. | Abbildungsverzeichnis | - 6 - |
| III. | Tabellenverzeichnis | - 7 - |
| 1 | Einleitung | - 8 - |
| 1.1 | Die Leberzirrhose..... | - 9 - |
| 1.2 | Die hepatische Dekompensation | - 11 - |
| 1.3 | Das ACLF | - 15 - |
| 1.4 | Anämie bei Leberzirrhose..... | - 19 - |
| 1.5 | Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten | - 22 - |
| 1.6 | Fragestellung | - 28 - |
| 2 | Material & Methoden | - 29 - |
| 2.1 | Patientenkollektiv | - 29 - |
| 2.2 | Erhobene Parameter..... | - 29 - |
| 2.3 | Verwendete Scores zur Prognoseabschätzung | - 30 - |
| 2.4 | Studiendesign und Subkohorten | - 33 - |
| 2.5 | Statistische Auswertung | - 36 - |
| 3 | Ergebnisse | - 37 - |
| 3.1 | Charakterisierung der Gesamtkohorte | - 37 - |
| 3.1.1 | Erythrozytentransfusion als Risikofaktor einer erhöhten Mortalität..... | - 41 - |
| 3.2 | Charakterisierung der gematchten Kohorte | - 49 - |
| 3.2.1 | EK-Transfusion als Risikofaktor in gemachter ACLF Subkohorte | - 49 - |
| 3.2.2 | EK-Transfusion als Risikofaktor in gemachter AD Subkohorte..... | - 51 - |
| 3.2.3 | Überleben nach EK-Transfusion in gematchten Kohorten..... | - 53 - |
| 3.3 | Charakterisierung der erweitert gematchten Kohorte | - 54 - |
| 3.3.1 | EK-Transfusion als Risikofaktor in erweitert gemachter ACLF Subkohorte | - 54 - |
| 3.3.2 | EK-Transfusion als Risikofaktor in erweitert gemachter AD Subkohorte.... | - 58 - |
| 3.3.3 | Überleben nach EK-Transfusion in erweitert gematchten Kohorten..... | - 60 - |
| 3.4 | Risikofaktoren der Kurzzeitmortalität im ACLF | - 61 - |
| 3.5 | Identifikation eines Ziel-Hämoglobinwertes..... | - 62 - |
| 3.6 | Identifikation eines Transfusionstriggers | - 63 - |
| 4 | Diskussion | - 64 - |
| 4.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | - 64 - |
| 4.2 | Diskussion der Ergebnisse | - 65 - |

| | | |
|-----------|------------------------------------|---------------|
| 4.3 | Limitationen der Studie | - 72 - |
| 4.4 | Fazit..... | - 73 - |
| 5 | Zusammenfassung | - 74 - |
| 6 | Literaturverzeichnis | - 78 - |
| 7 | Anhang | - 86 - |
| 8 | Schriftliche Erklärung..... | - 87 - |
| 9 | Danksagung..... | - 88 - |
| 10 | Lebenslauf | - 89 - |

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| ACLF: | Akut auf chronisches Leberversagen |
| AD: | Akute Dekompensation |
| AKI: | Akutes Nierenversagen |
| AUC: | Fläche unter der Kurve |
| CLIF-SOFA: | Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment |
| DAMP: | Damage-associated molecular pattern |
| EASL: | European Association for the Study of Liver |
| EK: | Erythrozytenkonzentrat |
| GAVE: | Gastrische antrale vaskuläre Ektasie |
| GI-Blutung: | Gastrointestinale Blutung |
| Hb: | Hämoglobin |
| HE: | Hepatische Enzephalopathie |
| HRS: | Hepatorenales Syndrom |
| IMC: | Intermediate Care Unit |
| ICU: | Intensive Care Unit |
| INR: | International Normalized Ratio |
| MAD: | Mittlerer arterieller Druck |
| MELD: | Model of End Stage Liver Disease |
| NSAR: | Nichtsteroidales Antirrhematikum |
| PAMP: | Pathogen-associated molecular pattern |
| PPSB: | Prothrombinkomplex-Konzentrat |
| SOFA: | Sequential Organ Failure Assessment |
| ROC: | Receiver operating characteristics |
| TIPS: | Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt |
| TK: | Thrombozytenkonzentrat |

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikroskopischer Aufbau einer gesunden Leber - 9 -
Abbildung 2: Mikroskopischer Aufbau einer fibrotischen Leber..... - 10 -
Abbildung 3: Gesamtkohorte..... - 33 -
Abbildung 4: ACLF Subkohorten - 35 -
Abbildung 5: AD Subkohorten..... - 35 -
Abbildung 6: Verteilung der ACLF Grade in der Gesamtkohorte - 38 -
Abbildung 7: Anzahl der transfundierten EKs in der Gesamtkohorte - 41 -
Abbildung 8: 1-Jahres-Überleben in der Gesamtkohorte - 44 -
Abbildung 9: 90-Tage-Überleben in den Subkohorten - 46 -
Abbildung 10: Überleben abhängig vom Vorliegen einer Anämie in der Gesamtkohorte - 47 -
Abbildung 11: Überleben abhängig vom Vorliegen einer Anämie in der ACLF Subkohorte - 47 -
Abbildung 12: Überleben abhängig vom Vorliegen einer Anämie in der AD Subkohorte - 48 -
Abbildung 13: 30-Tage-Überleben in gematchten Subkohorten - 53 -
Abbildung 14: 30-Tage-Überleben in den erweitert gematchten Subkohorten - 60 -

III. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|--------|
| Tabelle 1: The Chronic Liver Failure-Consortium Organ Failure scale | - 16 - |
| Tabelle 2: ACLF Grade | - 17 - |
| Tabelle 3: Kompatibilität der Blutgruppen | - 23 - |
| Tabelle 4: Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion bei akuter Anämie (BÄK, 2020) | - 25 - |
| Tabelle 5: Child-Pugh-Klassifikation | - 32 - |
| Tabelle 6: Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen in der Gesamtkohorte | - 39 - |
| Tabelle 7: Anämie in der Gesamtkohorte | - 40 - |
| Tabelle 8: Mortalität in der Gesamtkohorte | - 40 - |
| Tabelle 9: Transfusionsbedarf in der Gesamtkohorte | - 42 - |
| Tabelle 10: GI-Blutungen in der Gesamtkohorte | - 42 - |
| Tabelle 11: Laborwerte in der Gesamtkohorte | - 43 - |
| Tabelle 12: Mortalität in Abhängigkeit der EK-Transfusion (Gesamtkohorte) | - 44 - |
| Tabelle 13: Mortalität in Abhängigkeit der EK-Transfusion (ACLF-Subkohorte) | - 45 - |
| Tabelle 14: Mortalität in Abhängigkeit der EK-Transfusion (AD-Subkohorte) | - 45 - |
| Tabelle 15: Mortalität in gematchter ACLF-Subkohorte | - 50 - |
| Tabelle 16: Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen in gematchter ACLF-Subkohorte | - 51 - |
| Tabelle 17: Mortalität in gematchter AD-Subkohorte | - 52 - |
| Tabelle 18: Charakteristika der erweitert gematchten ACLF-Subkohorte | - 56 - |
| Tabelle 19: Charakteristika der erweitert gematchten AD-Subkohorte | - 59 - |
| Tabelle 20: Multivariate Cox-Regression für die 30-Tages-Mortalität | - 61 - |
| Tabelle 21: ROC-Analyse zur Identifikation eines Ziel-Hämoglobinwertes in der ACLF Kohorte | - 62 - |
| Tabelle 22: ROC-Analyse zur Identifikation eines Transfusionstriggers in der ACLF Kohorte | - 63 - |
| Tabelle 23: CLIF-SOFA Score | - 86 - |

1 Einleitung

Die steigende Prävalenz der Leberzirrhose, vor allem alkoholbedingt in westlichen Ländern, spiegelt sich in zunehmenden Hospitalisierungsraten und einem höheren Bedarf an intensivmedizinischer Betreuung wieder.^{1,2} Von letzterem sind besonders Patienten mit einer akuten Dekompensation (AD) der Leberzirrhose oder einem akut-auf-chronischen Leberversagen (ACLF) betroffen. Diese Entitäten sind mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen assoziiert und stellen ein vulnerables Kollektiv für den Erhalt einer Erythrozytentransfusion auf der Intensivstation dar.³ Eine häufige Indikation für eine Notfalltransfusion stellt dabei die Varizenblutung dar, die einem hochdynamischen und vital bedrohlichen Ereignis entspricht.⁴ In vielen Fällen erfolgt die Transfusion aber auch bei einem subakuten oder chronischen Blutverlust, beispielsweise bei Vorliegen einer Koagulopathie, einem Ulcusleiden, einer portal-hypertensiven Gastropathie oder einer chronischen Anämie.⁵

In den letzten Jahren wurde deutlich, dass Transfusionen durchaus kritisch zu betrachten sind. Nebenwirkungen, wie Transfusionsreaktionen können einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. So empfehlen aktuelle Studien einen restriktiven Umgang mit Transfusionen.⁶ Zusätzlich stellen Blutkonzentrate eine nur begrenzt verfügbare und teure Ressource dar, deren Indikation mit Bedacht gestellt werden sollte.⁷ Während für viele andere Krankheitsbilder schon spezifisch untersucht worden ist, ob und wann sich Transfusionen positiv auf das Überleben auswirken, fehlen diese Studien für Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere für die neue Entität ACLF. Dabei ist vor Allem für dieses, von häufigen Blutungsereignissen gefährdetes Patientenkollektiv, der richtige Umgang mit Transfusionen von großer Bedeutung.

1.1 Die Leberzirrhose

Die Leber ist für den Großteil aller Stoffwechsel-, Synthese- und Entgiftungsprozesse des Körpers verantwortlich.⁸ Um nur einige Beispiele anzuführen: Die Leber reguliert den Glucose-Haushalt und fungiert somit als Energielieferant. Sie stellt zahlreiche Plasmaproteine her, darunter Albumin und Gerinnungsfaktoren, und produziert Cholesterin und Galle. In ihrer Entgiftungsfunktion eliminiert die Leber toxische Metabolite, wie beispielsweise das im Harnstoffzyklus anfallende Ammoniak und verstoffwechselt Alkohol und Medikamente.⁹ Die Leberzirrhose bildet die Endstrecke aller Lebererkrankungen und kann auf dem Boden unterschiedlicher Ursachen, wie Hepatitiden, hereditären Erkrankungen oder Noxen, wie Medikamente und Alkoholkonsum, entstehen.⁸

Beim Gesunden besteht das Leberparenchym aus Hepatozyten, die essentiell für die oben aufgeführten Leberfunktionen sind. Daneben gibt es nicht-parenchymatöse Zellen, wie Kupffer-Zellen (KC, hepatische Makrophagen) oder Ito-Zellen (HSC), die für die Speicherung von Vitamin A verantwortlich sind. Dem Lebersinoid liegen die Endothelzellen an, die durch ihre gefensterte Membran den Stoffaustausch zwischen Blutkreislauf und Hepatozyten im sogenannten Disse-Raum ermöglichen (siehe Abbildung 1).¹⁰

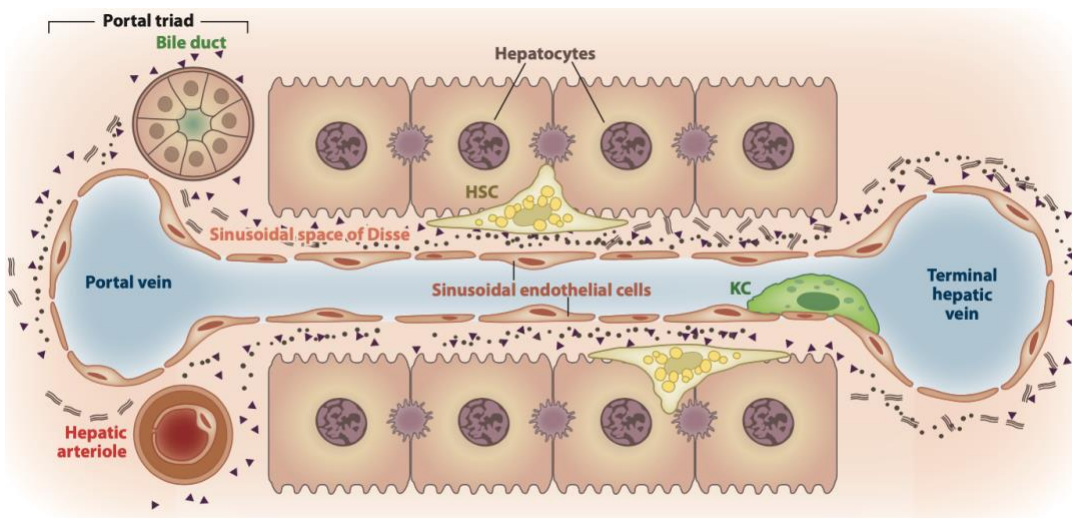


Abbildung 1: Mikroskopischer Aufbau einer gesunden Leber

(Quelle: Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. Annu Rev Pathol. 2011;6:425-456.)

Schädigende Einflüsse, wie beispielsweise virale Erkrankungen oder Alkohol, führen zu einer Inflamationsreaktion in der Leber. In Folge kommt es zur Freisetzung von Zytokinen, die eine Aktivierung der Ito-Zellen vermitteln. Aktivierte Ito-Zellen können sich zu Myofibroblasten transformieren und Bestandteile der Extrazellulären Matrix (ECM) in Form von Kollagen I und III produzieren. Auch Kupffer-Zellen und geschädigte Hepatozyten können zur weiteren Aktivierung von Ito-Zellen beitragen. Die ECM-Bestandteile lagern sich im Disse-Raum ab und führen zur Fibrose des Parenchyms.¹¹ Dadurch kommt es auch zur Beschädigung der gefensterten Membran der Endothelzellen und zur Einschränkung des Stoffaustausches mit den Hepatozyten (siehe Abbildung 2).

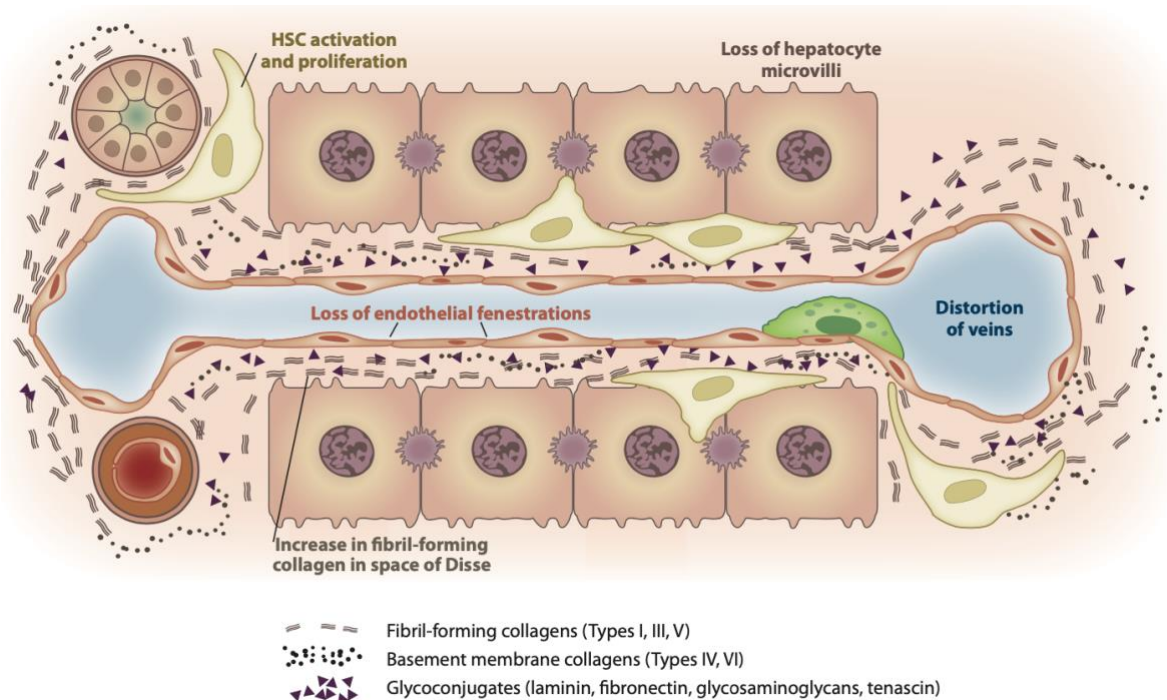


Abbildung 2: Mikroskopischer Aufbau einer fibrotischen Leber

(Quelle: Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:425-456.)

Es entsteht ein Kreislauf von Leberzellnekrose, Inflammation und pathologischer Regeneration in Form von Binde- und Narbengewebe. Dieser Prozess mündet in die Entstehung einer Leberzirrhose.^{12,13} Während die Ausbildung einer Leberzirrhose lange als irreversibel angesehen worden ist, zeigen aktuelle Studien, dass eine

adäquate Therapie bei bestimmten Ätiologien zur Regression der Zirrhose führen kann.¹⁴

Das Vorliegen einer Leberzirrhose kann durch verschiedene Verfahren diagnostisch gesichert werden. Den Goldstandard stellt die Biopsie dar. Dieser invasive Eingriff erlaubt den histologischen Nachweis von fibrinösen Septen, Regeneratknoten und des Verlustes der klassischen Gefäßarchitektur. Heutzutage bewegt sich die Trend zum Einsatz nicht-invasiver Verfahren wie der Sonografie oder der Steifigkeitsmessung der Leber mittels Elastografie.¹⁵

Es lassen sich zwei Phasen im Verlauf der Leberzirrhose unterscheiden. Das klinisch inapparente Stadium wird als kompensierte Leberzirrhose bezeichnet und kann eine Dauer von über 10 Jahren umfassen. Das Auftreten, der durch die Leberfunktionsstörung verursachten Komplikationen markiert den Übertritt in das dekompensierte Stadium (AD) und kann innerhalb von 3-5 Jahren zum Tode führen.¹⁶ Ein mögliches Kontinuum, das in beiden Stadien auftreten kann, stellt das Syndrom des Akut-auf-chronischen-Leberversagens (ACLF) dar. Dieses ist durch extrahepatische Organversagen und einer stark erhöhten Kurzzeitmortalität gekennzeichnet.¹⁷

1.2 Die hepatische Dekompensation

Pathophysiologie der portalen Hypertension:

Viele kennzeichnende Komplikationen der hepatischen Dekompensation sind auf einen gesteigerten Pfortaderdruck (>5mmHg) zurückzuführen. Dieser entsteht durch mehrere Mechanismen: Die Fibrosierung des Leberparenchyms steigert den intrahepatische Gefäßwiderstand. Die Ito-Zellen werden im aktivierten Zustand kontraktile und tragen ebenfalls zur Vasokonstriktion bei.¹⁸ Zudem herrscht im geschädigten Leberendothel eine Dysbalance an vasoaktiven Substanzen. Es kommt zur vermehrten Freisetzung von Endothelin-1, Thromboxan A₂ und Vasopressin, die vasokonstriktiv wirken sowie zu einer erniedrigten Produktion des

dilatierenden Stickstoffmonoxid (NO). In der Folge kommt es zum Blutstau vor der Leber und zur portalen Hypertension.¹⁹

Zusätzlich zu diesen intrahepatischen Prozessen wird die portale Hypertension durch extrahepatische Prozesse verstärkt. Es kommt durch ein erhöhtes Aufgebot an zirkulierenden Vasodilatoren, einer Überexpression der eNOS-Synthase sowie der Herunterregulierung von Rezeptoren für Vasokonstriktoren zur arteriellen Vasodilatation im Splanchnikusgebiet.²⁰

Aszites:

Die arterielle Dilatation bedingt, dass sich Blut aus der Peripherie im Bauchraum sammelt und in die dortigen Kapillaren gelangt. Als Reaktion auf den erhöhten hydrostatischen Druck wird die Lymphproduktion verstärkt, sodass freie Flüssigkeit im Bauchraum entsteht.²¹ Diese als Aszites bezeichnete Wasseransammlung, stellt die häufigste Komplikation der Leberzirrhose dar und ist mit einem 2-Jahres-Mortalitätsrisiko von 40% assoziiert.²² Außerdem konnte in aktueller Forschung gezeigt werden, dass das Vorliegen eines Aszites, als Prädiktor für die Entwicklung eines ACLFs gilt.²³ In frühen Stadien wird der Aszites mittels Kochsalzrestriktion und Diuretikagabe behandelt. Wenn diese Maßnahmen nicht mehr ausreichen, werden im sogenannten refraktären Stadium regelmäßige Parazentese notwendig. Dabei wird unter sterilen Bedingungen, mithilfe einer Hohlneedle Flüssigkeit aus dem Bauchraum abgelassen. Anschließend sollte Albumin, zur Plasmaexpansion verabreicht werden.²⁴ Eine dauerhafte Abhilfe kann die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) schaffen. Bei diesem Eingriff wird die Pfortader mit einer Lebervene verbunden, sodass ein Teil des Blutes nicht mehr die Leber passiert und die portale Hypertension gemindert wird.²⁵ Eine Komplikation des Aszites stellt die bakterielle Translokation von Bakterien der Darmflora in die Aszitesflüssigkeit dar, wodurch eine spontan bakterielle Peritonitis (SPB) ausgelöst werden kann. Diese stellt ein lebensbedrohliches Ereignis dar und bedarf sofortiger antibiotischer Therapie.²⁶

Hepatorenales Syndrom:

Die arterielle Vasodilatation verursacht eine Volumenverschiebung des zirkulierenden Blutes in das Splanchnikusgebiet und führt zum Abfall des mittleren arteriellen Druckes. Dies setzt körpereigene Kompensationsmechanismen wie die Erhöhung des Herzzeitvolumens, die Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in Gang. Letzteres führt zur vermehrten Retention von Natrium und Wasser, wodurch die Bildung von Aszites weiterhin verstärkt wird.²⁷

Diese Mechanismen bewirken auch eine Konstriktion der Nierenarterien und somit eine Minderperfusion der Nieren. In Folge kann ein hepatrenales Syndrom (HRS) entstehen. Dieses ist durch einen Anstieg des Kreatinins und der damit einhergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen beschrieben.²⁸ Es lassen sich zwei HRS Formen voneinander unterscheiden. Beim HRS Typ 1 verdoppelt sich der Kreatininwert nach einem auslösenden Ereignis, wie einer Infektion, innerhalb von zwei Wochen auf Werte von über 2,5 mg/dL. Im Gegensatz zu dieser rapiden Nierenverschlechterung bis hin zu einem Versagen ist das HRS Typ 2 durch einen langsameren Anstieg des Kreatininwertes auf Werte von über 1,5 mg/dL gekennzeichnet. Häufig ist kein Auslöser zu eruieren, allerdings geht diese Form häufig mit refraktärem Aszites einher.²⁹ Im Jahre 2015 wurde vom „International Club of Ascites“ eine neue Definition des HRS postuliert. Da das HRS Typ 1 auch eine Form des akuten Nierenversagens (AKI) darstellt, wird dieses nun als HRS-AKI bezeichnet. Die Kriterien hierfür sind ein rapider Anstieg des Serumkreatinins von über 0,3 ml/dL, innerhalb von 48 Stunden und/oder eine Urinproduktion von <0,5 ml/kg für >6 Stunden oder ein Anstieg des Serumkreatinins von über 50% innerhalb von drei Monaten. Das HRS Typ 2 wird dementsprechend als eine Form des chronischen Nierenversagens gewertet und HRS-CKD genannt. Definiert ist dieses, als eine glomeruläre Filtrationsrate von <60 ml/min pro 1,73m², in einem Zeitraum von über drei Monaten, ohne Vorliegen einer extrahepatischen Ursache. Ein Anstieg des Serumkreatinins von unter 50% innerhalb von drei Monaten wird auch zum HRS-CKD gezählt.²⁹ Therapiert wird das hepatrenale Syndrom, mittels Gabe von Albumin und Vasokonstriktoren, wie Terlipressin, um der

splanchnischen Dilatation entgegen zu wirken.³⁰ Eine definitive Therapieoption stellt einzig die Lebertransplantation dar.³¹

Varizen:

Das Auftreten von Varizen ist eine weitere mit dem Pfortaderhochdruck verbundene Komplikation und liegt bei der Hälfte aller Leberzirrhosepatienten vor.³² Varizen können sich ab einem Pfortaderdruck von 10 mmHg am Prädilektionsort, dem Ösophagus, sowie im Magen, Duodenum und Rektum bilden.³³ Dabei gibt es zwei Wege der Entstehung. Die portale Hypertension erschwert den Blutfluss zurück zum Herzen. Als Reaktion kommt es zur Ausschüttung proangiogenetischer Faktoren, in deren Folge eine venöse Neovaskularisation und Kollateralbildung zwischen portalem und systemischem Kreislauf entsteht.³⁴ Zum Anderen liegt bei Patienten mit Leberzirrhose eine hyperdynamische Kreislaufsituation vor. Diese trägt zur Dilatation bereits vorhandener Venen im Gastrointestinaltrakt bei.³⁵ Varizen haben ein hohes Rupturrisiko und können lebensgefährliche Blutungen verursachen. Die 2018 erschienene EASL-Leitlinie empfiehlt allen Patienten im dekompensierten Stadium regelmäßige endoskopische Screeninguntersuchungen, um Varizen und Blutungszeichen zu detektieren.²⁴ Beim Vorliegen von kleinen Varizen, die rötliche Erosionen aufweisen oder bei Detektion jeglicher Varizen bei Patienten im Child-Pugh-C-Stadium, sollte eine Therapie mit nicht-selektiven Beta-Blockern (NSBB), wie Carvedilol begonnen werden. Varizen von mittlerer bis großer Größe sollten bei allen Patienten in Abhängigkeit individueller Risikofaktoren, entweder mit NSBB, einer Ligaturtherapie oder einer Kombination aus beidem behandelt werden.²⁴ Bei frustriertem Ansprechen auf diese Therapiemöglichkeiten wird eine TIPS-Anlage zur dauerhaften Senkung des Pfortaderdruckes empfohlen.^{3,24}

Hepatische Enzephalopathie:

Der Mangel an funktionierenden Hepatozyten beeinträchtigt die Entgiftungsfunktion der Leber. Kann das im Harnstoffzyklus anfallende Ammoniak nicht mehr eliminiert werden, reichert sich dieser toxische Metabolit im Hirn an. Die Folge sind vielfältige neurologische Symptome, die als hepatische Enzephalopathie bezeichnet werden.³⁶

Einen begünstigenden Faktor stellt die TIPS-Anlage dar, da durch den iatrogenen Shunt Blut durch die Leber geschleust wird, ohne entgiftet zu werden.²⁵

Die hepatische Enzephalopathie wird entsprechend der West-Haven-Klassifikation in 4 Schweregrade eingeteilt. Diese reichen von leichten Konzentrationsstörungen (Grad 1), Desorientiertheit und Asterixis (Grad 2), bis hin zum Stupor (Grad 3) und Koma (Grad 4). Therapieoptionen sind die medikamentöse Therapie mit dem Laxans Lactulose zur schnelleren Ausscheidung des Ammoniaks dar, die Verabreichung von L-Ornithin-Aspartat zur Beschleunigung des Ammoniakabbaus, sowie die Gabe des Antibiotikums Rifaximin.³⁷

1.3 Das ACLF

Das Syndrom des akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) wurde im Jahre 2013 erstmals von Richard Moreau charakterisiert und liegt bei einem Drittel, aller stationär behandelten Patienten mit Leberzirrhose vor.^{17,38} Das ACLF ist neben einer akuten Verschlechterung der Leberfunktion mit weiteren extrahepatischen Organversagen und einer stark erhöhten Kurzzeitmortalität assoziiert.³⁹

Da bisher noch keine global einheitliche Definition dieses Krankheitsbildes existiert, wird in vorliegender Arbeit, die im Rahmen der CANONIC Studie erstellte Klassifikation der „European Foundation for the study of chronic liver failure“ (EF CLIF) verwendet. Laut dieser wird ACLF anhand der Anzahl der extrahepatischen Organversagen in verschiedene Schweregrade eingeteilt.¹⁷ Die Grundlage dafür bildet die leberspezifische Abwandlung des Sequential-Organ-Failure-Assessment-Scores (SOFA-Scores), der im Intensivsetting zur Klassifikation Sepsis-assoziiierter Organversagen verwendet wird.⁴⁰ Dabei wird die Funktion von 6 verschiedenen Organsystemen (Leber-, Nieren-, Kreislauf-, Hirn-, Atmungs- und Gerinnungsfunktion) berücksichtigt. Im Gegensatz zum SOFA-Score fließt für den Parameter Gerinnung die INR, statt der Thrombozytenzahl ein. Für die Bewertung der Hirnfunktion wird die West-Haven-Grade, statt der Glasgow Coma Scale verwendet.

Der so entstandene CLIF-SOFA Score (siehe Anhang) wurde weiterhin vereinfacht, sodass der heute verwendete CLIF-C-OF Score entstanden ist. Dieser ist in Tabelle 1 abgebildet. Die rot hinterlegten Felder markieren ein Organversagen.⁴¹

Tabelle 1: The Chronic Liver Failure-Consortium Organ Failure scale

| Organsystem | Variable | Skala | | |
|------------------|------------------------------------|---------|---------------|---------------------------------|
| | | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
| Leber | Bilirubin (mg/dL) | <6,0 | 6 bis <12 | ≥12 |
| Niere | Kreatinin (mg/dL) | <2 | ≥ 2 bis <3,5 | ≥3,5 oder Nierenersatzverfahren |
| Gehirn | HE Grad (West-Haven-Grade) | 0 | I-II | III-IV oder Intubation |
| Gerinnung | INR | <2,0 | ≥2,0 bis <2,5 | ≥2,5 |
| Kreislauf | MAD (mmHg) | ≥70 | <70 | Vasopressorengebrauch ≤200, |
| Atmung | PaO ₂ /FiO ₂ | >300 | >200 bis ≤300 | ≤214 oder |
| | SpO ₂ /FiO ₂ | >357 | >214 bis ≤357 | maschinelle Beatmung |

Quelle: Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61(5):1038-1047

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich wird, entsprechen die einzelnen ACLF Grade der Anzahl der extrahepatischen Organversagen.

Tabelle 2: ACLF Grade

| ACLF-Grad | Kriterien: |
|-----------|--|
| 0 | <ul style="list-style-type: none">- Kein Organversagen- Patienten mit einem Organversagen (Leber-, Gerinnungs-, Kreislauf-, oder Atemversagen) oder HE und Kreatinin <1,5mg/dL, |
| 1 | <ul style="list-style-type: none">- Patienten mit Nierenversagen- Patienten mit einem weiteren Organversagen (außer Niere) und Kreatinin 1,5-1,9 mg/dL und/oder HE I-II°- Patienten mit HE III-IV° und Kreatinin 1,5-1,9 mg/dL |
| 2 | <ul style="list-style-type: none">- Patienten mit 2 Organversagen |
| 3 | <ul style="list-style-type: none">- Patienten mit ≥ 3 Organversagen |

Quelle: EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460.

Jede ACLF Stufe korreliert mit einem steigenden 28-Tages-Mortalitätsrisiko. Dieses liegt bei 22% für Stufe 1, 32% für Stufe 2 und 73% für Stufe 3. Wenn ein ACLF nicht diagnostiziert werden kann (Stufe 0), entspricht das einem Mortalitätsrisiko von weniger als 5%.⁴²

Dem Eintreten eines ACLF geht in der Mehrheit der Fälle ein auslösendes Ereignis wie ein bakterieller Infekt, aktiver Alkoholkonsum oder eine gastrointestinale Blutung voran. Allerdings bleibt der Trigger in 40% der Fälle unbekannt.⁴³ Es wird davon ausgegangen, dass zwischen Auslöser und dem Beginn des ACLF eine Zeitspanne von bis zu 12 Wochen liegen kann.⁴⁴

Pathophysiologisch liegt der Entwicklung eines ACLF eine systemische Inflammation zugrunde. Ursächlich für die Entstehung der Inflammationsreaktion ist die Freisetzung von „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) und „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs). PAMPs können im Rahmen von Infektionen durch bakterielle Erreger oder durch körpereigene Darmbakterien freigesetzt werden.⁴⁵ Letzteres ist auf eine gestörte Schleimhautpermeabilität der Darmmukosa bei Leberzirrhose zurückzuführen. Diese begünstigt die Translokation von Darmbakterien in den Körperkreislauf.⁴⁶ PAMPs werden von

entsprechenden Rezeptoren, den „pattern-recognition receptors“ (PRR) gebunden. In der Folge werden Signalkaskaden aktiviert, die zur Ausschüttung bestimmter Transkriptionsfaktoren und Zytokine (Bspw. IL-1, IL-6, TNF- α) führen und somit eine Inflamationsreaktion auslösen. DAMPs werden ohne bakterielles Mitwirken von geschädigten oder nekrotischen Leberzellen im Rahmen der Zirrhose freigesetzt. Sie werden ebenfalls von PRR gebunden und lösen eine sterile Inflamationsreaktion aus.^{47,48}

Diese Inflamationsreaktion führt auf mehreren Ebenen zur Organdysfunktion. Bestimmte Signalkaskaden induzieren die NO-Synthase, die zur Vasodilatation im Splanchnikusgebiet mit den nachgeschalteten Komplikationen Vasokonstriktion und Gewebhypoxie führt.⁴⁹ In Bezug auf die Niere konnte gezeigt werden, dass die Zytokinausschüttung von TNF- α die Aktivität des renalen Rezeptors TLR-4 steigert. Diese Hochregulierung ist mit der Entwicklung eines akuten Nierenversagens (AKI) assoziiert.⁵⁰ TNF- α führt ebenfalls zur Aktivierung der NF- κ B-Signalkaskade, welche mit einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion assoziiert ist.⁵¹ Auch die Entwicklung von neurokognitiven Symptomen, im Sinne einer HE, wird durch die systemische Inflammation begünstigt. Zytokin-vermittelt kann es zur Schwellung der astrozytären Zellen und der Entwicklung eines Hirnödems kommen.⁵² Zusätzlich stellt die systemische Inflammation einen sehr energieverbrauchenden Prozess dar, der die Mitochondrienfunktion beeinträchtigt. Dies wirkt sich ebenfalls begünstigend auf die Entwicklung der Organversagen aus.⁵³

In Folge der systemischen Inflammation sind die Entzündungsparameter im Blutbild, wie Zytokinpiegel, Leukozyten und CRP bei Patienten mit ACLF signifikant erhöht. Das Ausmaß der systemischen Inflammation korreliert dabei mit dem Outcome der Patienten.⁵⁴

Die Behandlungsstrategien konzentrieren sich darauf, mögliche Auslöser eines ACLFs zu eliminieren. So soll eine sofortige Antibiotikabehandlung/-prophylaxe bei spontan bakterieller Peritonitis erfolgen oder eine Gabe von Steroiden bei Alkoholhepatitis. Ist das ACLF bereits eingetreten, kann beispielsweise mittels

Dialyse oder Vasopressorengabe das jeweils ausgefallene Organsystem unterstützt werden.⁵⁵ Neuere Behandlungsansätze versuchen mithilfe von Stammzelltherapie oder der Gabe von GCS-F zur Regeneration der Leber beizutragen.⁵⁶ Eine kurative Therapieoption stellt die Lebertransplantation dar, sodass Patienten mit ACLF frühzeitig für eine Lebertransplantation evaluiert werden sollten.⁴⁹

1.4 Anämie bei Leberzirrhose

Die Anämie stellt ein globales Gesundheitsproblem dar, welches bei über einem Viertel der Allgemeinbevölkerung (27% im Jahr 2013) zu diagnostizieren ist.^{57,58} Definiert wird die Anämie laut WHO Klassifikation, als ein Hämoglobinwert von unter 13g/dL bei Männern und von unter 12g/dL bei Frauen.⁵⁹

Das Hämoglobinmolekül, welches an Erythrozyten gebunden vorliegt, ist für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich. Bei Mangel kommt es zur Minderperfusion der Endorgane. Kompensatorisch reagiert der Körper mit verschiedenen Adaptionsmechanismen, in erster Linie mit der Erhöhung des Herzzeitvolumens. Eine Aktivierung des Sympathikus steigert die Kontraktilität des Myokards und die Herzrate. Auch der periphere Gefäßwiderstand wird gesenkt und die Blutverteilung im Körper angepasst, sodass die Versorgung lebenswichtiger Organe gewährleistet werden kann. Die Blutviskosität sinkt durch die mit dem Mangel an Hämoglobin einhergehende Erniedrigung des Hämatokrits ab. So kann mehr Blut in kürzerer Zeit zum Herzen zurückfließen und erneut ausgeworfen werden.⁶⁰ Wenn diese Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichen, wird auf anaerobe Stoffwechselforgänge umgestellt, die zu einer Laktatazidose führen können.⁶¹

Die klinischen Symptome der Anämie sind vielfältig und reichen von kognitiver und physischer Leistungsabnahme bis hin zur erhöhten Mortalitätsrate bei Älteren und chronisch kranken Patienten.⁶² Dazu zählen auch Patienten mit Leberzirrhose, unter denen die Prävalenz der Anämie noch ausgeprägter ist und, abhängig der Ätiologie der Lebererkrankung, zwischen 50% bis 70% der Patienten betrifft. Diese sind für

die Entwicklung einer Anämie besonders prädisponiert, da gleich mehrere Prozesse dazu beitragen.⁵

Gastrointestinale Blutung:

Leberzirrhotiker haben ein hohes Risiko, einen akuten Blutverlust durch gastrointestinale Blutungen zu erleiden. Dabei stellt die bereits geschilderte Varizenruptur mit einem Anteil von 70% die häufigste Ursache dar und ist mit einem 6-Wochen-Mortalitätsrisiko von knapp 20% assoziiert.^{3,63} Das Vorliegen eines ACLF verdoppelt dabei das Risiko einer erneuten Varizenblutung und steigert die Mortalität.³

Neben der Varizenbildung wird auch das Krankheitsbild der „hypertensiven Gastropathie“ durch portale Hypertension ausgelöst. Durch noch nicht vollständig geklärte Mechanismen kommt es in der Magenschleimhaut zur vermehrten Freisetzung von Radikalen, Zytokinen, TNF- α und VEGF, sowie einer gestörten Sauerstoffverteilung. Dies macht die Mukosa anfällig für den Einfluss von Noxen. Diese können mechanischer Art, beispielsweise durch Endoskopie, oder toxischer Art, durch Medikamente, sein.⁶⁴ Die Diagnose der hypertensiven Gastropathie wird endoskopisch gestellt. Dabei präsentiert sich die Mukosa erythematös geschwollen (Mosaikmuster) und mit optionalen venösen Dilatationen und Einblutungen („Cherry spots“).⁶⁵ Fulminante Blutverluste entstehen durch die hypertensive Gastropathie selten, stattdessen kann es zum Auftreten chronischer Blutungen kommen. Diese verlaufen klinisch oft stumm und präsentieren sich in einer chronischen Anämie mit konsekutivem Eisenmangel.^{66,67}

Ein ähnliches endoskopisches Bild liegt beim sogenannten GAVE-Magen (Gastrische antrale vaskuläre Ektasie) vor. Hier kommt es zu linear angeordneten venösen Ektasien im Magenantrum, die ebenfalls rupturieren können. Die Ätiologie ist noch nicht abschließend geklärt, allerdings scheint das GAVE-Syndrom mit Leberzirrhose und portaler Hypertension assoziiert zu sein.⁶⁸

Auch nicht-variköse Blutungen, wie beispielsweise durch Magenulcera, kommen bei Patienten mit Leberzirrhose häufiger als in der Allgemeinbevölkerung vor. Zu den Risikofaktoren zählen chronisches Nierenversagen, eine vorherige Varizenblutung

sowie der Gebrauch von NSAR. Das alleinige Vorliegen von Magengeschwüren wird dabei nicht als Risikofaktor für eine anschließende Blutung angesehen.⁶⁹

Zusammenfassend liegt bei Leberzirrhosikern, multifaktoriell bedingt, eine höhere Vulnerabilität der Schleimhaut im Gastrointestinaltrakt vor. Die ischämische Perfusionslage der Mukosa, die verminderte gastrale Drüsensekretion und gestörte Reparationsmechanismen tragen zur verstärkten Sensibilität auf Reize und der somit erhöhten Blutungsgefahr bei.^{64,70}

Hypersplenismus:

Eine weitere Folge der portalen Hypertension ist der erschwerte Blutabfluss der Milz. Die stärkere Durchblutung des Organs verursacht eine Splenomegalie. Es entsteht ein funktioneller Hypersplenismus, sodass die vergrößerte Milz vermehrt Blutzellen abbaut. Dies kann zu einer Panzytopenie führen und somit eine Anämie induzieren oder verschlimmern.^{71,72}

Alkohol als Risikofaktor einer Anämie:

Einer der häufigsten Gründe für die Entwicklung einer Leberzirrhose in den Industrienationen ist der Alkoholabusus.¹ Dieser geht im fortgeschrittenen Stadium mit Malnutrition und einem Folsäure- (Vitamin B₉) und Vitamin B₁₂-Mangel einher. Diese essentiellen Nahrungsbestandteile sind unerlässlich, da sie Ressourcen für die Bildung neuer Erythrozyten darstellen. Bei Mangel kommt es zu einer makrozytären, hyperchromen Anämie, denn die verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen wird mit Hämoglobin überladen, das zu einem erhöhten Volumen und stärkeren Färbbarkeit im Lichtmikroskop führt.^{73,74}

Eine weitere Form der Anämie, die ebenfalls häufig bei äthyltoxischer Genese beobachtet wird, ist die „spur-cell-Anämie“. Ursächlich ist hierfür ein durch die Leberfunktionsstörung eingeschränkter Lipidstoffwechsel. Die Erythrozyten lagern vermehrt Cholesterin in ihrer Zellmembran ein, wodurch sich spitze Membranausläufer bilden. Erythrozyten, die diese pathologische Konformation aufweisen, werden Akanthozyten genannt.⁷⁵ Die Milz erkennt diese deformierten Blutkörperchen und baut sie ab. Es kommt zur Hämolyse und Entwicklung

einer Anämie.⁷⁶ Neuere Studien zeigen, dass die „spur-cell-Anämie“, besonders bei ACLF Patienten, zu schweren und transfusionsrefraktären Anämien führen kann.⁷⁷

Auswirkungen der Anämie bei Leberzirrhose:

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und Vorliegen einer Anämie zeigen in Studien eine höhere Hospitalisierungsrate in Follow-Up-Zeiträumen und ein kürzeres Gesamtüberleben.⁵ Die Anämie ist weiterhin mit einem häufigeren Auftreten von hepatischer Dekompensation, insbesondere in Form von hepatischer Enzephalopathie assoziiert.⁷⁸ Körpereigene Adaptionsvorgänge bei Anämie verteilen das Blutvolumen zugunsten der Durchblutung der Koronararterien und des Gehirns um. Dies führt zur ischämischen Perfusionslage in anderen Stromgebieten, sodass ein HRS oder AKI ausgelöst beziehungsweise verstärkt werden können.⁷⁹ Die im Jahre 2017 publizierte PIANO-Studie konnte das Vorliegen einer Anämie als Risikofaktor für die Entwicklung eines ACLF innerhalb von 12 Monaten identifizieren.²³ Diese schwerwiegenden Folgen legen es nahe den therapeutischen Fokus auf die Vermeidung einer Anämie zu lenken und dieser mittels einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) entgegenzusteuern.

1.5 Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Die ersten Versuche dem Menschen Blut zu transfundieren reichen schon bis ins 17. Jahrhundert zurück. Allerdings waren diese, bis zur Entdeckung der Blutgruppen und ihrer Kompatibilität im Jahre 1901 durch Karl Landsteiner, von vielen Komplikationen geprägt.⁸⁰ Landsteiner zeigte, dass Erythrozyten spezifische Antigene auf ihrer Membran tragen können, die der Oberfläche eine bestimmte Struktur verleihen. Nach dem Vorliegen dieser Antigene lassen sich die Erythrozyten in 4 Gruppen einteilen: A, B, AB (beide Antigene) und 0 (kein Antigen). Da in unserem Blut Antikörper (Isoagglutinine) zirkulieren, die sich gegen die restlichen drei Antigene richten, kommt es bei der Missachtung von Blutgruppenkompatibilitäten zu schwerwiegenden Transfusionsreaktionen, zu denen beispielsweise die Hämolyse gehört. Aus diesem Grund sollte nach

Möglichkeit immer blutgruppenidentisch oder in Notfällen, anhand Tabelle 3 auch blutgruppenkompatibel transfundiert werden.⁸¹

Tabelle 3: Kompatibilität der Blutgruppen

| Patient/Blutgruppe | Kompatible EKs |
|---------------------------|-----------------------|
| A | A oder 0 |
| B | B oder 0 |
| AB | AB, A, B, oder 0 |
| 0 | 0 |

Quelle: Kiefel V, Müller-Eckhardt C. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen - Therapie - Methodik. Springer Berlin Heidelberg; 2011.

Ein weiteres, klinisch relevantes System zur Blutgruppeneinteilung ist das Rhesussystem, das die Antigene C, c, D, d, E, e und K enthält. Es wird versucht immer Rhesusfaktor D kompatibel zu transfundieren. Menschen, die diesen Faktor nicht tragen, induzieren bei Rhesusfaktor D positiver Transfusion Antikörper, die bei erneuter Transfusion oder Schwangerschaft, ebenfalls zur Hämolysereaktion führen können.⁸¹

Zur Herstellung eines Erythrozytenkonzentrates (EK) wird einem Blutspender ungefähr ein halber Liter Vollblut entnommen. Nach Separierung von zellulären und plasmatischen Bestandteilen mittels Zentrifugation werden die gewonnenen Erythrozyten mit Antikoagulantien und Stabilisatoren in einer Additivlösung angereichert. Zudem werden die Erythrozyten leukozytendepletiert, um leukozytenggebundene Infektionen oder Transfusionsreaktionen zu verringern. Anschließend kann das gewonnene Erythrozytenkonzentrat bei +4°C für etwa ein bis anderthalb Monate in speziellen Kühlvorrichtungen gelagert werden. Vor Transfusion wird das EK angewärmt, um die Stoffwechselaktivität der Erythrozyten anzuheben. Bereits erwärmte EKs sollten zeitnah transfundiert oder bei Nichtverwendung entsorgt werden.⁸¹

Neben den hämolytischen Transfusionsreaktionen, gibt es noch zahlreiche weitere Nebenwirkungen, die mit dem Erhalt einer Erythrozytentransfusion einhergehen können. Leichte Symptome sind milder Temperaturanstieg, Blutdruckabfall oder

anaphylaktische Reaktionen wie Flush, Angioödem oder Urtikaria. Es kann aber auch zur Entwicklung eines Lungenödems mit respiratorischem Versagen, ausgelöst durch transfusionsbedingte Volumenüberladung (TACO) oder inflammationsbedingt durch Antileukozyten-Antikörper im Spenderblut (TRALI), kommen.⁸² Trotz strenger Vorsichtsmaßnahmen bleibt auch das Restrisiko, sich durch Blutkonserven mit einer viralen Infektionskrankheit, wie CMV, HIV oder Hepatitis zu infizieren.⁸³ Diese unerwünschten Reaktionen zeigen, dass die Indikation zum Erhalt einer Erythrozytentransfusion durchaus kritisch abgewogen werden muss.

Indikation:

Vor der Gabe eines EKs sollte die Ursache der Anämie abgeklärt werden und die Möglichkeit einer kausalen Therapie ausgeschlossen werden. Als Faustregel gilt, dass ein EK den Hämoglobinwert um 1 g/dL steigert.⁸¹ Das Ziel der Bluttransfusion sollte dabei nicht die Anhebung des Hämoglobinwertes in den Normbereich sein, sondern das Verhindern hypoxisch bedingter Endorganschäden. Deshalb richtet sich die Indikationsstellung zur Bluttransfusion nicht nur nach dem Ausgangshämoglobinwert, sondern sollte in Zusammenschau des gesamten klinischen Bildes des Patienten erfolgen. Dafür sollten neben der Ursache, auch die Dauer der Anämie, Vorerkrankungen, Symptome einer anämischen Hypoxie und die individuelle Kompensationsfähigkeit des Körpers einbezogen werden.⁸⁴

Im Laufe der letzten Jahre hat sich die Wahl des richtigen Transfusionszeitpunktes geändert. Die mittlerweile verlassene liberale Transfusionsstrategie empfiehlt eine Transfusion ab Hb-Werten von 9-10 g/dL. Heutzutage wird ein restriktiver Transfusionsansatz verfolgt, der eine Transfusion ab Hämoglobinwerten von unter 7-8 g/dL empfiehlt.⁸⁵ Mehrere Studien konnten zeigen, dass die liberale Transfusionsstrategie keinen Überlebensvorteil bietet, sondern im Gegenteil mit höherer Morbidität und Mortalität verbunden ist. Ein restriktives Transfusionsregime vermindert das Risiko transfusionsassoziiertes Nebenwirkungen und erlaubt ein ressourcen- und kostensparenderes Arbeiten.⁶

Bei akuten Anämien, wie zum Beispiel bei Blutverlust, gibt die Bundesärztekammer, die in der Tabelle 4 zusammengefassten Richtlinien zur Transfusion vor. Ab einem Hämoglobinwert von <7 g/dL, sollte in jedem Fall eine Transfusion erfolgen.⁸⁶

Tabelle 4: Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion bei akuter Anämie (BÄK, 2020)

| Hb-Bereich | Kompensationsfähigkeit/Risikofaktoren | Transfusion |
|-----------------|---|-------------------|
| <7 g/dL | - | Ja ¹ |
| ≥7 und <8 g/dL | Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren | Nein |
| | Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Insuffizienz) | Ja |
| | Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger: z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose) | Ja |
| ≥8 und <10 g/dL | Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger: z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose) | Ja |
| ≥10 g/dL | - | Nein ² |

¹ Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne Risikofaktoren niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden.

² Im Einzelfall kann eine Transfusion auf Hb-Werte >10 g/dL indiziert sein.

https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf

Bei Vorliegen einer chronischen Anämie, wie bei Eisenmangel oder Niereninsuffizienz, kann die Indikation zur Transfusion erst später gestellt werden. Diese Patienten können durch Adaptionsvorgänge niedrigere Hämoglobinwerte deutlich besser tolerieren. So gewährleisten Mechanismen, wie Nachlastsenkung oder Rechtsverschiebung der O₂-Bindungskurve im Blut, die Gewebepерfusion aufrecht zu erhalten.⁸⁷ Aus diesem Grund sollte auch bei Hämoglobinwerten von 7-8 g/dL, solange keine Anämie assoziierten Komplikationen auftreten, keine zwingende Indikation zur Transfusion gestellt werden.⁸⁶

Erythrozytentransfusion auf der Intensivstation:

Eine häufige Anwendung findet die Erythrozytentransfusion auf der Intensivstation. Dort präsentieren zwei Drittel der Patienten bereits bei Aufnahme eine Anämie und fast alle Patienten entwickeln diese im Laufe des Aufenthaltes.⁸⁸⁻⁹⁰ Intensivpatienten haben einen erhöhten Sauerstoffbedarf, können aber nur ein reduziertes Sauerstoffangebot bereitstellen. Dies kann im Rahmen von Oxygenierungsstörungen bei Pneumonien oder akutem respiratorischen Versagen (ARDS) vorkommen. Auch die systemische Inflammationsreaktion bei Sepsis und ACLF, oder das erhöhte Aufgebot an endogenen und exogenen Katecholaminen, tragen zu diesem Missverhältnis bei.⁹¹ Intensivpflichtige Patienten zeigen eine verringerte Erythrozytopoese mit erniedrigtem Erythropoetin, einem gestörten Eisenhaushalt und mangelnder Stammzellproliferation.⁹² Häufige Blutentnahmen, die mitunter mehrmals täglich auf den Intensivstationen durchgeführt werden, tragen weiter zur Entwicklung einer Anämie bei.⁸⁹

Körpereigene Adaptionsvorgänge an die niedrigen Hämoglobinwerte sind in diesem Patientenkollektiv und besonders bei sedierten Patienten, nur eingeschränkt möglich. Beispielsweise erschweren kardiale Vorerkrankungen die kompensatorische Erhöhung des Herzzeitvolumens. Eine Umverteilung des Blutes zugunsten lebenswichtiger Organe wird durch die mikrozirkuläre Dysfunktion bei Sepsis und der Gabe von vasoaktiven Substanzen behindert.⁹¹

Viele Studien zeigen, dass bei Intensivpatienten das Vorliegen einer Anämie mit höherer Morbidität und Mortalität assoziiert ist.⁹³ Aus diesem Grund wurden im Intensivsetting viele Untersuchungen zur Wahl des geeigneten Transfusionszeitpunktes durchgeführt. Die im Jahre 1999 erschienene TRICC-Studie stellt einen prospektiven Vergleich zwischen restriktiver (Hb <7 g/dL) und liberaler Transfusionsstrategie (Hb <9 g/dL) dar. Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalitätsraten in der restriktiven Gruppe niedriger waren. Insbesondere wurde dieser Unterschied bei Patienten unter 55 Jahren und geringerer Krankheitsschwere (APACHE-II-Score <20) deutlich. Im Rahmen dieser Studie wurde weiterhin die

Notwendigkeit festgestellt, unterschiedliche Transfusionsstrategien, in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Krankheit, zu evaluieren.⁹⁴

Erythrozytentransfusion bei verschiedenen Patientenkollektiven:

In der Literatur wurde bereits für bestimmte Patientenkollektive das Outcome nach Anwendung unterschiedlicher Transfusionsstrategien untersucht. So konnte im Jahre 2014 gezeigt werden, dass Patienten im septischen Schock, unabhängig von der Zuteilung zu einer restriktiven oder liberalen Transfusionsstrategie, das gleiche 90-Tages-Überleben aufwiesen.⁹⁵ Die 2021 publizierte REALITY-Studie zeigt, dass Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Behandlung nach restriktiver Transfusionsstrategie, innerhalb der ersten 30 Tage eine niedrigere Mortalität und eine niedrigere Rate an erneuten kardiovaskulären Ereignissen aufweisen.⁹⁶

Eine Transfusionsstudie in einem reinen Leberzirrhosekollektiv wurde bisher noch nicht durchgeführt. Die einzigen Daten, die zu diesem Thema vorliegen, stammen aus der Studie „Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding“ (Villanueva, 2013). Eine Subgruppe dieser Untersuchung stellen Leberzirrhosepatienten mit akuter, oberer GI-Blutung dar. Es zeigt sich, dass das Mortalitätsrisiko im Child-A und Child-B-Stadium in der restriktiven Gruppe niedriger als in der liberalen Gruppe war. Im Child-C-Stadium gab es keinen Unterschied im Überleben beider Gruppen.⁹⁷

1.6 Fragestellung

Intensivpflichtige Patienten mit Leberzirrhose stellen eine sehr vulnerable Patientenpopulation für die Entwicklung einer schwerwiegenden Anämie und den Erhalt einer Erythrozytentransfusion dar. Dabei ist der korrekte Umgang mit Transfusionen in vielfacher Hinsicht von großer Wichtigkeit. Transfusionen sind zwar in bestimmten Situationen eine lebensrettende Therapiemöglichkeit, bergen aber das Risiko vieler Nebenwirkungen und stellen eine knapp begrenzte und teure Ressource dar. So wurden die Notwendigkeit und die Auswirkungen der Transfusion zu einem vielfach untersuchten Forschungsgegenstand in den letzten Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass die Indikation zur Transfusion restriktiver gestellt werden sollte.⁶ Studien über die Effekte der Transfusion in einem Leberzirrhosekollektiv, besonders für die neue Entität „ACLF“, fehlen bisher.

Unter Berücksichtigung dieser Lücke in der Fachliteratur verfolgt die vorliegende Arbeit das Ziel, den Einfluss von Erythrozytentransfusionen auf die Morbidität und Mortalität bei intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen. Insbesondere soll an dieser Stelle die Evaluation potentieller Unterschiede zwischen AD und ACLF Patienten erfolgen. Zu diesem Zwecke soll eine Stratifizierung und Bereinigung von potentiellen Konfundierungseffekten erfolgen. Eine weitere Forschungsfrage stellt das richtige Transfusionsmanagement/-regime dieses Patientenkollektivs dar. Es soll geprüft werden, ob die Identifizierung eines bestimmten Hämoglobinwertes als Transfusionstrigger möglich ist. Analog dazu soll untersucht werden, ob es einen Hämoglobinwert gibt, der als Zielwert nach Transfusion das Outcome der Patienten verbessert.

2 Material & Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Doktorarbeit wurden insgesamt 498 Patienten mit dem Einschlusskriterium einer dekompensierten Leberzirrhose oder dem Vorliegen eines ACLF retrospektiv analysiert. Alle Patienten wurden zwischen März 2015 und Oktober 2019 auf einer IMC oder ICU Station des Universitätsklinikums Frankfurt behandelt. Das Vorhandensein einer Leberzirrhose wurde mittels der bereits gestellten Diagnose in vorhandenen Arztbriefen oder Befunden in bildgebenden Verfahren oder Leberbiopsien validiert.

Für die Auswertung des stationären Intensivaufenthaltes wurde das Programm MetaVision ICU (iMD-Soft) genutzt, während die restliche Datenerhebung mittels der elektronischen Krankenhausakte des Patienten, die im internen Krankenhausinformationssystem ORBIS (Agfa-Healthcare) hinterlegt war, erfolgte. Die so erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Office, Version 16 für Mac) gesammelt und anschließend mithilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM, Version 26 für Mac) ausgewertet. Für diese Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ärztekammer Hessen (Ethikantrag Nr. 20-707) vor.

2.2 Erhobene Parameter

Bei allen Patienten wurden am Aufnahmetag die demographischen Daten, die Ätiologie der Leberzirrhose, die damit assoziierten Komplikationen, relevante Nebendiagnosen und die Genussmittelanamnese erfasst. Außerdem erfolgte an diesem Tag die Berechnung der unterschiedlichen Leberfunktionsscores. An Tag 1, Tag 2 und Tag 7 des Intensivaufenthaltes wurden die Vitalparameter, die Laborwerte, die Medikation und sonstige verlaufsbestimmenden Ereignisse dokumentiert. Da viele Patienten einen kürzeren Aufenthalt als 7 Tage auf der Intensivstation hatten, wurde als alternativer dritter Beobachtungszeitpunkt der Tag 5 verwendet.

Außerdem wurde an Tag 28 (± 5 Tage), Tag 90 (± 10 Tage) und nach einem Jahr (± 15 Tage) ein Follow-Up mit denselben Parametern erhoben, sofern die Patienten

zu diesen Zeiträumen erneut stationär behandelt wurden oder zu ambulanten Verlaufsterminen in das Universitätsklinikum Frankfurt erschienen sind. Das weitere Überleben der Patienten wurde ab dem Tag der Aufnahme auf die Intensivstation gezählt. Soweit möglich, wurden die Todeszeitpunkte und Ursachen, beziehungsweise das Datum des „letzten lebenden Kontaktes“ vermerkt.

2.3 Verwendete Scores zur Prognoseabschätzung

Der Schweregrad der Lebererkrankung und die damit verbundene Überlebenschance wurden anhand folgender Leberfunktionsscores eingeschätzt.

CLIF-C-ACLF Score:

Der CLIF-C-ACLF Score wurde von der „EF CLIF Foundation“ im Rahmen der CANONIC-Studie entwickelt, um die Kurzzeitmortalität bei ACLF Patienten voraussagen zu können. Dabei weist dieser Score in Bezug auf die 28-Tages-Mortalität im Vergleich zum Child- und zum MELD-Score die höchste Genauigkeit für ACLF Patienten auf.⁹⁸

Die Ermittlung des Scores beruht auf dem CLIF-OF Score, der anhand des Bilirubins, Kreatinins, des West-Haven-Grades für HE, des INR-Wertes, dem mittleren arteriellen Druck oder Katecholaminbedarf, und der SpO₂/FiO₂ das Versagen verschiedener Organsysteme bei Leberzirrhose bewertet.⁴¹ Zusätzlich fließen die Leukozytenzahl sowie das Alter mit ein, sodass nach untenstehender Formel der CLIF-C-ACLF Score berechnet werden kann.

$$CLIF-C-ACLF-Score = 10 \times (0,33 \times CLIF-OFs + 0,04 \times Alter [Jahren] + 0,63 \times \ln(\text{Leukozytenzahl [10}^9\text{Zellen/L]}) - 2 \text{ (EFCLIF, 2020)}$$

Es kann ein Maximalpunktwert von 100 erreicht werden. Je höher der Punktwert, desto niedriger ist die Überlebenschance.⁴¹

CLIF-C-AD Score:

Der CLIF-C-AD Score ist ebenfalls ein prognostischer Score, der bei Vorliegen einer akut-dekompensierten Leberzirrhose und in Abwesenheit eines ACLFs verwendet wird. Dieser berechnet sich aus Alter, Leukozytenzahl, Kreatinin, INR und Natrium, da diese in der univariaten Analyse unabhängige Prädiktoren für die Mortalität bei AD Patienten darstellen.⁹⁹ Dieser Score wird mittels folgender Formel berechnet.

$$\begin{aligned} \text{CLIF-C AD-Score} = & 10 \times (0,03 \times \text{Alter [Jahren]} + 0,66 \times \ln(\text{Kreatinin [mg/dL]}) \\ & + 1,71 \times \ln(\text{INR}) + 0,88 \times \ln(\text{Leukozytenzahl [10}^9\text{Zellen/L]}) - 0,05 \times \text{Natrium [mmol/L]} \\ & + 8) \end{aligned}$$

Es kann auch hier eine Punktzahl zwischen 0 und 100 erreicht werden. In Bezug auf die 90-Tages-Mortalität weist dieser Score eine höhere Genauigkeit auf als die herkömmlichen Leberfunktionsscores.⁹⁹

Child-Pugh-Klassifikation:

Im Jahre 1964 stellten die Ärzte Child und Turcotte eine Klassifikation auf, um anhand von fünf Parametern (Bilirubin, Albumin, Aszites, neurologischer Status und Ernährungszustand), Patienten zu identifizieren, die von einem Eingriff zur Senkung des portosystemischen Druckes profitieren würden.¹⁰⁰

Pugh et al. entwickelten diese Klassifikation im Jahre 1973 weiter, indem sie den Ernährungszustand durch den Einbezug der Gerinnung (Prothrombinzeit, heute INR) ersetzten und Punktwerte für die Schweregrade vergaben, sodass der sogenannte Child-Pugh-Score entstand (siehe Tabelle 5).¹⁰¹

Tabelle 5: Child-Pugh-Klassifikation

| Parameter | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|----------------------------|---------|-----------|-------------|
| Gesamtbilirubin [mg/dL] | <2 | 2–3 | >3 |
| Serumalbumin [g/dL] | >3,5 | 2,8–3,5 | <2,8 |
| INR | <1,7 | 1,7–2,2 | >2,2 |
| Aszites (sonografisch) | kein | mäßig | viel |
| Hepatische Enzephalopathie | keine | Grad I-II | Grad III-IV |

Quelle: Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-649.

Dabei entsprechen 5-6 Punkte der Kategorie Child A (1-Jahres-Überlebensrate: 100%), 7-9 Punkte Child B (1-Jahres-Überlebensrate: 85%) und 10-15 Punkte Child C (1-Jahres-Überlebensrate: 35%).¹⁰²

MELD- & MELD-Na-Score:

Bestehend aus drei laborchemisch zu erhebenden Parametern – Bilirubin, Kreatinin und INR-Wert, stellt der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) einen ursprünglich zur Vorhersage des Überlebens nach TIPS-Eingriff entwickelten Score dar und wurde im Jahre 2000 von M. Malinchoc entwickelt.¹⁰³

$$MELD = 9,57 \times \log_e(creatinine) + 3,78 \times \log_e(total\ bilirubin) + 11,2 \times \log_e(INR) + 6,43.$$

In späteren Studien wurde validiert, dass der MELD-Score das 3-Monats-Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose präzise voraussagen kann und wird deshalb in vielen Ländern bis heute zur Evaluierung der Dringlichkeit für den Erhalt einer Transplantatleber verwendet. Ein MELD-Score ab 40 geht dabei mit einer 3-Monats-Mortalität von über 70% einher.¹⁰⁴

Der MELD-Na-Score bezieht zusätzlich das Serumnatrium mit ein. Da viele Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose, wie HRS oder Aszites mit einer Hyponatriämie einhergehen, lässt sich mit der Einberechnung dieses Wertes eine noch genauere Überlebensprognose liefern.^{105,106}

2.4 Studiendesign und Subkohorten

Zu Beginn erfolgte eine allgemeine Charakterisierung der Gesamtkohorte, sowie der AD und ACLF Patienten, um eine Vergleichbarkeit zu anderen Kollektiven in der Literatur herstellen zu können.

Im nächsten Schritt wurde die Gesamtkohorte in zwei Gruppen, abhängig vom Erhalt einer EK-Transfusion geteilt und diese miteinander verglichen. Anschließend wurde dieser Vergleich separat für die AD und die ACLF Subkohorte durchgeführt (siehe Abbildung 3).

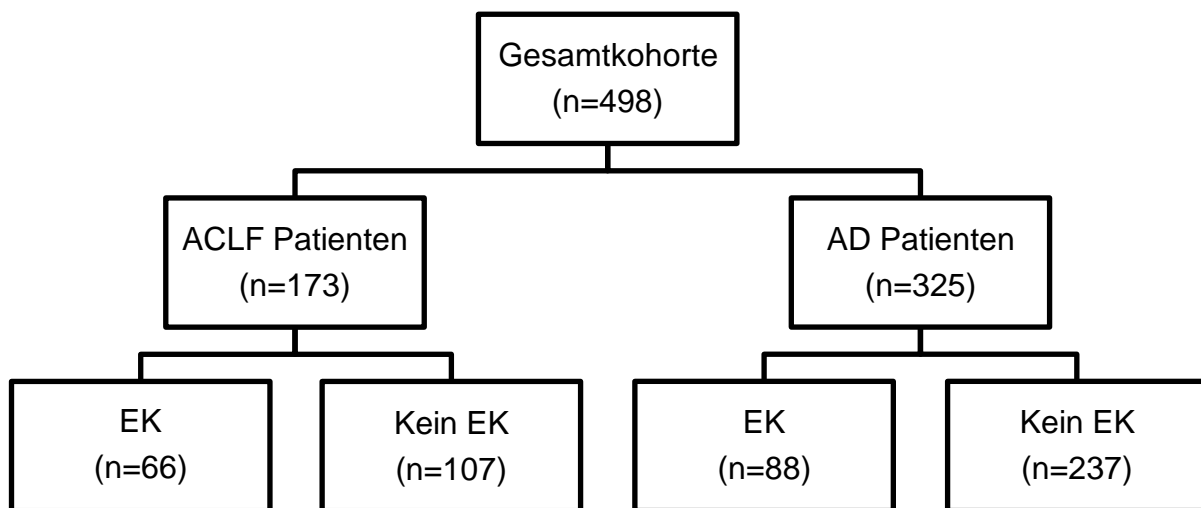


Abbildung 3: Gesamtkohorte

Um dabei Konfundierungseffekte (Bias), die der Heterogenität und der unterschiedlichen Schwere der Lebererkrankung im Patientenkollektiv geschuldet sind, zu reduzieren, erfolgte anschließend, sowohl für die AD Patienten, als auch für die ACLF Patienten ein 1:1 Propensity-Score-Matching nach EK-Transfusion. Die Adjustierung wurde dabei für die folgenden Kovariablen vorgenommen: CLIF-C-AD-Score oder CLIF-C-ACLF-Score, Alter, Geschlecht und Hämoglobinwert nach Transfusion (siehe Abbildung 4 und 5). Die ACLF Subkohorte umfasste nach Matching 116 Patienten und die AD Subkohorte 136 Patienten. In beiden Subkohorten erhielt jeweils die Hälfte der Patienten ein EK und wurde mit einem in den oben genannten Parametern übereinstimmenden Patienten der Kein-EK-Gruppe verglichen. In der Auswertung zeigte sich, dass transfundierte Patienten

häufiger eine gastrointestinale Blutung aufwiesen, die auch einen Konfundierungseffekt darstellen könnte. Es erfolgte ein zweites Propensity-Score-Matching mit zusätzlicher Adjustierung für die Variablen: Akute GI-Blutung, schwere GI-Blutung und dem Hämoglobinwert bei Aufnahme (siehe Abbildung 4 und 5). Dabei wurde die schwere GI-Blutung, als GI-Blutung mit gleichzeitigem Vorliegen eines positiven Schockindex definiert. Nach dem zweiten Matching betrug die Gruppengröße der AD Subkohorte 94 Patienten und die der ACLF Subkohorte 88 Patienten.

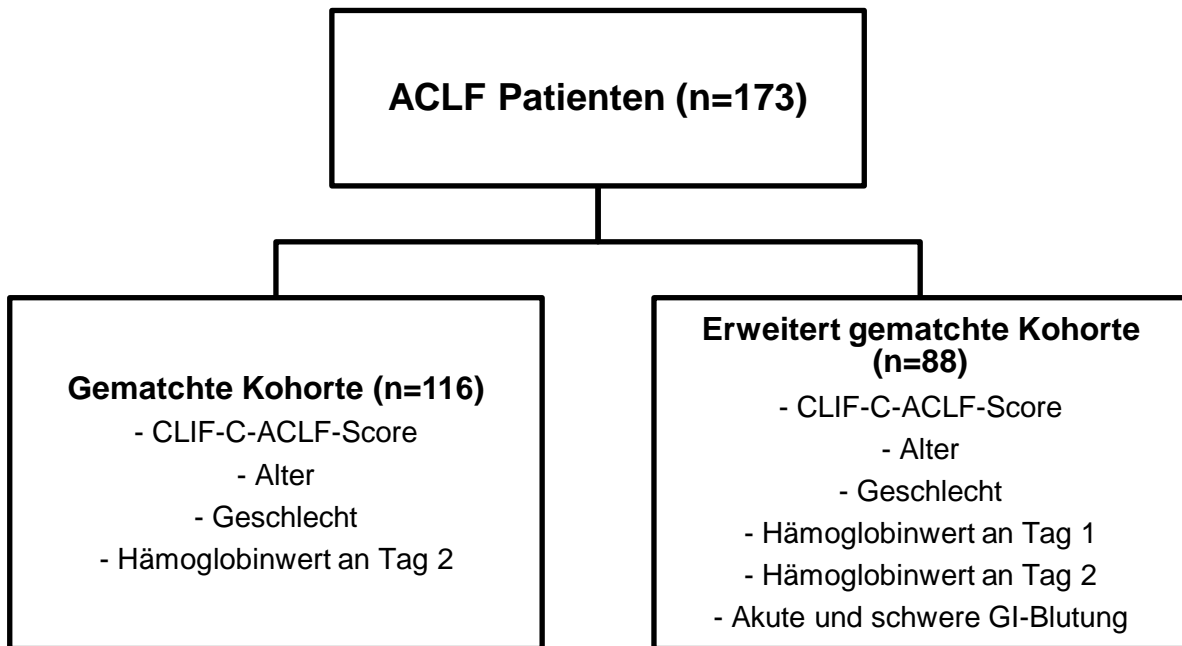


Abbildung 4: ACLF Subkohorten

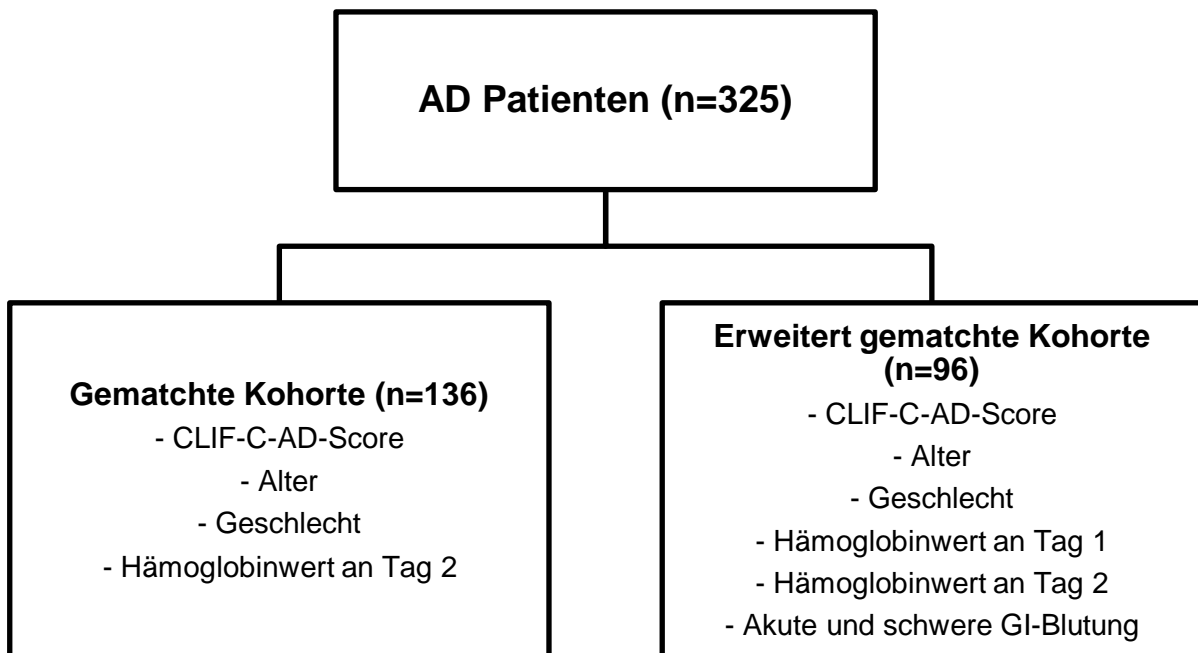


Abbildung 5: AD Subkohorten

2.5 Statistische Auswertung

Zur Auswahl der geeigneten Tests für die statistische Analyse wurden zunächst alle Variablen auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft. Dies erfolgte grafisch mittels Histogrammen, sowie rechnerisch mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests. Für die deskriptive Statistik wurden kategoriale Variablen mittels absoluter und relativer Häufigkeit beschrieben, während für metrische Variablen der Median und Interquartilsabstand angegeben wurde.

Zum Vergleich von kategorialen Variablen bei zwei unverbundenen Stichproben wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test angewendet. Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

Für die Erstellung der Überlebenszeitkurven wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewendet und mithilfe des Log-Rank-Tests auf signifikante Unterschiede getestet. Um mögliche Risikofaktoren der Mortalität zu stratifizieren, erfolgte sowohl eine univariate als auch eine multivariate Analyse, mittels Cox-Regression. Dabei wurde das Rückwärts-LR-Quotient als Verfahren angewendet.

Die Anfertigung einer „receiver-operating-characteristics“ (ROC-Analyse) erfolgte zur Definition eines Hämoglobinwertes, der als Transfusionstrigger im ACLF fungiert. Mithilfe der ROC-Analyse erfolgte auch die Identifikation eines optimalen Posttransfusions-Hämoglobinwertes, der das Outcome der Patienten verbessert. ROC-Kurven, die in der Nähe zur Diagonalen (Referenzlinie) liegen, weisen einen geringen Einfluss auf das Gesamtüberleben auf. ROC-Kurven, die sich in Nähe der linken Ecke des Diagramms befinden, weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage des Überlebens auf. In Folge drückt die Fläche unter der Kurve (AUC) aus, wie gut sich die getestete Variable (jeweiliger Hämoglobinwert) zur Vorhersage des Gesamtüberlebens eignet. Je höher der Wert, desto besser die Vorhersage.¹⁰⁷

Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Gesamtkohorte

Die Gesamtkohorte umfasste 498 intensivpflichtige Patienten mit dem Vorliegen einer Leberzirrhose. Davon waren 141 (28,3%) weiblich und 357 (71,7%) männlich. Das mediane Alter bei Aufnahme entsprach 60 Jahren (IQR 52-67 Jahre) und die mediane Verweildauer auf der Intensivstation betrug 2,5 Tage (IQR 1-7 Tage).

Die Auswertung der Ätiologie der Leberzirrhose im Patientenkollektiv ergab, dass die äthyltoxisch bedingte Zirrhose (252 Patienten, 52,6%), gefolgt von den viralen Hepatitiden (120 Patienten, 24,1%), die häufigsten Ursachen darstellten. Eine kryptogene Ursache lag in 9,2% der Fälle und eine NASH bei 8% der Patienten vor. Der restliche Anteil (6,1%) entfiel auf eine autoimmune Genese (Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholangitis und primär biliäre Cholangitis), Eisen- und Kupferspeicherkrankheiten, sowie Cirrhose cardiaque.

Der mediane CLIF-C-ACLF Score betrug 42,6 (IQR 36,9-51,4) und der mediane CLIF-C-AD Score 58,2 (IQR 51,3-68,34). Der Child-Pugh-Score lag bei 9 (IQR 8-11) und der mediane MELD-Score bei 18,5 (IQR 13,1-25,3).

Die Abbildung 6 zeigt, dass bei Aufnahme auf die Intensivstation bei 325 (65,3%) der Patienten eine akute Dekompensation der Leberzirrhose vorlag. Das restliche Drittel (173 Patienten, 34,7%) der Gesamtkohorte entsprach den Kriterien eines ACLF. Unter den Patienten mit ACLF war die Verteilung der einzelnen Grade vergleichbar (Grad 1: 34,1%, Grad 2; 36,4%, Grad 3: 29,5%).

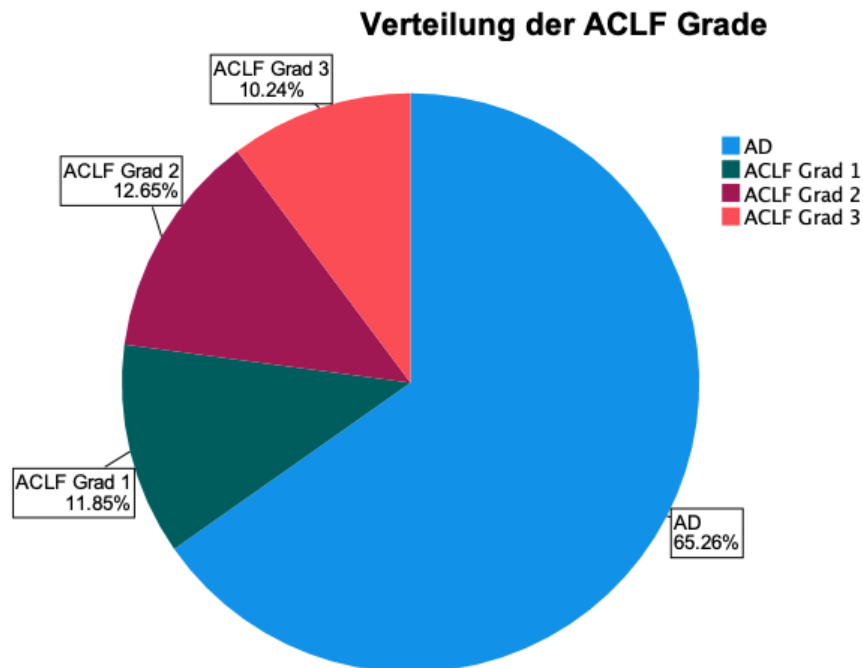


Abbildung 6: Verteilung der ACLF Grade in der Gesamtkohorte

Unter den ACLF Patienten war nach EASL-C-CLIF-Kriterien das Nierenversagen (69,4%) das häufigste Organversagen, gefolgt von Kreislauf- (55,5%), Gerinnungs- (27,2%), Leber- (26,2%) Zerebral- (19,7%) und Lungenversagen (17,9%).

Die beobachteten Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen in der Gesamtkohorte werden in Tabelle 6 dargestellt. Das Vorliegen von Aszites (73,9% der Patienten) war die häufigste dokumentierte Komplikation. Eine Aszitesparazentese erfolgte im Laufe des stationären Aufenthaltes bei der Hälfte der Patienten (50,6%). Die zweithäufigste Komplikation stellte das Vorliegen von Varizen (67,8%) dar, gefolgt von Pleuraergüssen (23,7%) und der hepatischen Enzephalopathie (22,1%). 60 (12,2%) Patienten zeigten eine bei Aufnahme vorliegende Pfortaderthrombose. Eine SPB lag in 11,6% der Fälle vor.

Knapp ein Drittel (26,7%) aller Patienten erlitt eine gastrointestinale Blutung. Die häufigste Blutungsursache in der Gesamtkohorte war die Varizenblutung (54%), gefolgt von der Ulcusblutung (21,4%). Andere Ursachen lagen in 24,6% der Fälle vor.

Tabelle 6: Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen in der Gesamtkohorte

| Variablen | Gesamtkohorte (n=498) | AD (n=325) | ACLF (n=173) | p-Wert |
|--|--------------------------|-------------|--------------|------------------|
| Pfortaderthrombose, Patienten (%) | 60 (12,2%) | 43 (13,4%) | 17 (10%) | 0,27 |
| Aszites, Patienten (%) | 365 (73,9%) | 226 (70,4%) | 139 (80,3%) | 0,02 |
| Aszitespunktion, Patienten (%) | 249 (50,6%) | 153 (47,7%) | 96 (56,1%) | 0,07 |
| SBP, Patienten (%) | 58 (11,6%) | 17 (5,2%) | 41 (23,7%) | <0,001 |
| Pleuraerguss, Patienten (%) | 117 (23,7%) | 67 (20,9%) | 50 (29,1%) | 0,04 |
| PAH, Patienten (%) | 61 (12,4%) | 29 (9%) | 32 (19%) | 0,001 |
| HRS, Patienten (%) | 136 (27,3%) | 56 (17,2%) | 80 (46,2%) | <0,001 |
| AKI, Patienten (%) | 199 (40%) | 78 (24%) | 121 (69,9%) | <0,001 |
| Dialyse, Patienten (%) | 31 (6,2%) | 4 (1,2%) | 27 (15,6%) | <0,001 |
| Vorige Varizenblutung, Patienten (%) | 95 (19,2%) | 77 (23,8%) | 18 (10,5%) | <0,001 |
| Varizen, Patienten (%) | 325 (67,8%) | 219 (70,6%) | 106 (62,7%) | 0,96 |
| Ösophagusvarizen, Patienten (%) | 319 (66,3%) | 214 (68,8%) | 105 (61,8%) | 0,13 |
| IGV, Patienten (%) | 27 (5,9%) | 20 (6,8%) | 7 (4,2%) | 0,09 |
| Hypertensive Gastropathie, Patienten (%) | 249 (50%) | 169 (52%) | 80 (46,2%) | 0,22 |
| HE, Patienten (%) | 110 (22,1%) | 331 (9,5%) | 79 (45,7%) | <0,001 |

Risikofaktor Anämie:

Bei 495 Patienten wurde bei Aufnahme auf die Intensivstation ein Hämoglobinwert erhoben. Zu diesem Zeitpunkt zeigten 451 (91,1%) der Patienten eine Anämie. 28,5% der Patienten entsprachen den Kriterien einer milden Anämie, 33,5% einer moderaten Anämie und 29,1% der Patienten hatten eine schwere Anämie. Eine milde Anämie wurde bei Frauen, als Hämoglobinwerte zwischen 10 und 11,9 g/dL und bei Männern, als Werte zwischen 10 und 13,5 g/dL definiert. Eine moderate Anämie entsprach Werten zwischen 8 g/dL und 9,9 g/dL. Hb-Werte von <8 g/dL stellten eine schwere Anämie dar.

In Tabelle 7 wird das Vorliegen einer Anämie zwischen AD und ACLF Patienten verglichen. Es präsentierten mehr ACLF als AD Patienten eine Anämie ($p=0,04$). Bezüglich des Schweregrades der Anämie zeigte sich, dass AD Patienten im Vergleich zur ACLF Kohorte, signifikant öfters eine milde Anämie aufwiesen (31,8% vs. 22,2%, $p=0,03$), während ACLF Patienten häufiger von einer moderaten oder schweren Anämie betroffen waren.

Tabelle 7: Anämie in der Gesamtkohorte

| Variablen | Gesamtkohorte (n=495) | AD (n=324) | ACLF (n=171) | p-Wert |
|---------------------------------------|-----------------------|-------------|--------------|-------------|
| Vorliegen einer Anämie, Patienten (%) | 451 (91,1%) | 289 (89,2%) | 162 (94,7%) | 0,04 |
| Milde Anämie, Patienten (%) | 141 (28,5%) | 103 (31,8%) | 38 (22,2%) | 0,03 |
| Moderate Anämie, Patienten (%) | 166 (33,5%) | 99 (30,6%) | 67 (39,2%) | 0,06 |
| Schwere Anämie, Patienten (%) | 144 (29,1%) | 87 (29,6%) | 57 (33,3%) | 0,15 |

Überleben und Todesursachen:

In Tabelle 8 wird die Mortalität in der Gesamtkohorte gezeigt und zwischen AD und ACLF Patienten verglichen. Die Überlebenszeit ab Zeitpunkt der Aufnahme auf die ICU/IMC, betrug im Median 109 Tage. Während des Intensivaufenthaltes verstarben insgesamt 102 (20,5%) Patienten. Unter den ACLF Patienten waren es 45,7%.

23,3% aller Patienten in der Gesamtkohorte verstarben innerhalb von 28 Tagen nach Aufnahme. Die 28-Tages Mortalität in der ACLF Kohorte betrug 48% und nahm mit steigendem ACLF Grad zu (ACLF Grad 1: 37,3%, Grad 2: 52,4%, Grad 3: 76,5%). Im Vergleich dazu lag die 28-Tages Mortalität in der AD Kohorte bei 10,2% ($p < 0,001$). Die 90-Tages- und 1-Jahres-Mortalität waren in der AD Kohorte ebenfalls niedriger ($p < 0,001$) und damit einhergehend das Gesamtüberleben höher (259,5 Tage vs. 23 Tage, $p < 0,001$).

Tabelle 8: Mortalität in der Gesamtkohorte

| Variablen | Gesamtkohorte (n=498) | AD (n=325) | ACLF (n=173) | p-Wert |
|------------------------------------|-----------------------|----------------|--------------|------------------|
| Überleben [Tage], median (IQR) | 109 (18-513) | 259.5 (41-644) | 23 (6-142,5) | <0,001 |
| 28-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 116 (23,3%) | 33 (10,2%) | 83 (48%) | <0,001 |
| 90-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 171 (34,3%) | 65 (20%) | 106 (61,3%) | <0,001 |
| 1-Jahres-Mortalität, Patienten (%) | 225 (45,2%) | 106 (32,6%) | 119 (68,8%) | <0,001 |
| Tod auf ICU/IMC, Patienten (%) | 102 (20,5%) | 23 (7,1%) | 79 (45,7%) | <0,001 |

Die Sepsis hatte mit 34,2% den größten Anteil an den Todesursachen. Das Fortschreiten des ACLF machte 19,3% der Todesfälle aus und der hämorrhagische Schock führte in 14,4% der Fälle zum Tod. 4,1% der Patienten erlagen einem kardiogenen Schock und 2,1% verstarben an Aspiration. Weitere Ursachen

(intestinale Ischämie, Malignom, Intrazerebrale Blutung) entsprachen einem Anteil von 7,4%. In den restlichen Fällen blieb die Todesursache unbekannt.

3.1.1 Erythrozytentransfusion als Risikofaktor einer erhöhten Mortalität

Insgesamt erhielten 154 (30,4%) von 498 Patienten ein Erythrozytenkonzentrat. Im Folgenden werden diese Patienten als EK-Gruppe bezeichnet. Wie Abbildung 7 zeigt, wurden am häufigsten 2 EKs, gefolgt von 5 EKs transfundiert.

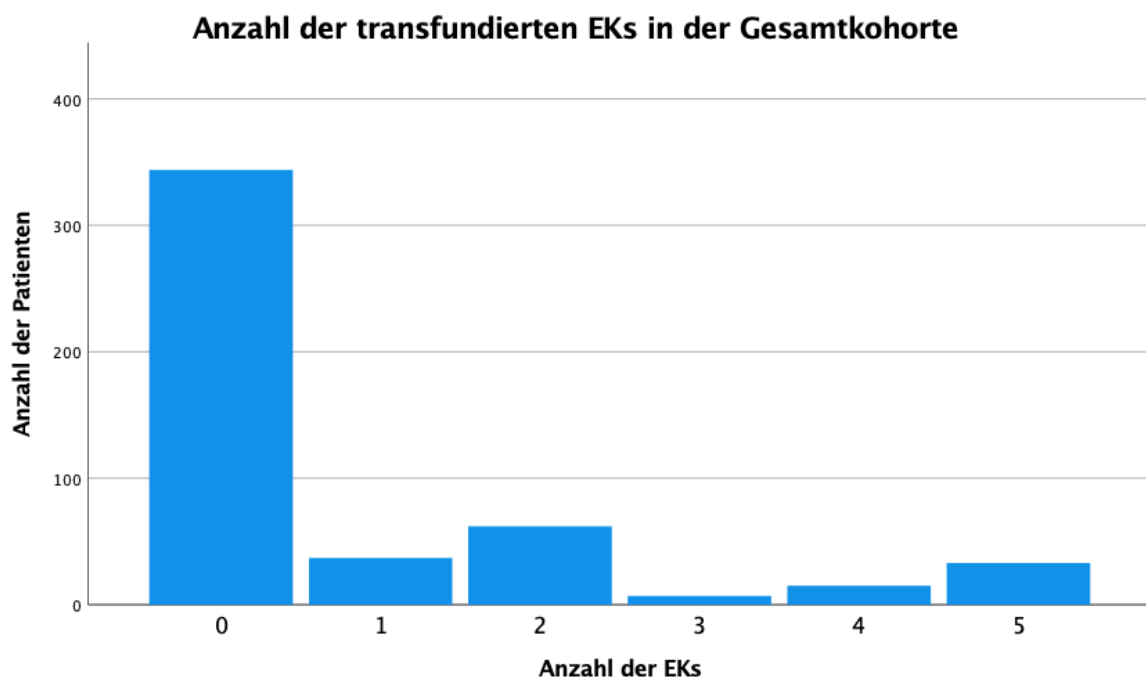


Abbildung 7: Anzahl der transfundierten EKs in der Gesamtkohorte

Der weitere Transfusionsbedarf wird in Tabelle 9 dargestellt. Es zeigte sich, dass der Bedarf an anderen Transfusionen, wie einem Thrombozytenkonzentrat (TK) oder einem Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) in der EK-Gruppe signifikant höher war.

Tabelle 9: Transfusionsbedarf in der Gesamtkohorte

| Variablen | Gesamtkohorte (n=498) | Kein EK (n=344) | EK (n=154) | p-Wert |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------|------------|--------|
| Transfusionsbedarf, Patienten (%) | 191 (38,7%) | 37 (10,9%) | 154 (100%) | <0,001 |
| Anzahl der TKs, Patienten (%) | | | | |
| 0 | 162 (62,5%) | 81 (75,7%) | 81 (53,3%) | 0,01 |
| 1 | 21 (8,5%) | 4 (3,7%) | 17 (11,2%) | 0,01 |
| 2 | 31 (12%) | 11 (10,3%) | 20 (13,3%) | 0,01 |
| 3 | 9 (3,5%) | 3 (2,8%) | 6 (3,9%) | 0,01 |
| 4 | 9 (3,5%) | 3 (2,8%) | 6 (3,9%) | 0,01 |
| 5 oder mehr | 27 (10,5%) | 5 (4,6%) | 21 (13,8%) | 0,01 |
| PPSB, Patienten (%) | 149 (0,2%) | 60 (17,7%) | 89 (57,8%) | <0,001 |

Patienten der EK-Gruppe präsentierten einen höheren MELD-Score (17,5 vs. 20,6, $p < 0,001$), einen höheren Child-Score (10 vs. 9, $p = 0,003$) und höhere CLIF-C-AD/-ACLF-Scores ($p < 0,005$) und litten somit an einer fortgeschritteneren Form der Leberzirrhose im Vergleich zu nicht-transfunden Patienten. Die Liegedauer auf der Intensivstation war in der EK-Gruppe ebenfalls höher (5 vs. 2 Tage, $p < 0,001$). Transfundierte Patienten wiesen deutlich häufiger Funktionseinschränkungen der Nieren auf, was sich anhand der Prävalenzen eines AKIs (60,4% vs. 30,8%, $p < 0,001$), eines HRS (35,7% vs. 23,5%, $p = 0,005$), dem Nierenversagen nach EASL-CLIF-C-Kriterien (26% vs. 16,9%, $p = 0,02$) und der Dialysepflichtigkeit (13,6% vs. 2,9%, $p < 0,001$) zeigte.

Tabelle 10 zeigt, dass GI-Blutungen in der EK-Gruppe signifikant häufiger auftraten, als bei den nicht Transfunden (51,9% vs. 15,4%, $p < 0,001$), wobei das Vorliegen von Varizen in beiden Gruppen gleich war (67,4% vs. 68,9%, $p = 0,76$).

Tabelle 10: GI-Blutungen in der Gesamtkohorte

| Variablen | Gesamtkohorte (n=498) | Kein EK (n=344) | EK (n=154) | p-Wert |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------|--------|
| Aktive GI-Blutung, Patienten (%) | 133 (26,7%) | 53 (15,4%) | 80 (51,9%) | <0,001 |
| Schwere GI-Blutung, Patienten (%) | 11 (3,8%) | 4 (2,3%) | 7 (6%) | 0,1 |
| Positiver Schock-Index, Patienten (%) | 84 (17%) | 48 (14,1%) | 36 (23,4%) | 0,01 |
| Vasopressorengebrauch, Patienten (%) | 113 (22,8%) | 64 (18,7%) | 49 (32%) | 0,001 |

Transfundierte Patienten zeigten am Aufnahmetag signifikant häufiger einen positiven Schockindex ($p=0,01$), sowie eine signifikant höhere Rate an kreislaufunterstützender Katecholamintherapie ($p=0,001$).

Laborchemisch präsentierte die EK-Gruppe bei Aufnahme einen niedrigeren Median-Hämoglobin (7,6 g/dL vs. 9,8 g/dL, $p<0,001$ (siehe Tabelle 11)), höhere Leukozyten- (9,1 vs. 7,9 [$10^9/L$], $p=0,003$) und Laktatwerte (23 mg/dL vs. 16 mg/dL, $p<0,001$). Außerdem zeigte sich bei den transfundierten Patienten eine schlechtere Nieren- (Kreatinin: 1,5 mg/dL vs. 1,2 mg/dL, $p=0,003$) und Gerinnungsfunktion (Quick: 50% vs. 55%, $p=0,005$) Die Leberfunktion war in beiden Gruppen vergleichbar: Der Bilirubinwert betrug in der Kein-EK-Gruppe 2,1 mg/dL und in der EK-Gruppe 2,3 mg/dL ($p=0,52$). Der Albuminwert lag in der Kein-EK-Gruppe bei 2,8 g/dL und in der EK-Gruppe bei 2,6 ($p<0,001$).

Tabelle 11: Laborwerte in der Gesamtkohorte

| Variablen | Gesamtkohorte (n=498) | Kein EK (n=344) | EK (n=154) | p-Wert |
|---|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Leukozyten [$10^9/L$], median (IQR) | 8,2 (5,3-12,2) | 7,95 (5,2-11,6) | 9,1 (5,4-14) | 0,03 |
| Erythrozyten [$10^9/L$], median (IQR) | 2,9 (2,5-3,5) | 3,2 (2,7-3,8) | 2,5 (2,2-2,9) | <0,001 |
| Hämoglobin [g/dL], median (IQR) | 9,1 (7,7-11) | 9,8 (8,4-11,5) | 7,6 (6,6-8,9) | <0,001 |
| Natrium [mmol/L], median (IQR) | 136 (11-140) | 136 (131-140) | 136 (130-140) | 0,87 |
| Kalium [mmol/L], median (IQR) | 4,15 (3,7-4,6) | 4,1 (3,7-4,6) | 4,2 (3,8-4,7) | 0,16 |
| Calcium [mmol/L], median (IQR) | 1,16 (1,1-1,21) | 1,16 (1,1-1,2) | 1,15 (1,09-1,19) | 0,02 |
| Serum Kreatinin [mg/dL], median (IQR) | 1,3 (0,9-2,4) | 1,24 (0,9-2,1) | 1,49 (1-2,8) | <0,001 |
| GFR [ml/min], median (IQR) | 51,9 (26,7-83,6) | 55,3 (29,7-88,2) | 43,9 (21,6-76) | 0,003 |
| Bilirubin, mg/dL, median (IQR) | 2,1 (1,1-5,1) | 2,1 (1,1-4,8) | 2,3 (1,1-5,4) | 0,52 |
| Albumin [g/dL], median (IQR) | 2,8 (2,3-3,3) | 2,8 (2,4-3,3) | 2,6 (2,2-3,2) | <0,001 |
| INR, median (IQR) | 1,5 (1,3-1,9) | 1,5 (1,3-1,8) | 1,6 (1,4-2) | 0,004 |
| Quick [%], median (IQR) | 54 (41-67) | 55 (42-69) | 50 (38-61,3) | 0,005 |
| PTT [s], median (IQR) | 35 (30-46,3) | 35 (30-46,3) | 36,5 (30-46,8) | 0,98 |
| Thrombozyten, median (IQR) | 100,5 (61,8-152) | 102 (64,3-102) | 96,5 (56,8-145) | 0,07 |
| Laktat [mg/dL] | 17 (12-28) | 16 (11-24) | 23 (15-39) | <0,001 |

Überleben nach EK-Transfusion in der Gesamtkohorte

Transfundierten Patienten hatten ein kürzeres Gesamtüberleben (47 vs. 164,5 Tage, $p=0,001$) und verstarben signifikant öfters während des Intensivaufenthaltes (33,1% vs. 14,8%, $p=0,001$). Tabelle 12 zeigt, dass auch die Kurzzeit- und Langzeitmortalität nach Transfusion signifikant erhöht waren.

Tabelle 12: Mortalität in Abhängigkeit der EK-Transfusion (Gesamtkohorte)

| Variablen | Gesamtkohorte (n=498) | Kein EK (n=344) | EK (n=154) | p-Wert |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|------------------|
| Überleben [Tage], median (IQR) | 109 (18-513) | 164,5 (28-557) | 47 (12-443,5) | 0,001 |
| 28-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 116 (23,3%) | 53 (34,3%) | 63 (18,4%) | <0,001 |
| 90-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 171 (34,3%) | 96 (27,9%) | 75 (48,7%) | <0,001 |
| 1-Jahres-Mortalität, Patienten (%) | 225 (45,2%) | 137 (39,8%) | 88 (57,1%) | 0,002 |
| Tod auf ICU/IMC, Patienten (%) | 102 (20,5%) | 51 (14,8%) | 51 (33,1%) | <0,001 |

Die folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 7) bilden ab, dass innerhalb eines Jahres signifikant mehr Transfundierte, als nicht Nicht-transfundierte Patienten verstarben (Log-Rank-Test: $p<0,001$).

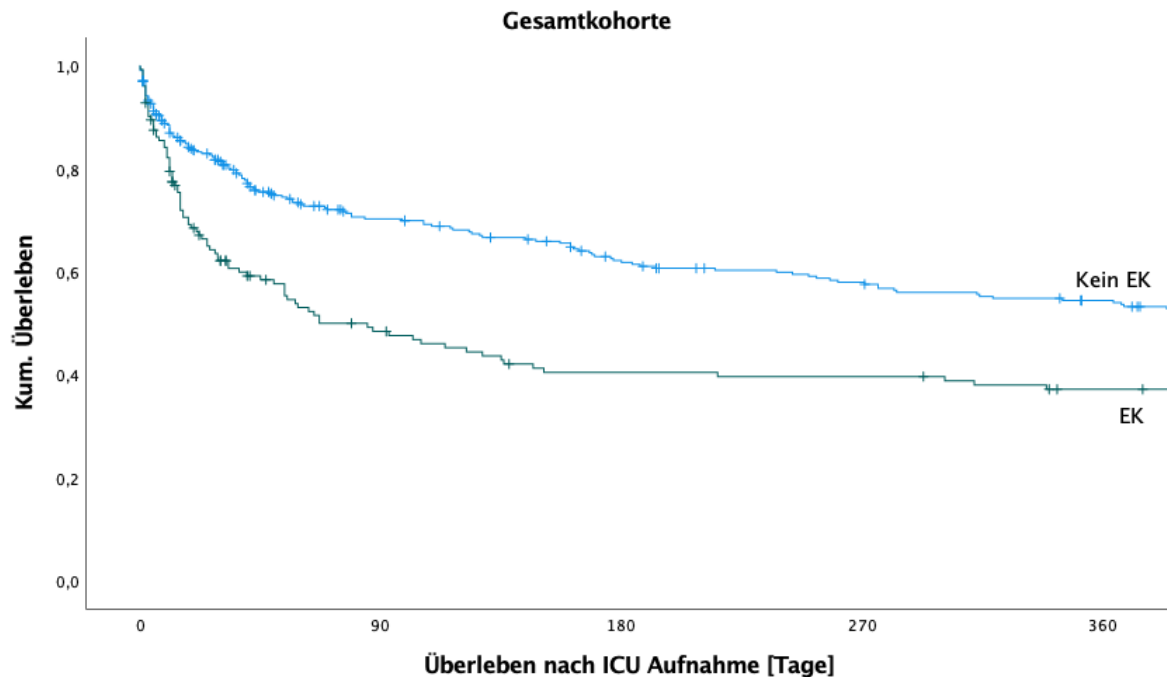


Abbildung 8: 1-Jahres-Überleben in der Gesamtkohorte

Subkohortenvergleich zwischen AD und ACLF Patienten

Die 30-Tages-Mortalität der transfundierten ACLF Patienten lag bei 75,5%, im Vergleich zu 41,1% ($p=0,013$) bei nicht-transfundierten ACLF Patienten (siehe Tabelle 13). Unter den AD Patienten verstarben in diesem Zeitraum 12% der Transfundierten und 9,7% der nicht-transfundierten Patienten. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von $p=0,36$ nicht signifikant (siehe Tabelle 14).

Tabelle 13: Mortalität in Abhängigkeit der EK-Transfusion (ACLF-Subkohorte)

| Variablen | ACLF (n=173) | Kein EK (n=107) | EK (n=66) | p-Wert |
|------------------------------------|--------------|-----------------|-------------|------------------|
| Überleben [Tage], median (IQR) | 23 (6-142,5) | 40 (6-283) | 15 (5,8-39) | 0,04 |
| 30-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 94 (54,3%) | 44 (41,1%) | 50 (75,8%) | <0,001 |
| 90-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 106 (61,3%) | 54 (50,5%) | 52 (78,8%) | <0,001 |
| 1-Jahres-Mortalität, Patienten (%) | 119 (68,8%) | 65 (60,7%) | 54 (81,8%) | 0,014 |
| Tod auf ICU/IMC, Patienten (%) | 79 (45,7%) | 38 (35,5%) | 41 (62,1%) | <0,001 |

Tabelle 14: Mortalität in Abhängigkeit der EK-Transfusion (AD-Subkohorte)

| Variablen | AD (n=325) | Kein EK (n=237) | EK (n=88) | p-Wert |
|------------------------------------|----------------|-----------------|--------------|--------|
| Überleben [Tage], median (IQR) | 259,6 (41-644) | 276 (42,5-696) | 136 (33-594) | 0,26 |
| 30-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 34 (10,5%) | 23 (9,7%) | 11 (12,5%) | 0,6 |
| 90-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 65 (20%) | 42 (17,7%) | 23 (26,1%) | 0,16 |
| 1-Jahres-Mortalität, Patienten (%) | 106 (32,6%) | 72 (30,4%) | 34 (38,6%) | 0,37 |
| Tod auf ICU/IMC, Patienten (%) | 23 (7,1%) | 13 (5,5%) | 10 (11,4%) | 0,09 |

In Abbildung 8 werden die Kaplan-Meier Kurven der 90-Tages-Überlebensrate, aufgesplittet nach AD und ACLF Patienten, gezeigt. In beiden Kohorten war die Mortalität nach Transfusion, jeweils höher als ohne. Im Log-Rank-Test ergab sich für die ACLF Kohorte bei einem p-Wert von 0,001 ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebensrate. Für die AD Patienten zeigte der Log-Rank-Test, bei einem p-Wert von 0,1, keine Signifikanz.

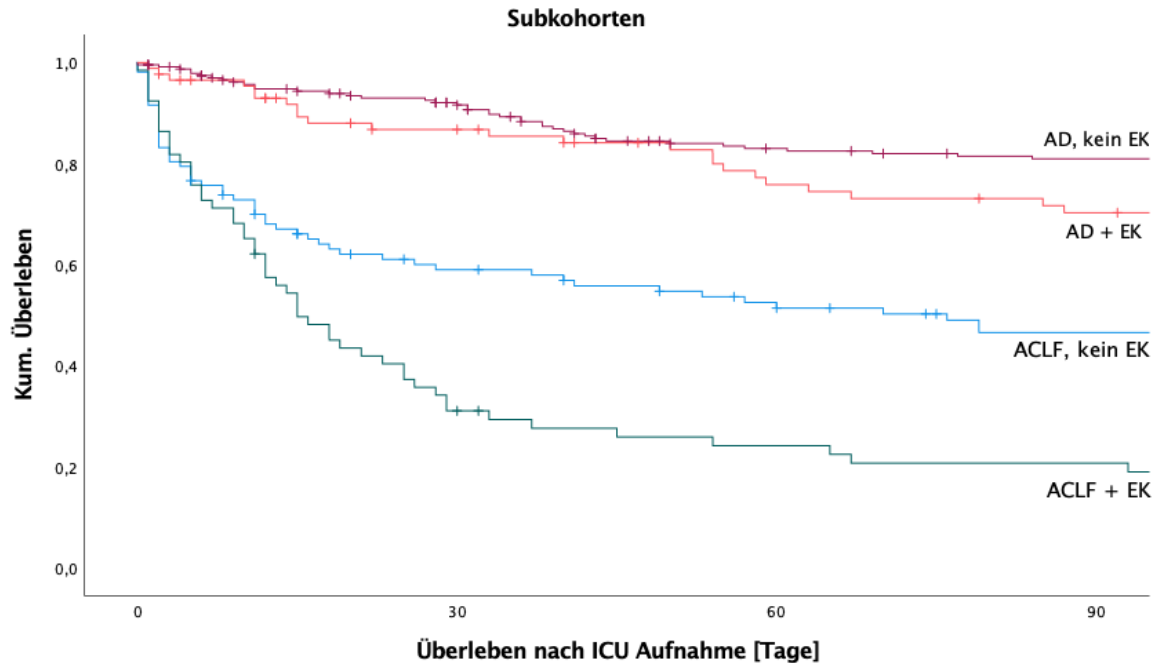


Abbildung 9: 90-Tage-Überleben in den Subkohorten

Um auszuschließen, dass der niedrigere Ausgangs-Hb-Wert in der EK-Gruppe für den Überlebensunterschied verantwortlich war, wurde mittels Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank-Test überprüft, ob das Vorliegen einer Anämie Einfluss auf die Überlebensrate hatte. Weder in der Gesamtkohorte ($p=0,13$), der ACLF-Kohorte ($p=0,42$) oder in der AD-Kohorte ($p=0,52$) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen anämen und nicht-anämen Patienten.

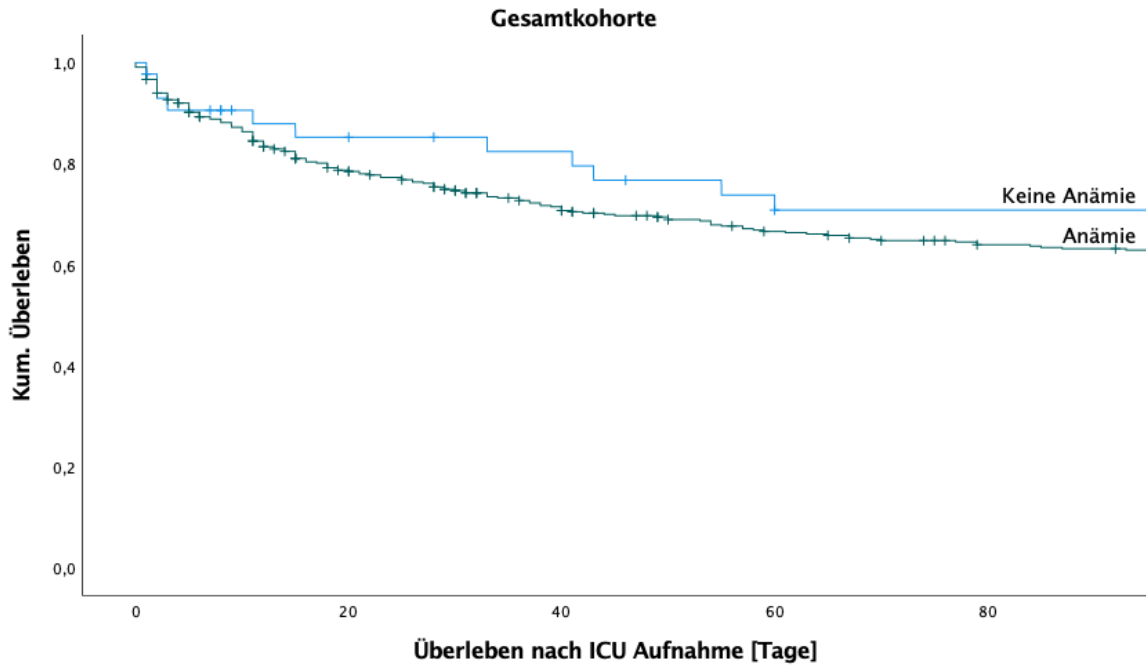


Abbildung 10: Überleben abhängig vom Vorliegen einer Anämie in der Gesamtkohorte

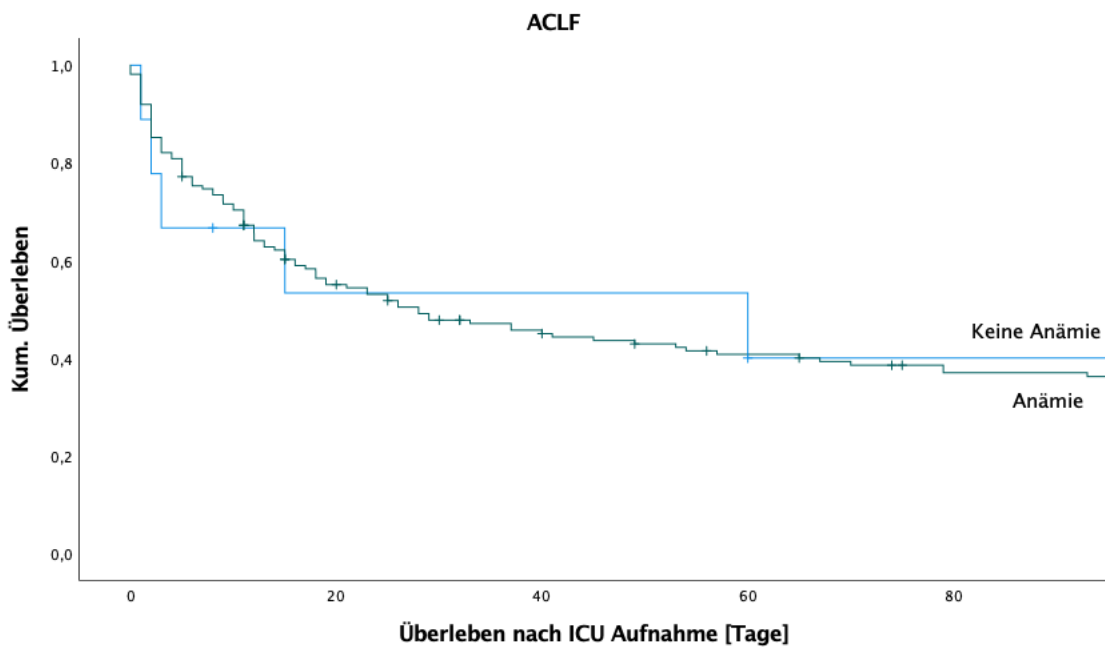


Abbildung 11: Überleben abhängig vom Vorliegen einer Anämie in der ACLF Subkohorte

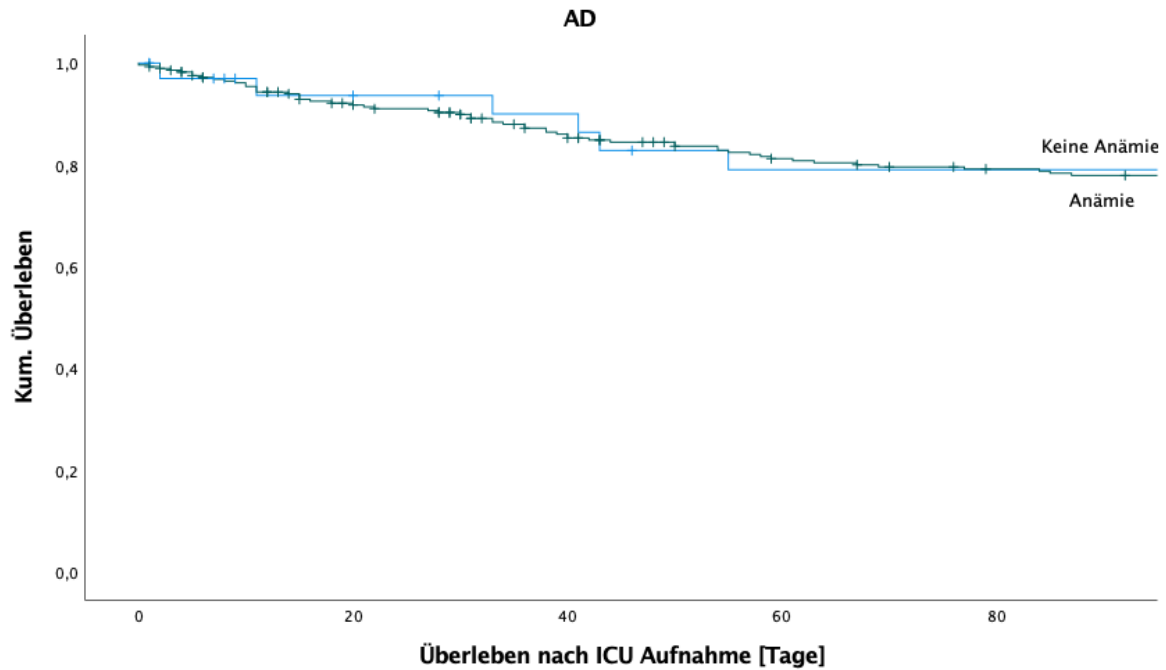


Abbildung 12: Überleben abhängig vom Vorliegen einer Anämie in der AD Subkohorte

Ebenso wurde getestet, ob der Erhalt anderer Transfusionen einen Einfluss auf das Überleben im ACLF hat. Es zeigte sich kein Überlebensunterschied bei Patienten, die nur PPSB (Log-Rank-Test: $p=0,75$) oder Thrombozytenkonzentrate (Log-Rank-Test: $p=0,19$) erhalten haben.

3.2 Charakterisierung der gematchten Kohorte

3.2.1 EK-Transfusion als Risikofaktor in gemachter ACLF Subkohorte

Um den oben beschriebenen Unterschied im Überleben weiterhin auf den Erhalt eines EKs zurückführen zu können, sollten Konfundierungseffekte, die der Heterogenität des Patientenkollektivs geschuldet sind, ausgeschlossen werden. Für die ACLF Kohorte wurde ein 1:1 Propensity-Score-Matching nach Erhalt eines EKs mit Adjustierung für die Variablen CLIF-C-ACLF-Score, Alter, Geschlecht und Hämoglobinwert an Tag 2 (Posttransfusionswert) durchgeführt. Anschließend ergab sich eine neu erstellte Kohorte mit einer Patientenanzahl von n=116. Der mediane CLIF-C-ACLF-Score betrug 54 (IQR: 48,7-59,2) und die Geschlechterverteilung war identisch. Das mediane Alter bei Aufnahme betrug 59 (IQR: 51-67) und der mediane Hb-Wert an Tag 2 entsprach 8,2 g/dL (IQR: 7,5-9,1 g/dL).

Nach dem Matching unterschieden sich beide Gruppen, hinsichtlich der Schwere der Lebererkrankung nicht, wie die sich entsprechenden Werte im CLIF-C-ACLF-Score, MELD-Score und Child-Score zeigen. Die Verteilung der einzelnen ACLF Grade sowie die Anzahl der Organversagen nach EASL-C-CLIF-Kriterien ergab in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich in der Liegedauer auf der Intensivstation (8,5 vs. 3,5 Tage, $p < 0,001$) und der Mortalität. Das Gesamtüberleben nach IMC/ICU-Aufnahme betrug in der EK-Gruppe 15,5 Tage vs. 61 Tage in der Kein-EK-Gruppe ($p = 0,005$). 60,3% der Transfundierten und 24,1% der nicht-transfundierten Patienten verstarben während des Intensivaufenthaltes ($p < 0,001$). Die Tabelle 15 zeigt, dass auch die 28-Tages, 90-Tages und 1-Jahres Mortalität in der EK-Gruppe signifikant erhöht waren. Innerhalb des ersten Jahres nach Intensivaufnahme verstarben 81% der transfundierten Patienten und 53,4% der Nicht-Transfundierten ($p = 0,007$).

Tabelle 15: Mortalität in gematchter ACLF-Subkohorte

| Variablen | ACLF Patienten (n=116) | Kein EK (n=58) | EK (n=58) | p-Wert |
|------------------------------------|---------------------------|----------------|-------------|------------------|
| Überleben [Tage], median (IQR) | 26 (9-145,5) | 61 (11,8-365) | 15,5 (6-39) | 0,005 |
| 28-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 52 (44,8%) | 17 (29,3%) | 35 (60,3%) | 0,003 |
| 90-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 69 (59,5%) | 24 (41,4%) | 45 (77,6%) | <0,001 |
| 1-Jahres-Mortalität, Patienten (%) | 78 (67,2%) | 31 (53,4%) | 47 (81%) | 0,007 |
| Tod auf ICU/IMC, Patienten (%) | 49 (42,2%) | 14 (24,1%) | 35 (60,3%) | <0,001 |

In der EK-Gruppe lagen häufiger Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen, wie Aszites (89,7% vs. 72,4%, $p=0,02$) und AKI (82,8% vs. 63,8%, $p=0,02$) vor. Bezüglich der Häufigkeit des hepatorenen Syndroms, Varizen oder hepatischer Enzephalopathie gab es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 16). In der Auswertung zeigte sich, dass Patienten mit Transfusion mehr GI-Blutungen (44,8% vs. 24,1%, $p=0,02$) aufwiesen. Diese ließen sich auch signifikant häufiger den Kriterien einer schweren GI-Blutung (42,1% vs. 20%, $p=0,01$) zuordnen.

Tabelle 16: Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen in gematchter ACLF-Subkohorte

| Variablen | ACLF Patienten (n=116) | Kein EK (n=58) | EK (n=58) | p-Wert |
|--|-----------------------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| Aktive GI-Blutung, Patienten (%) | 40 (34,5%) | 14 (24,1%) | 26 (44,8%) | 0,02 |
| Schwere GI-Blutung, Patienten (%) | 35 (31,3%) | 11 (20%) | 24 (42,1%) | 0,01 |
| Pfortaderthrombose, Patienten (%) | 13 (11,3%) | 5 (8,8%) | 13 (11,3%) | 0,39 |
| Aszites, Patienten (%) | 94 (81%) | 42 (72,4%) | 52 (89,7%) | 0,02 |
| Aszitespunktion, Patienten (%) | 65 (56,5%) | 28 (49,1%) | 37 (63,8%) | 0,11 |
| Pleuraerguss, Patienten (%) | 36 (31,3%) | 16 (27,6%) | 20 (35,1%) | 0,39 |
| PAH, Patienten (%) | 20 (17,7%) | 8 (14%) | 12 (21,4%) | 0,3 |
| HRS, Patienten (%) | 60 (51,7%) | 29 (50%) | 31 (53,4%) | 0,71 |
| AKI, Patienten (%) | 85 (73,3%) | 37 (63,8%) | 48 (82,8%) | 0,02 |
| Dialyse, Patienten (%) | 21 (18,1%) | 7 (12,1%) | 14 (24,1%) | 0,09 |
| Vorige V-Blutung, Patienten (%) | 16 (13,9%) | 11 (19,3%) | 5 (8,6%) | 0,09 |
| Vorliegen v. Varizen, Patienten (%) | 75 (65,8%) | 38 (67,9%) | 37 (63,8%) | 0,65 |
| Ösophagusvarizen, Patienten (%) | 75 (65,2%) | 40 (70,2%) | 35 (60,3%) | 0,27 |
| IGV, Patienten (%) | 6 (5,4%) | 4 (7,1%) | 2 (3,6%) | 0,42 |
| Hypertensive Gastropathie, Patienten (%) | 55 (47,4%) | 29 (50%) | 26 (44,8%) | 0,58 |
| HE, Patienten (%) | 52 (44,8%) | 24 (41,4%) | 28 (48,3%) | 0,48 |
| SBP, Patienten (%) | 27 (23,3%) | 13 (22,4%) | 14 (24,1%) | 0,83 |

In der EK-Gruppe benötigten die Patienten am häufigsten 2 EKs (37,9%), gefolgt von 5 oder mehr EKs (36,2%). Zusätzlich erhielten 66,7% der Patienten Thrombozytenkonzentrate. Drei Viertel aller Patienten (75,9%) benötigten eine Gerinnungsfaktorensubstitution mittels PPSB, während diese nur bei 31% in der Kein-EK-Gruppe nötig war ($p < 0,001$). Bei der Notwendigkeit und Anzahl der Thrombozytenkonzentrate ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

3.2.2 EK-Transfusion als Risikofaktor in gematchter AD Subkohorte

Analog zum Verfahren für die gematchte ACLF Kohorte, wurde auch für die AD Patienten ein 1:1 Propensity-Score-Matching durchgeführt. Für die Adjustierung wurde der CLIF-C-AD-Score, statt des CLIF-C-ACLF-Scores verwendet. Die Auswahl der restlichen Kovariablen blieb identisch.

Es ergab sich somit eine Stichprobengröße von n=136 mit einem durchschnittlichen Aufnahmealter von 61,5 Jahren (IQR 50,3 – 68 Jahre), einem medianem CLIF-C-AD-Score von 54,9 (IQR 48,3-62) und einem medianem Hämoglobinwert an Tag 2 von 7,8 g/dL (IQR 7,3-9 g/d).

Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Länge des Intensivaufenthaltes (3 Tage vs. 1 Tag, p<0,001) und Tod während des Intensivaufenthaltes (14,7% vs. 2,9%, p=0,02). Die Tabelle 17 stellt dar, dass es im Unterschied zur gematchten ACLF Kohorte, keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und den Mortalitätsraten gab.

Tabelle 17: Mortalität in gematchter AD-Subkohorte

| Variablen | AD Patienten (n=136) | Kein EK (n=68) | EK (n=68) | p-Wert |
|---|-------------------------|------------------|--------------|------------------|
| Dauer Intensivaufenthalt [Tage], median (IQR) | 2 (1-5) | 1 (1-3) | 3 (2-8) | <0,001 |
| Überleben [Tage], median (IQR) | 170 (31-585) | 185 (31,5-556,5) | 122 (22-644) | 0,93 |
| 28-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 18 (13,2%) | 6 (8,8%) | 12 (17,6%) | 0,24 |
| 90-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 15 (22,1%) | 19 (27,9%) | 34 (25%) | 0,48 |
| 1-Jahres-Mortalität, Patienten (%) | 51 (37,5%) | 25 (36,8%) | 26 (38,2%) | 0,7 |
| Tod auf ICU/IMC, Patienten (%) | 12 (8,8%) | 2 (2,9%) | 10 (14,7%) | 0,02 |

Die Auswertung der Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen ergab, dass transfundierte AD Patienten signifikant häufiger ein AKI (44,1% vs. 23,5%, p=0,01) und eine aktive GI-Blutung (57,4% vs. 17,6%, p<0,001) präsentierten. In der EK-Gruppe war der Schock-Index bei Aufnahme öfters positiv (26,5% vs. 5,9%, p=0,001). Es lag häufiger ein Kreislaufversagen nach EASL-C-CLIF-Kriterien vor (13,2% vs. 1,5%, p=0,009) und damit einhergehend wurden mehr Vasopressoren benötigt (13,2% vs. 1,5%, p=0,009). Außerdem war die Notwendigkeit einer PPSB-Gabe in der EK-Gruppe höher (p=0,01). Laborchemisch wiesen transfundierte Patienten einen höheren Laktatwert (19,5 mg/dL vs. 3,5 mg/dL, p=0,001) auf.

3.2.3 Überleben nach EK-Transfusion in gematchten Kohorten

Es ergab sich auch in den gematchten Kohorten ein vergleichbarer Effekt von Transfusionen auf die 28-Tages-Mortalität, analog zu den oben beschriebenen Beobachtungen aus der Gesamtkohorte (siehe Abbildung 8). Transfusionspflichtige ACLF Patienten zeigten im Logrank-Test eine signifikant schlechtere Kurzzeitüberlebensrate, im Vergleich zu Patienten ohne Bluttransfusion ($p=0,001$). Dahingegen zeigte sich bei Patienten mit AD dieser Unterschied im Logrank-Test nicht ($p=0,97$).

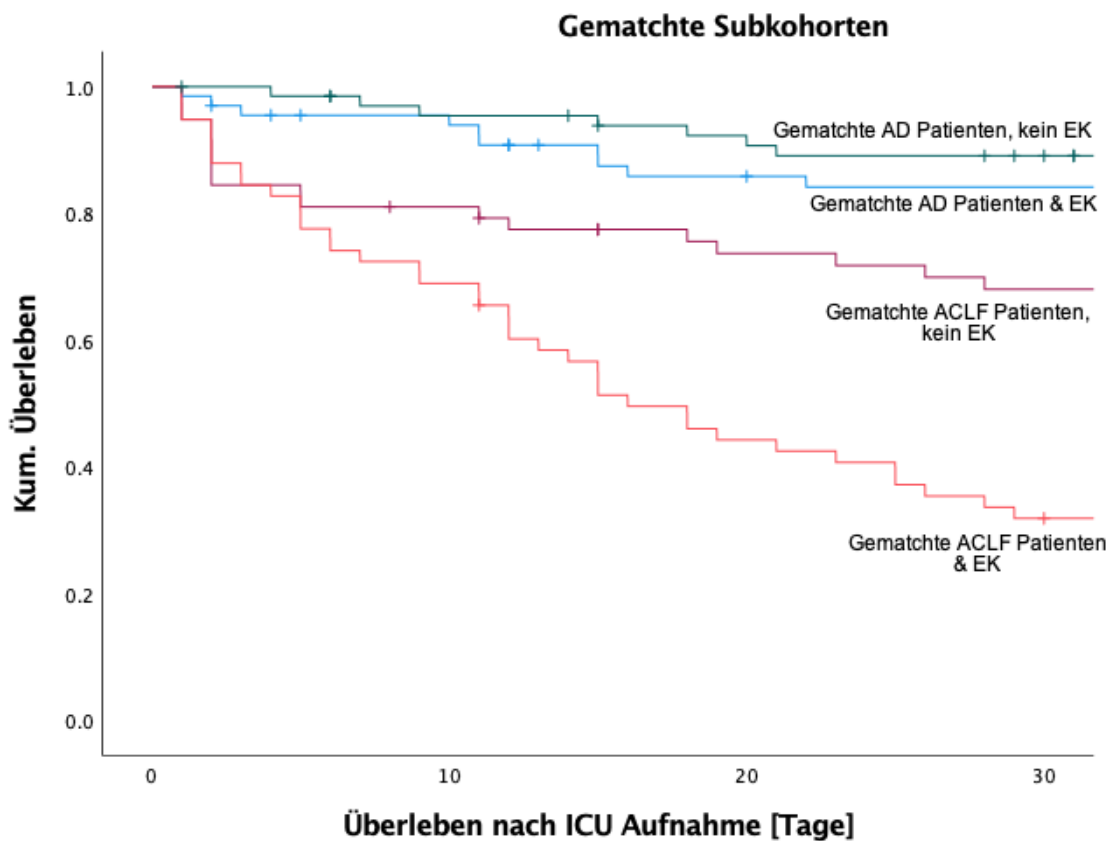


Abbildung 13: 30-Tage-Überleben in gematchten Subkohorten

3.3 Charakterisierung der erweitert gematchten Kohorte

3.3.1 EK-Transfusion als Risikofaktor in erweitert gematchter ACLF Subkohorte

In den EK-Gruppen der gematchten ACLF und AD Subkohorten traten gastrointestinale Blutungen signifikant häufiger, als in den Kein-EK-Gruppen auf. Zum Ausschluss dieses potentiellen Konfundierungseffektes auf das Outcome der Patienten, wurde ein erweitertes Matching durchgeführt. Die Adjustierung erfolgte dabei zusätzlich für die Variablen: Akute und schwere GI-Blutung, sowie dem Ausgangs-Hämoglobinwert. In der ACLF Subkohorte ergab sich eine Stichprobengröße von n=88. Das durchschnittliche Alter bei Aufnahme betrug 59,5 (IQR 50,3-69) Jahre und der mediane CLIF-C-ACLF entsprach 54,6 (IQR 49,2-58,5).

Die Auswertung der Mortalitätsraten zeigte weiterhin einen signifikanten Unterschied in der Kurzzeitmortalität. Während des Intensivaufenthaltes verstarben doppelt so viele Patienten der EK-Gruppe, wie aus der Kein-EK-Gruppe (58,7% vs. 32,6%, $p=0,01$). Innerhalb der ersten 28 Tage verstarben 72,7% der transfundierten Patienten und 45,5% der Nicht-Transfundierte ($p=0,03$).

Die 90-Tages-Mortalität, die 1-Jahres-Mortalität, sowie das Gesamtüberleben zeigten keine signifikanten Unterschiede, allerdings verstarben mehr Patienten der transfundierten Gruppe (Siehe Tabelle 18).

Eine zusätzliche Gerinnungsfaktorensubstitution erhielten insgesamt 81,8% der transfundierten Patienten. In der Kein-EK-Gruppe waren es 29,5% ($p=0,001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Erhalt eines Thrombozytenkonzentrates.

In der EK-Gruppe lag häufiger ein Aszites (90,9% vs. 70,5%, $p=0,02$), sowie ein AKI (84,1% vs. 63,6%, $p=0,03$) vor. Tabelle 18 zeigt, dass es bezüglich weiterer Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen, keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab.

Nach dem Matching war die Verteilung von gastrointestinalen Blutungen in beiden Gruppen gleich. Die häufigsten Gründe für eine gastrointestinale Blutung waren in beiden Gruppen die Varizenblutung (62,5%), gefolgt von gastroduodenalen Ulcera (20,8%) und weiteren Ursachen (16,6%). Bezüglich der Organversagen oder der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung zeigten sich in beiden Gruppen keine Unterschiede.

Eine Übersicht der Charakteristika der erweitert gematchten ACLF Subkohorte findet sich in Tabelle 18.

Tabelle 18: Charakteristika der erweitert gematchten ACLF-Subkohorte

| Variablen | ACLF Patienten (n=88) | Kein EK (n=44) | EK (n=44) | p-Wert |
|--|--------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| Patientendaten: | | | | |
| Weibliches Geschlecht, Patienten (%) | 20 (22,7%) | 10 (22,7%) | 10 (22,7%) | 1 |
| Alter bei Aufnahme, median (IQR) | 59,5 (50,3-69) | 60,5 (51,3-72) | 58 (50-64) | 0,09 |
| ICU/IMC Aufenthalt [Tage], median (IQR) | 8,5 (3-15) | 3,5 (2-11) | 12,5 (5-19,8) | 0 |
| Mortalität: | | | | |
| Überleben [Tage], median (IQR) | 23 (9-112,5) | 38,5 (6-177,3) | 18 (9,3-62,3) | 0,46 |
| 28-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 52 (59,1%) | 20 (45,5%) | 32 (72,7%) | 0,03 |
| 90-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 57 (64,8%) | 24 (54,5%) | 33 (75%) | 0,11 |
| 1-Jahres-Mortalität, Patienten (%) | 63 (71,6%) | 29 (65,9%) | 34 (77,3%) | 0,49 |
| Tod auf ICU/IMC, Patienten (%) | 44 (50%) | 16 (36,4%) | 28 (63,6%) | 0,01 |
| Scores: | | | | |
| CLIF-C-ACLF, median (IQR) | 54,6 (49,2-58,5) | 54,5 (50,6-60,1) | 54,6 (45,9-57,9) | 0,52 |
| Child-Pugh-Score, median (IQR) | 11 (9,5-12) | 10,5 (9,3-12) | 11 (9,5-12,5) | 0,45 |
| MELD Score, median (IQR) | 27,4 (20,6-34,5) | 26,8 (21,2-35,2) | 27,4 (20,6-34,4) | 0,93 |
| MELD Na, median (IQR) | 30,1 (20,8-35,4) | 26,8 (21,2-35,2) | 30,9 (27-35,3) | 0,67 |
| Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen: | | | | |
| Pfortaderthrombose, Patienten (%) | 9 (10,5%) | 4 (9,5%) | 5 (11,4%) | 0,78 |
| Aszites, Patienten (%) | 71 (80,7%) | 31 (70,5%) | 40 (90,9%) | 0,02 |
| Refraktärer Aszites, Patienten (%) | 53 (60,2%) | 23 (52,3%) | 30 (68,2%) | 0,13 |
| HRS, Patienten (%) | 46 (52,3%) | 23 (52,3%) | 23 (52,3%) | 1 |
| AKI, Patienten (%) | 65 (73,9%) | 28 (63,6%) | 37 (84,1%) | 0,03 |
| HE, Patienten (%) | 34 (8,6%) | 17 (38,6%) | 17 (38,6%) | 0,35 |
| TIPS, Patienten (%) | 9 (10,2%) | 5 (11,4%) | 4 (9,1%) | 0,73 |
| SBP, Patienten (%) | 19 (21,6%) | 9 (20,5%) | 10 (22,7%) | 0,79 |
| Aktive GI-Blutung, Patienten (%) | 27 (30,7%) | 12 (27,3%) | 15 (34,1%) | 0,49 |
| Schwere GI-Blutung, Patienten (%) | 20 (22,7%) | 9 (20,5%) | 11 (25%) | 0,61 |
| Labor: | | | | |
| Leukozyten [$10^9/L$], median (IQR) | 12,2 (7,3-17,4) | 9,8 (7,1-15,7) | 13,9 (7,7-19,6) | 0,35 |
| Hämoglobin (T1) [g/dL], median (IQR) | 8,2 (7-9,3) | 8,3 (7,3-9) | 8,1 (7-9,5) | 0,94 |
| Hämoglobin (T2) [g/dL], median (IQR) | 8,1 (7,5-8,9) | 7,9 (7,4-8,8) | 8,2 (7,7-9,1) | 0,14 |
| Natrium [mmol/L], median (IQR) | 134,5 (128,3-139,8) | 135 (127-140) | 133 (129-138,8) | 0,45 |
| Bilirubin, mg/dL, median (IQR) | 4,6 (1,6-12,8) | 4,7 (1,3-13,2) | 4,4 (2,1-11,3) | 0,93 |
| Albumin [g/dL], median (IQR) | 2,5 (2,2-3,2) | 2,4 (2,1-3,2) | 2,6 (2,2-3,2) | 0,55 |
| INR, median (IQR) | 1,8 (1,4-2,4) | 1,8 (1,4-2,5) | 1,8 (1,5-2,4) | 0,68 |
| Thrombozyten, median (IQR) | 109 (54-164,3) | 120,5 (55,3-177) | 89,5 (49,5-157,8) | 0,3 |
| Laktat [mg/dL], median (IQR) | 25,5 (16-49,3) | 23 (15-50) | 29 (16-49) | 0,48 |

Organversagen:

| | | | | |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|------|
| Leberversagen, Patienten (%) | 22 (25%) | 12 (27,3%) | 10 (22,7%) | 0,62 |
| Nierenversagen, Patienten (%) | 68 (77,3%) | 35 (79,5%) | 33 (75%) | 0,61 |
| Hirnversagen, Patienten (%) | 11 (12,5%) | 5 (11,4%) | 6 (13,4%) | 0,75 |
| Gerinnungsversagen, Patienten (%) | 19 (21,6%) | 11 (25%) | 8 (18,2%) | 0,44 |
| Kreislaufversagen, Patienten (%) | 49 (55,7%) | 24 (54,5%) | 25 (56,8%) | 0,83 |
| Atemversagen, Patienten (%) | 14 (15,9%) | 8 (18,2%) | 6 (13,6%) | 0,56 |

3.3.2 EK-Transfusion als Risikofaktor in erweitert gematchter AD Subkohorte

Analog dem oben beschriebenen Matching-Verfahren für die ACLF-Subkohorte, wurde auch die AD-Subkohorte erneut gematcht. Es ergab sich eine Stichprobengröße von n=94 Patienten mit einem medianen CLIF-C-AD-Score von 55,2 (IQR 47,9-61,4).

Auch hier wiesen transfundiert Patienten eine doppelt so lange Verweildauer auf der Intensivstation (4 vs. 2 Tage, $p < 0,001$) und signifikant mehr Todesfälle während des Intensivaufenthaltes (17% vs. 0% $p = 0,003$) auf. In der 28-Tage, 90-Tage, und 1-Jahres-Mortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Insgesamt verstarben mehr Transfundierte, als nicht transfundierte Patienten versterben.

Im Gegensatz zur ACLF Kohorte, gab es im Erhalt einer PPSB-Transfusion keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen (36,2% der EK-Gruppe vs. 23,4% der kein EK-Gruppe, $p = 0,18$). Bei Patienten der Kein-EK-Gruppe bestand signifikant häufiger die Notwendigkeit einer TK-Transfusion (44,4% vs. 39,1%, $p = 0,02$).

Analog der ACLF Kohorte, zeigten auch die transfundierten AD Patienten ein vermehrtes Auftreten von Aszites (85,1% vs. 65,2%, $p = 0,03$) und eines AKI (44,7% vs. 25,5%, $p = 0,05$). Wie Tabelle 19 zeigt, gab es in anderen Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Laborchemisch präsentieren die transfundierten Patienten niedrigere Albuminwerte (2,6 g/dL vs. 3,1 g/dL, $p = 0,003$), sowie höhere Lactatwerte (19 mg/dL vs. 14 mg/dL, $p = 0,03$). Der Natriumwert war in der transfundierten Gruppe geringer (136 mmol/L vs. 138 mmol/L, $p = 0,05$). Die Leukozyten- und Bilirubinwerte unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Eine Übersicht der Charakteristika der erweitert gematchten AD Subkohorte findet sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: Charakteristika der erweitert gematchten AD-Subkohorte

| Variablen | AD Patienten (n=94) | Kein EK (n=47) | EK (n=47) | p-Wert |
|--|------------------------|------------------|------------------|--------------|
| Patientendaten: | | | | |
| Weibliches Geschlecht (%) | 33 (5,1%) | 14 (29,8%) | 19 (40,4%) | 0,28 |
| Alter bei Aufnahme, median (IQR) | 61 (50-67) | 60 (50-66) | 63 (50-68) | 0,41 |
| ICU/IMC Aufenthalt [Tage], median (IQR) | 3 (1-6) | 2 (1-4) | 4 (2-8) | 0 |
| Mortalität: | | | | |
| Überleben [Tage], median (IQR) | 213,5 (32,7-580,5) | 271 (77-579) | 87 (16-585) | 0,14 |
| 28-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 13 (13,8%) | 4 (8,5%) | 9 (19,1%) | 0,15 |
| 90-Tages-Mortalität, Patienten (%) | 22 (23,4%) | 8 (17%) | 14 (29,8%) | 0,07 |
| 1-Jahres-Mortalität, Patienten (%) | 36 (38,3%) | 16 (34%) | 20 (42,6%) | 0,65 |
| Tod auf ICU/IMC, Patienten (%) | 8 (8,5%) | 0 | 8 (17%) | 0,003 |
| Scores: | | | | |
| CLIF-C-AD, median (IQR) | 55,2 (47,9-61,4) | 55,5 (47,4-59,6) | 54,9 (48,8-63,4) | 0,42 |
| Child-Pugh-Score, median (IQR) | 9 (7,5-10) | 8 (7-9) | 9 (8-10) | 0,004 |
| MELD Score, median (IQR) | 16,3 (11,8-20,7) | 16,3 (10,8-20,8) | 16,3 (12,7-20,6) | 0,58 |
| MELD Na, median (IQR) | 18,8 (13,2-23,7) | 18,2 (12,2-21,9) | 19,9 (14,7-25,6) | 0,07 |
| Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen: | | | | |
| Pfortaderthrombose, Patienten (%) | 15 (16,3%) | 8 (17,4%) | 7 (15,2%) | 0,78 |
| Aszites, Patienten (%) | 70 (75,3%) | 30 (65,2%) | 40 (85,1%) | 0,03 |
| Refraktärer Aszites, Patienten (%) | 49 (52,1%) | 21 (44,7%) | 28 (59,6%) | 0,15 |
| HRS, Patienten (%) | 20 (21,3%) | 7 (14,9%) | 13 (27,7%) | 0,13 |
| AKI, Patienten (%) | 33 (35,1%) | 12 (25,5%) | 21 (44,7%) | 0,05 |
| HE, Patienten (%) | 9 (9,6%) | 2 (4,3%) | 7 (14,9%) | 0,08 |
| TIPS, Patienten (%) | 25 (26,6%) | 16 (34%) | 9 (19,1%) | 0,1 |
| SBP, Patienten (%) | 7 (7,4%) | 2 (4,3%) | 5 (10,6%) | 0,24 |
| Aktive GI-Blutung, Patienten (%) | 31 (33%) | 16 (34%) | 15 (31,9%) | 0,83 |
| Schwere GI-Blutung, Patienten (%) | 90 (95,7%) | 45 (95,7%) | 45 (95,7%) | 1 |
| Labor: | | | | |
| Leukozyten [$10^9/L$], median (IQR) | 6,3 (4,4-10,6) | 6,5 (4,4-10,5) | 5,8 (4,4-10,9) | 0,47 |
| Hämoglobin (T1) [g/dL], median (IQR) | 8,2 (7,4-9,9) | 8,4 (7,4-10) | 8,2 (7,4-9,8) | 0,75 |
| Hämoglobin (T2) [g/dL], median (IQR) | 7,9 (7,3-9,2) | 8 (7,5-9,2) | 7,8 (7,2-9,2) | 0,36 |
| Natrium [mmol/L], median (IQR) | 137 (134-140) | 138 (136-140) | 136 (130,5-140) | 0,05 |
| Bilirubin, mg/dl, median (IQR) | 1,5 (0,9-2,8) | 1,3 (0,8-2,5) | 1,7 (1,1-3,1) | 0,26 |
| Albumin [g/dL], median (IQR) | 2,9 (2,5-3,3) | 3,1 (2,7-3,3) | 2,6 (2,1-3,2) | 0,003 |
| INR, median (IQR) | 1,5 (1,3-1,7) | 1,4 (1,2-1,7) | 1,5 (1,3-1,8) | 0,43 |
| Thrombozyten, median (IQR) | 97,5 (64-132,5) | 100 (73-143) | 95 (59-131) | 0,25 |
| Laktat [mg/dL], median (IQR) | 14 (11-22) | 14 (10-18,5) | 19 (12-25,5) | 0,03 |

3.3.3 Überleben nach EK-Transfusion in erweitert gematchten Kohorten

Auch nach Adjustierung nach GI-Blutung und Ausgangshämoglobinwert ließen sich die vorigen Ergebnisse der Kaplan-Meier Kurven reproduzieren. Im Log-Rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der 28-Tages-Überlebensrate für die ACLF Kohorte ($p=0,046$). In der AD-Kohorte konnte dieser Unterschied nicht gezeigt werden (Log-Rank-Test: $p=0,12$)

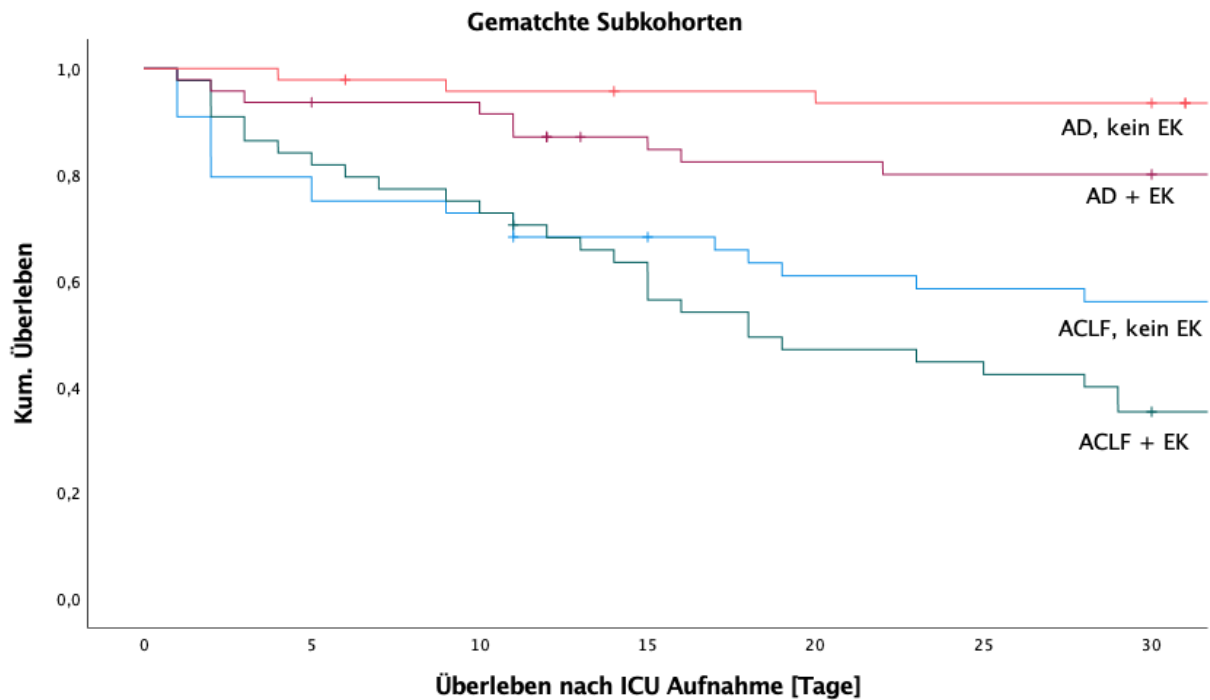


Abbildung 14: 30-Tage-Überleben in den erweitert gematchten Subkohorten

3.4 Risikofaktoren der Kurzzeitmortalität im ACLF

Nachfolgend wurde in der erweiterten, gematchten ACLF Subkohorte eine multivariante Cox-Regression durchgeführt. Ziel war es unabhängige Risikofaktoren der 30-Tages-Mortalität zu identifizieren und zu prüfen, ob der Erhalt einer EK-Transfusion auch zu diesen zählt (siehe Tabelle 20).

Unter Schritt 1 sind alle Variablen aufgeführt, die sich in der univariat durchgeführten Cox-Regression, als signifikant auf die 30-Tages-Mortalität erwiesen haben. Im Rückwärts-LR-Verfahren wurden nun bei jedem vollzogenen Rechenschritt die Variablen entfernt, die im Zusammenspiel aller Variablen ihre Signifikanz verloren. Zu den im letzten Schritt (Schritt 8) verbleibenden Variablen und somit als unabhängige Risikofaktoren auf die 30-Tages-Mortalität, gehört neben dem CLIF-OF-Score, der pulmonal-arteriellen Hypertonie, auch der Erhalt eines EKs. Das Risiko für transfundierte Patienten, innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben, ist im Vergleich zu nicht Transfundierte um das 1,93-fache erhöht (Exp(B):1,93, 95% KI 1,06 – 3,51, p=0,03).

Tabelle 20: Multivariate Cox-Regression für die 30-Tages-Mortalität

| | Variablen | Exp(B) | 95% KI | p-Wert |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------|----------|
| Schritt 1: | CLIF-C-ACLF-Score | 1,03 | 0,98-1,08 | 0,31 |
| | FIB-4-Score | 1 | 0,99-1 | 0,14 |
| | CLIF-OF-Score | 1,14 | 0,9-1,45 | 0,28 |
| | Kreislaufversagen | 1,1 | 0,55-2,2 | 0,78 |
| | Pulmonal-arterielle Hypertonie | 0,44 | 0,22-0,89 | 0,02 |
| | Transfusionsbedarf | 1,34 | 0,32-5,67 | 0,68 |
| | EK | 1,88 | 0,52-6,78 | 0,33 |
| | PPSB | 0,66 | 0,28-1,55 | 0,34 |
| | Mechanische Beatmung | 0,38 | 0,35-1,49 | 0,38 |
| | Schritt 8: | CLIF-OF-Score | 1,3 | 1,1-1,54 |
| Pulmonal-arterielle Hypertonie | | 0,4 | 1,1-1,55 | 0,007 |
| EK | | 1,93 | 1,06-3,5 | 0,03 |

In der AD Subkohorte wurde ebenfalls eine Cox-Regression durchgeführt. Der Erhalt einer EK-Transfusion stellte bereits im univariaten Cox-Regressionsmodell keinen signifikanten Risikofaktor dar.

3.5 Identifikation eines Ziel-Hämoglobinwertes

Die oben berichteten Ergebnisse führten zur der Frage, ob es einen bestimmten Hämoglobinwert gibt, dessen Erreichen nach Transfusion das Überleben für die gematchte ACLF Kohorte verbessert. Hierfür wurden mittels ROC-Analyse Posttransfusionswerte im Bereich zwischen 8 g/dL und 10 g/dL miteinander verglichen (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: ROC-Analyse zur Identifikation eines Ziel-Hämoglobinwertes in der ACLF Kohorte

| Hb-Wert [g/dL] | Fläche | Standardfehler | p-Wert | 95% KI |
|----------------|--------|----------------|--------|-------------|
| 8 | 0,56 | 0,06 | 0,37 | 0,44 – 0,67 |
| 8,2 | 0,56 | 0,06 | 0,31 | 0,44 – 0,68 |
| 8,5 | 0,62 | 0,06 | 0,05 | 0,5 – 0,74 |
| 8,7 | 0,63 | 0,04 | 0,04 | 0,51 – 0,75 |
| 9 | 0,57 | 0,06 | 0,28 | 0,45 – 0,69 |
| 9,5 | 0,56 | 0,06 | 0,35 | 0,43 – 0,68 |
| 10 | 0,58 | 0,06 | 0,22 | 0,45 – 0,7 |
| 10,5 | 0,52 | 0,06 | 0,74 | 0,4 – 0,64 |

Ein Posttransfusionswert von 8,7 g/dL wies von allen getesteten Ziel-Hämoglobinwerten, die höchste AUC mit einem Wert von 0,63 (95% KI: 0,51-0,75, p=0,04) auf.

3.6 Identifikation eines Transfusionstriggers

Weiterhin stellte sich die Frage, ob es einen bestimmten Hämoglobinwert gibt, der als Transfusionstrigger die Indikation zur Erythrozytentransfusion stellen könnte. Mithilfe von ROC-Kurven wurde in der gematchten ACLF Kohorte überprüft, ob eine Transfusion bei verschiedenen Ausgangshämoglobinwerten zwischen 7 g/dL und 9 g/dL das Überleben verbesserte. Tabelle 22 zeigt, dass die getesteten Hämoglobinwerte als Transfusionstrigger keine adäquate Vorhersage des Überlebens liefern konnten. Die AUC lag bei allen Transfusionstriggern unter 0,56.

Tabelle 22: ROC-Analyse zur Identifikation eines Transfusionstriggers in der ACLF Kohorte

| Hb-Wert [g/dL] | Fläche | Standardfehler | p-Wert | 95% KI |
|----------------|--------|----------------|--------|-------------|
| 7 | 0,56 | 0,06 | 0,31 | 0,44 – 0,68 |
| 7,5 | 0,5 | 0,06 | 0,98 | 0,38 – 0,62 |
| 8 | 0,47 | 0,06 | 0,66 | 0,35 – 0,59 |
| 8,2 | 0,48 | 0,06 | 0,78 | 0,36 – 0,6 |
| 8,5 | 0,49 | 0,06 | 0,91 | 0,37 – 0,61 |
| 8,7 | 0,49 | 0,06 | 0,82 | 0,36 – 0,61 |
| 9 | 0,45 | 0,06 | 0,42 | 0,33 – 0,57 |

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss von Erythrozytentransfusionen auf das Überleben von intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose. In der Gesamtkohorte zeigte sich eine signifikant höhere Kurzzeit- und Langzeitmortalität nach Erhalt einer Transfusion. Bei Betrachtung der ACLF-Subkohorte wurde dieser Unterschied besonders deutlich. Die ICU- und die 30-Tages-Mortalität waren unter den transfundierten Patienten mit ACLF annähernd doppelt so hoch. Auch das Gesamtüberleben war im ACLF nach Erhalt einer Transfusion signifikant niedriger. Diese Ergebnisse ließen sich nicht auf die AD-Kohorte übertragen, dort blieb das Überleben vom Erhalt eines EKs unbeeinflusst.

Nach Ausschluss möglicher Konfundierungseffekte, wie Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und unterschiedlicher Posttransfusionswerte, blieb im ACLF dieser Unterschied im Überleben bestehen. Auch nach weiteren Adjustierungen, hinsichtlich des Ausgangshämoglobins und des Vorliegens einer gastrointestinalen Blutung, konnte eine signifikant höhere Kurzzeitmortalität nach Transfusion in der ACLF Kohorte weiterhin bestätigt werden.

Die Durchführung einer multivariaten Regressionsanalyse identifizierte die EK-Transfusion als unabhängigen Risikofaktor einer erhöhten Kurzzeitmortalität im ACLF. Dieses Ergebnis legte die Hypothese nahe, dass durch noch ungeklärte Mechanismen Patienten mit ACLF nach Transfusion eine schlechtere Überlebensprognose haben als ohne. In Folge ergab sich die Fragestellung, ob Transfusionen im ACLF prinzipiell mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind oder ob es bestimmte Situationen gibt, in denen ACLF Patienten von Transfusionen profitieren können. Hierzu erfolgte der Versuch einen Transfusionstrigger zu identifizieren. Mittels ROC-Analyse wurde die Diskriminationsfähigkeit verschiedener Ausgangshämoglobinwerte in Bezug auf das Gesamtüberleben getestet. Diese erbrachte das Ergebnis, dass sich keiner der geprüften Hämoglobinwerte als Transfusionstrigger eignet. Es erfolgte eine weitere ROC-Analyse zur Eruiierung eines Zielhämoglobinwertes, der die Überlebensprognose

nach Transfusion verbessern sollte. Hier konnte ebenfalls keiner der getesteten Werte eine gute Diskriminationsfähigkeit aufweisen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Im ersten Schritt werden die Ergebnisse aus dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit anderen in der Literatur beschriebenen Patientenkollektiven mit dekompensierter Leberzirrhose oder einem ACLF verglichen.

Die 2013 publizierte CANONIC-Studie, stellt die erste europäische Charakterisierung von ACLF Patienten dar.¹⁷ Laut den Ergebnissen der CANONIC-Studie lag die 28-Tages-Mortalitätsrate im ACLF bei 32,8% und die 90-Tages-Mortalitätsrate bei 51,2%. Diese waren mit steigendem ACLF Grad zunehmend. In meinem Patientenkollektiv waren die 28- und 90-Tage-Mortalitätsrate mit 48% und 61,3% etwas höher und mit steigendem ACLF Grad ebenfalls zunehmend. Die höheren Mortalitätsraten könnten sich auf die Intensivpflichtigkeit meines Patientenkollektivs zurückführen lassen. In der CANONIC-Studie stellten die häufigsten Organversagen das Nieren-, gefolgt vom Leberversagen dar. Laborchemisch zeigten die ACLF Patienten signifikant höhere Leukozyten- und Entzündungswerte als die AD Patienten. Im hier charakterisierten Patientenkollektiv lassen sich diese Ergebnisse reproduzieren. Auch die Prävalenz von Aszites ist in beiden Kollektiven gleich hoch (78,8% bei Moreau, 80% in meiner Kohorte).¹⁷

Piano et al. zeigten im Jahre 2017, dass im Vergleich zur akuten Dekompensation im ACLF signifikant häufiger Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen, wie Aszites und Varizen vorliegen.²³ Die Auswertung der laborchemischen Daten ergab in *Pianos et al.* Kohorte, dass ACLF Patienten höhere Bilirubin- und niedrigere Albuminwerte aufweisen. Auch der Hämoglobinwert ist bei ACLF Patienten signifikant erniedrigt.²³ Diese Erkenntnisse lassen sich mit den Daten dieser Studie bestätigen.

Schreiner untersuchte im Jahre 2020 die Prävalenz und Risikofaktoren der Anämie bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung. In seiner Studie präsentierten 66% der Patienten eine Anämie. 15% aller Patienten mit Anämie wiesen ein ACLF auf. Dabei war der Anteil an ACLF Patienten in der Kategorie „schwere Anämie“

signifikant höher.⁵ In meiner Kohorte präsentieren sogar 91,1% der Patienten bei Aufnahme eine Anämie. Der Anteil an ACLF Patienten mit Anämie beträgt 35,9%. Es zeigt sich ebenfalls der Trend, dass mehr Patienten mit ACLF, als Solche mit AD eine „schwere Anämie“ aufwiesen. Die höhere Prävalenz der Anämie in dieser Studie lässt sich erneut mit der Intensivpflichtigkeit der Patienten erklären. Relevante Hb-Abfälle, zum Beispiel bei Blutungsereignissen, können einen Aufnahmegrund auf die Intensivstation darstellen. Zusätzlich beinhaltet das Management auf der Intensivstation viele Blutentnahmen oder die Gabe von Katecholaminen, die Anämien begünstigen können.¹⁰⁸

Die 2022 publizierte wissenschaftliche Übersichtsarbeit von *Mezzano et al.* fasst die Ergebnisse aller zwischen den Jahren 2013 und 2020 erschienenen Studien zur globalen Epidemiologie und Mortalität des ACLFs, gemäß EASL-CLIF-Definition zusammen.¹⁰⁹ Die im Rahmen dieser Arbeit erstellte Studienkohorte zeigt eine Prävalenz des ACLFs von 35% unter hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose. In meinem Patientenkollektiv lag mit 34,7%, die gleiche Prävalenz des ACLFs vor. Bei *Mezzano et al.* beträgt die 28-Tages-Mortalität 45% und die 90 Tages-Mortalität 58%. Die Mortalitätsraten in meiner Kohorte entsprechen diesem Ergebnis (28-Tages-Mortalität: 48%, 90-Tages-Mortalität: 61%). Sowohl in meiner als auch in *Mezzanos* Kohorte stellt das Nierenversagen das häufigste und das Atemversagen das seltenste Organversagen dar. Die häufigsten der Leberzirrhose zugrunde liegenden Ätiologien sind in beiden Kohorten der Alkoholkonsum, gefolgt von viralen Hepatitiden.¹⁰⁹

Die oben genannten Beispiele belegen, dass die hier beschriebene Charakteristik der Studienpopulation den in der Literatur beschriebenen Patientenkollektiven mit akuter Dekompensation oder einem ACLF entspricht. Aus diesem Grund ist von einer hohen Repräsentativität und Robustheit der vorliegenden Daten auszugehen.

Da die vorliegende Studie die Erste ist, die den Einfluss von Transfusionen auf das Outcome von Patienten mit akuter Dekompensation einer Leberzirrhose oder dem Vorliegen eines ACLFs im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung untersucht, gibt es noch keine Vergleichsstudien. Um die Daten einordnen zu

können, werden die hier dargestellten Ergebnisse zunächst mit anderen Transfusionsstudien an allgemein intensivpflichtigen Patientenkollektiven, ohne dem Vorliegen von leberspezifischen Erkrankungen, verglichen.

Die im Jahre 2012 von *da-Silva et al.* publizierten Ergebnisse einer brasilianischen Studie zeigen, dass Transfusionen bei intensivpflichtigen Patienten mit einer höheren Mortalitätsrate und längerem Intensivaufenthalt assoziiert sind.¹¹⁰ Dies entspricht auch den Ergebnissen der vorliegenden Gesamtkohorte mit Leberzirrhose. Weiterhin konnte *da-Silva* den Erhalt einer Transfusion als unabhängigen Risikofaktor für eine höhere Mortalität identifizieren, was sich auch in der hier vorliegenden ACLF Kohorte bestätigte.

Auch eine im Jahre 2019 von *Akbas* publizierte Untersuchung stützt diese Erkenntnisse.¹⁰⁸ Laut *Akbas* ist die Gabe von EKs mit höherer Morbidität und Mortalität bei transfundierten Patienten auf der Intensivstation assoziiert. Transfundierte Patienten weisen eine signifikant höhere ICU- und Krankenhausmortalität auf und haben einen längeren Krankenhausaufenthalt.¹⁰⁸ Diese Ergebnisse zeigen sich auch bei den transfundierten Patienten der hier beschriebenen Kohorte. Weiterhin stellt *Akbas* fest, dass Transfundierte einen höheren SOFA-Score haben, häufiger Vasopressoren erhalten und häufiger eine Dialyse benötigen. Auch in meinem Patientenkollektiv weisen transfundierte Patienten einen schwereren Krankheitsgrad auf und sind signifikant häufiger auf Vasopressoren und die Dialyse angewiesen. Im Patientenkollektiv von *Akbas* und in dem der vorliegenden Studie, zeigt die EK-Gruppe trotz Transfusion durchgehend niedrigere Hämoglobinwerte.¹⁰⁸

Die Assoziation zwischen erhöhter Mortalität und einer EK-Transfusion auf der Intensivstation stellt kein generelles Phänomen dar. Die Studie von *Dupuis et al.* widerlegte im Jahre 2017 einen pauschalen Zusammenhang zwischen Transfusion und erhöhter Mortalität. In ihrer Studie wurde gezeigt, dass eine Transfusion bei Intensivpatienten mit der Diagnose Sepsis keinen Einfluss auf die Mortalität habe.¹¹¹ Auch in der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Transfusion

nicht bei allen intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose mortalitätssteigernd wirkt, sondern nur in der Subkohorte mit ACLF.

Eine im Jahre 2014 von *Zheng et al.* erschienene Meta-Analyse dazu zeigte, dass eine erhöhte Mortalitätsrate nach Transfusion nur in den Patientenkollektiven beobachtbar wurde, in denen keine Adjustierung von Konfundierungseffekten durchgeführt worden ist. *Zheng* begründet die Diskrepanz zu den oben aufgeführten Studien damit, dass unterschiedliche Grunderkrankungen und das Alter der Patienten das Outcome nach einer Transfusion beeinflussen könnten.¹¹² Diese These scheint sich nicht auf Patienten mit ACLF übertragen zu lassen. In der vorliegenden Studie wurden Konfundierungseffekte stratifiziert und bereinigt. Es erfolgte eine Adjustierung hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Hämoglobinwert bei Aufnahme, dem Posttransfusions-Hämoglobinwert, sowie dem Vorliegen einer gastrointestinalen Blutung. Somit wurde die Vergleichbarkeit der Patienten hinsichtlich ihrer Ausgangsbedingungen und des Resultates nach Transfusion angepasst. Dabei blieb die signifikant höhere Mortalität nach Transfusion im ACLF bestehen.

Die Annahme, dass das Outcome nach Transfusion abhängig vom jeweiligen Patientenkollektiv ist, macht die Durchführung einer solchen Studie spezifisch für Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere mit AD und ACLF umso wichtiger. In der bisherigen Forschung finden sich nur wenige Transfusionsstudien an Patienten mit Lebererkrankungen.

In einer 2014 publizierten Studie untersuchten *Lyles et al.* die Krankenhausmortalität bei Patienten mit Leberzirrhose und dem Vorliegen einer gastrointestinalen Blutung, und in diesem Zusammenhang auch die Auswirkung von Bluttransfusionen. Dafür wurde das Patientenkollektiv in Überlebende und nicht Überlebende geteilt. Die Mortalitätsrate war unter den Patienten, die eine Transfusion erhalten haben signifikant höher.¹¹³ Sowohl in meiner Gesamtkohorte als auch in den gematchten ACLF Kohorten ergab sich in der hier vorliegenden Untersuchung eine signifikant höhere Krankenhausmortalität bei Transfundierten. Außerdem zeigten *Lyles et al.* mittels multivariater Cox-Regression, dass die EK-Transfusion einen unabhängigen

Risikofaktor für das Gesamtüberleben darstellt.¹¹³ Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in der erweitert gematchten ACLF Subkohorte.

Eine Studie zur Auswirkung von EK-Transfusion bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion stellt die 2018 publizierte Studie von *Stravitz et al.* dar. Diese Untersuchung wurde anhand einer Patientenkohorte mit akutem Leberversagen (ALF) durchgeführt.¹¹⁴ Auch wenn das ACLF und ALF unterschiedliche Entitäten darstellen, gibt es viele Übereinstimmungen in den folgenden Ergebnissen der Studie. Bezüglich der Mortalität zeigen *Stravitz et al.*, dass transfundierte Patienten eine annähernd doppelt so hohe 21-Tages-Mortalität, wie Nicht-Transfundierte aufweisen.¹¹⁴ In meiner gematchten ACLF-Kohorte zeigt sich ebenfalls eine um das Doppelte erhöhte 28-Tages-Mortalitätsrate bei Transfundierten. In der Gesamtkohorte war die Mortalitätsrate nach 90 Tagen um das Doppelte erhöht. Laut *Stravitz et al.* präsentieren transfundierte Patienten einen schwereren Krankheitsgrad. Seine EK-Gruppe entsprach signifikant häufiger den SIRS-Kriterien. Die Notwendigkeit therapeutischer Interventionen war höher, ebenso das Vorliegen eines Blutungsereignisses oder einer hepatischen Enzephalopathie.¹¹⁴

Die transfundierten Patienten in vorliegender Studie haben ebenfalls einen schwereren Krankheitsgrad, der sich anhand höherer MELD- und CLIF-C-ACLF-Scores zeigt. In der EK-Gruppe war der Schock-Index signifikant häufiger positiv und es lag eine höhere Anzahl an extrahepatischen Organversagen vor. Der Bedarf an therapeutischen Interventionen, wie beispielsweise Aszitespunktionen, war in der EK-Gruppe ebenfalls höher. Auch Blutungsereignisse treten bei Transfundierten signifikant häufiger auf. Ein vermehrtes Auftreten von hepatischer Enzephalopathie in der EK-Gruppe lässt sich in meinen Ergebnissen nicht reproduzieren.

Die Feststellung, dass Transfusionen im ACLF die Mortalität erhöhen, führte in dieser Studie zu der Fragestellung, ob dies pauschal zutrifft oder es bestimmte Situationen gibt, in welchen Patienten mit ACLF von einer Transfusion profitieren können. Beispielsweise zeigten *Trentino et al.* im Jahre 2019, dass bei chirurgischen Patienten die 30-Tages-Mortalität nach Transfusion erst bei Ausgangshämoglobinwerten von >9 g/dL signifikant erhöht ist.¹¹⁵ Auch bei Patienten

mit Leberzirrhose gibt es, abhängig vom jeweiligen Ursprungshämoglobin, Unterschiede im Outcome nach Transfusion. *Villanueva* zeigte im Jahre 2013, dass Patienten mit gastrointestinaler Blutung und einer Leberzirrhose der Kategorien Child-Pugh A und B ein besseres Überleben mittels restriktivem Transfusionsregime haben, während es für die Child-Pugh C Kategorie keinen Unterschied zwischen liberalem oder restriktivem Management gibt.⁹⁷ Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Studie analysiert, ob sich bei Patienten mit ACLF ein Hämoglobinwert als Transfusionstrigger identifizieren lässt. Leider konnte ein solcher Hämoglobinwert nicht identifiziert werden. Ebenfalls konnte kein Hämoglobinwert als Zielwert nach Transfusion gefunden werden, der zur Verbesserung des Überlebens führt.

Ein möglicher Erklärungsansatz, warum Transfusionen bei Patienten mit ACLF die Sterblichkeit erhöhen, ist folgender: Pathophysiologisch liegt dem ACLF eine systemische Inflammationsreaktion zugrunde, die eine Immunantwort mit erhöhten Zytokinspiegeln hervorruft.¹¹⁶ Auch der Erhalt von EK-Transfusionen kann einen Einfluss auf das Immunsystem nehmen, welcher sowohl proinflammatorischer, als auch immunsuppressiver Art sein kann.¹¹⁷ So bleibt zum Beispiel das Restrisiko, dass nicht alle Spenderleukozyten im EK durch Leukozytendepletion bereinigt werden konnten. Bei Transfusion von Fremdleukozyten, kann es beim Empfänger des Konzentrates zur Inflammationsreaktion mit Zytokinerhöhung kommen. Auch die Dauer der Lagerung des EK vor Verabreichung kann zur Akkumulation proinflammatorischer Zytokine im EK führen.¹¹⁸ Somit gibt es einige Mechanismen, die nach Transfusion zur Steigerung von Zytokinspiegeln führen können. Bei vulnerablen Patienten mit ACLF könnte dies zur Aggravation des Krankheitsbildes und folglich einer höheren Mortalitätsrate beitragen. Auch der immunsuppressive Effekt des EKs, kann bei Patienten mit ACLF zu einer höheren Infektanfälligkeit führen. Patienten mit ACLF weisen bereits eine Prädisposition für sekundäre Infektionen auf, da das Immunsystem durch den dauerhaften Zustand der systemischen Hyperinflammation beeinträchtigt ist.¹¹⁹

In lange gelagerten EKs kann es zur Deformation der Erythrozyten kommen. In einigen wissenschaftlichen Arbeiten wurde die Vermutung geäußert, dass bei

Patienten mit Sepsis die bereits vorhandenen Alterationen der Mikrozirkulation durch „ältere“ Erythrozytenkonzentrate weiter verstärkt werden kann.¹²⁰ Eine solche Beeinträchtigung der Mikrozirkulation nach Transfusion wäre auch im ACLF denkbar. Eine weitere Möglichkeit ist, dass es bisher noch unerkannte Transfusionsreaktionen gibt, die besonders bei ACLF Patienten tödlich verlaufen können.

Potentiell kommen, abgesehen von der Transfusion selbst, noch andere Risikofaktoren für die erhöhte Mortalitätsrate bei transfundierten ACLF Patienten in Frage. Viele Studien berichten von der Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Anämie und einer erhöhten Mortalitätsrate bei intensivpflichtigen Patientenkollektiven.⁹³ *Piano et al.* zeigten im Jahre 2016, dass bei Patienten mit Leberzirrhose die Anämie einen unabhängigen Risikofaktor einer erhöhten 60-Monats-Mortalität darstellt.²³ Auch die im Jahre 2020 publizierte Studie von *Scheiner* bestätigte die Assoziation zwischen Anämie und höherer 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose.⁵ Somit wäre es denkbar, dass die Anämie der Grund für die höhere Mortalitätsrate der transfundierten Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv ist. Die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtkohorte und der ACLF Subkohorte zeigten bei Patienten mit Anämie kein niedrigeres Überleben als bei Patienten ohne Anämie (Abbildung 10-12). Um die Anämie als Konfundierungseffekt effektiv auszuschließen, erfolgte im Propensity-Score-Matching eine Adjustierung nach Posttransfusionswert. Im zweiten Matching-Verfahren wurde eine zusätzliche Adjustierung nach dem Hämoglobinwert bei Aufnahme auf die Intensivstation vorgenommen, um eine bessere Vergleichbarkeit bezüglich der Ausgangsbedingungen der Patienten zu erreichen. Der Überlebensunterschied nach Erhalt einer Transfusion im ACLF zeigte sich weiterhin. Gemäß diesen Ergebnissen, stellte auch in der multivariaten Regressionsanalyse ein niedriger Hämoglobinwert, im Gegensatz zur EK-Transfusion, keinen Risikofaktor für ein geringeres Überleben dar.

Ein weiterer zu berücksichtigender Punkt ist, dass viele Patienten der EK-Gruppe, auch eine TK-Transfusion oder einer Gerinnungsfaktorensubstitution, mittels PPSB,

erhalten haben. Es wäre auch denkbar, dass diese Transfusionen, die erhöhte Mortalitätsrate bedingen. *De Boer* berechnete mittels Regressionsanalyse, in einem lebertransplantierten Patientenkollektiv, dass nicht nur die EK-Transfusion, sondern auch die TK-Transfusion sich negativ auf das Überleben auswirkt.¹²¹ Dem widersprechen die hier entwickelten Ergebnisse. Die multivariate Regressionsanalyse meiner Kohorte identifiziert den Erhalt einer EK-Transfusion, als unabhängigen Risikofaktor der Kurzzeitmortalität im ACLF. Die TK-Transfusion oder die Gabe von PPSB stellen dahingegen keinen Risikofaktor dar. Auch im Log-Rank-Test zeigt sich kein Überlebensunterschied nach Erhalt eines TKs.

4.3 Limitationen der Studie

Die Durchführung dieser Studie erfolgte unizentrisch und beschränkte sich auf das Patientenspektrum des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Auswertung bereits vorhandener Daten, was zu den größten Limitationen dieser Studie zählt. Einige wichtige Informationen waren aufgrund mangelnder Dokumentation nicht zugänglich. Da nicht vermerkt wurde, ob die Transfusion im Rahmen einer chronischen Anämie oder aus einer akuten Notfallsituation heraus erfolgte, konnte die Indikation für die Verabreichung eines EKs nicht erhoben werden. Es wurde nicht erfasst, ob die Patienten in der Vorgeschichte schon Transfusionen erhalten hatten und dadurch eventuell schlechter auf die erneute Transfusion ansprachen. Ferner erfolgte keine detaillierte Aufzeichnung von möglichen transfusionsassoziierten Komplikationen. Somit könnte es, trotz des Versuches alle möglichen Konfundierungseffekte zu identifizieren und auszuschließen, noch weitere geben.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass nur ein Hämoglobinwert pro Tag für die statistische Analyse verwendet wurde. Somit konnten kurzfristige Schwankungen nicht ausreichend abgebildet werden und den Versuch, mögliche Transfusionstrigger oder Zielhämoglobinwerte zu finden, beeinträchtigen. Da in dieser Studie nur Patienten während ihres Intensivaufenthaltes (IMC- oder ICU-Station) eingeschlossen worden sind, ergeben sich zwei weitere zu bedenkende Punkte. Die Ergebnisse dieser Studie haben nur in einem Intensivsetting

Aussagekraft und können nicht auf ein Patientenkollektiv mit Leberzirrhose auf Normalstation übertragen werden. Außerdem könnten Konfundierungseffekte, die mit den spezifischen Umständen und Therapien auf der Intensivstation verbunden sind, die Ergebnisse beeinflusst haben.

4.4 Fazit

Die vorliegende Studie ist die Erste, die den Einfluss von Transfusionen auf das Überleben bei AD und ACLF Patienten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine EK-Transfusion das Mortalitätsrisiko im ACLF signifikant steigert, wohingegen es bei AD Patienten unbeeinflusst bleibt. Um diese Erkenntnisse zu untermauern ist zusätzliche empirische Forschung notwendig. So könnten Untersuchungen auf molekularer Ebene Mechanismen identifizieren, die bei ACLF Patienten nach EK-Erhalt für die höhere Mortalität verantwortlich sind. Insbesondere wären an dieser Stelle eine Erhöhung der Zytokinspiegel oder die Beeinträchtigung der Mikrozirkulation nach Transfusion denkbar. Weiterhin ergeben sich aus dieser retrospektiven Studie Fragen, die prospektiv geklärt werden müssen. Es wäre wichtig nur Patienten einzuschließen, die noch keine Transfusion in der Vorgeschichte erhalten haben. Eine engmaschigere Überwachung der Hämoglobinwerte und möglicher Transfusionsreaktionen sollte ebenfalls erfolgen. Auch wäre es interessant diese Studie auf Normalstation durchzuführen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen. Bei Bestätigung unserer Ergebnisse könnten die Handlungsempfehlungen für den Umgang mit Transfusionen bei ACLF Patienten kritisch überdacht werden. So könnte das Überleben dieser Patienten verbessert werden und ein kosten- und ressourcensparendes Arbeiten auf den Intensiv- und möglicherweise auch Normalstationen ermöglicht werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung:

Patienten mit akuter Dekompensation einer Leberzirrhose (AD) oder einem akut-auf-chronischen-Leberversagen (ACLF) stellen ein vulnerables Kollektiv für den Erhalt eines Erythrozytenkonzentrates (EK) dar. Zu den Ursachen zählen das häufige Auftreten einer gastrointestinalen Blutung, die Koagulopathie oder das Vorliegen einer chronischen Anämie. Während für viele andere Patientenkollektive das richtige Transfusionsmanagement bereits erforscht worden ist, fehlen diese Studien für Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere für die neue Entität ACLF. Die vorliegende Studie soll die Auswirkung einer EK-Transfusion auf Morbidität und Mortalität dieser Patienten untersuchen.

Material und Methoden:

Insgesamt wurden 498 Patienten mit der Diagnose einer Leberzirrhose, die zwischen den Jahren 2015 und 2019 auf eine Intensivstation der Universitätsklinik Frankfurt aufgenommen worden sind, retrospektiv analysiert. Für die statistische Auswertung wurde ein Propensity-Score-Matching nach EK-Transfusion mit Adjustierung für mögliche Konfundierungseffekte durchgeführt. Der Einfluss der Transfusion auf die Mortalität wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven und multivariater Cox-Regression untersucht. Für die ACLF-Kohorte wurden ROC-Kurven zum Versuch der Identifizierung eines Transfusionstriggers und eines Zielhämoglobinwertes nach Transfusion angefertigt.

Ergebnisse:

In der Gesamtkohorte wiesen transfundierte Patienten eine signifikant höhere Mortalitätsrate als Nicht-Transfundierte auf (28-Tages-Mortalität: 39,6% vs. 19,5%, $p < 0,001$). Dabei wirkte sich die Transfusion primär bei Patienten mit ACLF negativ auf das Überleben aus. Nach Matching der Patienten nach Erhalt eines EKs und Adjustierung für potentielle Konfundierungseffekte blieb die Kurzzeitmortalität bei transfundierten Patienten mit ACLF weiterhin signifikant erhöht (28-Tages-Mortalität: 72,7% vs. 45,5%, $p = 0,03$). Bei AD Patienten zeigte die Transfusion keinen

signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die multivariate Cox-Regression identifizierte die EK-Transfusion als unabhängigen Risikofaktor der Kurzzeitmortalität im ACLF (HR: 2,55; 95% KI 1,26 – 5,15, $p=0,009$). Die Identifizierung eines Transfusionstriggers oder eines Zielhämoglobinwertes war nicht möglich.

Fazit:

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die EK-Transfusion einen Risikofaktor der Kurzzeitmortalität im ACLF, aber nicht für AD Patienten darstellt. Dieses Ergebnis macht fortführende Untersuchungen zur Ursachenforschung und zur Evaluierung des richtigen Transfusionsmanagements für Patienten mit ACLF notwendig.

Abstract

Background and Aims:

Patients with acute decompensation of liver cirrhosis (AD) or acute-on-chronic liver failure (ACLF) constitute a very vulnerable group of patients for a red blood cell transfusion (RBCT). Reasons are the high prevalence of gastrointestinal bleeding, coagulopathy or the presence of a chronic anaemia. Although there are already some investigations on the outcome and right transfusion management for patients on ICU/IMC, there is a lack of data for critically ill patients with liver cirrhosis, especially with the onset of ACLF.

Study Cohort and Methods:

In this retrospective study, data from 498 patients with liver cirrhosis was collected after admission to the IMC/ICU of the University Hospital Frankfurt, between 2015 and 2019. For the statistical analyse an 1:1 propensity score matching for red blood cell transfusion, adjusted for possible confounders, was performed. Kaplan-Meier-curves and a multivariate cox regression were used to study the impact of RBCT on mortality. For the attempt to find a transfusion trigger or a target haemoglobin value for the ACLF cohort, ROC-Curves were performed.

Results:

In the overall cohort, RBCT was associated with a significantly higher mortality compared to non-transfused patients (28d-mortality: 39.6% vs. 19.5%, $p < 0.001$). RBCT primarily affected survival in ACLF but not in acute decompensation (AD). 28-day mortality in matched ACLF patients receiving RBCT was significantly higher than in non-transfused ACLF patients (72.7% vs. 45.5%, $p = 0.03$). In AD patients no difference in mortality rates after transfusion could be seen. RBCT was identified as an independent risk factor with a hazard ratio of 2.55 (95% CI 1.26 - 5.15, $p = 0.009$) in multivariate cox regression for matched ACLF patients. Unfortunately, it was not possible to identify a transfusion trigger or a target haemoglobin value after transfusion in patients with ACLF.

Conclusion:

The data in this retrospective study demonstrates that red blood cell transfusions constitute an independent risk factor for increased short-term mortality, specifically in ACLF patients. In patients with acute decompensation, transfusion has no significant impact on survival. This finding should initiate further investigations to identify reasons for these findings and critically evaluate transfusion strategies in ACLF patients.

6 Literaturverzeichnis

1. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(12):2650-2666.
2. Gu W, Hortlik H, Erasmus HP, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Health Eur*. 2022;12:100240.
3. Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol*. 2020;73(5):1082-1091.
4. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;345(9):669-681.
5. Scheiner B, Semmler G, Maurer F, et al. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int*. 2020;40(1):194-204.
6. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):Cd002042.
7. Hui C, Cagle G, Carino G. Red Blood Cell Transfusions in the ICU. *R I Med J (2013)*. 2019;102(10):26-29.
8. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;27(21):R1147-r1151.
9. Knell AJ. Liver function and failure: the evolution of liver physiology. *J R Coll Physicians Lond*. 1980;14(3):205-208.
10. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:425-456.
11. Sufleţel RT, Melincovici CS, Gheban BA, Toader Z, Mişu CM. Hepatic stellate cells - from past till present: morphology, human markers, human cell lines, behavior in normal and liver pathology. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(3):615-642.
12. Ni Y, Li JM, Liu MK, et al. Pathological process of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(43):7666-7677.
13. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312-7324.
14. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468-475.
15. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-851.
16. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16041-16041.
17. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437, 1437.e1421-1429.
18. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Rep*. 2021;3(4):100316.

19. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1222-1228.
20. Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut*. 2008;57(9):1300-1314.
21. Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2002;1(2):72-79.
22. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180-1193.
23. Piano S, Tonon M, Vettore E, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67(6):1177-1184.
24. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460.
25. Ochs A, Rössle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*. 1995;332(18):1192-1197.
26. Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med*. 2019;11:13-22.
27. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151-1157.
28. Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol*. 2021;22:100236.
29. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71(4):811-822.
30. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968-974.
31. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl*. 2011;17(11):1328-1332.
32. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(1):82-88.
33. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2254-2261.
34. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis*. 1986;6(4):318-331.

35. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S121-131.
36. Flamm SL. Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy. *Am J Med Sci*. 2018;356(3):296-303.
37. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735.
38. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S131-143.
39. Asrani SK, Simonetto DA, Kamath PS. Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2128-2139.
40. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710.
41. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61(5):1038-1047.
42. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66(3):541-553.
43. Gustot T, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure vs. traditional acute decompensation of cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(6):1384-1393.
44. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int*. 2019;13(4):353-390.
45. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272-1284.
46. Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(3):167-180.
47. Li H, Xia Q, Zeng B, et al. Submassive hepatic necrosis distinguishes HBV-associated acute on chronic liver failure from cirrhotic patients with acute decompensation. *J Hepatol*. 2015;63(1):50-59.
48. Laleman W, Claria J, Van der Merwe S, Moreau R, Trebicka J. Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1027152.
49. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep*. 2021;3(1):100176.
50. Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination

- is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol.* 2012;56(5):1047-1053.
51. Liu H, Lee SS. Nuclear factor-kappaB inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int.* 2008;28(5):640-648.
 52. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol.* 2010;16(27):3347-3357.
 53. Moreau R, Clària J, Aguilar F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol.* 2020;72(4):688-701.
 54. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2016;64(4):1249-1264.
 55. Khanam A, Kottlil S. Acute-on-Chronic Liver Failure: Pathophysiological Mechanisms and Management. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:752875.
 56. Garg V, Garg H, Khan A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2012;142(3):505-512.e501.
 57. Kassebaum NJ. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):247-308.
 58. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015;52(4):261-269.
 59. World Health Organization. Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>. Published 2011. Accessed 29.04.2021.
 60. Chapler CK, Cain SM. The physiologic reserve in oxygen carrying capacity: studies in experimental hemodilution. *Can J Physiol Pharmacol.* 1986;64(1):7-12.
 61. Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Am J Physiol.* 1965;209(3):604-610.
 62. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med.* 2006;119(4):327-334.
 63. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2014;146(2):412-419.e413.
 64. Sarfeh IJ, Soliman H, Waxman K, et al. Impaired oxygenation of gastric mucosa in portal hypertension. The basis for increased susceptibility to injury. *Dig Dis Sci.* 1989;34(2):225-228.
 65. Calès P, Zabotto B, Meskens C, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology.* 1990;98(1):156-162.

66. Simbrunner B, Beer A, Wöran K, et al. Portal hypertensive gastropathy is associated with iron deficiency anemia. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(1-2):1-11.
67. Rockey DC. An Update: Portal Hypertensive Gastropathy and Colopathy. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):643-658.
68. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut.* 2001;49(6):866-872.
69. Luo JC, Leu HB, Hou MC, et al. Cirrhotic patients at increased risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(6):542-550.
70. Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, et al. Gastric mucus generation in cirrhotic patients with portal hypertension. Effects of tetraprenylacetone. *Dig Dis Sci.* 1996;41(9):1727-1732.
71. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis.* 2002;34(2):144-150.
72. Lu YF, Li XQ, Han XY, Gong XG, Chang SW. Peripheral blood cell variations in cirrhotic portal hypertension patients with hypersplenism. *Asian Pac J Trop Med.* 2013;6(8):663-666.
73. Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, et al. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med.* 2001;138(5):332-337.
74. Eichner ER, Hillman RS. The evolution of anemia in alcoholic patients. *Am J Med.* 1971;50(2):218-232.
75. Cooper RA, Diloy Puray M, Lando P, Greenverg MS. An analysis of lipoproteins, bile acids, and red cell membranes associated with target cells and spur cells in patients with liver disease. *J Clin Invest.* 1972;51(12):3182-3192.
76. Cooper RA, Kimball DB, Durocher JR. Role of the spleen in membrane conditioning and hemolysis of spur cells in liver disease. *N Engl J Med.* 1974;290(23):1279-1284.
77. Kedarisetty CK, Kumar R. Spur Cells Causing Severe and Transfusion-Refractory Anemia in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Cureus.* 2020;12(9):e10568.
78. Kalaitzakis E, Josefsson A, Castedal M, et al. Hepatic encephalopathy is related to anemia and fat-free mass depletion in liver transplant candidates with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(5):577-584.
79. Bizid S, Yacoub H, Mohamed G, et al. Does Anemia Have a Potential Effect on Type 2 Hepatorenal Syndrome? *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2020;2020:1134744.
80. Giangrande PL. The history of blood transfusion. *Br J Haematol.* 2000;110(4):758-767.
81. Kiefel V, Müller-Eckhardt C. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen - Therapie - Methodik.* Springer Berlin Heidelberg; 2011.
82. Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol.* 2012;159(2):143-153.

83. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1685-1690.
84. Tanner L, Müller MM. [Blood Transfusion: a Guide to Clinical Decision Making]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2019;54(3):194-205.
85. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA.* 2016;316(19):2025-2035.
86. BÄK. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf. Published 2014. Accessed 12.05.2021.
87. Rossi EC. Red cell transfusion therapy in chronic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8(6):1045-1052.
88. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care.* 2001;16(1):36-41.
89. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest.* 1995;108(3):767-771.
90. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32(1):39-52.
91. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care: Physiology and Management. *J Intensive Care Med.* 2016;31(5):295-306.
92. Napolitano LM. Anemia and Red Blood Cell Transfusion: Advances in Critical Care. *Crit Care Clin.* 2017;33(2):345-364.
93. Song X, Liu XY, Wang HR, Guo XY, Kashani KB, Ma PL. Association between anemia and ICU outcomes. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(14):1744-1746.
94. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-417.
95. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1381-1391.
96. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;325(6):552-560.
97. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21.
98. Engelman C, Thomsen KL, Zakeri N, et al. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Crit Care.* 2018;22(1):254.

99. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2015;62(4):831-840.
100. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
101. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-649.
102. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology.* 1981;1(6):673-676.
103. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-871.
104. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91-96.
105. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl.* 2005;11(3):336-343.
106. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-1026.
107. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):644-647.
108. Akbaş T. Long length of stay in the ICU associates with a high erythrocyte transfusion rate in critically ill patients. *J Int Med Res.* 2019;47(5):1948-1957.
109. Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2022;71(1):148-155.
110. Silva Junior JM, Rezende E, Amendola CP, et al. Red blood cell transfusions worsen the outcomes even in critically ill patients undergoing a restrictive transfusion strategy. *Sao Paulo Med J.* 2012;130(2):77-83.
111. Dupuis C, Garrouste-Orgeas M, Bailly S, et al. Effect of Transfusion on Mortality and Other Adverse Events Among Critically Ill Septic Patients: An Observational Study Using a Marginal Structural Cox Model. *Crit Care Med.* 2017;45(12):1972-1980.
112. Zheng Y, Lu C, Wei S, Li Y, Long L, Yin P. Association of red blood cell transfusion and in-hospital mortality in patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(6):515.
113. Lyles T, Elliott A, Rockey DC. A risk scoring system to predict in-hospital mortality in patients with cirrhosis presenting with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(8):712-720.
114. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology.* 2018;67(5):1931-1942.
115. Trentino KM, Leahy MF, Sanfilippo FM, et al. Associations of nadir haemoglobin level and red blood cell transfusion with mortality and length of

- stay in surgical specialties: a retrospective cohort study. *Anaesthesia*. 2019;74(6):726-734.
116. Clària J, Arroyo V, Moreau R. The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome, or When the Innate Immune System Goes Astray. *J Immunol*. 2016;197(10):3755-3761.
 117. Remy KE, Hall MW, Cholette J, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion*. 2018;58(3):804-815.
 118. Benson DD, Beck AW, Burdine MS, Brekken R, Silliman CC, Barnett CC, Jr. Accumulation of pro-cancer cytokines in the plasma fraction of stored packed red cells. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(3):460-468.
 119. Casulleras M, Zhang IW, López-Vicario C, Clària J. Leukocytes, Systemic Inflammation and Immunopathology in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Cells*. 2020;9(12).
 120. Wendelbo Ø, Hervig T, Haugen O, Seghatchian J, Reikvam H. Microcirculation and red cell transfusion in patients with sepsis. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(6):900-905.
 121. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*. 2008;106(1):32-44, table of contents.

7 Anhang

Tabelle 23: CLIF-SOFA Score

| | 0 point | 1 point | 2 points | 3 points | 4 points |
|---|-----------|------------------------------|---|--|---|
| Bilirubin (mg/dL) | <1.2 | ≥1.2 to < 2.0 | ≥2.0 to < 6.0 | ≥6.0 to < 12 | ≥12 |
| Creatinine (mg/dL) | <1.2 | ≥1.2 to < 2.0 | ≥2.0 to < 3.5 | ≥3.5 to < 5.0 or use of renal replacement therapy | ≥5.0 |
| Hepatic encephalopathy grade | No | I | II | III | IV |
| international normalized ratio | <1.1 | ≥1.1 to < 1.25 | ≥1.25 to < 1.5 | ≥1.5 to <2.5 | ≥2.5 Or platelet count ≤20*10 ⁹ /L |
| mean arterial pressure (mm Hg) | ≥70 | < 70 | Dopamine ≤5 or dobutamine or terlipressin | Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 | Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 |
| Lung PaO ₂ [*] /FiO ₂ [†] or SpO ₂ [‡] /FiO ₂ [‡] | >400 >512 | >300 to ≤400 >357 to ≤512 | >200 to ≤300 >214 to ≤357 | >100 to ≤200 >89 to ≤214 | ≤100 ≤89 |

CLIF-SOFA = chronic liver failure-sequential organ failure assessment.

* Partial pressure of arterial oxygen.

† Fraction of inspired oxygen.

‡ Pulse oximetric saturation.

Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937904/>

8 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Der Einfluss von Erythrozytentransfusionen auf die Mortalität von
intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose

in der medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Frankfurt der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Jonel Trebicka mit Unterstützung durch Herrn Dr. Martin Schulz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt, den 20.06.2022
(Ort, Datum)

(Unterschrift)

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Jonel Trebicka für die Überlassung des Themas und für das Wecken meines Interesses an wissenschaftlichen Arbeiten bedanken. Er nahm sich immer die Zeit um neue Impulse zu geben und den Fortgang der Arbeit zu besprechen.

Als nächstes möchte ich Herrn Dr. Martin Schulz für die Betreuung der Arbeit und den guten Umgang miteinander danken.

Außerdem geht ein großer Dank an meine Doktorandengruppe, bestehend aus Jan Mengers und Georg Guttenberg, mit deren Hilfe die Datenerhebung und Auswertung zum Kinderspiel wurde.

Ich möchte ebenfalls dem Ernst-Ludwig-Ehrlich-Studienwerk für die Förderung meines Medizinstudiums danken.

Abschließend gebührt der größte Dank meinen Eltern, ohne deren Unterstützung und Vertrauen in mich die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

10 Lebenslauf

Name: Nora Ackermann

Geburtsdatum: 14.11.1996 in Langen

Anschrift: [REDACTED]

Telefon: [REDACTED]

E-Mail: n_ackermann@outlook.de

Klinische Erfahrungen

Assistenzärztin in Weiterbildung

Ab 03/2022

Universitätsklinikum Frankfurt

Innere Medizin: Medizinische Klinik 1

Praktisches Jahr

11/2020 – 10/2021

1. Terial: Innere Medizin (Universitätsklinikum Frankfurt)
2. Terial: Chirurgie (Hospital zum Heiligen Geist, Frankfurt)
3. Terial: Pädiatrie (Klinikum Rechts der Isar, München)

Famulaturen

Internistische Praxis: Pathway Medical Group (Westminster, USA)

08/2019

Innere Medizin: Wolfson Medical Center (Tel Aviv, Israel)

08/2018

Innere Medizin: Krankenhaus Sachsenhausen (Frankfurt)

07/2017

Allgemeinmedizin: Dres. Schapfeld & Rolfes (Egelsbach)

06/2017

Ausbildung

Promotion

Ab 03/2019

Titel: Der Einfluss von Erythrozytentransfusionen auf die Mortalität von intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose

Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt

Doktorvater: Herr Prof Dr. med. Jonel Trebicka

Studium der Medizin an der Goethe Universität Frankfurt

10/2014 – 11/2021

Note des 3. Abschnittes der ärztlichen Prüfung: 1,0

Gesamtnote: 2,16

Dreieichgymnasium Langen

08/2006 – 07/2014

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,4)

GDCh – Abiturpreis 2014 für das jahrgangsbeste Abitur im Fach Chemie

Sprachen

Deutsch: Muttersprache

Russisch: 2. Muttersprache

Englisch: Sehr gute Kenntnisse (DAAD Niveau C1)

Französisch: Gute Kenntnisse (DELF Niveau B2)

Sonstiges

| | |
|---|-------------|
| Stipendiatin des Ernst Ludwig Ehrlich Studienwerkes | 2015 – 2021 |
| Mitglied der Fachschaft des Fachbereiches Medizin | 2014 – 2015 |
| Mitglied im Jugend Rot Kreuz Langen | 2011 – 2013 |