

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Untersuchung des Zusammenhanges von Leberfunktion und Lebensqualität
bei Patienten/innen mit einem Hepatozellulärem Karzinom unter Behandlung
mittels Transarterieller Chemoembolisation**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von
Jan Weerts
aus Oldenburg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 14.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung und Ziel der Dissertation.....	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Epidemiologie des Hepatozellulären Karzinoms	3
2.2 Diagnose	8
2.3 Klassifikationen und Scores.....	11
2.4 Stadiengerechte Therapieverfahren.....	16
3. Material und Methoden.....	22
3.1 Studiendesign.....	22
3.2 Methodik.....	23
4. Ergebnisse	29
4.1 Deskriptive Auswertung des Studienkollektivs	29
4.2 Korrelation von CLDQ und PSQI im Verlauf der Therapie	33
4.3 Veränderung der Lebens- und Schlafqualität unter TACE-Therapie	34
4.4 Veränderung der Leberfunktionsscores und laborchemischen Parameter unter TACE-Therapie	36
4.5 Kategorisierung und Untersuchung der Kohorte auf signifikante Unterschiede zu Studienbeginn	37
4.5.1 CLDQ und PSQI	37
4.5.2 Signifikante Unterschiede der Subkategorisierungen innerhalb der Subskalen des CLDQ	40
4.6 Vergleich der Lebensqualität bei Patienten/innen mit und ohne Kinder während der Studienzeit	41
4.7 Korrelation der Scores und Leberfunktion mit der Lebensqualität und Schlafqualität .	42
4.7.1 Korrelation der Scores und Leberfunktion mit dem CLDQ und PSQI	43
4.7.2 Korrelation der Scores und Leberfunktion mit den Subskalen des CLDQ.....	45

4.8 Überlebenszeitanalyse der Kohorte und Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve	47
4.8.1 Mediane Überlebenszeit der Gesamt-Kohorte	47
4.8.2 Überlebenszeitanalyse CLDQ.....	47
4.8.3 Überlebenszeitanalyse Subskala „Müdigkeit“	48
4.8.4 Überlebenszeitanalyse PSQI	49
5. Diskussion	50
5.1 Soziodemographie der Studienteilnehmer/innen.....	50
5.2 Lebensqualität mittels CLDQ und dessen Subskalen.....	50
5.3 Schlafqualität mittel PSQI	51
5.4 Wissenschaftliche Einordnung der Ergebnisse	52
5.4.1 Einordnung der Lebensqualität der Studiengruppe	52
5.4.2 Einordnung der Schlafqualität der Studiengruppe	54
5.4.3 Korrelation von Lebensqualität und Schlafqualität.....	54
5.4.4 Einfluss sozialer Faktoren auf die Qualitäten	55
5.4.5 Veränderung der Leberfunktion und Korrelation zu Lebens- sowie Schlafqualität	56
5.4.6 Lebens- und Schlafqualität als prognostische Parameter.....	61
5.5 Zunehmende Wichtigkeit des Lebensqualitätsassessments	62
5.6 Limitationen	64
5.7 Schlussfolgerung	65
6. Zusammenfassung	67
7. Literaturverzeichnis.....	69
8. Anhang	77
9. Danksagung	89
10. Tabellarischer Lebenslauf	90

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Klassifikation
CE-US	Contrast-enhanced-Ultraschall
CE-CT	Contrast-enhanced-Computertomographie
CE-MRT	Contrast-enhanced-Magnetresonanztomographie
CLDQ	Chronic-Liver-Disease-Questionnaire
CT	Computertomographie
DAA	Direct-Acting-Agents
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDG-PET-CT	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie- Computertomographie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HH	Hereditäre Hämochromatose
HRQoL	Health Related Quality of Life
INR	International Normalized Ratio
IRE	Irreversible Elektroporation
LiMAX	Maximum liver function capacity
Li-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
MELD	Model for End-Stage Liver Disease

MWA	Perkutane Mikrowellenablation
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nicht-Alkoholische-Steatohepatitis/ Non-alcoholic steatohepatitis
NAFLD	Nicht-Alkoholische-Fettlebererkrankung/ Non-alcoholic fatty liver disease
NDIRS	Nicht-dispersive, isotopenselektive Infrarotspektroskopie
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor-Rezeptor
pTNM	Internationale Tumor-Klassifikation (p: histologisch gesichert; T: Tumor; N: Nodus; M: Metastase)
RFA	Radiofrequenzablation
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
SF-LDQoL	Short Form Liver Disease Quality of Life Instrument
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
UICC	International Union against Cancer
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor-Rezeptor
WD	Wilson Disease/ Morbus Wilson

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Score.....	12
Tabelle 2: ALBI-Score	13
Tabelle 3: ECOG-Score.....	13
Tabelle 4: Übersicht über die regelmäßigen Untersuchungen	27
Tabelle 5: Deskriptive Ergebnisse der Baseline-Kohorte n=26	32
Tabelle 6: Deskriptive Ergebnisse der Longitudinal-Kohorte n=23.....	33
Tabelle 7: Korrelation CLDQ und PSQI	33
Tabelle 8: Veränderung der Lebens- und Schlafqualität unter TACE-Therapie.....	34
Tabelle 9: Veränderung der Leberfunktionsscores und laborchemischen Parameter unter TACE-Therapie	36
Tabelle 10: Kategorisierung und Untersuchung der Kohorte auf signifikante Unterschiede zu Studienbeginn	38
Tabelle 11: Signifikante Unterschiede der Subkategorisierungen innerhalb der Subskalen des CLDQ	40
Tabelle 12: Lebens- und Schlafqualität bei Patienten/innen mit und ohne Kinder.....	42
Tabelle 13: Korrelation der Leberfunktionsscores sowie Laborchemie mit CLDQ und PSQI	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC aus der S3-Leitlinie.....	8
Abbildung 2: BCLC Staging und Behandlungsregime (eigenständige deutsche Übersetzung), „BCLC strategy für prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update“, Journal of Hepatology 2022.....	15
Abbildung 3: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen aus der S3-Leitlinie	21
Abbildung 4: Flussdiagramm des Patientenkollektivs	29
Abbildung 5: Die Veränderung der Lebensqualität während der Studienzeit.....	35
Abbildung 6: Die Veränderung der Schlafqualität während der Studienzeit	35
Abbildung 7: Lebensqualität der Kategorie „Kinder“ vor Therapie	39
Abbildung 8: Schlafqualität der Kategorie „Kinder“ vor Therapie.....	39
Abbildung 9: Korrelation von CLDQ und Child-Pugh-Score	43
Abbildung 10: Korrelation von CLDQ und MELD-Score.....	44
Abbildung 11: Korrelation von CLDQ und ALBI-Score	44
Abbildung 12: Korrelation von CLDQ und Bilirubin	45
Abbildung 13: Korrelation von Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ und Child-Pugh-Score	46
Abbildung 14: Korrelation von Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ und MELD-Score	46
Abbildung 15: Korrelation von Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ und MELD-Na-Score	46
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtkohorte.....	47
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve: Lebensqualität	48
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: Subskala „Müdigkeit“	49
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Schlafqualität.....	49

1. Einleitung und Ziel der Dissertation

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die sechsthäufigste Krebserkrankung und gilt weltweit als die Krebserkrankung mit der dritthöchsten Mortalitätsrate im Jahre 2020 (1). Mit 90 Prozent stellt das HCC die häufigste Krebsentität der Leber dar. Auf Grundlage von jährlichen Prognosen und Auswertungen epidemiologischer Daten wird angenommen, dass weltweit bis zum Jahre 2030 mehr als eine Million Erkrankte am HCC versterben werden (2).

Prognose und Therapiewahl des HCC werden, anders als bei anderen Krebserkrankungen üblich, nicht anhand des Tumorstadiums eingeschätzt, welches histologisch per pTNM-Klassifikation nach UICC eingeteilt wird, sondern werden maßgeblich vom Allgemeinzustand des/der Patienten/in und den Leberfunktionsparametern beeinflusst. Da die Leberzirrhose nicht nur als anerkannte Präkanzerose gilt, sondern diese meist mit beständiger Progredienz die Therapieverfahren begleitet beziehungsweise limitiert, hat sich die Behandlung dieser Erkrankung in den letzten zwei Jahrzehnten zu einer großen interdisziplinären Aufgabe entwickelt (3). Die Schwierigkeit bei der Behandlung des Leberzellkarzinoms besteht darin, dass man bisher kein Algorithmen-basiertes Behandlungsschema mit Zuhilfenahme von bekannten Scoring-Systemen wie dem Child-Pugh-Score oder MELD-Score finden konnte, um eine sichere Vorhersage darüber treffen zu können, zu welchem Zeitpunkt ein bestehendes Behandlungsregime frühzeitig geändert werden sollte (4).

Im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven, nicht randomisierten, diagnostischen Beobachtungsstudie mit dem Titel „Prädiktion der Leberfunktionsverschlechterung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom unter TACE mittels LiMAX (TACE-LiMAX)“ wurden an der Universitätsmedizin Mainz Patienten/innen eingeschlossen, welche ein fortgeschrittenes HCC im BCLC Stadium B oder C sowie eine Leberzirrhose Child-Pugh A oder B hatten. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die stetige Verschlechterung der Leberfunktion prognostisch mittels LiMAX oder anderer klinischer Faktoren wie Lebens- und Schlafqualität sowie minimaler hepatischer Enzephalopathie früher zu detektieren ist als mit den bisher etablierten laborchemischen Parametern wie Child-Pugh-Stadium oder MELD-Score.

Untersuchung in der folgenden Dissertationsschrift:

In den letzten Jahren wird immer häufiger ein Augenmerk auf die individuelle Bewertung der Lebensqualität chronisch kranker Patienten/innen gelegt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL; Health Related Quality of Life) spielt im Leben der einzelnen Patienten/innen eine große Rolle und nimmt nachweislich starken Einfluss auf den

Krankheitsverlauf (5). Dieses subjektiv mehrdimensionale Konzept spielt auch bei chronischen Erkrankungen der Leber eine wichtige Rolle. Der Progress des HCCs, die fortschreitende Zirrhose der Leber und die Behandlung mittels Transarterieller Chemoembolisation (TACE) führen bei den Patienten/innen sowohl zu einer körperlichen als auch psychischen Belastung. Die häufig auftretende Übelkeit, Appetitlosigkeit, die Bauch- und Gliederschmerzen gepaart mit Schlaflosigkeit und merklichen Allgemeinzustandsverschlechterungen bedeuten eine große Einschränkung im Alltag. Parallel können Angstzustände, Stimmungsschwankungen, geringes Selbstwertgefühl bis hin zu Depressionen hinzukommen (3, 5).

Begleitend zur TACE-LiMAX-Studie erfolgte jedes Mal die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer mit der validierten Version des Chronic-Liver-Disease-Questionnaire (CLDQ) (6) und zur weiteren Einschätzung der individuellen Schlafqualität die deutsche Version des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Solange das interdisziplinäre Tumorboard eine Fortsetzung der TACE empfohlen hatte, erhielten die Studienteilnehmer/innen im Abstand von circa sechs Wochen zur Therapie bzw. zur Therapiekontrolle mittels CT-Abdomen oder MR-Abdomen sowohl einen neuen CLDQ-Fragebogen als auch einen PSQI-Fragebogen, den sie selbständig ausfüllten.

Ein zentraler Untersuchungspunkt war die Lebens- und Schlafqualität im Verlauf der TACE-Therapie zu verfolgen, um einerseits signifikante Veränderungen im zeitlichen Verlauf des Krankheitsprogresses zu detektieren, andererseits den Einfluss der TACE auf die zwei Qualitäten herauszustellen. In der Subkategorisierung der Studienteilnehmer galt es herauszufinden, ob eine Gruppe signifikante Veränderungen der Lebens- bzw. Schlafqualität zu Anfang und im Verlaufe der Therapie aufzeigten. Zudem sollte analysiert werden, inwieweit Zusammenhänge zwischen den erhobenen Leberfunktionsscores bzw. laborchemischen Parametern und der Lebens- und Schlafqualität bestehen. Im letzten Punkt sollte der Frage nachgegangen werden, ob Patienten/innen mit einer schlechteren Lebens- und Schlafqualität eine signifikant erhöhte Sterblichkeit aufweisen. Bei der Analyse der Datensätze fand zudem jedes Mal eine statistische Untersuchung der sechs Unterpunkte des CLDQ (Aktivität, Müdigkeit, Sorgen, emotionale Funktionen, abdominelle Symptome und systemische Symptome) statt, denn häufig finden sich nicht nur signifikante Ergebnisse im Gesamtergebnis, sondern auch in den einzelnen Subkategorien (6).

2. Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie des Hepatozellulären Karzinoms

Das HCC macht 7% aller Krebsarten und über 90% aller Leberkrebsarten aus (7). Es zeigt eine sehr variable geographische Inzidenzlage und weist Unterschiede zwischen Rassen und Ethnien sowie den beiden Geschlechtern auf (8).

Inzidenz

Mehr als 80% der HCCs weltweit, somit die höchste Inzidenz und gleich auch höchste Mortalitätsrate, finden sich in Ostasien und in der Subsaharazone Afrikas. In den Endemiegebieten der Hepatitis B und C Südostasiens liegt die jährliche Inzidenzrate bei 35 Neuerkrankungen pro 100 000 im Vergleich zu Nordeuropa, wo es derzeit <1/100 000 sind. Das HCC galt bisher in den Industrienationen wie Nordeuropa und Amerika als durchaus seltene Krebsentität, doch zeigt eine stetig steigende Inzidenzrate (2, 3).

Geschlecht und Alter

Männer erkranken 2-4 mal häufiger an einem HCC als Frauen (9), was primär an den geschlechterabhängigen Risikofaktoren liegt, die sowohl exogener als auch endogener Genese sind. Aufzuführen sind dabei die Genussmittel Alkohol und Nikotin, chronische HBV-/HCV-Infektionen, genetisch determinierte Eisenüberladungen der Leber, Testosteron- bzw. Androgenspiegel, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (3). Die Häufigkeitsverteilung in Lebensjahren zeigt auch regionsspezifische Unterschiede auf. Liegt das Erkrankungsalter in Niedrigrisikogebieten wie Deutschland bei circa 75 Jahren, ist der Erkrankungsgipfel in Afrika und Asien wesentlich niedriger (40-55 Jahre) (1).

Trends

Auf Grundlage von jährlichen Prognosen und Auswertungen epidemiologischer Daten wird angenommen, dass die weltweite Inzidenz bis zum Jahre 2025 die Zahl eine Million übersteigen wird und bis zum Jahre 2030 mehr als eine Million Erkrankte am HCC versterben werden. Da sich das Karzinom in 90% der Fälle auf dem Boden einer chronischen Hepatopathie entwickelt, haben zurzeit noch Patienten/innen mit einer chronischen Hepatitis B und C das größte Risiko (2). Doch der Einsatz von HBV Impfkampagnen mit effektiven Vakzinierungsprogrammen sowie die Möglichkeit zur Anwendung antiviraler Mittel gegen das Hepatitis C Virus mit den DAA (Direct Acting Agents) dürfte die ätiologische und epidemiologische Landschaft zumindest in den Entwicklungsländern und in den

Hochrisikogebieten Südostasiens für das HCC verändern (3, 10). Weitere Risikofaktoren wie der chronische Alkoholabusus und die Nicht-Alkoholische-Fettleber (NAFLD) beziehungsweise die Nicht-Alkoholische-Steatohepatitis (NASH), die zum größten Teil durch das metabolische Syndrom ausgelöst werden, nehmen zukünftig einen größeren Stellenwert in der westlichen Population ein. Letztere wird in Zukunft mit großer Wahrscheinlichkeit ein führender ätiologischer Faktor für die Entwicklung dieser Krebsart sein (11).

Pathogenese und Ätiologie

Bei 60-90% aller Patienten/innen stellt die Grundlage der Entstehung des Leberzellkrebse eine Leberzirrhose dar. Diese gilt nicht nur als primärer Risikofaktor, sondern wird als Präkanzerose geführt (3). Patienten/innen mit einer chronifizierten Hepatitis B, C oder einer Zirrhose ethyltoxischer Genese haben ein jährliches Krebsrisiko von bis zu 6% (12). Jedoch rücken auch immer mehr Lebensstilfaktoren wie der Diabetes mellitus, Bewegungsmangel und Adipositas in den Mittelpunkt und sind vermehrt die Gegenstand der derzeitigen Forschung (3).

Die HCC-Entstehung ist ein mehrstufiger Prozess bis zur malignen Entartung. Es treten eine Vielzahl an Veränderungen sowohl auf genetischer als auch epigenetischer Ebene auf. Auf Genebene finden sich heterogene Veränderungen wie Allokationen, Amplifikationen, Deletionen sowie chromosomale Duplikationen oder Allelverluste, die zu einer fortschreitenden malignen Entartung der Hepatozyten führen. Es zeigt sich eine klare Korrelation zwischen der chronischen Erkrankung der Leber und der Entstehung des HCCs (3).

Im Folgenden werden einige HCC-Risikofaktoren aufgeführt, die größtenteils weltweit, doch auch in Deutschland ihren Anteil nehmen.

Virushepatitis B

Die chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus ist der weltweit führende Faktor für die Manifestation eines HCCs. Obwohl die chronische Infektion mit dem Virus eine Leberzirrhose bedingt, ist diese nicht ausschließlich Grundlage der Krebsentwicklung. Bis zu 40% der Leberzellkarzinome entstehen in Südostasien ohne Grundlage einer bestehenden Zirrhose. Auch Patienten/innen mit einer nicht aktiven chronischen Hepatitis B besitzen ein höheres Risiko aufgrund der mutagenen Wirkung auf genetischer Basis (13). Der Übertragungsweg verläuft in den Endemiegebieten meist vertikal, sodass sich die Infektion schon während der Geburt ereignet. In den Industrienationen, also auch in Deutschland, zeigt sich ein Erkrankungsgipfel erst in der Adoleszenz, wobei 85-90% aller Infektionen spontan ausheilen

(3). Als wichtigster Risikofaktor konnte in einer prospektiven, asiatischen Studie die HBV-DNA-Wert von mehr als 2000 IU/ml nachgewiesen werden. Die Höhe der Viruslast korrelierte mit dem Auftreten von HCCs. Es zeigte sich, dass bei nicht zirrhotischen Patienten/innen bei normalen Transaminasenwerten 13,5% der Patienten/innen ein HCC entwickelten, wenn die Ausgangsviruslast bei 200 000 IU/ml lag (14). Weitere Risikofaktoren bei den asiatischen Studienteilnehmern/innen mit einer nachgewiesenen Hepatitis B (HBsAg-positiv) waren erhöhte Transaminasen, positives HBeAg (exkretorisches Hepatitis-B-Antigen), der HBV-Genotyp C, das männliche Geschlecht, Alter >40 Jahren und ein zusätzlicher Alkoholkonsum (3, 14). Auch bei einer Serokonversion von positivem HBs-Antigen zu labortechnisch nachgewiesenen Antikörpern anti-HBs-Ag und anti-HBc-Ag (Hepatitis-Core-Antigen), also bei Patienten/innen mit einer überstandenen HBV-Infektion, scheint das Erkrankungsrisiko für ein HCC durch die Integration des DNA-Virus im menschlichen Genom erhöht zu sein (3). Das Aflatoxin B1 des *Aspergillus flavus* und *Aspergillus parasiticus* ist besonders bei Patienten/innen mit chronischer HBV-Infektion ein wichtiger Co-Faktor. Dieses chemische Karzinogen kommt ubiquitär bei feuchter und kühler Nahrungsmittellagerung wie Mais- und Reislagern vor. Die epidemiologische Korrelation zwischen den befallenen Nahrungsmitteln und der Inzidenz des HCC konnte eindeutig gezeigt werden (3, 15). Zusätzlich stellte sich heraus, dass Rauchen und begleitender Alkoholkonsum bei HBV-positiven Menschen das HCC-Risiko verneunfacht (16).

Virushepatitis C

Die chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus bildet eine weitere Grundlage für die zirrrosebedingte HCC-Entstehung (3). Ungefähr 25% der erkannten HCCs können auf eine chronische Hepatitis-C-Infektion zurückgeführt werden. In 50-85% der Fälle nimmt die Infektion ohne Behandlung des RNA-Virus einen chronischen Verlauf. Diese können nach Jahrzehnten der Persistenz in 15-30% zu einer Leberzirrhose führen. 2-4% der Patienten/innen mit einer HCV-Leberzirrhose entwickeln ein HCC (17, 18). Mit der Entwicklung der DAA hat sich eine Möglichkeit ergeben, die persistierende und progredient verlaufende Infektion zu bekämpfen. Nahezu alle Patienten/innen können genotyp übergreifend mit dieser Medikamentenklasse behandelt werden, die zu einer dauerhaften Eliminierung des Virus führt(19). Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der neuen DAA-Therapie das HCC-Risiko bis zu 71% reduziert (20).

Alkoholkonsum

In den Industrienationen wie Nordeuropa und Amerika gehört die alkoholinduzierte Leberzirrhose zu den Hauptursachen für die Entstehung eines HCCs (21, 22). Donato und

Tragger et al. konnten mit ihrer Studie aussagekräftige Ergebnisse über den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entstehung eines HCCs tätigen. Das Risiko der malignen Entartung korreliert mit einem ansteigenden Alkoholkonsum, unabhängig von Konsumdauer und Beginn des Alkoholabusus. Zudem zeigte sich ein eindeutiger Anstieg sowohl bei Männern als auch bei Frauen bei einer täglichen Menge Alkohol von >60g. Außerdem bestand bei Ko-Infektion mit Hepatitis B- oder C beziehungsweise beiden Virusstämmen ein nicht ganz multiplikativer Risikoanstieg (23). Auch in Deutschland liegen ein Drittel der Leberzirrhosen dem chronischen Alkoholkonsum zugrunde und scheinen grundlegend für die karzinogene Entartung zu sein (3).

Nicht-Alkoholische-Fettlebererkrankung und Nicht-Alkoholische-Steatohepatitis

Die NAFLD weist ein weites Krankheitsspektrum auf (24). Der Progress, beginnend mit einer Steatosis hepatis über die milde Entwicklung eines entzündlichen Prozesses zu einer entzündlichen Form der Nicht-Alkoholischen-Steatohepatitis (NASH), ist dabei fließend. 5-20% der NAFLD Patienten/innen entwickeln eine NASH. Diese geht in 5-20% der Fälle in eine schwere Fibrose über, von welcher wiederum 5% in einer chronischen Zirrhose enden (25). Eine eindeutige Korrelation zwischen der Entstehung dieser beiden Fettlebererkrankungen zeigt das metabolische Syndrom (24). Die NASH ist in Nord-Amerika und in Europa stetig auf dem Vormarsch und gilt schon jetzt als dritthäufigster Auslöser eines HCCs hinter der chronischen HCV-Infektion sowie dem Alkoholkonsum (3, 24). Es wird davon ausgegangen, dass in Deutschland circa 20 Millionen eine NAFLD und 2 Millionen Bürger eine NASH haben, wobei die Dunkelziffer womöglich höher ist. Man geht von einer geschätzten Prävalenz der NAFLD von 25% weltweit aus (26, 27). Aus 2,6% der NASH-Zirrhosen entwickelt sich jährlich ein Leberzellkarzinom (3). Auch wenn die Wahrscheinlichkeit geringer ist mit einer NAFLD/NASH im Vergleich zu den chronischen Infektionen HBV und HCV an einem HCC zu erkranken, birgt jedoch die hohe Prävalenz in der Bevölkerung die Gefahr (28).

Speicher- und Erbkrankheiten

Circa 1% aller mit der Leberzirrhose assoziierten Erkrankungen in Deutschland machen die Speicher- und Erbkrankheiten aus (3). Bei der hereditären Hämochromatose (HH) konnte als erstes eine Korrelation zwischen einer chronischen Eisenüberladung der Leber und der Entwicklung eines HCCs festgestellt werden. Bei circa 8-10% der Patienten/innen mit einer HH entwickelt sich ein HCC. Bei Patienten/innen mit einer HH ist die Todesursache bis zu 45% auf ein HCC zurückzuführen (29). Die chronische Eisenüberladung führt über direkt schädigende Hydroxylradikale und oxidativen Stress zu einer schädigenden Wirkung auf die Hepatozyten und zu einer chronischen inflammatorischen Reaktion. Zudem forcieren indirekte

Pathomechanismen des überschüssigen Eisens synergistisch mit anderen Faktoren die Entwicklung einer Zirrhose (30).

Der Morbus Wilson (WD) ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung mit einer weltweiten Inzidenz von 1:40 000. Die Studienlage über eine Korrelation zwischen dem Morbus Wilson und dem HCC ist kontrovers. Der Phänotyp der WD ist sehr variabel. Seit der Entdeckung des Gens für den WD wurden über 300 verschiedene heterogene Genmutationen mit unterschiedlichsten starken phänotypischen Ausprägungen gefunden. Riordan et al. zeigten keine statistisch relevante Inzidenz bei Patienten mit WD im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung (31). Doch Mutationen, die mit einer schweren Krankheitsmanifestation einhergehen, führen schon sehr früh im Leben der Patienten/innen zu einer fortschreitenden chronischen Hepathopathie. Somit empfehlen Ruilang et al., immer eine atypische WD in die Differentialdiagnose bei unklarer Ätiologie eines HCCs einzuschließen (32).

Der autosomal-kodominant vererbte Alpha-1-Antitrypsinmangel ist bereits in einem jüngeren Lebensalter betroffener Patienten/innen mit einer Leberzirrhose assoziiert. Durch den relativen Mangel des in der Leber produzierten Enzyms kommt es zu Fehlablagerung von Proteinen, die eine chronische Inflammation intrazellulär bedingen. Über einen progredienten Prozess entstehen chronische Vernarbungen und letztendlich die Zirrhose (33). Doch die Datenlage bezüglich einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, mit der hier aufgeführten Erbkrankheit ein HCC zu entwickeln, bleibt unstimmtig. Antoury et al. verglichen die Inzidenzen von HCCs bei Patienten/innen mit verschiedenen Risikofaktoren. Bei dem eingeschlossenen Kollektiv mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel zeigte sich, dass das Auftreten von HCC 0,88% pro Jahr betrug und somit eine weitaus niedrigere Inzidenzrate als bei anderen bekannten Risikofaktoren aufwies (34).

2.2 Diagnose

Screening bei Risikogruppen

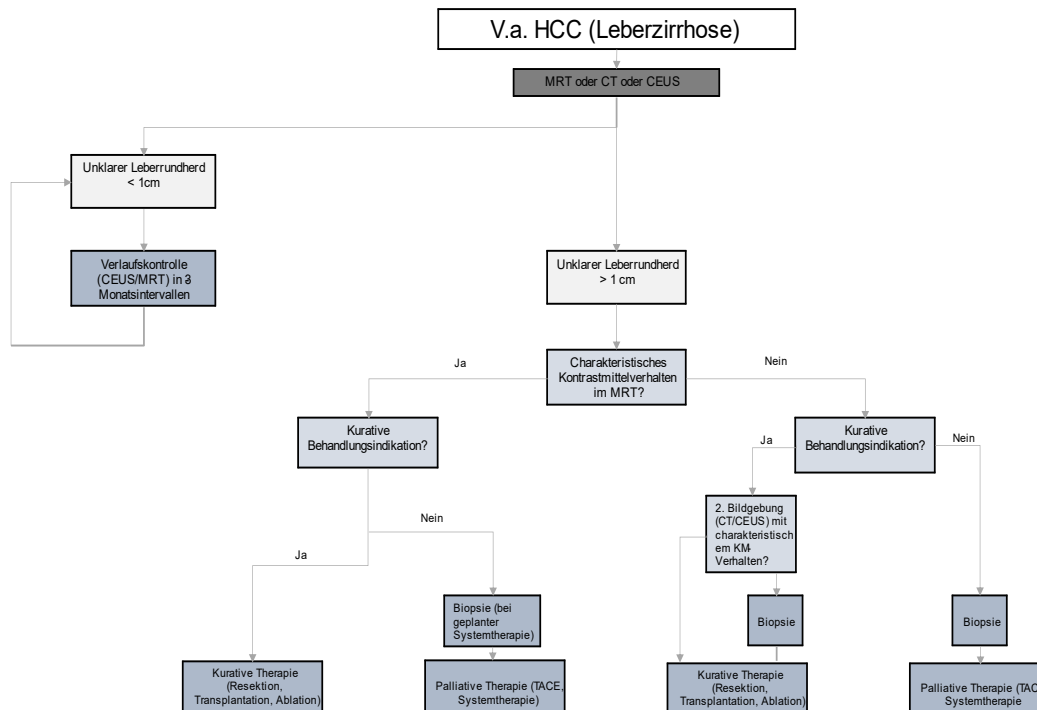


Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC aus der S3-Leitlinie

In der S3-Leitlinie zum Hepatozellulärem Karzinom gehören zu den Risikogruppen, die Anspruch auf eine Screeningmaßnahme haben, alle Patienten/innen mit einer Leberzirrhose, mit einer chronischen HBV-Infektion und Patienten/innen mit einer NASH (3, 35). Das HCC wird oftmals erst in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium aufgrund von mangelnden beziehungsweise sehr unspezifischen Symptommanifestationen wie abdominelles Völlegefühl, Gewichtsverlust sowie Kraftlosigkeit erkannt. 25% des Patientenkollektivs zeigen keine Symptome (3). Somit sollte eine präventive Überwachung für Patienten mit einer Child-Pugh A- und B-Zirrhose und für Child-Pugh-C-Zirrhose Patienten, die auf einer Lebertransplantation warten, angeboten werden. Darüber hinaus sollte bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis ohne Zirrhose oder F3-Fibrose eine individuelle Entscheidung über ein diagnostisches Angebot erfolgen (36, 37). Das Screening beinhaltet eine halbjährliche apparative Abdomensonographie mittels B-Mode. Als weiteres nicht obligates additives Verfahren gilt die Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP), welches sich als guter Verlaufsparemeter während der Therapie des HCCs etabliert hat. Somit wird es als sinnvolle Ergänzung bei unklaren Herdbefunden im Ultraschall erachtet. Die alleinige Bestimmung dieses Labormarkers als Screeningmethode wird jedoch nicht empfohlen (35).

Apparative Diagnostik

Das HCC ist die einzig maligne Tumorform, bei der unter gewissen Bedingungen auf eine histopathologische Diagnostik verzichtet werden kann. Kommt es zu einer Entdeckung eines unklaren Herdbefundes bei den oben aufgeführten Hochrisikopatienten/innen, reicht mitunter eine dynamische Bildgebung mit tumorspezifischen Kontrastmittelanreicherungen aus (38). Das HCC gilt als nachgewiesen, wenn es in einer kontrastmittelgestützten Bildgebung zu einer Hypervaskularisation in der arteriellen Phase kommt, gefolgt von dem bekannten frühen „Wash-out-Phänomen“ in der portalvenösen beziehungsweise parenchymatösen Phase (14). Allgemein angewandte Verfahren sind hier das CE-CT (contrast-enhanced-Computertomographie) und das CE-MRT (contrast-enhanced- Magnetresonanztomographie) (38). Die S3-Leitlinie erkennt zudem das CE-US (contrast-enhanced-Ultraschall) als hinreichendes Mittel der Diagnostik an (38). Der bildgebende Diagnostikpfad ist in Abbildung 1 dargestellt, welches als Vorlage in den aktuellen S3-Leitlinien zu finden ist.

Sonographie

Die Abdomensonographie ist ein nicht-invasives, kostengünstiges Verfahren, welches sich als probate Screeningmethode in der HCC-Diagnostik etabliert hat (3). Diese Methode stellt jedoch hohe Anforderungen an den/die ausgebildete(n) Untersucher/in und an das Gerät. In der einfachen Darstellung im B-Mode des Ultraschallgerätes zeigt das HCC eine ausgeprägte Varianz. Es stellt sich häufig mit einer unterschiedlichen Echogenität dar (3). Zudem können die lokalen Befunde uninodulär oder multifokal auftreten und teilweise ein sehr diffuses Muster aufzeigen. In der Powerdoppler-Sonographie kann sich bei größeren Konfigurationen eine Hypervaskularisation zeigen, bei kleinen Läsionen bleibt diese farbliche Darstellung hingegen oft aus (39). Da die eindeutige Abgrenzung bei sehr kleinen Raumforderungen auch für erfahrene Untersucher/innen nur selten sehr eindeutig ist, sollte jede dieser Befunde als HCC-verdächtig angesehen und weiter diagnostisch abgeklärt werden (3). Durch die Entwicklung des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (CE-US) wird die Sonographie als gleichwertiges Diagnostikum zu den bekannten CE-CT und CE-MRT in der S3-Leitlinie anerkannt (38). Bei einer Größe von mehr als 3 cm kann das HCC mit einer hohen Genauigkeit diagnostiziert werden. Die Sensitivität für die beschriebene Diagnostik wurde, abhängig von der Größenausdehnung, in mehreren Studien mit 89-96% beschrieben. Die Spezifität lag bei 60-97% und der positive prädiktive Wert bei 96% (40-43). Jedoch wird noch einmal explizit darauf hingewiesen, dass eine Limitation dieses Verfahrens durch die Erfahrung des/der Untersuchers/in sowie die physiologischen Gegebenheiten (mögliche Adipositas, ungünstige Lokalisation des Tumors) gegeben ist (14).

Computertomographie

Die Sensitivität des CE-CT durch das typische biphasische Verhalten des HCC liegt bei Raumforderungen >2cm bei 95-100%. Somit ist das CE-CT als Standardmethode durch die hohe Verfügbarkeit und den hohen Standard sowohl für die Diagnostik als auch für den weiteren Therapieverlauf unabdingbar (3, 14). Bei kleineren Läsionen <2cm verliert diese jedoch mit einer verbleibenden Sensitivität von 10-43% an Aussagekraft (44).

Magnetresonanztomographie

Bei den nativen MR-Aufnahmen zeigen sich die HCC-verdächtigen Läsionen T1-gewichtet hypointens und T2-gewichtet hyperintens. Doch ohne Darstellung mit Hilfe von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel ist die hochsuspekta Formation nicht eindeutig zu anderen malignen Herden zu differenzieren. Unter Kontrastmittelapplikation zeigt sich auch in der MRT-Bilddarstellung das typische Kontrastverhalten des HCCs (3, 14). Bei knotigen Läsionen >1cm liegt die Sensitivität bei circa 90% (14).

Li-RADS- Liver Imaging Reporting and Data System

Schon lange bestehen Bestrebungen, die Standardisierung und das strukturierte Erfassen bildgebender Befunde für das HCC zu verbessern. Die Variabilität der Beurteilungen soll auch bei unerfahrenen Radiologen reduziert werden und die Kommunikation im interdisziplinären Team bzw. im Tumorboard erleichtern (38). Ziel ist es, über eine einheitliche Terminologie zu verfügen und bei unklaren Befundlagen die Interpretationsmöglichkeit besser kategorisieren zu können, um letztendlich diese einem eindeutigen Therapieregime zuordnen zu können (3, 45). Die erste Version des Li-RADS-Systems stammt aus dem Jahre 2011 und wird seitdem regelmäßig überarbeitet. Die Einteilung erfolgt hierbei in fünf Kategorien. Dabei bedeutet LR1 definitiv benigne, LR2 wahrscheinlich benigne, LR3 intermediär, LR4 wahrscheinlich HCC und LR5 definitiv HCC (3). Es wird sowohl in der CT- als auch in der MRT-Diagnostik angewandt.

Nuklearmedizinische Verfahren

Die knotigen Raumforderungen in der Leber zeigen eine geringe Anreicherung im FDG-PET-CT, sodass man von keiner ausreichenden Sensitivität in diagnostischen Verfahren ausgehen kann (50-70%) (46). Somit wird zurzeit für die Diagnostik kein nuklearmedizinisches Verfahren empfohlen, findet jedoch Anwendung im weiteren Staging und als bildgebendes Verfahren bei Therapieansprechen bei lokalen Therapien (3, 14). Eingeteilt wird die Beurteilung in „Major Features“, also in fünf Bildgebungsmerkmale wie das arterielle Hyperenhancement, Wash-Out-Darstellung, Darstellung der Kapsel, Größenwachstum und Tumorpenetration in das

Venenlumen (3, 45). Die sogenannten „Ancillary Features“ sind zusätzliche Bildgebungsfunktionen, die nach Ermessen des/der einzelnen Radiologen/in Anwendung finden. Sie werden ergänzend herangezogen, um die Aussagekraft zu erhöhen und die Charakterisierung zu verbessern (47).

Histopathologische Diagnostik

Aufgrund von weiteren möglichen Differentialdiagnosen, wie ein hepatozelluläres Adenom oder Metastasen in einer nicht-zirrhotischen Leber, sinkt die Spezifität in den bildgebenden Verfahren. Die typischen Merkmale bei der Bildgebung des HCCs zeigen sich auch in diesem Patientenkollektiv (arterielles Hyperenhancement, venöses „Wash-out-Phänomen“), doch eine histopathologische Sicherung ist bei diesen Fällen obligat (7). Die Leitlinie spricht sich für ein bioptisches Verfahren aus im Falle einer palliativen Situation und/oder bei unklaren Befunden bei zwei unabhängigen bildgebenden Verfahren in einer potenziell kurativen Situation (38). Zudem empfiehlt die EASL auf Grundlage der International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia, auch bei unklaren Fällen und nicht eindeutiger Morphologie in der Bildgebung eine Biopsie bei zirrhotischen Lebern durchzuführen (7). Zudem ist die Diagnosesicherung des HCC bei nicht-zirrhotischen Lebern obligat (35). Die Gefahren von potenziellen Nachblutungen oder Tumoraussaat in den Punktionskanal sind sehr gering und gut beherrschbar. Das Risiko von leichten und schweren Blutungskomplikationen liegt in einer Metaanalyse bei 3-4% beziehungsweise 0,5% (48). Bei 2,7 % wurde in einem Nachbeobachtungsintervall von 17 Monaten eine Tumoraussaat entdeckt, wobei diese sehr gut mit Exzision oder Bestrahlung behandelt werden konnte (49). Beide Komplikationen hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (7).

Laborparameter

In der aktuellen S3-Leitlinie wird in Anlehnung an die europäische und amerikanische Expertengruppe keine Empfehlung für die Erhebung von Tumormarkern in der primären Diagnostik, insbesondere dem AFP, ausgesprochen, da diese nur eine geringe Spezifität aufweisen. Doch kann die Früherkennung durch eine AFP-Bestimmung ergänzt werden (38). Auch bei anderen chronischen hepatobiliären Erkrankungen kann das AFP erhöhte Werte aufweisen (50). Für die Abschätzung prognostischer Verläufe und als therapeutischer Verlaufparameter wird das AFP jedoch empfohlen (7).

2.3 Klassifikationen und Scores

Da begleitend mit dem HCC oftmals eine Leberzirrhose einhergeht, haben sich neben der bekannten TNM-Klassifikation sowie des bekannten Gradingystems nach Hamilton und

Aaltonen (3) weitere Scores und Klassifikationssysteme in der Gastroenterologie etabliert, die einen weitaus größeren Einfluss in der Therapieentscheidung tragen. Durch die Zirrhose treten zusätzliche systemische, multimorbide Problematiken auf, die häufig auch stadiengerechte Therapien limitieren und das Heranziehen von mehreren Prognosefaktoren erfordern (3).

Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score findet häufig Anwendung, um den Schweregrad von chronischen Lebererkrankungen einschätzen zu können. Zunächst entwickelten Child und Turcotte den Child-Score (1964) mit den Laborparametern Gesamtbilirubin und Albumin und mit dem klinischen variablen Aszites, hepatische Enzephalopathie und Ernährungsstatus (51). 1974 ersetzte Pugh den Ernährungsstatus durch die Prothrombinzeit, um den Score in einem gewissen Umfang zu objektivieren (52). Weiterhin wird der Aszites als klinischer Faktor im aktuellen Child-Pugh-Score herangezogen, weil dieser mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden ist (53). Der/die Patient/in erhält jeweils ein bis drei Punkte pro Score-Kriterium, sodass die Gesamtpunktzahl von fünf bis fünfzehn reichen kann.

Klinische Indikatoren und Laborwerte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Hepatische Enzephalopathie	<i>Keine</i>	<i>Grad 1-2</i>	<i>Grad 3-4</i>
Aszites in der Sonographie	<i>Keiner</i>	<i>Leicht</i>	<i>Viel</i>
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Albumin (g/dl)	>35	28-35	<28
Einschätzung	5-6= Child A	7-9= Child B	10-15= Child C

Tabelle 1: Child-Pugh-Score

ALBI-Score

Der ALBI-Score wurde 2014 von Johnson et. al entwickelt, um die Einschätzung der Leberfunktion speziell bei Patienten/innen mit einem HCC zu objektivieren. Die Arbeitsgruppe schlug ein evidenzbasiertes Modell vor, welches die Serumbilirubin- und Serumalbuminkonzentrationen berücksichtigt, um Patienten/innen mit HCC in 3 Risikogruppen einzuteilen (54). Durch die Anwendung der Formel ergibt sich ein ALBI-Grad 1 mit einem ALBI-

Score von $\leq -2,6$, ALBI-Grad 2 mit ALBI-Score von $> -2,6 - \leq -1,39$ und einem ALBI-Grad 3 mit einem ALBI-Score von $> -1,39$ (s. Tab. 2). Es zeigte sich, dass der ALBI-Score sehr valide prognostische Einschätzungen bezüglich der Überlebenszeiten von Patienten/innen mit HCC hat (55).

ALBI-Score = (\log_{10} bilirubin [$\mu\text{mol/L}$] \times 0.66) + (albumin [g/L] \times -0.0852)	Grad
$\leq -2,6$	1
$> -2,6 - \leq -1,39$	2
$> -1,39$	3

Tabelle 2: ALBI-Score

ECOG-Score/ Eastern Cooperative Oncology Group-Score

Der ECOG-Score versucht den Allgemeinzustand eines/einer onkologischen Patienten/in zu quantifizieren und schätzt das allgemeine Wohlbefinden und Einschränkungen des täglichen Lebens ein (56). Er ist ein wichtiger Indikator, der in der BCLC-Klassifikation Beachtung findet.

Grad	ECOG
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Tabelle 3: ECOG-Score

MELD-Score/ MELD-Na-Score

Das Modell für Lebererkrankungen im Endstadium (MELD) besteht aus einer Formel, die statistisch ursprünglich das Sterblichkeitsrisiko von Patienten/innen vor Lebertransplantationen vorhersagt und somit eine Priorisierung erlaubt (57). Es beinhaltet drei spezifische Laborparameter wie das Gesamtbilirubin, das Serum-Kreatinin und die INR. Dieser Wert kann Punktwerte von 6 bis 40 annehmen. Wiesner et al. konnten aufzeigen, dass

der Wert direkt proportional mit der Sterblichkeit ansteigt. Bei Punktwerten <9 wurde eine Sterblichkeitsrate von 1,9% ermittelt, wobei die Sterblichkeit bei Werten über 40 bei 71,3% lag (58). Das Serum-Natrium ist ein üblicher Laborparameter, der einerseits mit Aszites und andererseits mit einer weiteren Komplikation der Zirrhose, dem hepato-renalem Syndrom, verbunden ist (59, 60). Es zeigte sich, dass die Beachtung des Serum-Natriumwertes die Genauigkeit der Vorhersage weiter verbessert und die Prognose der Mortalität signifikant erhöht hat (61).

BCLC-Klassifikation

Das in Nordamerika und Europa verwendete Barcelona-Clinic-Liver-Klassifikationssystem (BCLC) erlaubt es, die Patienten/innen in fünf Gruppen einzuteilen und anhand dieser eine Therapieempfehlung auszusprechen. Die Stadien 0/A-D enthalten neben der Tumorentität (Größe und Anzahl des Tumorgewebes, Metastasenausbreitung und Gefäßinvasion) die Leberfunktion, ermittelt anhand des Child-Pugh-Scores und den Allgemeinzustand des/der Patienten/in (ECOG) (62). Mit dieser Einteilung erfolgt die Kategorisierung der Patienten/innen, die stadiengerecht ihre Therapieverfahren erhalten. Die Frühstadien 0 und A umfassen eine Patientengruppe mit asymptomatischen Frühsymptomen, die für kurative Therapieoptionen wie die Leberchirurgie oder ablativ Verfahren geeignet sind. Im Intermediärstadium B kann nur noch ein nicht-kurativer, palliativer Ansatz verfolgt werden. Dieser palliative Ansatz enthält ein Patienten-/innenkontingent mit multinodulären Tumorausbreitungen, deren Therapieverfahren u.a. die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist (9). Im Stadium C erfolgt eine Therapie mittels Systemtherapie. Im Stadium D als Endstadium der Erkrankung folgt dann eine symptomorientierte Behandlung (Best Supportive Care) (4).

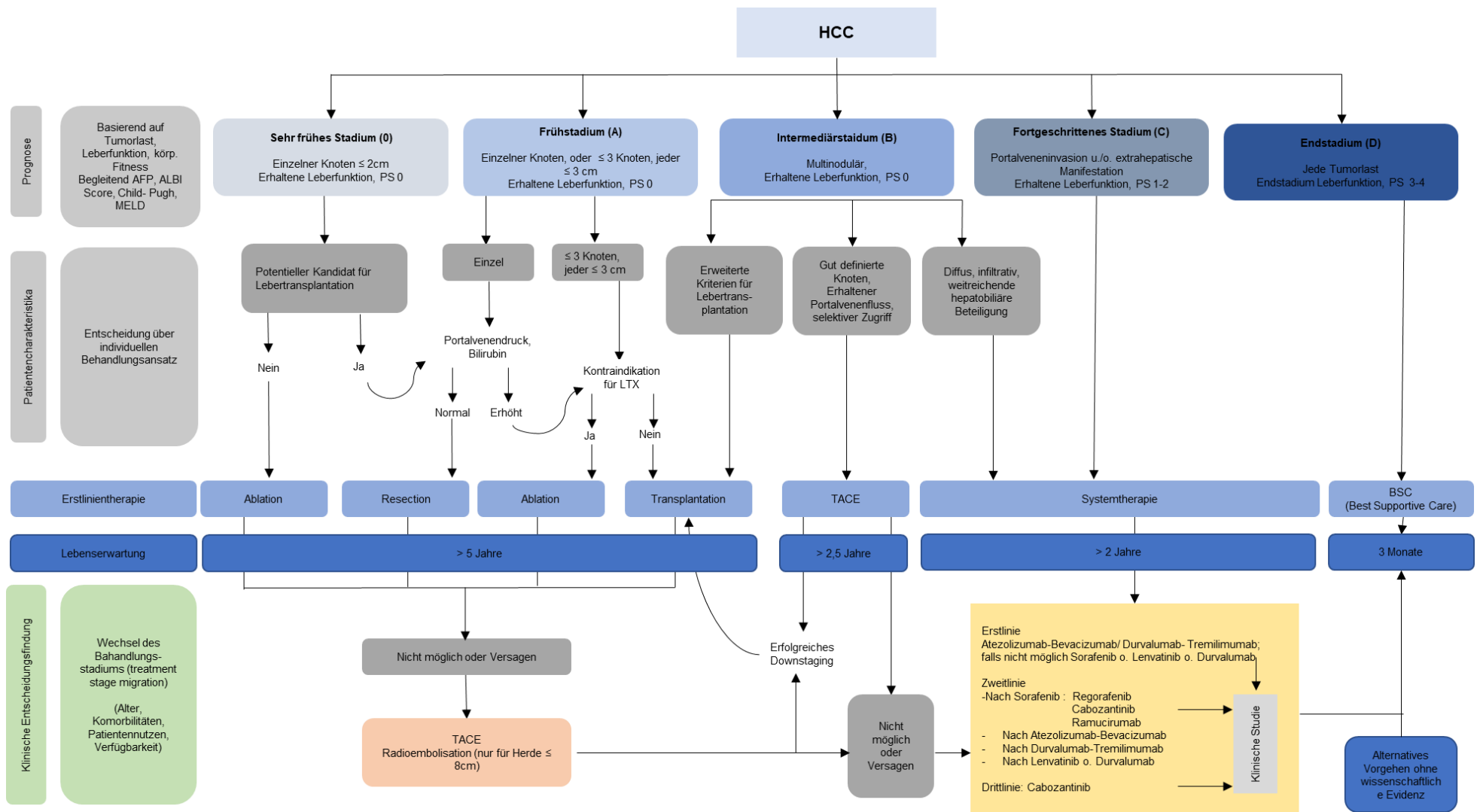


Abbildung 2: BCLC Staging und Behandlungsregime (eigenständige deutsche Übersetzung), „BCLC strategy für prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update“, Journal of Hepatology 2022

2.4 Stadiengerechte Therapieverfahren

Kurative Verfahren

Zurzeit stehen drei verschiedene kurative Verfahren zur Auswahl, bestehend aus der chirurgischen Resektion, der Lebertransplantation und den ablativen Verfahren.

Chirurgische Therapie

Je nach Tumorausdehnung bieten sich chirurgische Teilresektionen an oder die Lebertransplantation.

Leberresektion

Die Leberchirurgie bei Patienten/innen mit einem HCC ist häufig auf das Patientenkollektiv ohne Zirrhose begrenzt. Doch auch bei Patienten/innen mit einer guten Kompensation der Zirrhose sind diese kurativen Verfahren anwendbar (63). Insbesondere Patienten/innen mit nur einem HCC-Knoten profitieren sehr von der Möglichkeit, ausgedehnte Resektionen an der Leber vorzunehmen. Diese können von der Segmentresektion über die Lobektomie sogar bis hin zur Hemihepatektomie reichen. In der S3 Leitlinie werden als negative prognostische Faktoren die extrahepatische Tumorbesiedlung, Tumorbefall der drei Lebervenen und die fehlende postoperative, prospektive Reserve des Organs bzw. des/der Patienten/in beschrieben (14, 38). Bei Patienten/innen mit einer nicht-zirrhatischen Leber wird eine 5-Jahres-Überlebensrate mit 30-50% angegeben (3) und die mögliche Resektabilität liegt bei bis zu 60%(38). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer neo-adjuvanten Therapie mittels TACE, um eine Verkleinerung des Tumors zu erwirken und die potenzielle Resektabilität zu erreichen (14).

Lebertransplantation

Durch die Milan-Kriterien, die nach der Veröffentlichung von Mazzaferro et al. (1996) Anwendung finden, hat sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Lebertransplantationen von mittelmäßigen 30-40% auf >70% erhöht (63). Bei dem Großteil der Patienten/innen mit einem HCC liegt eine Zirrhose zugrunde. Durch die Möglichkeit der Transplantation wird mit dem Krebs einerseits die begleitende Zirrhose eliminiert, andererseits die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs verringert (64). Die Kriterien sind definiert als ein Tumorherd < 5cm oder bis zu drei Tumorherde jeder kleiner als 3 cm, keine Metastasen und keine vaskuläre Invasion (14). Durch die eingeschränkte Verfügbarkeit von Spenderlebern bleibt weiterhin für Patienten/innen mit einem HCC die Chance der kurativen Behandlung mittels Lebertransplantation sehr niedrig (38). Doch auch Patienten/innen außerhalb der Mailand-Kriterien kann ein Zugang zur

Lebertransplantation gewährt werden, solange kein extrahepatischer Befall oder eine Makroinvasion von hepatischen Gefäßen vorliegt. Dieses Patienten-/innenkollektiv ist jedoch nicht Teil der Listung und ist auf die „Rescue-Allokation“ oder Lebendspende angewiesen (38). Die Überbrückung der Wartezeit bis zur Transplantation wird häufig mit lokoregionären Verfahren begleitet, um eine potenzielle Tumorausdehnung einzugrenzen (63). Für das Bridging empfohlene Verfahren sind die Ablation, Resektion oder die bekannten transarteriellen Verfahren TACE und TARE (38).

Lokoregionäre Verfahren

Die Radiofrequenzablation (RFA) und die perkutane Mikrowellenablation bieten neben der oben beschriebenen konventionellen chirurgischen Intervention eine Möglichkeit in der kurativen Behandlung des HCCs. Bei diesen Methoden werden mittels bildgebender Verfahren (Sonographie, CT) Elektroden in die tumorösen Areale gebracht und auf 95-105°C erhitzt (65). In einer prospektiven Intention-to-treat Studie zeigten Lencione et al., dass die Überlebensrate von 1,3 und 5 Jahren bei einem Patientenkollektiv mit einer Child-Pugh-A-/B-Zirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien bei 97%, 67% und 48% lagen (66). Limitationen findet dieses Verfahren bei Tumoren, die einen Durchmesser von über 3 cm einnehmen. Hier muss davon ausgegangen werden, dass trotz der guten bildmorphologischen Darstellung Rezidivränder verbleiben und die kurative Ablation inkomplett ist (3). Mulier et al. konnten zeigen, dass diese Methode ein sehr geringes Komplikationsrisiko besitzt (67). Die S3 Leitlinie sieht die RFA bei kleinen Tumoren unter 5 cm genauso effektiv wie die chirurgische Resektion an. Bei ungünstiger Tumorlokalisation für eine chirurgische Intervention oder eine stark eingeschränkte Leberfunktion wird sich auch für eine RFA bzw. MWI ausgesprochen. Die Vorteile einen perkutanen Zugangsweg zu schaffen gegenüber einer laparoskopischen bzw. offenen sind die Kostenreduktion, Reduktion der Morbidität, Reduktion postoperativer Schmerzen, Verkürzung des stationären Aufenthaltes und Reduktion des Narkoserisikos (38). Bei HCC-Tumoren >3cm soll eine vorherige neoadjuvante Embolisation erfolgen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit einer anschließenden RFA bzw. MWI zu erhöhen (3, 14). Weitere ablativ Verfahren wie die perkutane Ethanolinjektion, die irreversible Elektroporation, sowie die Laser- oder Kryotherapie sollen nicht für die Behandlung des HCCs genutzt werden solange eine Intervention mittels RFA oder MWI möglich ist (38). Zum einen sei die Datenlage zu den Verfahren stärker, zum anderen würden die Erfolge in diesen Studien für die Verfahren sprechen. Die Evaluation zur Entscheidung liege immer im interdisziplinären Tumorboard (35, 38).

Transarterielle Verfahren

Das physiologische Leberparenchym ist bekannt für seine ausgeprägte doppelte vaskuläre Durchblutung. Die hauptsächliche Versorgung erfolgt hierbei durch das venöse Pfortadersystem. Das HCC hingegen zeigt eine ausgeprägte arterielle Neovaskularisation, durch diese die Möglichkeit entsteht, transarterielle Verfahren therapeutisch zu nutzen.

Transarterielle Chemoembolisation

Die TACE gehört bisher zu dem empfohlenen Therapiestandard im intermediären Stadium der HCC-Therapie (68). Die Intervention ist ein minimal-invasives Röntgen-gestütztes Verfahren, wobei unter bildgebender Kontrolle ein Chemotherapeutikum in das Tumor versorgende Gefäß infundiert und danach embolisiert wird (9). Durch die Okklusion der Gefäße und die zytotoxischen Wirkungen kommt es zu Nekrosen der lokalen Tumorknoten und verhindert nachweislich deren Wachstum (14). Zwei verschiedene Arten von TACE-Therapieverfahren finden Anwendung in den meisten spezialisierten Zentren. Bei der c-TACE (konventionelle TACE) werden in den meisten Fällen Zytostatika wie Anthrazykline (Doxorubicin oder Epirubicin), Platinderivate (Cisplatin) oder Mitomycin angewendet. Häufig werden die wasserlöslichen Therapeutika mit dem öligen Kontrastmittel Lipiodol gemischt. Die Embolisatpartikel sind meist Gelfoam-Partikel oder Polyvenyl-Alkohol-Partikel (3, 14). Bei der DEB-TACE (Drug-Eluting Beads TACE) werden beladene Kügelchen in das zu embolisierende Gefäßsystem implantiert, die sukzessive ihren Wirkstoff (Doxorubicin) freisetzen (69). Unterschied zu der konventionellen Form ist, dass die lokale und systemische Wirkstoffkonzentration reduziert werden soll (68, 70). Im Gesamtüberleben zeigten beide TACE-Interventionsformen keine signifikanten Unterschiede (das Ein- und Zwei-Jahres-Überleben betrug 86,2% bzw. 56,8% nach DEB-TACE und 83,5% bzw. 55,4% nach c-TACE). Zum einen wurden bei der konventionellen Form häufiger post-interventionelle Schmerzen beobachtet (71). Zum anderen zeigte eine retrospektive Studie, dass bei der Anwendung der DEB-TACE es zu signifikant häufigeren Gallenwegsverletzungen, intrahepatischen Biliomen und Leberschäden in höheren Zirrhose-Stadien führte (35, 72). Andere unerwünschte Ereignisse konnten nicht weiter unterschieden werden (72). Somit sprechen die EASL Clinical Practice Guidelines keine Empfehlung für eine der beiden Embolisationen aus, sondern machen diese Entscheidung vom Operateur abhängig (35). Die TACE gehört zum festen Bestandteil der Therapie bei Patienten im BCLC-B-Stadium. Zudem wird diese, wie bereits erwähnt, auch als Bridging-Verfahren bei Patienten auf der Transplantationsliste und als neoadjuvante Therapie zum Downsizing bei kurativen Verfahren genutzt (3). In einer randomisierten Studie mit Patienten/innen eines inoperablen HCCs stellten Lovet et al. für den Arm der Chemoembolisation nach einem Jahr eine Überlebenschance von 82%

und nach zwei Jahren von 63% heraus (73). Für das BCLC-C-Stadium ließ sich kein signifikanter Überlebensvorteil identifizieren (14). Zudem konnte gezeigt werden, dass bei einer Optimierung der Patientenselektion ein verlängertes medianes Überleben erreicht werden kann. Beachtung finden sollte dabei das Wachstumsmuster des HCCs (nodulär, diffus, infiltrativ), die Graduierung der Leberzirrhose und der ECOG-Status des/der Patienten/in (74, 75). Die Kontraindikationen für Patienten für die individuelle Entscheidung der HCC-Therapie ist eindeutig. Absolute Kontraindikationen sind: dekompensierte Leberzirrhose (Child-Pugh B, Score ≥ 8), Pfortaderthrombose, ausgedehnter HCC-Progress in beiden Leberlappen und begleitendes Nierenversagen (Kreatinin ≥ 2 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (76). Die Tumorgroße ≥ 10 cm, Ösophagusvarizen bei erhöhtem Blutungsrisiko, Gallengangverschluss oder Papilleninsuffizienz und schwere Begleitmorbiditäten sind relative Kontraindikationen (76). Durch die Kombination der Chemotherapie und einer induzierten Ischämie ist das Auftreten von Nebenwirkungen häufig (77). Das Postembolisationssyndrom, bestehend aus Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Fieber und tritt in über 50-60% der Fälle auf (3, 77). Knochenmarkstoxizität und laborchemische Veränderung wie ein steigender Bilirubin und Transaminasenwert sowie ausgeprägte Leukopenien kommen vor (77). Schwere Leberversagen, Abszessbildung der Leber bis zur schweren Sepsis sind selten auftretende Nebenwirkungen (3). Die Mortalität wird mit 0,6% beschrieben (78). Durch die Wiederholungen von interventionellen TACE-Zyklen kann die Wirksamkeit des Therapieverfahrens erhöht werden (66). Eine postinterventionelle Kontrolle sollte nach 4-12 Wochen nach TACE erfolgen. Im weiteren Therapieregime muss das interdisziplinäre Tumorboard anhand der bildgebenden Diagnostik entscheiden, ob es sich um einen weiteren behandelbaren Progress handelt. Die Beurteilung dieser Remission erfolgt nach den modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST)-Kriterien (38). Für ein Absetzen der TACE-Therapie spricht, wenn ein/eine Patient/in auf zwei aufeinander folgenden Sitzungen nicht auf die Intervention anspricht oder Kontraindikationen entwickelt (68, 79).

Selektive interne Radiotherapie

Bei der SIRT werden lokoregional radioaktive β -Strahler mittels arteriellem Katheterverfahren intrahepatisch appliziert. Um einer arterio-venöse Verschleppung der Radionukleotide, die eine geringer wirkende Okklusion der Gefäße bewirken als bei der TACE, zu verhindern, muss vorher eine Evaluation der anatomischen Gegebenheiten oder Probeinjektion mittels diagnostischer Radionuklide erfolgen (3, 14). Bei der SIRT wird in einer europäischen Multicenter-Studie unter Einschluss von Patienten mit BCLC-Stadium-B (26,8%) und BCLC-Stadium C (56,35%) ein medianes Überleben von 12,8 Monaten beschrieben (80). Salem et al. zeigten, dass aufgrund der geringer ausgeprägten Embolisation Patienten/innen im Child-

Pugh-Stadium-A mit einer Pfortaderthrombose von der Therapie profitieren. Die mediane Überlebenszeit wird hier mit 7,2-16,6 Monaten angegeben (14, 81). Es findet weiterhin zunehmende Aufmerksamkeit in klinischen Studien bei Patienten/innen in BCLC B und C Stadium. In der aktuellen Leitlinie wird die Empfehlung ausgesprochen, dass im interdisziplinären Tumorboard der Entschluss für eine TARE/SIRT im Intermediärstadium des HCC anstelle der TACE gefasst werden kann (38). Doch aufgrund des erhöhten Personal- (interventionelle Radiologen, Nuklearmediziner, Radiopharmazeuten, Physikern) und Kosteneinsatzes bleibt der Einsatz bisher auf bestimmte Indikationen begrenzt (35).

Systemtherapie

Im fortgeschrittenen Stadium C der BCLC muss das therapeutische Vorgehen auf eine Systemtherapie umgestellt werden. Durch die extrahepatische Ausbreitung des Tumors wird von den Lokalverfahren abgesehen (12).

Chemotherapie

Die Chemotherapie wurde in verschiedenen Therapieregimen in Phase-II- sowie in Phase-III-Studien getestet. Die am häufigsten eingesetzte Substanz war das Anthracyclin Doxorubicin, welches in der Behandlung onkologischer Malignome häufig zum Einsatz kommt (14). Es zeigten sich teilweise gute Ansprechraten im Vergleich zu andere chemotherapeutischen Mitteln, doch es stellte sich kein Einfluss auf die Überlebensraten der Probanden heraus (82). Das HCC hat sich als eine sehr chemoresistente Tumorart herausgestellt (7). Zudem entwickelte sich unter der Zytostatikatherapie oft eine Aggravation der bestehenden Leberzirrhose mit einer einhergehenden Verschlechterung der Leberfunktionsparameter (3).

Zielgerichtete Therapie/ Targeted Therapy

Medikamentöse Erstlinien-Therapie

Die derzeitige Erstlinientherapie bei HCC-Patient/innen im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit einhergehenden Fernmetastasen oder einer nicht resektablen oder lokoregionär kontrollierbaren Tumorausbreitung besteht aus der Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab (38). Finn et al. zeigten in der „IMbrave150-Studie“, dass diese Kombination im Vergleich zu der davor bestehenden Leitlinientherapie mit Sorafenib sowohl zu einem besseren Gesamtüberleben (67,2% vs. 54,6%, $p < 0,001$) als auch zu einem längeren progressionsfreien Intervall führt (6,8 Monate vs. 4,3 Monate, $p < 0,001$) (83). Atezolizumab ist ein selektiver Checkpoint-Inhibitor, welcher den PD-L1-Rezeptor blockiert und somit die initiierte T-Zell-Suppression verhindert (84). Bevacizumab gehört in die Gruppe der monoklonalen Antikörper, der zielgerichtet den VEGF-Rezeptor blockiert (85) und somit die

Angiogenese und Tumorproliferation hemmt (86). Außerdem steht seit der HIMALAYA-Studie eine Kombination aus einem Anti-PD-L1- und einem Anti-CTLA4-Antikörper erstmalig zur Verfügung und kann in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommen. Die Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab wird dabei verwendet (87). Doch auch die Therapie mit den zurzeit zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren (Lenvatinib oder Sorafenib) soll weiterhin angewandt werden bei einem weiteren Progress oder auftretenden Unverträglichkeiten unter der Erstlinientherapie (38). Zudem besteht die Möglichkeit bei weiterem Tumorwachstum unter Sorafenib Ramucirumab einzusetzen, einem VEGF-Rezeptor-Blocker Typ 2 bei einem AFP-Wert >400 ng/ml oder den beiden anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib (38). Das folgende Flowchart aus der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ zeigt die Sequenztherapie innerhalb der zugelassenen Indikationen.

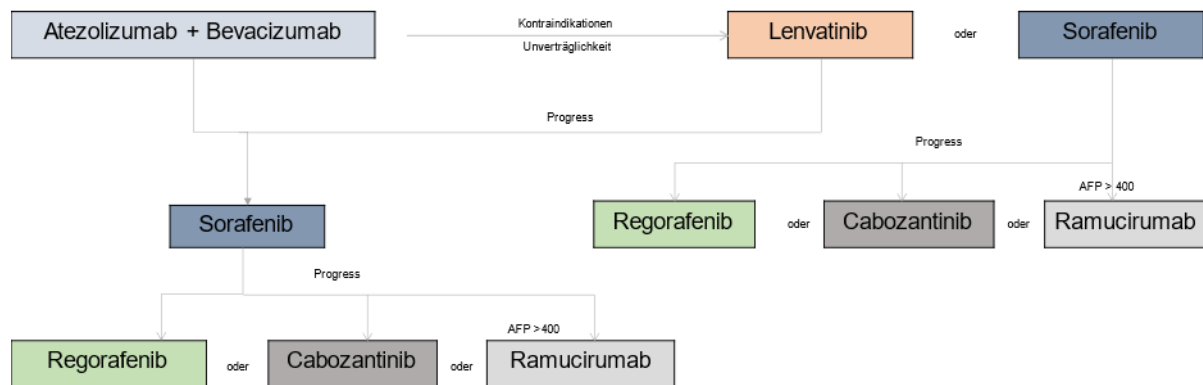


Abbildung 3: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen aus der S3-Leitlinie

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs für die monozentrische, prospektive, nicht randomisierte, diagnostische Beobachtungsstudie erfolgte durch die HCC-Ambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Genehmigungsnummer: 837.242.17 [11076]). In dem Zeitraum von Februar 2019 bis Mai 2022 sind insgesamt 30 Patienten/innen eingeschlossen worden.

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten/innen mit einem HCC im BCLC-Stadium B bzw. C, die durch den Beschluss des interdisziplinären Tumorboards der Universitätsmedizin Mainz eine palliative TACE-Therapie erhalten sollten.

Einschlusskriterien waren:

- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Patienten/innen mit HCC im Stadium BCLC B oder C, die nach Beschluss eines multidisziplinären Tumorboards mittels TACE behandelt werden sollten
- Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten
- 18 Jahre alt oder älter
- ECOG PS 0-1
- Leberfunktion Child Pugh Score von A oder B

Ausschlusskriterien waren:

- Bekannte Allergie/Unverträglichkeit gegenüber Methacetin oder Paracetamol
- Vorherige transarterielle Therapie mit TACE oder Radioembolisation (TARE)
- Onkologische Behandlung in den letzten vier Wochen vor der ersten TACE-Behandlung (z.B. Leberchirurgie, lokale Ablation mittels RFA, PEI, MWA, irreversible Elektroporation [IRE])
- Vorherige oder gleichzeitige Therapie mit Sorafenib
- Schwangerschaft
- Alter unter 18 Jahren
- Patienten/innen mit schwerer Begleiterkrankung (chronisches Nierenversagen mit Dialyseindikation, schwere Herzinsuffizienz NYHA > II, schwere COPD GOLD > II)

- Psychiatrische Erkrankung
- Patienten/innen, die eine Teilnahme an der Studie ablehnten

Nutzen und Risiken

Die Therapie der Patient/innen wurde weder durch die Erhebung der Daten noch durch die durchgeführten Tests beeinflusst. Es entstand durch die Teilnahme an der Studie kein Vorteil. Bei jeder Untersuchung wurde eine Venenverweilkanüle gelegt, bei der ein Verletzungsrisiko gegeben war. Zudem waren allergische Empfindlichkeitsreaktionen auf das verwendete Methacetin sowie den entstehenden Metaboliten Paracetamol möglich, wobei die Häufigkeit bei <0,01 % liegt.

Studienabbruch

Ein Abbruch erfolgte, falls eine Unverträglichkeit auf das verwendete Medikament Methacetin auftrat oder der/die Proband/in seine/ihre schriftliche Einverständniserklärung zurücknahm. Die Einwilligung zur Teilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

Studienende

Die Studie endete für jeden/jede Teilnehmer/in bei einem Wechsel des Therapieverfahrens, einschließlich dem Verfahren des Best Supportive Care sowie bei Versterben des/der Teilnehmers/in. Alle Patienten/innen wurden mindestens 12 Monate nach Einschluss des/der letzten Teilnehmers/in nachverfolgt und regelmäßig gescreent. Zum Ende der Nachbeobachtungszeit waren noch 4 Patienten/innen in der Studie, die weiterhin TACE-Therapie erhalten haben. Ein weiteres Screening erfolgte jedoch nicht.

Die Lebenszeitanalyse der noch lebenden Teilnehmer/innen erfolgte mit aktualisierten Daten, die bis zum August 2023 reichten.

3.2 Methodik

Anamnese und Medikation

Eine Anamnese und der bestehende Medikationsplan wurden bei Studieneinschluss erhoben und regelmäßig durch die weiteren Konsultationen oder aktuellen Arztbriefe vervollständigt, aktualisiert und dokumentiert.

Größe, Gewicht und Vitalzeichen

Die Vitalparameter sowie das Gewicht und Größe wurden regelmäßig erhoben und dokumentiert.

Erhebung der Leberfunktion mittels LiMAx-Testung

Testprinzip

Der LiMAx-Test ist ein leberspezifischer C13-Ausatemtest, der über eine spezifische intrahepatische Metabolisierung Rückschlüsse auf die Leberfunktion erlaubt. Im Rahmen der Testdurchführung wird dem/der Teilnehmer/in ¹³C-Methacetin intravenös appliziert, welches über den Blutkreislauf die Leber erreicht. In den Hepatozyten wird das mit dem Radioisotop markierte Methacetin über die Cytochrome-P450-Isonenzyme 1A2 zu Paracetamol und ¹³CO₂ metabolisiert. Das freigewordene ¹³CO₂ wird daraufhin über die Lungen abgeatmet (88). Mithilfe einer nicht-dispersiven, isotopenselektiven Infrarotspektroskopie (NDIRS) können durch die Ermittlung des ¹³CO₂/¹²CO₂-Quotienten Rückschlüsse auf die derzeitige Leberfunktion gezogen werden (89). Das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 ist ubiquitär in der Leber nachzuweisen (90). Zudem wies die sowohl eingesetzte Dosierung des Methacetins (2mg/kg KG) als auch die entstehende Menge Paracetamol keine Lebertoxizität auf, sodass das eingesetzte Verfahren als allgemein sicher gilt (91, 92).

Testdurchführung

Anfangs wurde dem/der Probanden/in eine Venenverweilkanüle möglichst in die Ellenbeuge gelegt. Diese diente einerseits zu der regelmäßig durchgeführten Blutabnahme, andererseits zur Sicherstellung eines sicheren Applikationswegs für die folgende Methacetin-Gabe. Daraufhin setzte man dem/der Patienten/in eine Atemmaske auf, die durch Ventile die Einatem- von der Ausatemluft trennte. Durch eine manuelle Testung der Leckage wurde sichergestellt, dass die Maske individuell ausreichend fest ansitzt und somit die komplette Ausatemluft durch das FLIP-Messgerät (Humedics, GmbH Berlin, Deutschland) detektiert werden kann. Nach Eingabe der individuellen Daten (Alter, Größe, Gewicht, Raucher/in/ Nicht-Raucher/in und Nüchternheit) des/der Probanden/in wurde im Rahmen der voranstehenden Baseline-Messung das natürlich vorkommende Verhältnis von ¹³CO₂/¹²CO₂ über einen ungefähren Zeitraum von 10 Minuten ermittelt. Das Gerät berechnete die notwendige Menge an Methacetin, welches dann innerhalb von 30 Sekunden infundiert werden sollte. Um ein Verweilen eines Restes Methacetins in der Heidelberger-Verlängerung zu verhindern, wurde jedes Mal 20ml Kochsalzlösung 0,9% zum Nachspülen verwendet. Es kommt durch die schnelle Bolusgabe zu einer schnellen intrahepatischen Substratanflutung und einer schnellen Metabolisierung. Innerhalb der nächsten 60 Minuten wurde das Maximum der ¹³CO₂/¹²CO₂-Differenz durch die kontinuierliche Messung der Ausatemluft und Analyse durch die NIRS

ermittelt. Als Ergebnis wurde das DOB_{max} (maximales Delta-over-Baseline) angegeben. Ermittelte LiMAx-Werte über $315 \mu\text{g/h/kg}$ gelten als Prädiktor einer guten Leberfunktion, wobei hingegen Werte unter $315 \mu\text{g/h/kg}$ auf eine erniedrigte Leberfunktion hinweisen (89).

Blutuntersuchungen

An jedem Untersuchungstag wurde dem/der Patienten/in Blut abgenommen. Die laborchemischen Kontrollen erfolgten als Routinediagnostik zwischen den interventionellen TACE-Therapien. Es wurden jeweils 5 Laborröhrchen abgenommen: 1x EDTA-Monovette, 1x Lithium-Heparin-Monovette, 1x Citrat-Monovette, 2x Serum-Monovette. Die regelmäßig erhobenen Laborwerte waren Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, CRP, Quick, INR, AFP. Zudem wurde Serum aserviert, um im späteren Verlauf die inflammatorischen Marker Interferon gamma, Interleukin 2, Interleukin 10, Transforming Growth Factor beta, Tumor Necrosis Factor alpha, Granzym A, Granzym B, Perforin 1 zu ermitteln.

Leberfunktionsscores

Aus den erhobenen Laborparametern wurden jeweils der MELD-Score, MELD-Na-Score, Child-Pugh-Score und der ALBI-Score ermittelt und dokumentiert.

Screening der Health-Related-Quality-of-Life (HRQoL) mittels CLDQ-D

Begleitend zu der Studie erfolgte jedes Mal die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer/innen mit der validierten deutschen Version des Chronic-Liver-Disease-Questionnaire (CLDQ). Der Fragebogen wurde den Teilnehmern/innen jeweils vor der 1. TACE und folgend zwischen jeder neuen Intervention ausgehändigt, um einen validen Verlauf abbilden zu können. Der Bogen ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der neunundzwanzig Elemente enthält, die in leberkrankheitsspezifische Bereiche eingeteilt sind. Die Ergebnisse der CLDQ-Punktzahl werden in einer 7-Punkte-Likert-Skala dargestellt (6). Die Häufigkeit wird von „immer“ bis „nie“ eingestuft. Hierbei entspricht ein hoher Wert in dem spezifischen Bereich einer geringen Symptombelastung bzw. einer hohen HRQoL. Die Bearbeitungszeit wird mit 5-10 Minuten veranschlagt. Bei Anwesenheit von Angehörigen musste darauf geachtet werden, dass eine individuelle Einschätzung des/der Teilnehmers/in erfolgte und keine externe Einflussnahme stattfand.

Die sechs Skalen werden zusammengefasst in:

- Abdominelle Symptome
- Müdigkeit
- Systemische Symptome
- Aktivität
- Emotionale Funktion
- Sorgen

Außerdem erfolgt eine Addition der sechs Skalenwerte und die Ermittlung des Mittelwertes, der den Gesamtwert eines jeden einzelnen CLDQ-D-Fragenbogen ausmacht. Es konnte gezeigt werden, dass die deutsche Variante des CLDQ eine gute Reliabilität aufweist und die Diskriminanzvalidität zufriedenstellend ist. Die Test-Retest-Reliabilität wird mit 0,79-0,88 angegeben und die interne Konsistenz mittels Cronbachs alpha mit 0,69-0,95 beschrieben (93).

Screening der Schlafqualität mittels Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Für die Bewertung der Schlafqualität der Probanden/innen wurde die deutsche Version des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) verwendet. Entwickelt wurde dieser Test sowohl für die klinische Einschätzung als auch für Forschungszwecke durch Buysee et al. (1989) (94). Der Fragebogen erwies sich als zuverlässiger Indikator zur Unterscheidung von der individuellen Schlafqualität. Die Fragen zielen auf die subjektive Einschätzung der letzten vier Wochen ab. Dabei werden 19 Items, in 7 Unterpunkte aufgeteilt, (Subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesschläfrigkeit) erfasst und ausgewertet. Diese Unterpunkte können jeweils zwischen 0 und 3 Punkten gewichtet werden. Daraus folgt eine globale Gesamtpunktzahl zwischen 0-21 Punkten. Je höher die Werte des Gesamtscores, desto schlechter ist die Schlafqualität. Der empirisch bestimmte Punktwert ≥ 5 ist ein zuverlässiger Grenzwert, „schlechte“ und „gute“ Schläfer zu unterscheiden. Ergänzt wird der Fragebogen durch 5 weitere Fragen zur Fremdeinschätzung an eine im gleichen Raum schlafende Person. In der Berechnung des Gesamtscores fließen die Antworten dieser Fragen nicht ein und sind somit nicht Teil der quantitativen Analyse. Die interne Konsistenz dieses validierten Tests mittels Cronbachs alpha lag in zwei Publikationen zwischen 0,77 (95) und 0,80 (96).

	Studieneinschluss/ Vor 1. TACE	Vor 2. TACE	Vor weiterer TACE
Anamnese	X		
Aktuelle Medikation	X	X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X
Größe, Gewicht, Vitalzeichen	X	X	X
Allgemeinzustand (ECOG)	X	X	X
Blutentnahme (Routinediagnostik+ 1 Serumröhrchen)	X	X	X
LiMAX- Atemtest	X	X	
HE-Testung	X	X	X
CLDQ-D-Fragebogen	X	X	X
PSQI-Fragebogen	X	X	X

Tabelle 4: Übersicht über die regelmäßigen Untersuchungen

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der SPSS-Software (Statistical Package for the Social Sciences, Version 27, IBM, München, Deutschland). Bei den deskriptiven Statistiken wurden bei metrischen Variablen die Zahlen als Mediane mit Interquartilsbereich dargestellt. Bei nominalen Variablen erfolgte die Darstellung mittels absoluter Zahlen und Prozentangaben. Aufgrund der kleinen Population wurden nach Möglichkeit neben parametrischen auch nicht-parametrische Verfahren eingesetzt. Zuvor erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov- sowie des Shapiro-Wilk-Tests die Überprüfung auf eine Normalverteilung der Daten.

Unterschiedsprüfungen bei nominalen Merkmalen mit zwei Ausprägungen erfolgten mittels T-Tests. Bei signifikanten Ergebnissen wurden zur Validierung der Mann-Whitney-U-Test, der Wilcoxon-Test oder der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Bei nominalen Merkmalen mit mehr als zwei Ausprägungen erfolgten hingegen die Varianzanalysen mittels ANOVA (Analysis of Variance). Erschienen hier Signifikanzen in der Auswertung wurde eine statistische Vertiefung durch post-hoc-Tests durch die Validierungen mittels Mann-Whitney-U- oder Kruskal-Wallis-Test angeschlossen. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf $p < 0,05$ gesetzt. In den Analysen sind jeweils die p-Werte $< 0,05$ und $p < 0,01$ ersichtlich markiert. Dennoch kann bei der kleinen Fallzahl eine erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art nicht ausgeschlossen werden.

Korrelationen zwischen dem Chronic Liver Disease Questionnaire-Ergebnissen bzw. den Werten des Pittsburgh Sleep Quality Index und ordinalskalierten und metrischen Variablen erfolgte mit dem Rangkorrelationstest nach Spearman.

Es wurden die Daten bei der ersten Studienvsiste, d.h. vor der ersten Intervention, beim zweiten Treffen, also nach der ersten Intervention und jeweils zu Studienende nach der letzten Intervention mittels TACE betrachtet. Zudem erfolgte die Analyse von Differenzen sowohl zwischen dem ersten Treffen und dem zweiten Treffen als auch dem Ersten und dem Letzten, normiert an der Anzahl der dazwischen liegenden Tage. Markiert sind diese Differenzen in der folgenden Auswertung jeweils mit dem Delta. Somit wurden die statistischen Vergleiche des jeweils aufgeführten Delta bei Normalverteilung mit dem gepaarten-t-Test und bei nicht parametrischen Verteilungen mit dem Wilcoxon-Test auf Signifikanzen untersucht.

Zudem wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt, wobei untersucht wurde, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Sterbezahlen der Teilnehmer gab, die jeweils unterhalb bzw. oberhalb des Medians der beiden analysierten Fragebögen CLDQ und PSQI zu finden sind. Die Auswertung wurde durch einen nicht parametrischen logrank-Test auf dem Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt und die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Auswertung des Studienkollektivs

Insgesamt wurden die Daten von 26 der 30 eingeschlossenen Studienteilnehmer/innen in der Baseline-Analyse beschrieben. 23 der 26 Patienten/innen wurden im Folgenden in der Longitudinal-Analyse eingeschlossen (s. Abb. 4).

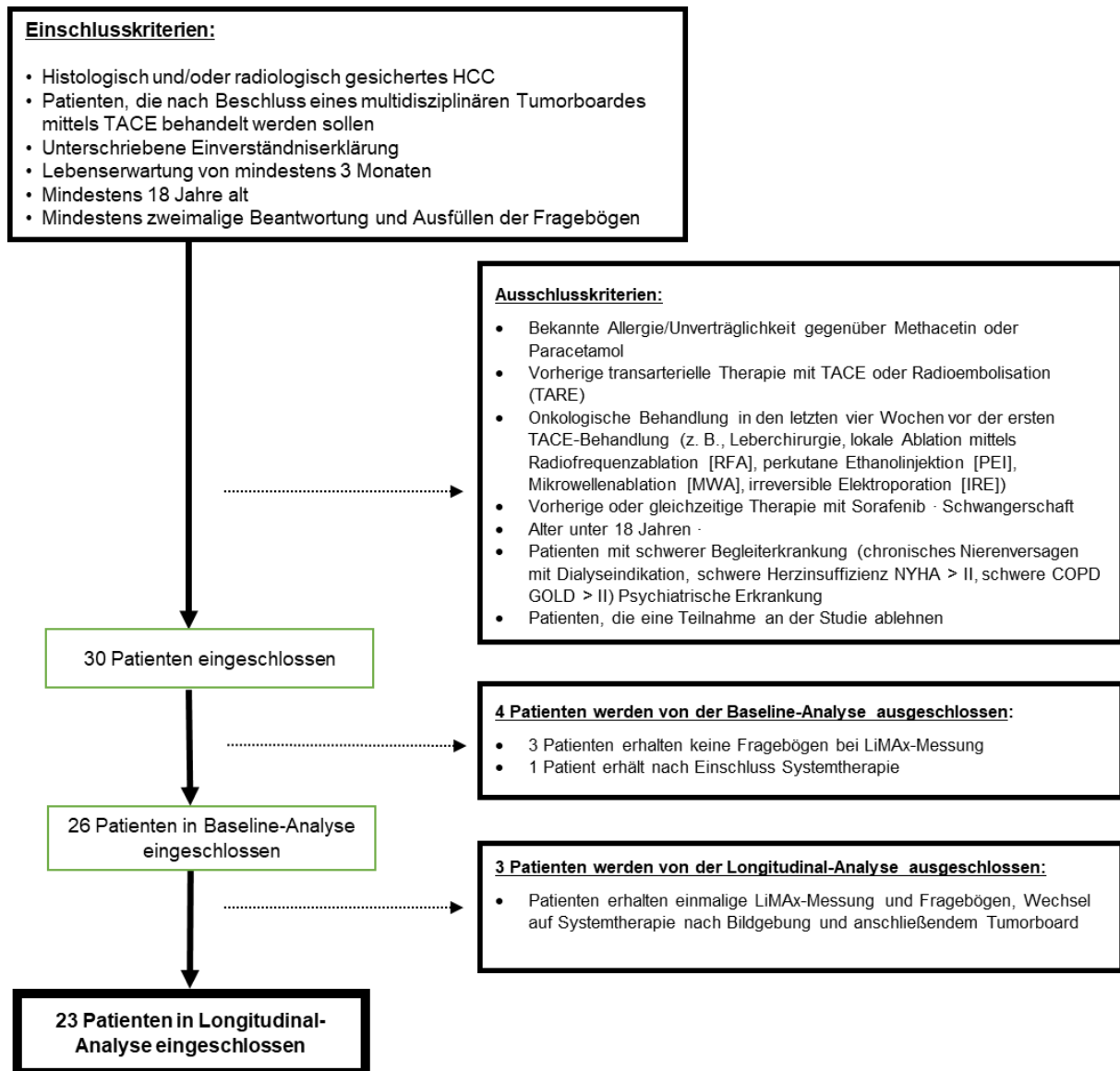


Abbildung 4: Flussdiagramm des Patientenkollektivs

Zunächst erfolgt die deskriptive Statistik der Baseline-Kohorte in der folgenden Tabelle (s.Tab. 5). In der Zusammensetzung der Kohorte fanden sich zum größten Teil männliche Studienteilnehmer mit 21 (81%) gegenüber 5 (19%) weiblichen Patientinnen wieder. Das mediane Alter lag bei 70 Jahren. Die Hälfte der Patienten/innen zeigten einen ECOG-Score von 1, welcher nur leichte Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten besagt. 24 der 26 Patienten/innen befanden sich im BCLC-B-Stadium, bei dem auch die Entscheidung für ein transarterielles Verfahren bei HCC als Erstlinien-Therapie nach Einhalten der Voraussetzungen empfohlen wird (38). Die Ätiologie des HCC lässt sich zum größten Teil in eine ethyloxische (62%) Genese einteilen. Daraufhin folgen die Ätiologien der Leberzirrhose mit HCC viraler Genese (15%) oder durch eine NAFLD (8%). Die meisten Patienten/innen zeigten in der Bildgebung eine multifokale Erkrankung, wobei der Anteil >5 Herde am häufigsten vorkam (62%). Im Durchschnitt erhielt jeder/jede Studienteilnehmer/in 3 TACE-Intervention, bevor ein Verfahrenswechsel nach Beschluss im Tumorboard erfolgte oder der/die Patient/in verstorben war. In dieser Studie wurde anhand der regelmäßig durchgeführten Blutentnahmen zu jeder Konsultation der Schweregrad der Leberzirrhose mittels Child-Pugh-Score, MELD/ MELD-Na-Score und ALBI-Score berechnet.

Demographische Daten	
Alter (in Jahren), Median, (IQR)	70 (66,8-74,3)
Geschlecht (weiblich/ männlich), n (%)	5 (19,2) / 21 (80,8)
BMI (kg/m ²), Median, (IQR)	26,2 (25,4-28,8)
Partnerschaften, n (%)	19 (73,1)
Kinder, n (%)	17, (65,4)
Verstorben x	17, (65,4)
Ätiologie des HCC, n (%)	
Ethyloxisch	16 (61,5)
NAFLD	2 (7,7)
Hepatitis C	1 (3,8)
Hepatitis B	3 (11,5)
AIH	1 (3,8)
Kryptogen	3 (11,5)
Anzahl der Tumorherde, n (%)	
1	1 (3,8)
2	1 (3,8)
3	3 (11,5)
4	5 (19,2)
Multifokal	16 (61,5)
Größter Herd, mm, Median, (IQR)	34,5 (24,3-53,0)
Vorherige HCC-Therapie, n (%)	
Keine	20 (76,9)
Hemihepatektomie	1 (3,8)
Leberteileresektion	5 (19,2)

ECOG, n (%)	
0	8 (30,8)
1	13 (50,0)
2	5 (19,2)
Leberspezifische Funktionsparameter und Scores:	
BCLC- Stadium, n (%)	
A	2 (7,7)
B	24 (92,3)
Child-Pugh-Stadium	
A	19 (73,1)
B	6 (23,1)
C	1 (3,8)
Child-Pugh-Punkte, Median, (IQR)	6 (5-7)
MELD-Punkte	
MELD- Punkte, Median, (IQR)	10,5 (7,8-13,0)
MELD-Na-Punkte, Median, (IQR)	10,5 (8-13,3)
ALBI-Grad	
1	6 (23,1)
2	18 (69,2)
3	2 (7,7)
ALBI-Score, Median, (IQR)	-2,2 (-2,6- -1,6)
LiMAX	
LiMAX-Messwert (µg/kg/h), Median, (IQR)	259,5 (155-379,5)
Fragebögen mit Subskalen	
CLDQ-Wert, Median, (IQR)	6,0 (4,7-6,3)
PSQI, Median, (IQR)	6,5 (2,8-9,0)
Subskalen (CLDQ), Median, (IQR)	
Abdominelle Symptome	6,2 (5,0-7,0)
Müdigkeit	5,7 (5,0-6,3)
Systemische Symptome	5,8 (5,0-6,8)
Aktivität	6,0 (5,0-6,8)
Emotionale Funktionen	6,1 (5,0-6,8)
Sorgen	5,4 (4,2-6,2)
Blutwerte, Median, (IQR)	
Bilirubin, mg/dl	1,2 (0,8-2,0)
Albumin, g/l	35,0 (30,8-38,3)
INR	1,2 (1,1-1,3)
Kreatinin, mg/dl	0,9 (0,8-1,3)
CRP, mg/l	7,9 (2,3-14,8)
AFP, ng/ml	30,0 (4,1-422,8)

Anzahl der TACE's, n (%)	
1	7 (26,9)
2	6 (23,1)
3	5 (19,2)
4	1 (3,8)
5	5 (19,2)
6	1 (3,8)
8	1 (3,8)
Median	2,5
Tage in Studie, Median	132,5

*1 Das BCLC-Stadium wurde nur anhand der Größe/Anzahl der Tumorherde bestimmt

*2 Skalierung von 0-7, wobei niedrige Werte eine reduzierte, hohe Werte eine gute gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen

*3 Skalierung von 0-21, wobei gilt, je höher die Werte, desto schlechter die Schlafqualität

Tabelle 5: Deskriptive Ergebnisse der Baseline-Kohorte n=26

In der folgenden Deskription der Longitudinal-Kohorte (s. Tab. 6) findet man die Werte der Leberfunktionsscores und laborchemischen Parameter sowie Ergebnisse der beiden Qualitätsfragebögen CLDQ und PSQI im Verlaufe der gesamten Studienzeit. Der Zeitpunkt 1 beschreibt den Status vor der 1. TACE, der Zeitpunkt 2 terminiert das erste Wiedersehen nach der 1. Intervention, welches überwiegend im Rahmen der postinterventionellen Bildgebung circa 6 Wochen nach TACE stattgefunden hat. „End“ zeigt die Ergebnisse zum individuellen Ende eines/ einer Probanden/in in der Studie.

Leberspezifische Funktionsparameter und Scores:

BCLC- Stadium, n (%)	1	2	End
A	2 (9)	2 (9)	1 (4)
B	21 (91)	20 (87)	20 (87)
C	-	1 (4)	2 (9)
Child-Pugh-Stadium, n (%)	1	2	End
A	17(74)	18 (78)	16 (69)
B	5 (22)	3 (13)	5 (22)
C	1 (4)	2 (9)	2 (9)
Child-Pugh-Punkte, Median, (IQR)	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)
MELD-Score	1	2	End
MELD-Score, Median, (IQR)	11,0 (7,0-13,0)	11,0 (8,0-15,0)	13,0 (10,0-16,0)
MELD-Na-Score, Median, (IQR)	11,0 (9,0-13,0)	12,0 (9,0-15,0)	14,0 (12,0-18,0)
ALBI-Grad, n (%)	1	2	End
1	5 (22)	5(22)	3 (13)
2	16 (69)	15 (65)	15 (65)
3	2 (9)	3 (13)	5 (22)
ALBI-Score, Median, (IQR)	-2,1 (-2,6- -1,6)	-2,1 (-2,5- -1,6)	-1,8 (-2,3- -1,5)
LiMAX-Messwert (µg/kg/h), Median, (IQR)	1	2	
	258 (146-372)	217 (110-383)	

CLDQ-Wert, Median, (IQR)	1	2	End
	6,1 (4,7-6,3)	5,8 (4,5-6,3)	5,3 (4,7-6,3)
Subskalen, Median, (IQR)	1	2	End
Abdominelle Symptome	6,3 (5,3-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-6,7)
Müdigkeit	5,6 (4,4-6,4)	5,4 (4,0-5,8)	4,6 (3,2-5,8)
Systemische Symptome	5,8 (5,0-6,8)	5,8 (5,0-6,4)	5,6 (5,0-6,4)
Aktivität	6,0 (5,0-6,7)	6,3 (4,7-7,0)	5,3 (4,7-6,7)
Emotionale Funktionen	6,1 (5,1-6,8)	6,3 (4,5-6,5)	5,8 (4,9-6,6)
Sorgen	5,4 (4,2-6,2)	5,6 (4,2-6,4)	5,4 (4,6-6,2)
PSQI, Median, (IQR)	1	2	End
	6,0 (2,0-9,0)	7,0 (4,0-10,0)	8,0 (4,0-10,0)
Blutwerte, Median, (IQR)	1	2	End
Bilirubin, mg/dl	1,1 (0,8-1,9)	1,0 (0,7-2,4)	1,1 (0,7-2,3)
Albumin, g/l	35,0 (31,0-38,0)	33,0 (31,0-38,0)	31,0 (28,0-25,0)
INR	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,0-1,4)	1,3 (1,1-1,4)
Kreatinin, mg/dl	0,9 (0,7-1,4)	1,0 (0,74-1,3)	1,0 (0,8-1,4)
CRP, mg/l	8,6 (2,3-14,0)	14,0 (6,2-24,0)	12,0 (7,4-32,0)

*1 Das BCLC-Stadium wurde nur anhand der Größe/Anzahl der Tumorherde bestimmt

*2 Skalierung von 0-7, wobei niedrige Werte eine reduzierte, hohe Werte eine gute gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen

*3 Skalierung von 0-21, wobei gilt, je höher die Werte, desto schlechter die Schlafqualität

Tabelle 6: Deskriptive Ergebnisse der Longitudinal-Kohorte n=23

4.2 Korrelation von CLDQ und PSQI im Verlauf der Therapie

Der Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und Schlafqualität wurde mit Hilfe von Korrelationsanalysen beschrieben (s. Tab. 7). Dabei konnte eine signifikante Korrelation beider Qualitäten von Beginn bis zum Ende der Therapie beobachtet werden.

Korrelation		PSQI 1	PSQI 2	PSQI END
nach Spearman				
Rho				
CLDQ t1	Korrelationskoeffizient	-0,801		
	p-Wert	<0,001		
CLDQ t2			-0,732	
			<0,001	
CLDQ tEND				-0,773
				<0,001

Tabelle 7: Korrelation CLDQ und PSQI

4.3 Veränderung der Lebens- und Schlafqualität unter TACE-Therapie

Im Folgenden wird die Lebensqualität mittels CLDQ (s. Tab. 8 und Abb. 5) mit dessen Subskalen-Analysen (s. Tab. 8) und der PSQI (s. Tab. 8 und Abb. 6) im Verlauf der Studiendauer beschrieben. Beachtung findet dabei die signifikante Veränderung der Werte im zeitlichen Verlauf eines jeden/einer jeden Studienteilnehmers/in. Verglichen wurden hierbei die Veränderungen der Qualitäten vor der ersten TACE (t1) mit dem Zeitpunkt nach der ersten TACE (t2) sowie die Veränderung t1 zu dem Zeitpunkt nach der letzten TACE (tEND). Da die individuelle Studienzeit der Probanden/innen sehr stark variierte, wurden außerdem Delta zur Ermittlung möglicher zeitabhängiger Unterschiede berechnet. Das Intervall t1-t2 betrug durchschnittlich 42 Tage (33-65), die gemittelte Studiendauer 164 Tage (69-336). Durch die Berechnung der Delta über die Zeit war es nun möglich, den Einfluss der TACE auf die beiden untersuchten Qualitäten nach der 1. Intervention unmittelbar mit den anderen direkten Outcomes nach folgenden Interventionen, unabhängig von dem sehr individuell vergangenen Zeitraum, zu vergleichen. Auch hier wurde nach signifikanten Veränderungen zwischen den vorher beschriebenen Zeitpunkten geforscht.

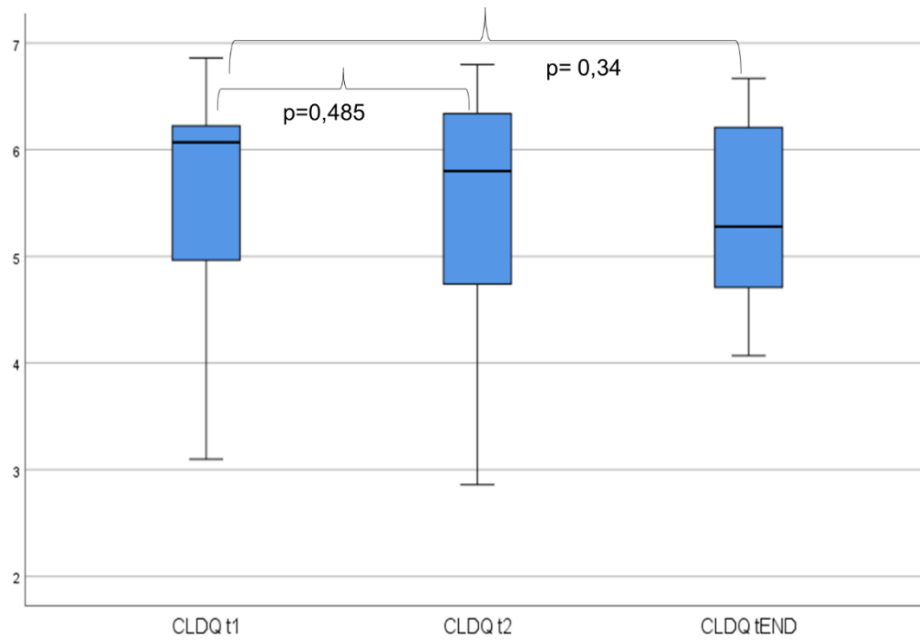
Fragebögen, Mittelwert± SD	t 1	t2	tEND	p-Wert (t1 zu t2)	p-Wert (t1 zu tEND)	p-Wert (Δ1 zu Δ2)
CLDQ	5,6±1,1	5,5±1,1	5,4±0,9	0,485	0,34	0,877
Abdominelle Symptome	6,1±1,1	5,8±1,1	5,8±1,1	0,431	0,387	0,885
Müdigkeit	5,3±1,4	5,0±1,4	4,6±1,6	0,248	0,003	0,704
Systemische Symptome	5,8±0,9	5,8±0,9	5,6±0,9	1	0,27	0,719
Aktivität	5,6±1,5	5,8±1,3	5,4±1,2	0,593	0,58	0,489
Emotionale Funktionen	5,6±1,4	5,6±1,3	5,7±1,1	0,983	0,766	0,929
Sorgen	5,1±1,5	5,2±1,5	5,3±1,2	0,775	0,419	0,571
PSQI	6,7±4,4	7,6±4,3	7,6±3,9	0,123	0,211	0,151

Tabelle 8: Veränderung der Lebens- und Schlafqualität unter TACE-Therapie

Anhand der Ergebnisse in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Scores des CLDQ im Verlauf der Therapie eine leichte Abnahme zeigen, also eine leichte Verschlechterung der Lebensqualität zu verzeichnen ist. Die Verschlechterung ist jedoch nicht statistisch signifikant. Eine signifikante Verschlechterung hingegen zeigt der Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ auf im Vergleich von t1 zu tEND (Müdigkeit t1: 5,3 zu tEND 4,6, p=0,003).

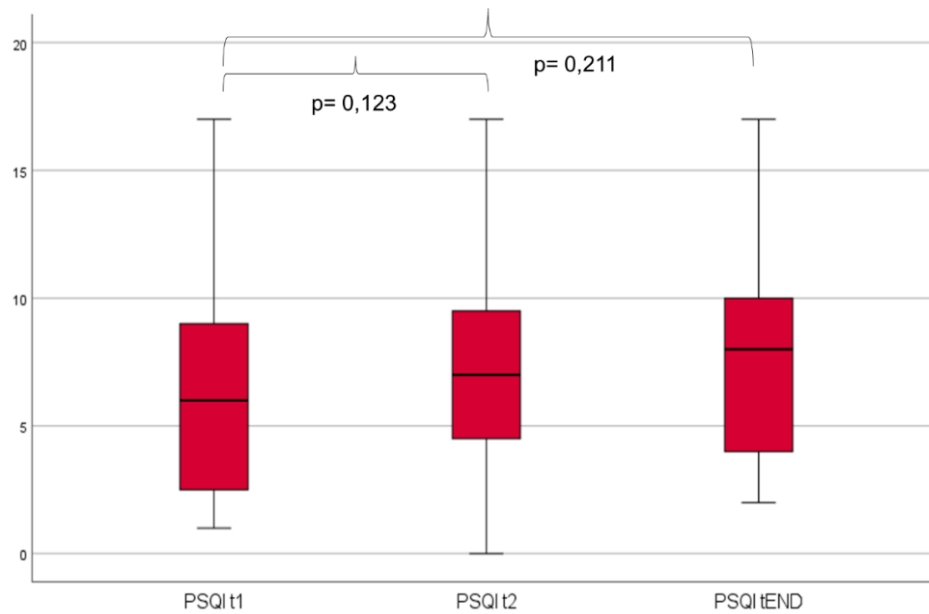
Bezogen auf die Schlafqualität lässt sich anhand der PSQI-Ergebnisse erkennen, dass die Schlafqualität der Probanden/innen schon zu Beginn der Therapie schlechter war als die der Allgemeinheit. Werte zwischen 0 bis 5 sprechen für eine gute Schlafqualität. Im Verlauf der

Therapie zeigen sich auch hier eine Zunahme der Punktzahlen, die jedoch keine Signifikanz aufweisen.



*Y-Achse: CLDQ-Punktzahlen von 0-7

Abbildung 5: Die Veränderung der Lebensqualität während der Studienzeit



* Y-Achse: PSQI-Punktzahlen von 0-21

Abbildung 6: Die Veränderung der Schlafqualität während der Studienzeit

4.4 Veränderung der Leberfunktionsscores und laborchemischen Parameter unter TACE-Therapie

In der folgenden Tabelle zeigen sich die Veränderungen der Leberfunktionsscores und laborchemischen Blutparameter im Verlaufe der Therapie unter TACE (s. Tab. 9). Zudem sind hier erneut die Signifikanzen der DELTA-Werte aufgeführt, die einen vergleichenden Unterschied zwischen dem direkten Einfluss der 1. TACE und der letzten TACE auf die untersuchten Parameter eines jeden/einer jeden Probanden/in detektieren sollen. Zu erkennen ist, dass bei den bekannten Leberfunktionsscores der MELD-Score (11 vs. 13, $p=0,008$), der MELD-Na-Score (12 vs. 14, $p=0,002$) sowie der ALBI-Score (-2,1 vs. -1,8, $<0,001$) statistisch signifikante Verschlechterungen zum Ende der Therapie aufweisen. Der MELD-Na-Score zeigt zudem eine signifikante Veränderung nach der 1. TACE (t2) ($p=0,029$). Bei den laborchemischen Parametern zeigen Albumin (t1 zu tEND: 34 vs. 30, $p=0,001$), der INR (t1 zu tEND: 1,3 vs. 1,4, $p=0,042$) und der CRP-Wert (t1 zu tEND: 9,6 vs. 21,3, $p=0,01$) signifikante Veränderungen zum individuellen Studienende der Teilnehmer/innen. Bei den Probanden/innen, die eine LiMAX- Messung vor und nach der 1. TACE erhalten haben ($n=20$), zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Der Mittelwert der Messungen zeigte ähnliche Ergebnisse vor und nach der 1. Intervention (279,7 vs. 282,9, $p=0,786$).

Scores, Mittelwert \pm SD	t 1	t2	tEND	p-Wert (t1 zu t2)	p-Wert (t1 zu tEND)	p-Wert ($\Delta 1$ zu $\Delta 2$)
Child-Pugh-Punkte	6 \pm 1	6 \pm 2	6 \pm 2	0,856	0,42	0,433
MELD-Score	11 \pm 4	12 \pm 4	13 \pm 5	0,091	0,008	0,654
MELD-Na-Score	12 \pm 4	12 \pm 5	14 \pm 5	0,029	0,002	0,733
ALBI-Score	-2,1 \pm 0,6	-1,9 \pm 0,8	-1,8 \pm 0,7	0,068	<0,001	0,943
Blutwerte, Mittelwert \pm SD						
Bilirubin, mg/dl	1,4 \pm 1,0	1,7 \pm 1,6	2,0 \pm 1,9	0,672	0,05	0,179
Albumin, g/l	34 \pm 5	32 \pm 9	30 \pm 9	0,164	0,001	0,918
INR	1,3 \pm 0,3	1,2 \pm 0,2	1,4 \pm 0,4	0,176	0,042	0,82
Kreatinin, mg/dl	1,1 \pm 0,4	1,1 \pm 0,4	1,1 \pm 0,5	0,605	0,494	0,407
CRP, mg/dl	9,6 \pm 7,8	16,6 \pm 12,8	21,3 \pm 25,2	0,023	0,01	0,492
AFP, ng/ml	4133 \pm 12059	4558 \pm 16092	3243 \pm 10168	0,548	0,445	0,309
LiMAX, 13C-MBT, μ g/kg/hr	Baseline, n=20	Post-TACE, n=20				
	279,7 \pm 149,6	282,9 \pm 194,9		0,768		

Tabelle 9: Veränderung der Leberfunktionsscores und laborchemischen Parameter unter TACE-Therapie

4.5 Kategorisierung und Untersuchung der Kohorte auf signifikante Unterschiede zu Studienbeginn

4.5.1 CLDQ und PSQI

Um die Kohorte noch dezidierter nach Veränderungen der Lebens- und Schlafqualität untersuchen zu können, wurde diese kategorisiert, um dort mögliche signifikante Unterschiede auszumachen, die vorher in der Analyse der Gesamtkohorte nicht aufgefallen sind.

	CLDQ MW, SW	PSQI MW, SW	p-Wert	
Gesamt	5,6±1,1	6,7±4,4		
Geschlecht				
Männlich n=18	5,7±1,1	6,5±4,6		
Weiblich n=5	5,0±0,9	7,4±3,5	0,217	0,692
Partnerschaften				
Ja n=17	5,5±1,2	6,9±4,8		
Nein n=6	5,7±0,7	6,1±2,9	0,664	0,738
Kinder				
Ja n=15	5,9±0,9	5,3±4,2		
Nein n=8	4,9±1,2	9,4±3,5	0,03	0,027
Genese				
Ethyltoxisch n=15	5,5±1,0	6,6±4,1		
Andere n=8	5,7±1,3	6,9±5,1	0,598	0,889
ECOG				
0 n=7	5,1±1,5	9,7±5,1		
1 n=12	6,0±0,6	4,3±2,9		
2 n=4	5,2±1,0	8,8±2,5	0,133	0,019
BCLC-Stadium				
A n=2	4,6±1,8	10±1,4		
B n=21	5,7±1,0	6,4±4,4	0,19	0,271
HCC-Herde				
<2 n=1	6,5±0	2,0±0		
2-4 n=9	5,6±1,1	5,9±3,9		
>4 (multifokal) n=13	5,5±1,2	7,6±4,7	0,699	0,375
Vorherige Behandlung				
keine n=18	5,7±0,9	5,8±3,4		
Teilresektion / Hemihepatektomie n=5	5,1±1,6	10±6,1	0,304	0,053
Child-Pugh-Klassifikation				
A n=17	5,9±0,9	6,1±4,0		
B n=5	4,7±1,2	8,4±5,9		
C n=1	4,6±0	9,0±0	0,065	0,515
MELD-Na-Score				
<10 n=7	5,7±1,4	6,3±5,2		
10-15 n=12	5,9±0,5	5,6±2,9		
>15 n=4	4,4±1,3	10,8±5,1	0,059	0,113

ALBI-Grad				
1 n=5	5,8±1,6	7,2±6,1		
2 n=16	5,5±1,0	6,6±4,1		
3 n=2	5,2±0,8	6,0±4,2	0,788	0,946
LiMAX-Werte				
<140 N=5	5,5±0,8	5,4±3,1		
140-315 N=9	5,5±1,1	6,7±3,9		
>315 N=9	5,7±1,3	7,4±5,6	0,72	0,953
Bilirubin (mg/dl)				
<1,2 n=13	6,0±0,8	5,5±4,0		
>1,2 n=10	5,0±1,2	8,3±4,5	0,036	0,123
Albumin (g/l)				
<35 n=18	5,4±1,1	7,3±4,6		
>35 n=5	6,9±0,8	4,6±3,1	0,24	0,232
INR				
<1,25 n=15	5,7±1,1	6,5±4,1		
>1,25 n=8	5,4±1,1	7,1±5,0	0,619	0,738
Kreatinin (mg/dl)				
<=1,0 n=15	5,7±1,2	6,6±5,0		
>1,0 n=8	5,4±0,9	6,9±3,0	0,664	0,889
CRP (mg/l)				
<=5 n=9	5,7±1,3	7,3±5,6		
>5 n=14	5,5±1,0	6,3±3,5	0,718	0,585
AFP (ng/ml)				
<=20 n=10	4,8±1,2	9,6±4,1		
>20 n=13	6,2±0,4	4,5±3,1	0,004	0,006

Tabelle 10: Kategorisierung und Untersuchung der Kohorte auf signifikante Unterschiede zu Studienbeginn

In der Tabelle 10 zeigen sich Unterschiede in der Kategorie „Kinder“. Probanden/innen mit Kindern besitzen eine signifikant besser Lebens- und Schlafqualität (CLDQ: 5,9 vs. 4,9, $p=0,03$; PSQI: 5,3 vs. 9,4, $p=0,027$) als kinderlose Studienteilnehmer/innen zu Beginn der Therapie (s. Abb. 7 u. 8). Des Weiteren zeigen Probanden/innen mit höheren AFP-Werten (>20 ng/ml) signifikant bessere Ergebnisse in den beiden Auswertungen der Qualitätsfragebögen (CLDQ: 6,2 vs. 4,8, $p=0,004$; PSQI: 4,5 vs. 9,6, $p=0,006$).

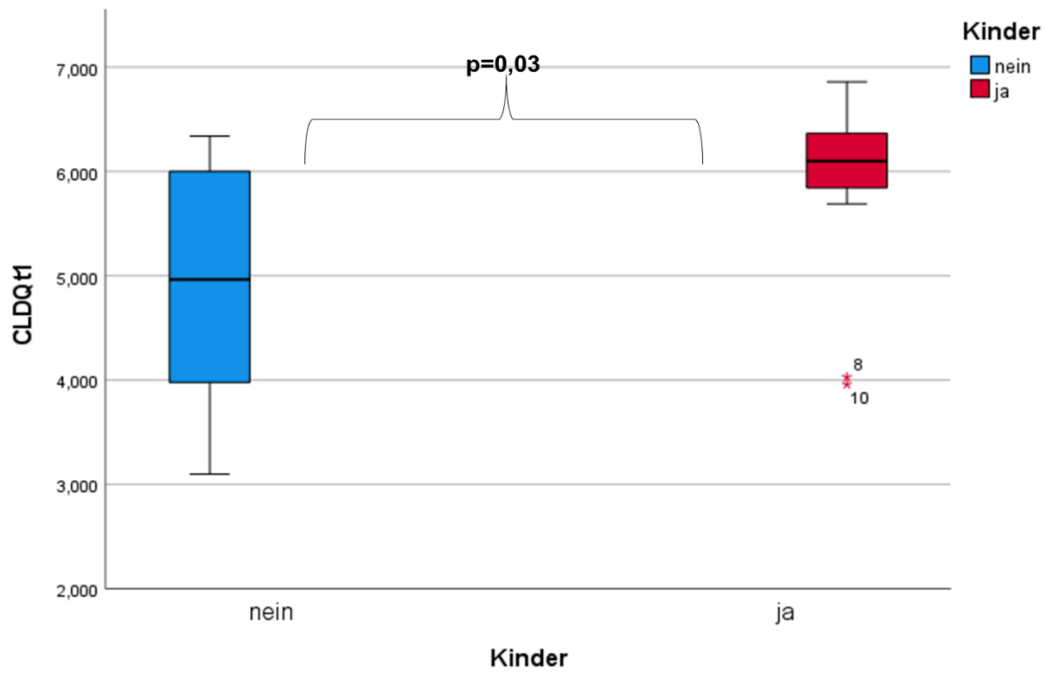


Abbildung 7: Lebensqualität der Kategorie „Kinder“ vor Therapie

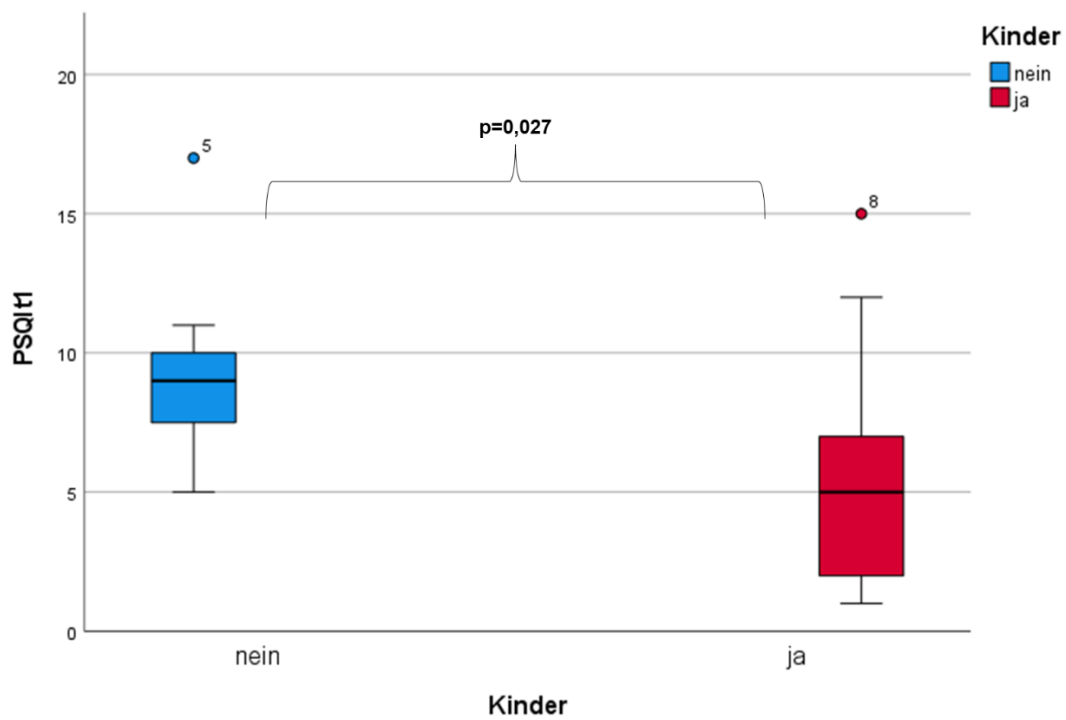


Abbildung 8: Schlafqualität der Kategorie „Kinder“ vor Therapie

4.5.2 Signifikante Unterschiede der Subkategorisierungen innerhalb der Subskalen des CLDQ

Subskalenparameter, MW±SW*	AS*	p-Wert	Mü*	p-Wert	SyS*	p-Wert	Ak*	p-Wert	EF*	p-Wert	So*	p-Wert
Gesamt	6,1±0,2		5,3±0,3		5,8±0,2		5,6±0,3		5,6±0,3		5,1±0,3	
Kinder												
Ja	6,2±1,2		5,7±1,1		6,0±0,9		5,9±1,1		6,0±1,4		5,6±1,3	
Nein	5,8±1,03	0,294	4,7±1,7	0,169	5,4±1,0	0,19	5,0±2,0	0,392	4,8±1,2	0,011	4,2±1,5	0,019
Child-Pugh-Klassifikation												
A n=17	6,5±0,7		5,8±1,0		6,0±0,8		6,1±1,1		5,9±1,3		5,4±1,5	
B n=5	4,5±1,0	0,009	4,0±1,6	0,007	5,1±1,0	0,041	4,9±1,3	0,052	4,7±1,5	0,1	4,1±1,3	0,097
C n=1	6,0±0		3,6±0		5,0±0		1,6±0		5,5±0		4,8±0	
MELD-Score												
<10 n=8	6,8±0,6		6,5±0,5		6,6±0,6		6,1±1,0		5,9±1,6		5,3±1,6	
10 bis 15 n=12	6,0±0,8		5,0±1,2		5,5±0,7		6,0±1,1		5,6±1,3		5,2±1,4	
>15 n=3	4,4±1,5	0,006	3,7±1,6	0,002	4,9±1,0	0,011	3,0±1,4	0,029	4,8±1,7	0,333	4,3±1,9	0,545
MELD-Na-Score												
<10 n=7	6,6±0,7		6,0±1,4		6,2±0,9		5,7±1,5		5,5±1,9		4,7±2,0	
10 bis 15 n=12	6,2±0,8		5,6±0,7		5,9±0,8		6,2±0,8		6,0±0,8		5,6±0,9	
>15 n=4	4,5±1,2	0,002	3,5±1,4	0,004	4,8±0,8	0,039	3,7±1,9	0,009	4,5±1,6	0,15	4,2±1,5	0,17
Bilirubin (mg/dl)												
<1,2 n=13	6,6±0,7		6,1±0,9		6,2±0,82		6,1±1,0		5,9±1,3		5,3±1,4	
>1,2 n=10	5,3±1,1	0,005	4,4±1,4	0,005	5,2±0,7	0,008	5,0±1,8	0,092	5,2±1,5	0,197	4,8±1,6	0,383

*Abkürzungen: MW: Mittelwert; SW: Standardabweichung
AS: Abdominelle Symptome
Mü: Müdigkeit
SyS: Systemische Symptome
EF: Emotionale Funktionen
So: Sorgen

Tabelle 11: Signifikante Unterschiede der Subkategorisierungen innerhalb der Subskalen des CLDQ

Aufgeführt sind alle signifikanten Unterschiede der Subskalen des CLDQ (s. Tab. 11) in den vorher schon vorgenommenen Subkategorisierungen der gesamten Beobachtungskohorte (vgl. Tab. 10). In der Kategorie „Kinder“ zeigen sich Unterschiede bei den Subskalen-Werten „Emotionale Funktionen“ und „Sorgen“. Probanden/innen mit Kindern zeigen hier signifikant bessere Ausgangswerte (EF: 6,0 vs. 4,8, $p=0,011$; So: 5,6 vs. 4,2, $p=0,019$) als kinderlose Patienten/innen.

Zudem gibt es signifikante Unterschiede in den kategoriellen Einteilungen der Leberfunktionsscores. Bei den Child-Pugh-Stadien zeigt sich ein Unterschied zwischen dem Child-Pugh-Stadium A gegenüber dem Stadium B in den Subkategorien „Abdominelle Symptome“, „Müdigkeit“ und „Systemische Symptome“ (AS: 6,5 vs. 4,5, $p=0,009$; Mü: 6,8 vs. 4,0, $p=0,007$; SyS: 6,0 vs. 5,1, $p=0,041$). Das Child-Pugh-Stadium C wird aufgrund der zu geringen Fallzahl ($n=1$) in der T-Test-Berechnung ausgeschlossen. Sowohl in der MELD- als auch in der MELD-Na-Kategorisierung sind signifikante Werte zwischen den Klassen zu erkennen. Unterschiede finden sich bei den Subskalen von „Abdominelle Symptome“ (MELD: $p=0,006$, MELD-Na: $p=0,002$), „Müdigkeit“ (MELD: $p=0,002$, MELD-Na: $p=0,004$), „Systemische Symptome“ (MELD: $p=0,011$, MELD-Na: $p=0,039$) und „Aktivität“ (MELD: $p=0,029$, MELD-Na: $p=0,009$). Bei den laborchemischen Parametern zeigen sich bessere Werte in der Auswertung bei niedrigem Bilirubin ($<1,2$ mg/dl) in den Subskalen „Abdominelle Symptome“ (6,6 vs. 5,3, $p=0,005$), „Müdigkeit“ (6,1 vs. 4,4, $p=0,005$) und „Systemische Symptome“ (6,2 vs. 5,2, $p=0,008$). Die weitere tabellarische Ausarbeitung findet sich im Anhang wieder (s. Anhang Tab. A1).

4.6 Vergleich der Lebensqualität bei Patienten/innen mit und ohne Kinder während der Studienzeit

Da sich in der Kategorisierung der Longitudinal-Kohorte zu Beginn bereits gezeigt hat, dass es eine signifikant bessere Lebens- und Schlafqualität bei Patienten/innen mit Kindern gab, wurde dieses im Verlauf weiterhin verglichen (s. Tabelle 12). Auch nach der 1. TACE bestanden die genannten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Kinder CLDQ t2: Nein: 4,7 vs. Ja: 5,9, $p=0,006$; Kinder PSQI t2: Nein: 10,3 vs. Ja: 6,1, $p=0,025$). Am Ende der Therapie waren weiterhin leicht bessere Werte beim CLDQ sowie PSQI erkennbar, die sich jedoch durch keine wesentliche Signifikanz mehr auszeichneten.

Kinder	CLDQ t1	CLDQ t2	CLDQ tEND	PSQI t1	PSQI t2	PSQI tEND
Nein	4,9	4,7	5,0	9,4	10,3	9,3
Ja	5,9	5,9	5,6	5,3	6,1	6,7
p-Wert	0,03	0,006	0,145	0,027	0,025	0,136

Tabelle 12: Lebens- und Schlafqualität bei Patienten/innen mit und ohne Kinder

4.7 Korrelation der Scores und Leberfunktion mit der Lebensqualität und Schlafqualität

Im Folgenden werden nur die Korrelationen aufgeführt, die während der ganzen Beobachtungszeit nachgewiesen werden konnten, wobei einige nur Tendenzen aufzeigen und andere signifikant waren. Einzelne signifikante Korrelationen nur zu einem isolierten Zeitpunkt bleiben unerwähnt, können jedoch hier folgend nachvollzogen werden (s. Tab. 13).

	CLDQ t1	Δ CLDQ t1/t2	Δ CLDQ t1/tEND	PSQI t1	Δ PSQI t1/t2	Δ PSQI t1/tEND
Child-Pugh-Punkte	-0,655	-0,243	-0,468	0,283	-0,329	-0,216
	<0,001	0,263	0,024	0,191	0,125	0,322
MELD-Score	-0,574	-0,175	-0,514	0,277	-0,557	-0,196
	0,004	0,423	0,012	0,201	0,006	0,369
Meld-Na-Score	-0,522	0,082	-0,04	0,349	0,009	-0,217
	0,011	0,71	0,856	0,103	0,968	0,319
ALBI	-0,296	-0,016	-0,274	0,158	-0,309	-0,219
	0,17	0,943	0,206	0,473	0,152	0,316
LiMax-Werte	0,174	-0,044		0,095	0,353	
(hier Delta CLDQ2-CLDQ1)/Tage	0,427	0,844		0,666	0,098	
Bilirubin	-0,491	-0,33	-0,542	0,276	-0,411	-0,292
	0,017	0,124	0,008	0,202	0,051	0,177
Albumin	0,332	-0,15	0,136	-0,225	0,162	0,217
	0,121	0,494	0,535	0,302	0,46	0,319
INR	-0,351	0,18	-0,076	0,252	-0,198	-0,207
	0,101	0,412	0,729	0,247	0,366	0,342
Kreatinin	-0,244	-0,29	-0,119	0,016	0,157	0,334
	0,262	0,18	0,59	0,942	0,474	0,12
CRP	-0,37	-0,132	0,006	0,207	0,097	0,136
	0,082	0,547	0,979	0,343	0,66	0,535
AFP	0,689	-0,211	0,085	-0,707	0,093	0,308
	<0,001	0,333	0,7	<0,001	0,673	0,153

Tabelle 13: Korrelation der Leberfunktionsscores sowie Laborchemie mit CLDQ und PSQI

4.7.1 Korrelation der Scores und Leberfunktion mit dem CLDQ und PSQI

Unter den bekannten Leberfunktionscores zeigten der Child-Pugh- und der MELD-Score signifikante Korrelationen mit den CLDQ-Punktwerten zum Zeitpunkt t1 und zum Ende der Studie tEND auf (s. Tab. 13 u. Abb. 9/10). Dabei stellten sich diese invers zur Lebensqualität dar. Je höher der Child-Pugh- bzw. MELD-Score, desto schlechter die Lebensqualität und vice versa (Spearman Child-Pugh-Punkte: -0,655 und -0,468; MELD-Score: -0,574 und -0,514). Bei t2 können die Korrelationen nur als Tendenzen beschrieben werden. Statistisch signifikant waren die Werte nicht (Spearman Child-Pugh-Punkte: -0,243; MELD-Score: -0,175). Abgebildet ist zudem graphisch das Korrelationsverhalten von CLDQ und dem ALBI-Score zu den Zeitpunkten t1 (Spearman ALBI- Score: -0,296, $p=0,17$) und tEND (Spearman ALBI-Score: -0,274, $p=0,206$). Hier zeigten sich hingegen keine signifikanten Ergebnisse (s. Tab.13 u. Abb. 11).

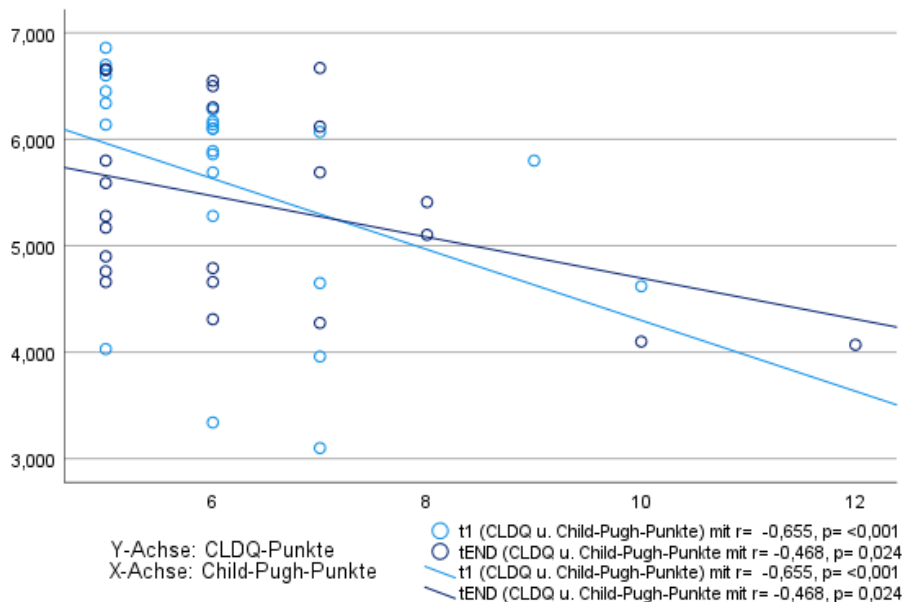


Abbildung 9: Korrelation von CLDQ und Child-Pugh-Score

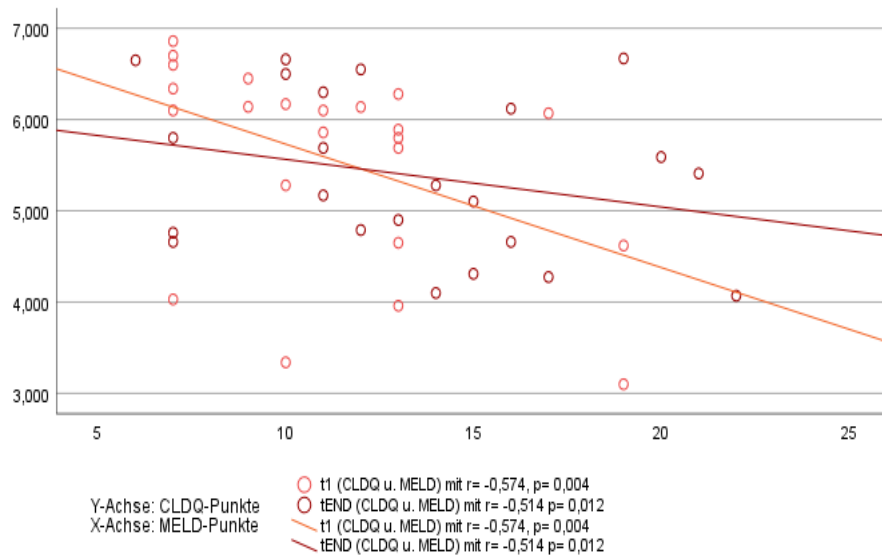


Abbildung 10: Korrelation von CLDQ und MELD-Score

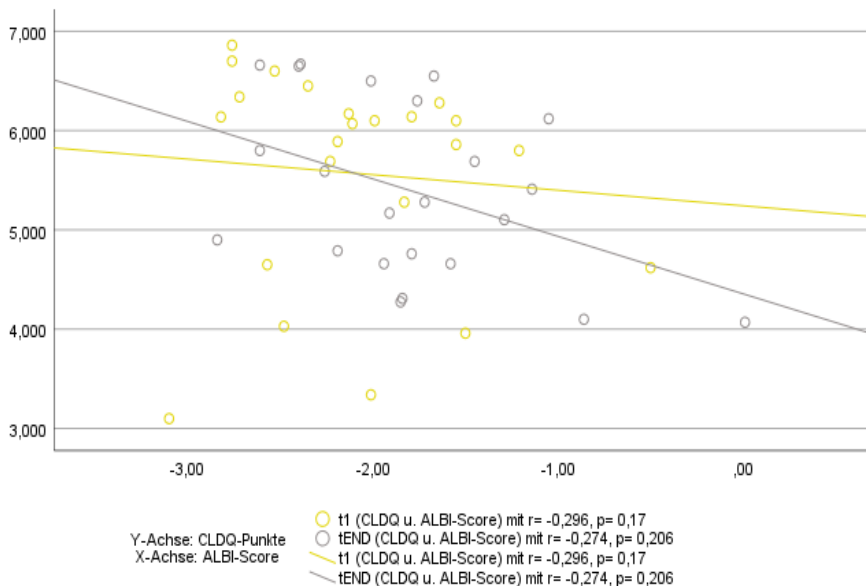


Abbildung 11: Korrelation von CLDQ und ALBI-Score

Bei den Leberfunktionsparametern wies das Bilirubin eine inverse Korrelation zur Lebensqualität auf (s. Tab. 13 u. Abb. 12). Auch hier zeigten sich signifikante Werte zu den Zeitpunkten t1 und tEND (Spearman t1: -0,491; tEND: -0,542). Bei t2 besteht auch hier eine Tendenz, die jedoch keine Signifikanz aufweist (Spearman t2: -0,33). Bei dem Laborparameter Kreatinin lässt sich ebenfalls eine inverse Korrelation nachweisen, die jedoch zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz aufweist (s. Tab. 13: Spearman t1: -0,244; t2: -0,29; tEND: -0,119). Bei der Schlafqualität lassen sich keine Korrelationen mit den Scores und Blutparametern feststellen.

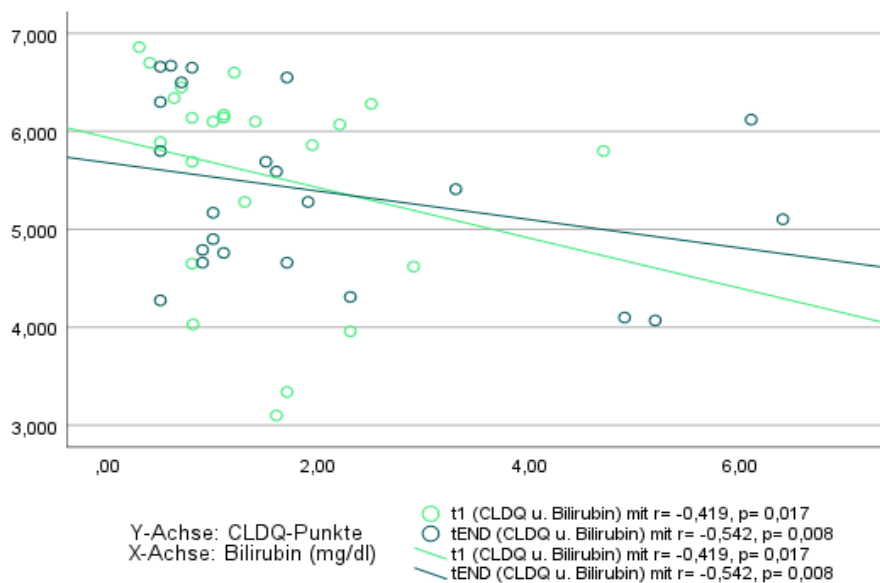


Abbildung 12: Korrelation von CLDQ und Bilirubin

4.7.2 Korrelation der Scores und Leberfunktion mit den Subskalen des CLDQ

Bei den Subskalen zeigten sich bei der Müdigkeit statistisch signifikante Korrelationen mit dem Child-Pugh, MELD- und MELD-Na-Score. Hier sah man erneut einen inversen Koeffizienten. Je höher die Scores waren, desto niedriger waren die Werte bei der Müdigkeit und umgekehrt. Zu den Zeitpunkten t1 und tEND waren die Korrelationen signifikant (Spearman Child-Pugh-Score: -0,669 und -0,546; s. Abb.13; MELD-Score: -0,719 und -0,484, s. Abb. 14; MELD-Na-Score t1: -0,574, s. Abb. 15), mit Ausnahme des MELD-Na-Wertes (tEND: -0,331), der nur eine Tendenz aufzeigte. Zum Zeitpunkt t2 waren bei Child-Pugh und MELD-Score nur gewisse inverse Tendenzen zur Müdigkeit erkennbar, wobei hier der MELD-Na-Score eine signifikante negative Korrelation aufwies (MELD-Na t2: -0,43). Bei der Betrachtung der Blutparameter zeigte sich beim Bilirubin eine negative Korrelation mit dem Subskalenparameter Sorgen. Hierbei konnten signifikante Werte zum Zeitpunkt t2 und tEND festgestellt werden (-0,496 und -0,477). Zum Zeitpunkt t1 wies der Koeffizient eine Tendenz nach (Spearman: -0,282), wobei diese nicht signifikant war. Die dazugehörige Tabelle befindet sich im Anhang (s. Anhang Tab. A2).

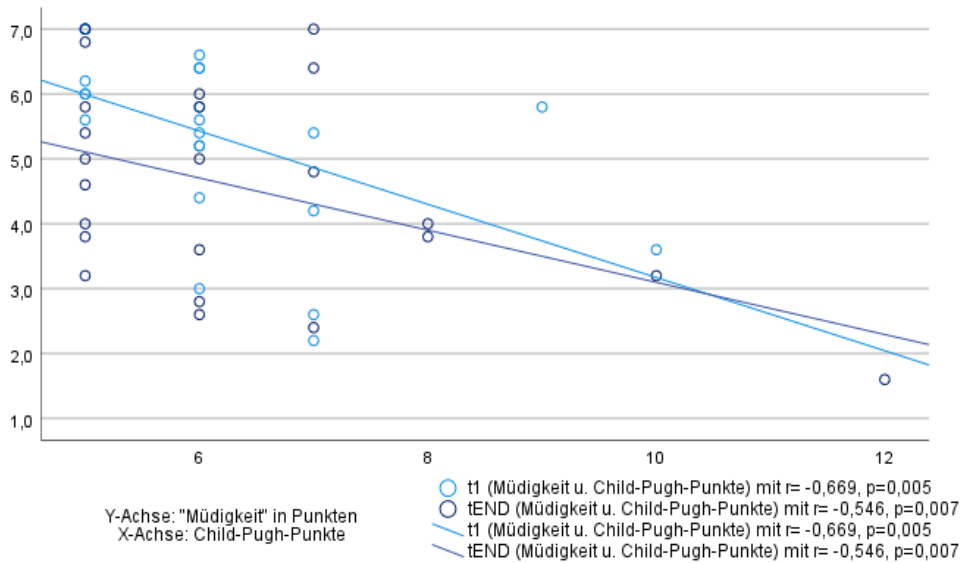


Abbildung 13: Korrelation von Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ und Child-Pugh-Score

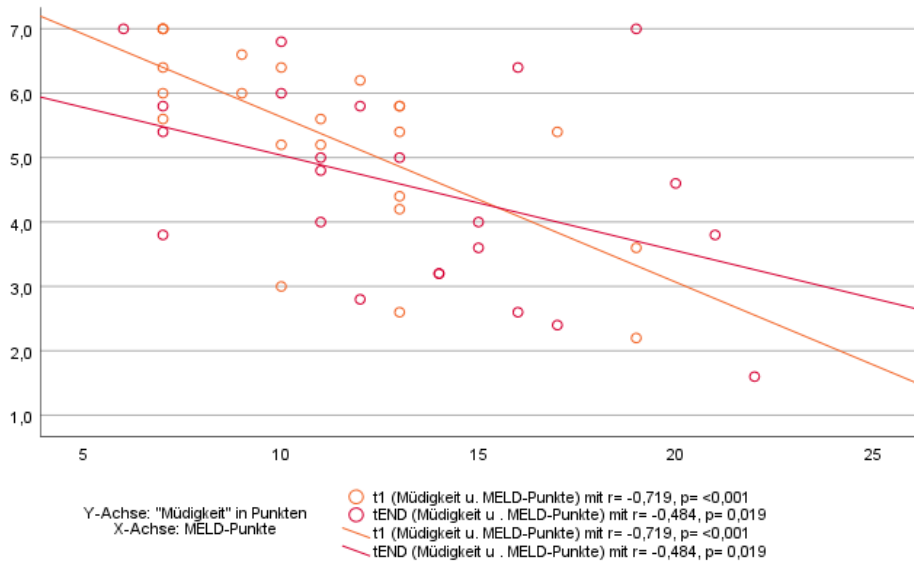


Abbildung 14: Korrelation von Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ und MELD-Score

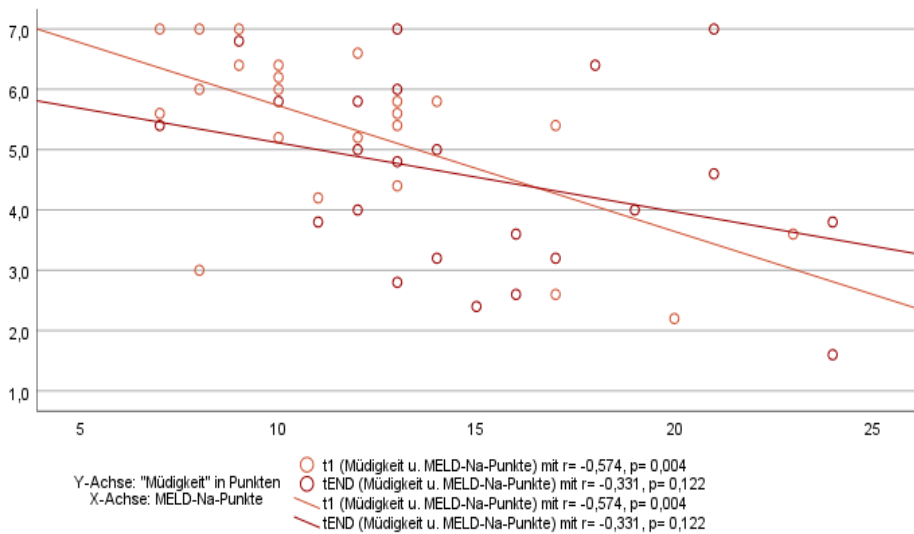


Abbildung 15: Korrelation von Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ und MELD-Na-Score

4.8 Überlebenszeitanalyse der Kohorte und Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve

Zunächst erfolgt die graphische Darstellung der Gesamtkohorte $n=26$ mittels Kaplan-Meier-Kurve. Daran schließen sich die Überlebenszeitanalysen für die Lebens- und Schlafqualität mittels CLDQ und PSQI an. Eingeteilt wurden die Probanden/innen nach ihrer Lebens- und Schlafqualität zu Anfang der Studie. Die Gruppeneinteilung orientierte sich an den Medianen der Ergebnisauswertung des CLDQ und PSQI. Gegenübergestellt wurde die Überlebenszeit bei Probanden/innen über dem Median und die Überlebenszeit bei Probanden/innen unter dem Median des jeweiligen Fragenbogens.

4.8.1 Mediane Überlebenszeit der Gesamt-Kohorte

Dargestellt ist die Überlebenszeitkurve für die Gesamtkohorte, von denen 16 (61,5%) der Probanden/innen im Verlaufe der Zeit verstorben sind (s. Abb. 16). Der Median der Überlebenszeit betrug für die Gesamtkohorte 472 Tage. Die Nachbeobachtungszeit erfolgte bis August 2023 (mediane Nachbeobachtungszeit: 461 Tage). Anzumerken ist, dass ein Patient während der Beobachtungszeit eine Lebertransplantation erhalten hat. Dieser wurde zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert.

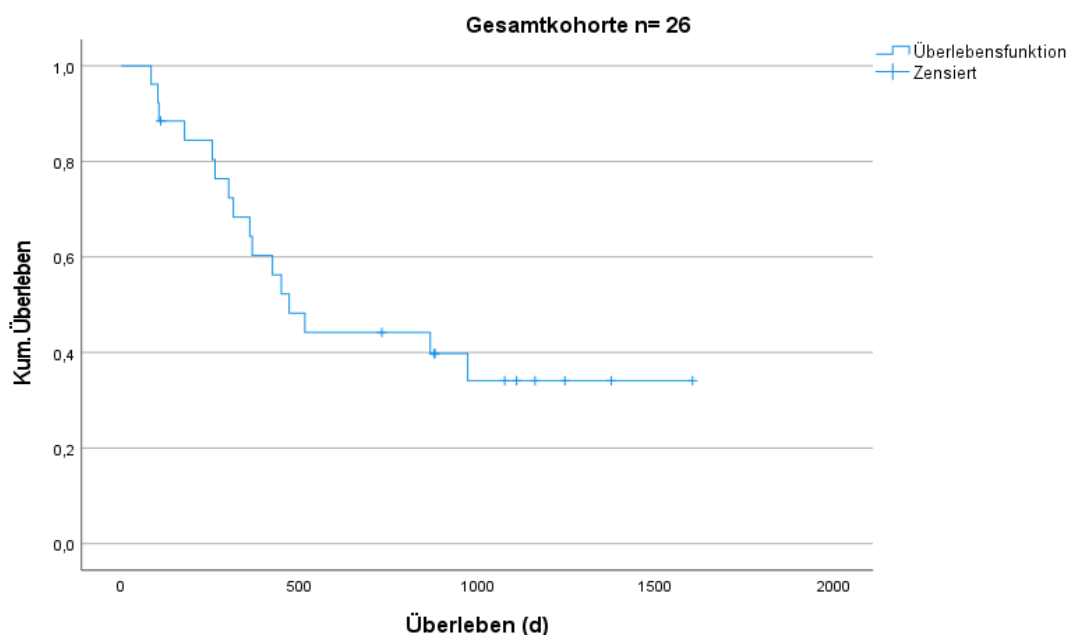


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtkohorte

4.8.2 Überlebenszeitanalyse CLDQ

Teilnehmer/innen mit einer schlechteren Lebensqualität als der Median der Gesamtkohorte zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 516 Tagen, wobei davon 9 Teilnehmer/innen verstorben sind. Dahingegen hatten die Probanden/innen mit einer besseren Lebensqualität oberhalb des Medians eine mediane Überlebenszeit von 450 Tagen mit 7 Verstorbenen (s.

Abb. 17). Der Unterschied weist keine Signifikanz zwischen den Gruppen auf (Log-Rank-Test = 0,31; $p=0,578$).

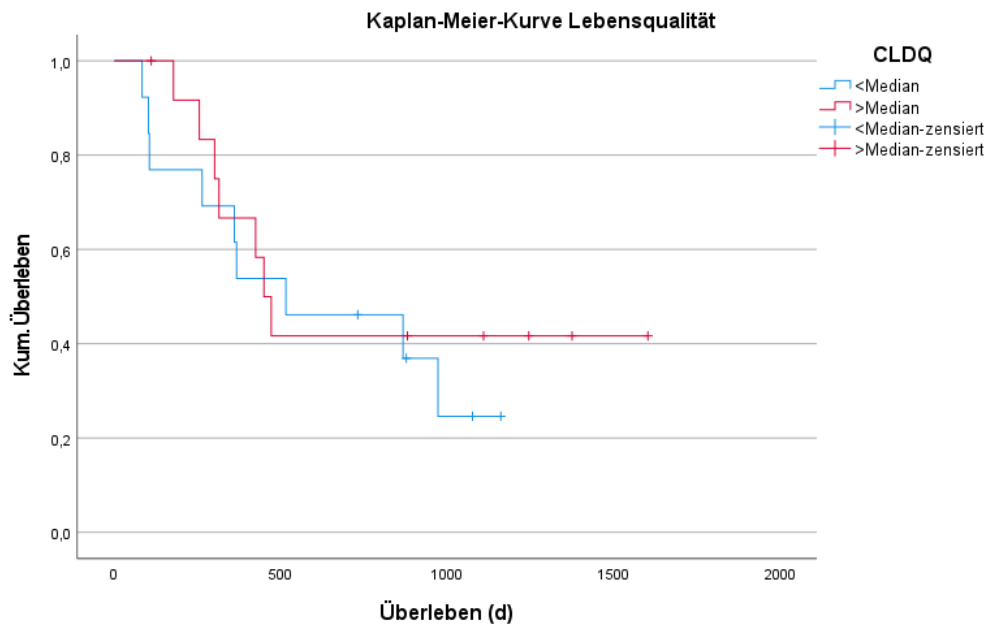


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve: Lebensqualität

4.8.3 Überlebenszeitanalyse Subskala „Müdigkeit“

Patienten/innen mit einer größeren Müdigkeit, d.h. unterhalb des Medians der Gesamtkohorte zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 472 Tagen. Die Gruppe oberhalb des Medians hatten hingegen eine mediane Überlebenszeit von 868 Tagen (s. Abb. 18). Der Unterschied beider Teilgruppen stellt sich als nicht signifikant dar (Log-Rank-Test: 1,149; $p=0,284$).

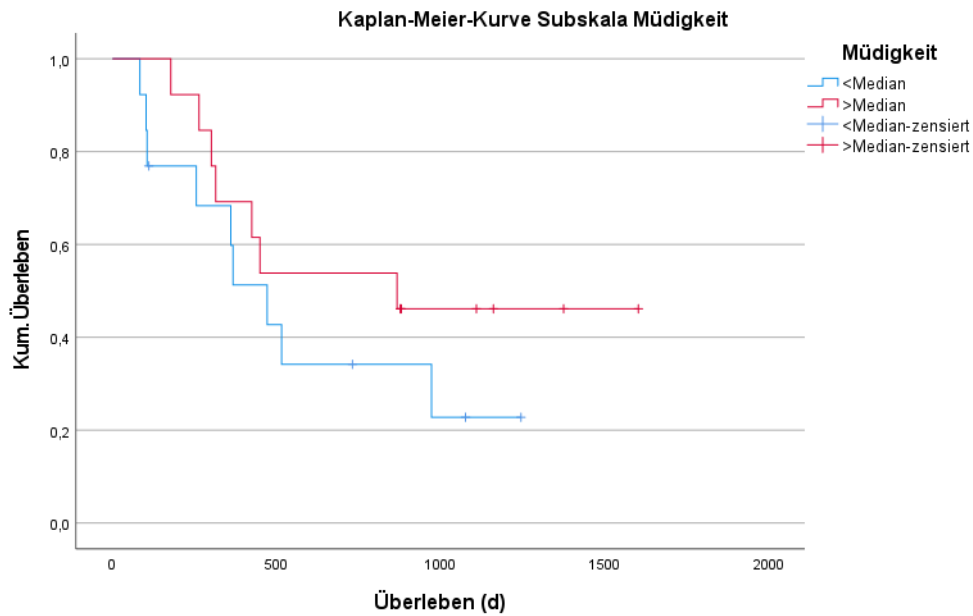


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: Subskala „Müdigkeit“

4.8.4 Überlebenszeitanalyse PSQI

Probanden/innen mit einer schlechteren Schlafqualität, d.h. oberhalb des Medians hatten ein medianes Überleben von 368 Tagen, wobei 9 verstorben sind. Hingegen zeigten Teilnehmer/innen unterhalb des Medians ein Gesamtüberleben von 472 Tagen mit 7 Verstorbenen (s. Abb. 16). Der Unterschied beider Gruppen ist nicht signifikant (Log-Rank-Test= 0,716; $p=0,397$).

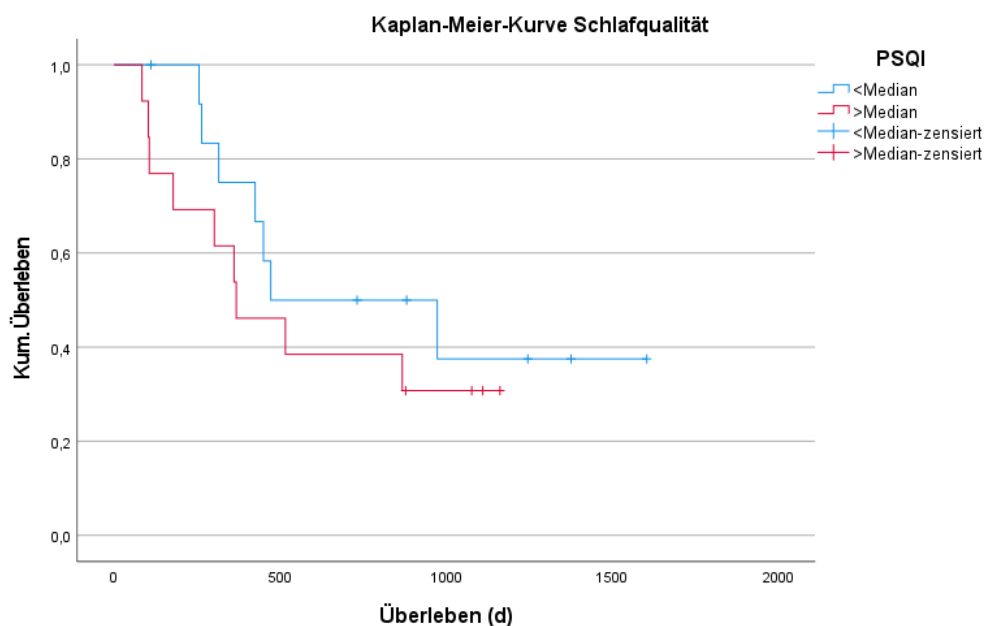


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Schlafqualität

5. Diskussion

Ziel dieser Dissertation war die Analyse der Lebens- und Schlafqualität bei Patienten/innen mit einem intermediären HCC unter TACE-Therapie. Zudem galt es zu untersuchen, wie sich die beiden Qualitäten im Vergleich zur Leberfunktion und den bekannten Leberfunktionsscores verhalten.

5.1 Soziodemographie der Studienteilnehmer/innen

Das mediane Alter der Probanden/innen in unserer Studie lag bei 70 Jahren. Dieses ist vergleichbar mit dem durchschnittlichen Alter der Patienten/innen anderer TACE-Studien aus Deutschland (97, 98). Männer erkrankten durchschnittlich im Alter von 71 Jahren am HCC, Frauen hingegen erst mit 74 (99). Durch die stetige Verbesserung in der Diagnostik und Therapie von Patienten/innen mit Leberzirrhose, konnte man einen Anstieg des medianen Erkrankungsalter in den westlichen Ländern beobachten (100).

Überwiegend war das männliche Geschlecht mit einem Anteil von 81% in unserer Studie vertreten, also in einem Verhältnis von 4 zu 1. Andere Literatur beschreibt ein Verhältnis von 3 bzw. 2 zu 1 (99). Mögliche Gründe hierfür stellen u.a. die Risikofaktoren und die Genese des HCC dar. Häufigste auslösende Faktoren für eine Leberzirrhose und einem womöglich resultierenden HCC sind der toxische Alkoholabusus, gefolgt von den chronischen Virushepatitiden (primär hier durch die chronische Hepatitis C) und der NAFLD/NASH (97). Eine vergleichbare Verteilung findet sich auch in unserer Studie wieder. Bei 62% der Probanden/innen war ein vorhergegangener Alkoholabusus ursächlich, 15% hatten eine chronische Virushepatitis (11% Hepatitis B, 4% Hepatitis C) und bei 7% war die NAFLD bekannter Auslöser der chronischen Hepatopathie mit HCC. Bei allen Teilnehmern/innen war eine Leberzirrhose diagnostiziert, sie befanden sich demnach mindestens im Child-Pugh-Stadium A.

5.2 Lebensqualität mittels CLDQ und dessen Subskalen

Insgesamt ließ sich zeigen, dass die Probanden/innen während der Therapie unter TACE eine leichte Abnahme der Lebensqualität verspürten. Zudem ließ sich im Verlauf der Studiendauer eine stetige Zunahme der Müdigkeit bei den Teilnehmer/innen beobachten, welche in einem klaren Zusammenhang zu ausgewählten Leberfunktionsscores und laborchemischen Parametern zu stehen scheint. Das Symptom Müdigkeit verschlechterte sich im Verlaufe der Therapie signifikant.

Insgesamt kam es jedoch zu keinen signifikanten Veränderungen der Ergebnisse des CLDQ, trotz der invasiven Therapiemethode mit potenziell bedrohlichen Begleitnebenwirkungen und stetigem Progress der Erkrankung. Auch bei genauerer Betrachtung durch eine Subkategorisierung der Kohorte im Verlauf der Analyse zeigten sich nur vereinzelte signifikante Ergebnisse zu Beginn der Studie, die sich doch in Betrachtung des Gesamtkontextes nicht durchsetzen konnten. Eine Subkategorie fand sich jedoch regelmäßig wieder. Probanden/innen mit Kindern hatten zu Anfang der Therapie eine bessere Lebensqualität und zeigten auch in der Analyse der Subskalen bessere Werte.

Bezogen auf die Korrelationen ließen sich primär zwei Faktoren der Leberfunktionsscores und ein laborchemischer Parameter ermitteln. Es konnte beobachtet werden, dass bei höherem Child-Pugh-Score, also einer schlechten Leberfunktion, die Lebensqualität signifikant schlechter war. Auch bei höherem MELD-Score zeigte sich diese Tendenz. Bei den Laborparametern wies der Bilirubin-Wert eine signifikante inverse Korrelation auf. Die Ergebnisse in der Subskalen-Analyse bestätigten die Korrelation der vorher genannten Punkte und schlossen den MELD-Na-Wert zusätzlich mit ein.

Im Zuge der Überlebenszeitanalyse der untersuchten Kohorte wurde hingegen deutlich, dass eine bessere Lebensqualität nicht mit einem längeren Überleben einhergeht und diese in der vorliegenden Studie keinen prognostischen Marker darstellt. Bei der Betrachtung der Überlebenszeitdaten zum Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ konnte beobachtet werden, dass Probanden/innen mit einer größeren Müdigkeit eine fast um die Hälfte verkürzte Lebenszeit aufwiesen. Die Ergebnisse dazu blieben jedoch statistisch nicht signifikant.

5.3 Schlafqualität mittel PSQI

Schon zu Beginn der Studie, d.h. der TACE-Therapie, zeigte die Kohorte eine schlechtere Schlafqualität (MW= 6,7) als die gesunde Gesamtpopulation. Bei der Auswertung des PSQI spricht man von einer schlechten Schlafqualität bei Ergebniswerten von ≥ 5 (91). Im Verlauf der Studie konnte zudem eine weitere Progression dieser schon zuvor bestehenden schlechten Schlafqualität beobachtet werden. Zudem zeigten Probanden/innen mit Kindern zu Beginn der Studie eine signifikant bessere Schlafqualität als kinderlose Teilnehmer/innen. Dieser Unterschied konnte während der ganzen Studienzeit weiterhin gezeigt werden. Es waren hingegen keine signifikanten Korrelationen zu den untersuchten Leberfunktionsscores und laborchemischen Parametern auszumachen.

In der zuletzt durchgeführten Überlebenszeitanalyse ließ sich eine gewisse Tendenz aufzeigen, die jedoch keine Signifikanz aufwies. Sowohl das Überleben als auch die

dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zeigen, dass Probanden/innen mit schlechter Schlafqualität auch eine verkürzte Überlebenszeit haben.

5.4 Wissenschaftliche Einordnung der Ergebnisse

5.4.1 Einordnung der Lebensqualität der Studiengruppe

In der deutschsprachigen Version des CLDQ, die von der Arbeitsgruppe Häuser et al. 2004 validiert worden ist, zeigte sich eine sehr ähnliche Verteilung der Lebensqualität bzw. der Punktzahlen des Fragebogens bei den unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien, an denen sich der Qualitätsfragebogen orientiert. Dabei zu betonen ist jedoch, dass das Child-Pugh-Stadium C in der vorliegenden Studie durch nur einen Probanden/in nicht repräsentativ ist. Insgesamt war zu beobachten, dass eine leichte Verschlechterung der Lebensqualität mit Zunahme der Child-Pugh-Punkte und somit des höheren Stadiums korreliert, aber diese weder bei der Validierungsstudie noch bei unserer Studie signifikant wurden. In der Untersuchung durch Häuser et al. wählte man eine homogenere Verteilung der Probanden/innen und es wurde eine zusätzliche Gruppe untersucht (keine Zirrhose (45%), Child-A (21%), Child-B (15,2 %) und Child-C (16,8%; vgl. Tabelle 5). Außerdem unterschied sich die Verteilung der Ätiologie der Zirrhose in dieser Studie, bei welcher der Anteil der infektiösen Genese höher war (52%) (vgl. Tab. 5) (90). Doch wurde geschlussfolgert, dass durch die gute Reliabilität sowie ausreichende Validität, unabhängig von der Ätiologie der Zirrhose, der CLDQ im deutschsprachigen Raum Anwendung finden kann. Zudem wurde herausgestellt, dass keine signifikante Abnahme in der Lebensqualität bei Probanden/innen im Child-Pugh-Stadium-A/B zum Child-Stadium-C festzustellen war, welches sich auch in unserer Studienkohorte zeigte. Häuser et al. wiesen darauf hin, dass die Lebensqualität bei einer chronischen Hepatopathie nicht nur durch den Progress des Leberschadens beeinflusst wird, sondern neben weiteren medizinischen auch durch psychische Komorbiditäten (90). Auch Younossi et al. stellten in der Studie zur Entwicklung des CLDQ fest, dass bei fortschreitendem Progress der Zirrhose insbesondere vom Child-Pugh-Stadium B zum Stadium C keine Verschlechterung der QoL festzustellen war. Er wies auch darauf hin, dass die Lebensqualität nur limitierend anhand eines validierten Fragebogens bei Patienten/innen in einem fortgeschrittenen Zirrhosestadium erhoben werden kann (101). Da auch zu behandelnde Personen mit HCC in den vorher genannten Studien eingeschlossen worden sind, ließ sich auch unser Studienkollektiv mittels des deutschen CLDQ untersuchen und analysieren. Der Fragebogen beachtet in seinen jeweiligen Subskalen neben den einzelnen körperlichen Symptomen auch soziale und emotionale Faktoren. Dieses macht eine individuelle Unterscheidung zwischen dem Patientenkollektiv möglich, um die Ergebnisse richtig einschätzen zu können.

Während des Studienzeitraumes zeigte sich in der Auswertung des CLDQ eine leichte Abnahme der Punktzahlen, die sich jedoch im Gesamtkontext nicht signifikant verschlechterten. Wible et al haben in ihrer prospektiven Studie bereits zeigen können, dass in der Langezeitbeobachtung bei Patienten/ innen unter TACE über den Zeitraum von 12 Monaten keine signifikante Verschlechterung der HRQoL zu verzeichnen war. Sie stellten u.a. sogar fest, dass es nach 4 Monaten zu einer Verbesserung der psychischen Gesundheit kam, die jedoch nach einem Jahr wieder nahe der Ausgangswerte zu Studienbeginn lag. Die soziodemographische Zusammensetzung der Studienkohorte ähnelte der unseres Kollektivs, wobei die Verteilung der Patienten/innen im Child-Pugh-Stadium A und B annähernd gleich war. Zudem erfolgte das Monitoring der Lebensqualität mittels des SF-36-Fragebogens (102). In einer weiteren Studie zur Überwachung der Lebensqualität mittels des QOL-Basisfragebogen der Weltgesundheitsorganisation (WHOQOL-BREF) unter TACE konnte Eltawil et al. bestätigen, dass die Lebensqualität unter der Chemoembolisation im Mittel stabil bleibt und es zu keinen signifikanten Abnahmen im Laufe eines Jahres kam. Sie beobachteten, dass es bei Patienten/innen erst nach der 3. Intervention mittels TACE zu einer Verschlechterung des Subskalenparameters „Körperliche Gesundheit“ kam, was mit dem Fortschreiten des Tumors zusammenfiel (103). Bei den meisten Probanden/innen in unserer Studie erfolgte ein Therapie-Wechsel bei Progress der Erkrankung und Konsensbeschluss des Tumorboards. Der mediane Werte der TACE-Behandlungen lag in unserer Studiengruppe bei 3. Doch ein weiteres Monitoring der Patienten mittels CLDQ konnte nicht erfolgen, um die Lebensqualität nach der TACE-Therapie zu vergleichen und diese u.a. anhand des fortschreitenden Prozesses des Tumors oder anderen Parametern festzumachen.

In der Subskalenanalyse zeigte sich wiederholt die Müdigkeit als signifikanter Faktor in Hinblick auf das Beschwerdebild des Studienkollektivs. Zunächst stellt die Müdigkeit den einzigen Wert des CLDQ dar, der sich innerhalb des Therapiezeitraumes signifikant verschlechterte (vgl. Tab. 8). Zudem konnte gezeigt werden, dass diese negativ mit dem MELD/ MELD-Na-Score und dem Child-Pugh-Stadium korrelierte. Müdigkeit ist eines der häufigsten auftretenden Begleitsymptome bei Patienten/innen mit einer progredienten Leberzirrhose. Die Genese der Müdigkeit ist zumeist multifaktoriell (104). Die Kombination aus chronischem Stress, das mögliche Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie, die Malnutrition und die tägliche Auseinandersetzung mit der letalen Erkrankung führen zur psychischen und körperlichen Müdigkeit (105). Weitere Faktoren, die im direkten Zusammenhang zur Müdigkeit stehen, sind Angst und Depressionen (106). In der Studie von Kalaitzakis et. al untersuchte man u.a. mittels unterschiedlicher Fragebögen die Korrelation von Child-Pugh-Stadium und MELD-Score zur chronischen Fatigue. Hier konnte eine engere Verbindung zum Child-Pugh- als zum MELD-Score beobachtet werden. In Anlehnung an die Studie durch Saab et al., die sich für eine Bewertung der HRQoL anhand des Child-Pugh-

Stadiums aussprachen, konnte man zeigen, dass Aszites und die hepatische Enzephalopathie mit Fatigue assoziiert sind, was die höhere Korrelation sehr wahrscheinlich erklärt (105, 107).

5.4.2 Einordnung der Schlafqualität der Studiengruppe

Anhand des PSQI durch Buysse et al. 1989 ist es möglich, sowohl mit einer hohen Sensitivität (89,6%) als auch Spezifität (86,5%) eine verlässliche Aussage über die Schlafqualität von Probanden/innen zu treffen (91). Die Betrachtung der PSQI-Ergebnisse unserer Studiengruppe zu Beginn zeigte eine allgemeine schlechte Schlafqualität (Median: 6,5; vgl. Tab. 5). Diese nahm im Laufe der Therapie noch stetig zu. Bei Patienten/innen mit einer Zirrhose sind Schlaf-Wach-Störungen häufig und haben indes einen signifikanten Einfluss auf die HRQoL. Diese Befunde wurden schon in weiteren Studien bestätigt (108). Es bleibt jedoch zu beachten, dass die Erhebung eines subjektiven Eindruckes bei nicht ausreichender Selbstreflexion die Möglichkeit der Objektivierbarkeit erschwert. Der Fragenbogen erhebt zwar die Eindrücke des/der potenziell vorhandenen Schlafpartners/in des/der zu Untersuchenden/in, doch diese Einschätzungen fließen nicht in die quantitative Auswertung des Fragebogens mit ein. Obwohl der PSQI eine breite Anwendung in vielen Fachrichtungen der Medizin findet, die sich mit der Schlafhygiene ihrer Patienten/innen beschäftigen, gibt es bisher keine spezielle Validierung für Probanden/innen mit einer chronischen bzw. onkologischen Lebererkrankung.

5.4.3 Korrelation von Lebensqualität und Schlafqualität

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die meisten Patienten/innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose unter Schlafstörungen leiden (109). Zudem geht eine schlechte Schlafqualität mit einer negativen Auswirkung auf die Lebensqualität einher. Ghabril et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten/innen mit Leberzirrhose und schlechten PSQI-Werten (≥ 5) eine signifikant schlechtere Lebensqualität hatten. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Regressionsanalyse bestätigte sich der signifikante Einfluss (110). In unserer Studie konnte über den gesamten Zeitraum der Therapie mittels TACE gezeigt werden, dass die Lebensqualität und Schlafqualität stark miteinander korrelieren. Ziel dieser Korrelationsanalyse war einerseits, die gegenseitige Abhängigkeit dieser beiden Qualitäten unter der Therapie zu zeigen und andererseits zu untersuchen, ob diese sich gleichermaßen im Verlaufe verschlechtern. Da beides der Fall war, galt es herauszufinden, welche Determinanten womöglich Einfluss auf beide Qualitäten nehmen und ob wir diese mit den angewandten Fragebögen in der Studie erfasst haben. Zumal sich jedoch während des Untersuchungszeitraums sowohl die Lebens- als auch Schlafqualität nur leicht, nicht signifikant veränderten, und sich in den Untersuchungen der Subkategorien der Kohorte keine Gruppe herausstellte, die sich in beiden Qualitäten gleichsam veränderte, konnte nur ein

Ergebnis weiter bestehen. Die beiden Qualitäten bedingen sich gegenseitig. Auch wenn teilweise keine signifikanten Ergebnisse durch den PSQI bezogen auf die Schlafqualität gefunden werden konnten, gilt zu beachten, dass in den Subskalen des CLDQ stets die Müdigkeit einen Parameter bildet, der zum Teil sicherlich Einfluss auf die allgemeine Schlafqualität hat.

5.4.4 Einfluss sozialer Faktoren auf die Qualitäten

Insgesamt wurden drei soziodemographische Faktoren untersucht und subkategorisiert. In der Subkategorie Geschlecht ist zu erkennen, dass die weiblichen Teilnehmerinnen sowohl bei der Lebens- als auch Schlafqualität schlechtere Punktzahlen aufweisen. Die Unterschiede sind jedoch im Vergleich zur männlichen Gruppe nicht signifikant. Es gilt zu beachten, dass lediglich 5 weibliche Probandinnen in der Baseline-Analyse eingeschlossen worden sind und somit einen nur geringen Prozentsatz ausmachen (19%; s. Tab.5). Doch diese Tendenz wurde bereits als signifikanter Unterschied in weiteren Studien bestätigt. Das weibliche Geschlecht stellte sich als unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere Lebens- und Schlafqualität heraus (111, 112). Aufgrund dieser bereits bekannten Beobachtungen wurden schon einige Erklärungsansätze verfasst. Es wird angenommen, dass beide Geschlechter eine divergierende Selbsteinschätzung der Krankheit haben und sich Frauen umfassender mit dieser lebensbedrohlichen Erkrankung auseinandersetzen (113). Zudem wird die Hypothese formuliert, dass die Diagnose Leberzirrhose und demzufolge das HCC in den westlichen Ländern weiterhin mit Stigmatisierung behaftet sind und Frauen dieses sehr viel mehr psychisch belastet (111). In der Kategorie Partnerschaften lässt sich kaum ein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen erkennen. In der Literatur finden sich gegensätzliche Meinungen bezüglich einer Veränderung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten/innen mit Partner/innen. Der/die Patient/in wird neben den schon gravierenden medizinischen auch sozialen, emotionalen und existenziellen Stressoren ausgesetzt und muss sich in dem Prozess der Krankheitsbewältigung damit auseinandersetzen. Andersherum kann dieser Einschnitt in das Leben des/der Patienten/in positive Auswirkungen haben und eine Intensivierung der Beziehung bewirken (114). Zufriedenheit in der Partnerschaft gilt als Schutzfaktor gegen problematische psychosoziale Folgen (115). Da über den Hintergrund der Qualität der Beziehung zu den Lebenspartner/innen nicht weiter gefragt wurde und die Lebenspartner/innen selbst kein Monitoring mittels Qualitätsfragebögen erhalten haben, führte es in dieser Kategorie zu keinen weiteren Erkenntnissen. Auffallend war jedoch, dass Probanden/innen mit Kindern sowohl eine bessere Lebens- als auch Schlafqualität aufwiesen. Zudem zeigten sie signifikant bessere Werte bei den Subskalen „Emotionale Funktionen“ und „Sorgen“. Da das mediane Alter unserer Studienteilnehmer/innen bei 70 Jahren lag, ist davon auszugehen, dass deren Kinder bereits erwachsen waren und diese möglicherweise auch

schon Kinder hatten. Das heißt, dass ein gewisses soziales Gefüge bzw. Miteinander bestand. Festgestellt wurde, dass eine hohe soziale Unterstützung zum Zeitpunkt der Diagnose einer chronischen Erkrankung zu einer aktiveren Krankheitsbewältigung und geringeren psychischen Belastungen führt (116). Durch die Konfrontation mit der lebensgefährdenden Erkrankung intensivierten die Betroffenen ihre persönlichen Kontakte. Zudem ergab eine Studenumfrage, dass 68% der Erkrankten nach Diagnosestellung ihr Leben als sinnerfüllter bewerteten (117). Obwohl die vermehrte Zuwendung der Familie als positiv beschrieben wird, treten bei älteren onkologischen Patienten/innen die vorher genannten Stressoren ebenfalls in den Vordergrund. Sie fühlen sich in ihrer Autonomie sukzessive eingeschränkt und wollen der Familie nicht zur Last fallen (117).

5.4.5 Veränderung der Leberfunktion und Korrelation zu Lebens- sowie Schlafqualität

Child-Pugh-Score

Bei Betrachtung der Child-Pugh-Punkte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten während der Therapie konnten keine signifikanten Veränderungen identifiziert werden. Auch bei der deskriptiven Statistik der Longitudinal-Kohorte kann man bei Beachtung des Verlaufs erkennen, dass die Dynamik der Zirrhosestadien nahezu stagniert (vgl. Tab. 6). In der Studie von Caturelli et al. konnte dieses Ergebnis bestätigt werden. Hier untersuchte man eine ähnliche Kohorte, wobei sich 82% der Probanden/innen in einem Child-Pugh-Stadium A, 27% in einem Child-Pugh-Stadium B und 2% in einem Child-Pugh-Stadium C befanden (vgl. Tab. 6). Obwohl der Zeitraum der genannten Erhebung bei den jeweiligen Studien im Vergleich zu unserer Studie post-interventionell länger war (4 Monate zu 6 Wochen) konnte gezeigt werden, dass es unter der Therapie mit TACE zu keiner langfristigen Verschlechterung der Leberzirrhose bei Patienten/innen im Stadium A oder B kam (118). In unserer Studie konnte beobachtet werden, dass der Grad der Zirrhose invers mit den Ergebnissen des CLDQ korreliert. Je höher der Child-Pugh-Score, desto schlechter war die Lebensqualität des/der Probanden/in. Dieser Score beinhaltet neben bekannten laborchemischen Parametern wie Bilirubin, Albumin und INR auch den Grad der hepatischen Enzephalopathie und die Beurteilung des Aszites mittels Sonographie. Die Beachtung dieser klinischen Parameter scheinen Einfluss auf die Lebensqualität zu nehmen und die Objektivierung zu erleichtern. Marchesini et al. konnten zeigen, dass die chronische diuretische Behandlung von Patienten/innen mit Leberzirrhose und rezidivierendem Aszites die Funktionen des täglichen Lebens signifikant einschränken, welche Beachtung finden in der Graduierung der Child-Pugh-Klassifikation (109). Die negative Korrelation von Child-Pugh-Stadium und Lebensqualität wurde durch Tajiri et al. bestätigt, in dessen Studie der Anteil der Probanden/innen mit HCC

ca. 2/3 ausmachte und somit teilweise die weiteren belastenden Faktoren einer zusätzlichen onkologischen Erkrankung mit einschloss (119).

MELD- und MELD-Na-Score

Es kam zu einer signifikanten Veränderung des MELD- bzw. MELD-Na-Scores während des gesamten Studienzeitraums. Es stellte sich eine sukzessive Verschlechterung der Werte dar, die über die Zeit sowohl ein Delta-MELD als auch ein Delta-MELD-Na von 2 Punkten zeigten. Bei den erhobenen Berechnungen zwischen den Delta-Werten nach der 1. TACE und der letzten Intervention zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Werte (vgl. Tab. 9). Unsere Ergebnisse konnten zuvor schon in weiteren Studien beobachtet werden. Delique et al. verglichen 2019 in ihrer Studie die intraarterielle Behandlung des HCC mittels SIRT oder TACE anhand der MELD-Score-Veränderungen postinterventionell. Dort zeigten sie, dass nach der TACE regelmäßig eine Verschlechterung des MELD-Scores beobachtet werden konnte. Sie beschrieben die Veränderung des Wertes mit einem Delta MELD von $0,83 \pm 1,83$, wobei bei der Berechnung der Differenz nicht der Faktor Zeit einbezogen wurde wie in dieser statistischen Auswertung. In Bezug auf die Studienpopulation waren es auch primär Männer in einem Alter von um die 70 Jahren, die sich hauptsächlich in einem Child-Pugh-Stadium A befanden. Zu erwähnen ist jedoch, dass die MELD-Scores zu Beginn niedriger waren (MW: $8,41 \pm 1,71$) und es sich um unilobäre HCC-Erkrankungen handelte (120). El Fouly et al. bestätigten, dass sich der MELD-Wert im Verlaufe einer TACE-Therapie signifikant veränderte (10,1 zu 13,2 $p < 0,001$) (121). Der MELD-Score sagt mit einer verlässlichen Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 81% die 30-Tages-Mortalität von Patienten/innen mit einem Wert von über 11 Punkten voraus (122). Weder die Einschätzung der Klinik des/der Patienten/in noch die Beachtung der Lebensqualität finden sich in diesem Score wieder. Kanwal et al. deuteten in ihrer Auswertung daraufhin hin, dass die Beachtung der HRQoL die Beurteilung des Mortalitätsrisiko bzw. die Erkrankungsschwere stark beeinflusst und nicht nur orientiert an laborchemischen Parametern erfolgen sollte (123). Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass die HRQoL ein guter Prädiktor für die Mortalität von Patienten/innen darstellen kann, und der MELD-Score Patienten/innen benachteiligt, die bei fortgeschrittener Hepatopathie u.a. unter schwerem Aszites, Muskelhypotrophien und Unterernährung leiden. Andere Faktoren könnten den MELD-Score möglicherweise erhöhen bzw. ergänzen, um die Validität weiterhin zu steigern (123, 124). In unserer Studie konnten zu Beginn und Ende der Studie eine negative Korrelation der Lebensqualität und des MELD-Scores gezeigt werden. Der MELD-Na-Score hingegen zeigte sich zum CLDQ nur zu Beginn korrelativ. Ein ähnliches Bild zeigten Togashi et al. in ihrer Studie zur Lebensqualität nach Lebertransplantation. Die HRQoL wurde auch bei Patienten/innen vor einer orthotopen Lebertransplantation mit der Schwere der Lebererkrankung assoziiert, gemessen u.a. an hohen MELD-Werten (125). Eine weitere

Studie durch Benzing et al. bestätigte dieses Ergebnis (126). In einer Untersuchung durch Jara et al. konnte hingegen keine Korrelation zwischen dem MELD-Score und dem CLDQ gefunden werden. In der Untersuchung des MELD-Na zeigte sich hingegen ein negativer signifikanter Korrelationskoeffizient. Durch die Einbeziehung des Natriums ließ sich die HRQoL vorhersagen (127). Dass das Serum-Natrium als unabhängiger Indikator für die Lebensqualität bei Patienten/innen mit Leberzirrhose gilt, zeigte zuvor schon Sola et al. in ihrer Untersuchung. Niedrige Natriumwerte führen zu einer signifikant schlechteren HRQoL. Spekuliert wurde, dass die zum Teil chronische Hyponatriämie, bedingt durch die bekannte Einwirkung des niedrigen Serum-Natriums auf das zentrale Nervensystem, auch einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität nehmen könnte (128). In der Studie von Saab et. al wurde sich gegen die Einschätzung der HRQoL anhand des MELD-Scores ausgesprochen. Alle Daten zeigten nur eine bedingte Korrelation unter Anwendung des CLDQ, ohne dabei signifikante Ergebnisse zu erzielen. Vielmehr sprachen sich die Autoren dafür aus, eine Bewertung der Lebensqualität anhand des Child-Pugh-Stadiums zu erheben. Eine Orientierung an diesem sei außerdem durch den Einbezug klinischer Parameter sinnvoll (107).

Zu beachten ist jedoch, dass es sich in allen Studien um ein Kollektiv handelte, das weiterhin Chancen auf eine Transplantation hatte. In unserer Untersuchung hingegen war es größtenteils eine palliative Kohorte, bei der keine Aussicht auf eine Kuration bestand, da sie sich nicht innerhalb der Mailand-Kriterien befanden. Durch diese nicht eindeutige Studienlage bleibt unser Ergebnis unter Vorbehalt vergleichbar.

ALBI

Obwohl der durchschnittliche ALBI-Grad der Longitudinal-Kohorte in unserer Studie bei 2 lag und sich nicht veränderte, kam es zu einer signifikanten Veränderung der ALBI-Scores im Laufe der Studie (-2,1 zu -1,8, $p < 0,001$). Chi et al. untersuchten die Veränderung des ALBI-Scores unter laufender TACE-Therapie. Es fiel auf, dass während der Therapie 24,3 % der Patienten/innen einen Monat nach der TACE-Intervention eine Veränderung des ALBI-Grades aufwiesen, wobei die Migration von ALBI-Grad 1 zu ALBI-Grad 2 auffallend häufiger erfolgte (129). Patienten/innen mit einem ALBI-Grad-2 zeigten sich häufig stabiler und zeigten keine Progredienz zum nächsten Grad, welches auch mit unserer Beobachtung übereinstimmte. Bei Betrachtung der ätiologischen Parameter untersuchte man vermehrt HCC-Patienten/innen mit viraler Genese. Zudem wurde angemerkt, dass die Patienten/innen mit ALBI-Grad 1 nahe der Grenze zum ALBI-Grad 2 waren und die Überschreitung nach der 1. TACE erfolgte (120). In einer weiteren LiMAX-Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Veränderung des ALBI-Grades des Patientenkollektivs unter Chemoembolisation kommt (130). Des Weiteren konnten keine Korrelationen zwischen der Lebens- und Schlafqualität und

dem ALBI-Score in unserer Studie verzeichnet werden. Demgegenüber stellten Tajiri et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der HRQoL und ALBI bei Patienten/innen unter TACE fest. Hier zeigte sich in Anlehnung der zuvor aufgeführten Leberfunktionsscores auch eine negative Korrelation, wobei diese nicht so stark war, wie mit dem schon zuvor angeführten Child-Pugh-Stadium. In dieser Studie war die Verteilung des ALBI-Grades von 1 und 2 weitaus homogener, um eine signifikante Veränderung sensitiver erfassen zu können (119).

Laborchemische Parameter

Aufgrund der vorher beschriebenen signifikanten Veränderung des ALBI-Scores während der Therapie liegt es nahe, dass sich auch für das Bilirubin und Albumin ähnliche Ergebnisse ergeben. Das Bilirubin zeigte einen Anstieg während des gesamten Beobachtungszeitraumes, welcher sich jedoch sowohl nach der 1. TACE als auch zum Ende der Studie als knapp nicht signifikant erweist. Albumin hingegen sank und zeigte zum Ende der Studie eine signifikante Veränderung. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie LiverT in den USA untersuchte man die leberbezogenen Laborparameter, u.a. auch Bilirubin und Albumin, an drei Messzeitpunkten vor TACE sowie 30 und 90 Tage nach TACE. Hier zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des Bilirubins und Albumin zu beiden postinterventionellen Zeitpunkten. Der Anteil, der nicht alkoholbedingten Zirrhosen, war jedoch weitaus stärker vertreten. Zudem erhielten einige Teilnehmer/innen bereits vor der Intervention durch TACE eine Systemtherapie oder anderweitige Chemotherapie, welches nicht unserem Studienprotokoll entsprach (131). In der LiMAX-Studie von Barzakova et al. hingegen zeigte das Patientenkollektiv, dass sowohl das Bilirubin als auch das Albumin auf den Ausgangswert zurückfielen. Bei beiden Studien handelt es sich um Prä-Post-Analysen lediglich mit Beobachtungen nach einer Intervention. Da der hier betrachtete Messzeitraum von 69-336 Tagen reicht, und der mediane Wert der TACE-Intervention bei 3 liegt, ist diese Untersuchung nur zum Teil mit den diskutierten Studien zu vergleichen. Das Bilirubin zeigte eine konstante negative Korrelation mit den Ergebnissen des CLDQ. Zu Beginn der Studie und am Ende waren die Ergebnisse signifikant. Das Albumin zeigte hingegen keinerlei Assoziationen mit der Lebensqualität. In einer Studie durch Li et. al konnte mittels einer Untersuchung von HCC-Patienten/innen durch verschiedene anderweitige Fragebögen zur Lebensqualität nachweislich eine Korrelation von Bilirubin und Albumin mit der Lebensqualität ermittelt werden. Einerseits zeigte sich bei niedrigen Bilirubin-Werten eine bessere HRQoL, andererseits war ein höherer Albumin-Spiegel mit einer besseren Lebensqualität korreliert (132). Andere Studien zeigten hingegen, dass das Albumin, nicht jedoch das Bilirubin mit der Lebensqualität assoziiert ist. Niedrige Albuminspiegel, die bekanntlich eng mit einem schwer zu behandelnden Aszites verbunden sind, waren jeweils als unabhängige Variabel ausgemacht worden (113, 127). In einer Untersuchung durch Ghabril et al. konnte gezeigt werden, dass

eine Hypalbuminämie zu einer signifikant schlechteren Schlafqualität, gemessen anhand des bekannten PSQI, führt und gleichzeitig die anderen Studien bestätigt. Ein niedriges Albumin führt zu einer mäßigeren Lebensqualität (110). Zu den vorher diskutierten Laborparametern zeigten der INR und das CRP jeweils auch signifikante Veränderungen während des Studienzeitraumes. In der LiverT-Studie zeigte sich, dass der INR-Wert in der akuten Phase 30 Tage nach der TACE bei 25% der Teilnehmer/innen signifikant erhöht war und in der Folgeuntersuchung nach 90 Tagen noch bei 15% des Kollektivs. Es scheint gering aussagekräftig, lediglich anhand der Bestimmung des INR-Wertes die aktuelle Leberfunktion und -schädigung durch die stattfindende TACE-Therapie festzumachen. Bereits in einer Studie von Lisman et al. zeigte sich, welchen erheblichen Schwankungen der INR-Wert eines Patienten in unterschiedlichen Laborsettings unterliegt. In dieser Beobachtung führten die Messungen zu Varianzen des MELD-Scores von bis zu 12 Punkten. Die erheblichen Abweichungen könnten zu Problemen in der Organ-Allokation führen (133). Die Vorhersage des Blutungsrisikos bei Patienten/innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose gestaltet sich zudem als herausfordernd. Da durch diese Erkrankung sowohl die prokoagulatorischen als auch antikoagulatorischen Faktoren beeinflusst werden, ist die Messung durch den INR, der lediglich die gerinnungsfördernden Parameter misst, nicht ausreichend. Durch diese Beschränkung wird ein unzureichendes Bild der Hämostase des/der Patienten/in abgebildet. Das Blutungsrisiko wird anhand dieses Wertes meistens überschätzt und Patienten/innen sind unzureichend antikoagulatorisch abgedeckt (133, 134). Der INR-Wert zeigte in unserer Studie keine signifikanten Korrelationen zur Lebens- und Schlafqualität. Das CRP wies während der Studie eine stetig steigende Tendenz auf und bildete sowohl zum Zeitpunkt t1 als auch zum Ende signifikante Veränderungen ab. Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei Patienten/innen mit erhöhten CRP-Werten zu Beginn der Behandlung mit TACE das Mortalitätsrisiko erhöht und mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (135). Außerdem zeigte sich bei Jun et al., dass ein erhöhter CRP-Spiegel mit großen HCC-Herden (>5 cm) und einem diffus-wachsenden Tumor assoziiert ist. Auch hier ergab sich ein signifikantes Ergebnis bei der 10-Monats-Mortalität bei Patienten/innen mit erhöhten CRP-Werten (136). Bei Betrachtung der Korrelationen des Entzündungsparameters und der Lebens- und Schlafqualität ließ sich keinerlei Ergebnis nachweisen. In der Untersuchung der Ergebnisse bezüglich des Tumormarkers AFP zeigte sich ein nicht einheitliches Bild. Zunächst hatten Patienten/innen mit AFP-Werten >20 ng/ml zu Beginn der Therapie eine signifikant bessere Lebens- und Schlafqualität. Außerdem stellte sich heraus, dass zum Messzeitpunkt t1 ein erhöhtes AFP, über dem gesetzten Cut-Off-Wert, mit den Ergebnissen des CLDQ und allen seinen Subskalen-Parametern signifikant positiv korrelierte und eine signifikant negative Assoziation mit den Ergebnissen des PSQI aufzeigte. Im Verlaufe der Studiendauer stellte sich hingegen keine weitere Assoziation mit den beiden Qualitäten heraus. Zudem kam es zu

keinen Veränderungen der medianen Werte des AFPs im Verlaufe der Therapie. Bei genauerer Betrachtung der Subgruppe „AFP >20ng/ml“ stellte sich jedoch heraus, dass diese in allen Leberfunktionsscores insgesamt schlechtere Ergebnisse hatten. Zudem fiel die sehr große Varianz der AFP-Werte unter Beachtung der IQR-Abstände zu den unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Obwohl die Kategorisierung in „AFP ≤20/ >20 ng/ml“ zu einer homogenen Aufteilung der Gesamt-Kohorte führte, sollte von dem Ergebnis Abstand genommen werden, dass erhöhte AFP-Werte zu einer besseren Lebens- und Schlafqualität führen. Untersuchungen bezüglich einer Korrelation von AFP-Werten mit der Lebens- sowie Schlafqualität lassen sich in einer ausführlichen Literaturrecherche nicht anführen.

5.4.6 Lebens- und Schlafqualität als prognostische Parameter

Zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit war es, ob eine bessere Lebens- bzw. Schlafqualität bei Patienten/innen unter TACE mit einem besseren Überleben einhergehen. Es konnte in der vorliegenden Kohorte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Anzumerken ist jedoch, dass Probanden/innen, die in der Auswertung des PSQI ein schlechteres Ergebnis als der Median der Gesamtheit hatten, tendenziell ein verkürztes Überleben aufwiesen (vgl. Abb. 19). Außerdem ist bei der Betrachtung des Subskalen-Parameters „Müdigkeit“ zu erkennen, dass Probanden/innen mit einer vermehrten Müdigkeit eine fast um die Hälfte verkürzte Lebenszeit aufwiesen (vgl. Abb.18). In einer großen multizentrischen Studie konnten Tanikella et al. zeigen, dass ein reduziertes körperliches Wohlbefinden mit einem signifikant kürzeren Überleben bei Patienten/innen mit Leberzirrhose einhergeht. Für das mentale Wohlbefinden zeigte sich keine Signifikanz. Das Patientenkollektiv war im Vergleich zu unserer Studie jünger (n= 252, 54 Jahre), wobei 64% männliche Probanden waren. Das mediane Ergebnis der MELD-Scores lag bei 13 und ist vergleichbar mit der Punktzahl dieser Studiengruppe. In dieser Studie konnte man bei der Suche nach Confoundern das Alter, die Geschlechterverteilung sowie die Ätiologie der Leberzirrhose als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität ausschließen (109). Somit lässt sich, außer der Anzahl der Studienteilnehmer/innen, kein Grund für das differierende Ergebnis finden (124). An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die Bewertung der HRQoL mit dem SF-36-Fragebogen analysiert wurde, der eine Unterscheidung in der Auswertung zwischen dem körperlichen und mentalen Wohlbefinden erlaubt. Der Fragebogen unterscheidet sich zu dem hier genutzten CLDQ-Fragebogen, bei dem im Gesamtergebnis beide Qualitäten gleichsam einfließen.

In einer weiteren multizentrischen Studie von Kanwal et al. konnte mittels des Short Form Liver Disease Quality of Life Instrument (SF-LDQoL) gezeigt werden, dass die HRQoL mit dem Überleben assoziiert ist (123). Zudem wurde dort postuliert, dass der SF-LDQoL-Fragebogen

die Prognose potenziell besser abschätzt als der bekannte MELD-Score. Zudem zeigten sie, dass Schlafstörungen, die innerhalb des SF-LDQoL Beachtung finden, neben Aktivitäten des täglichen Lebens, Gesundheitsproblemen und wahrgenommenen Krankheitsstigmata den größten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Im Vergleich zu unserer Studie lag der Anteil der HCC-Patienten/innen bei lediglich 9%, das mediane Alter bei 53,9 Jahren und es gab 55% männliche Teilnehmer. Zudem hatten nur 10% der Probanden/innen eine Leberzirrhose ethyltoxischer Genese. Der mediane MELD-Score lag dabei mit 18 über dem unseres Kollektivs. Es konnten hier jedoch ebenfalls das Alter, Geschlecht und Ätiologie der Zirrhose als Confounder verneint werden. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten/innen mit einer fortgeschrittenen HE ≥ 2 , da diese Gruppe beim Beantworten der Fragen Probleme gehabt hätte. Es kommt daher zur Einschränkung der Verallgemeinerung durch reduzierte externe Validität (123).

Bei einem abschließenden Vergleich beider Untersuchungen mit dieser Studie lässt sich sagen, dass die Anfangshypothese nur durch die beiden externen Studien bestätigt werden konnte. Auch wenn es leichte Abweichungen in der Zusammensetzung des Gruppenkollektivs gab, zeigte sich in der abschließenden Confounder-Diskussion, dass diese nicht ausschlaggebend für das abweichende Ergebnis sind. Jedoch ist es schwierig, zwei unterschiedliche Fragebögen mit der deutschen Version des CLDQ zu vergleichen. Zudem beschäftigen sich beide Studien primär mit dem Krankheitsbild der Leberzirrhose, wohingegen in dieser Untersuchung das HCC als Komplikation der Leberzirrhose im Vordergrund steht. Die psychische Komponente mit den vorhandenen Stigmata wird bei der onkologischen Erkrankung sicherlich noch gravierenderen Einfluss nehmen. Die Probanden/innen mussten mit der Gewissheit leben, dass sie an einer zum größten Teil unheilbaren Krankheit leiden und vermutlich daran versterben werden. Doch auch andere Motivationen und Blickweisen auf das Leben besitzen eine gewisse Relevanz und führen bei einer unheilbaren Erkrankung womöglich zu Veränderungen in der Gesamteinstellung. Zudem ist zu vermerken, dass durch die geringe Anzahl der Ereignisse, d.h. die Anzahl der verstorbenen Probanden/innen, in diesem Kollektiv nur schwer signifikante Werte erreicht werden konnten. Denn eine Tendenz, sowohl in der Kaplan-Meier-Kurve der Subskala „Müdigkeit“ als auch in der Kaplan-Meier-Kurve des PSQI, ist auf alle Fälle zu erkennen und kann womöglich durch eine größere Kohorte und einem längeren Beobachtungszeitraum signifikante Ergebnisse zeigen.

5.5 Zunehmende Wichtigkeit des Lebensqualitätsassessments

Durch die doppelte Belastung sind die Erfassung und Beachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zentrale Themen im Rahmen der Begleitung von Patienten/innen mit einem HCC. Nicht nur durch das Fortschreiten der Leberzirrhose mit zunehmenden körperlichen

Einschränkungen, sondern auch durch die Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen, onkologischen Erkrankung, können die Einschränkungen der Patienten/innen sehr hoch sein. Somit wird deklariert, dass eine lebensverlängernde Therapie im Einklang mit einer Aufrechterhaltung der Lebensqualität Ziel der Versorgung dieser multimorbiden Patienten/innen sein soll (137). Häufig findet man die Erfassung der Lebensqualität in primären bzw. sekundären Endpunkten von onkologischen Studien wieder. Doch diese hinsichtlich essenzieller klinischer Fragestellungen in Untersuchungen zu betrachten, bleibt weiterhin limitiert. Durch den wachsenden finanziellen und zeitlichen Druck auf das Gesundheitssystem, stehen in der Regel Lebenszeitanalysen mit ökonomischer Bewertung der Behandlungsergebnisse im Vordergrund (138). Fischer et al. forderten nach ihrer systematischen Literaturrecherche, dass die Einschätzung der Lebensqualität als Qualitätsfaktor in Leitlinien implementiert werden soll. Zudem gehöre sie in der Ergebnisqualität als gleichwertiger Faktor neben der Einschätzung der Mortalität bzw. Morbidität in Primärstudien erwähnt (139). Die Wichtigkeit dieser Einschätzung wird bereits zunehmend in der Behandlung des HCCs beachtet. In den neuesten Studien zur Systemtherapie im metastasierten Stadium der Erkrankung gehört das Monitoring der Lebensqualität mittels Qualitätsfragebögen zum Studienprotokoll. In der „IMbrave150“- und „Himalaya“-Studie waren, neben der Beachtung der Ergebnisse des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Überlebenszeit, der Zeitraum bis zur Verschlechterung der Lebensqualität bei zwei gegenübergestellten Therapieschemata im Fokus (83) (87). Diese qualitativen Ergebnisse haben eine zunehmende Gewichtung in der Entscheidung des dynamischen Therapiealgorithmus und finden Stellenwert bei dieser belastenden Systemerkrankung. Zudem führt die begleitende Einschätzung der Lebensqualität mittels HRQoL-Fragebögen nachweislich zu einer besseren Arzt/Ärztin-Patient/in-Beziehung und erleichtert zum einen die Verständigung zwischen Arzt/Ärztin und Patient/in, zum anderen fördert es die Compliance auf Patientenseite (140). Mit Hinzunahme dieses qualitativen Assessments steht dem/der Arzt/Ärztin ein weiterer Aspekt zur Verfügung, um eine patientenorientierte, individuelle Therapie festzulegen und zusätzlich die Auswirkung der Krankheit bzw. Therapie auf das tägliche Leben des/der Patient/in zu verfolgen (141). Insgesamt zeichnet sich eine erfolgreiche Behandlung eines/einer Patienten/in nicht nur durch eine Lebenszeitverlängerung aus, sondern zudem durch eine nachweisliche Verbesserung der physischen und psychischen Lebensqualität. Therapieentscheidungen sollten auf Grundlage der persönlichen Einstellung des/der Patienten/in zur Qualität sowie Quantität des Überlebens gefällt werden (142). Das Monitoring der Lebens- und auch Schlafqualität mittels Fragebögen erweist sich als kostengünstiges, relativ schnelles Instrumentarium, welches bei Patienten/innen mit einer chronischen Hepatopathie therapiebegleitend regelmäßig

Anwendung finden und damit deren aktuellen subjektiven Gesundheitszustand objektivieren kann.

5.6 Limitationen

Im Folgenden sollen verschiedene limitierende Faktoren diskutiert werden, die hinsichtlich der LiMAX-Studie und der parallel dazu ausgefüllten Lebensqualitäts- Fragebögen auftraten.

Zunächst ist die kleine Stichprobengröße zu erwähnen. Durch die kleine Kohorte von 26 Teilnehmer/innen in der Baseline-Analyse und 23 weiteren in der Longitudinal-Analyse ist die Verallgemeinerung der Ergebnisse nur begrenzt möglich und muss mit Vorsicht interpretiert werden. Zu diskutieren ist weiterhin, inwieweit andere Erkrankungen und Lebensumstände Einfluss auf das Ausfüllen der Fragebögen gehabt haben. Obwohl wiederholt darauf hingewiesen wurde, dass die Einschätzung der aktuellen Situation, d.h. die Beurteilung der körperlichen sowie psychischen Einschränkungen bezogen auf die Lebererkrankung erfolgen sollte, war dieses durchaus schwer für die Teilnehmer/innen zu abstrahieren. Einerseits handelt es sich beim HCC mit einhergehender Leberzirrhose um eine Systemerkrankung, die häufig unwissentlich eine Vielzahl an Symptomen mit sich bringt, andererseits untersuchte man ein Studienkollektiv, welches durch das fortgeschrittene Alter anderweitige, zum Teil auch nicht diagnostizierte chronische manifeste Erkrankungen hatte. Anteilig litten Teilnehmer/innen an chronischen metabolischen, kardialen oder pulmonalen Erkrankungen, die ganz sicher die allgemeine Lebens- und Schlafqualität beeinflusst haben. Zusätzlich ist zu beachten, dass auf Seiten der psychischen Komponente die Depression bei Patienten/innen mit Leberzirrhose unmittelbar in Wechselwirkung steht. Die Prävalenz der Depression beträgt dabei bis zu 63% und ist somit eine der häufigsten Komorbiditäten (140). Dabei ist es häufig schwierig zu unterscheiden, ob der/die Patient/in bereits zuvor an einer Depression litt oder diese im Verlauf der Erkrankung bzw. der Therapie des fortgeschrittenen HCC auftrat. Gesichert ist jedoch der unmittelbare Einfluss von Depressionen auf die Lebensqualität (143). In diesem Studienprotokoll fand zuvor ein Ausschluss von Patienten/innen mit einer psychiatrischen Erkrankung statt. Da es sich um eine prospektive Studie handelte, musste eine zuverlässige und regelmäßige Studienteilnahme gewährleistet sein. Dieser Umstand kann jedoch auch zu einem verzerrten Bild der gewonnenen Ergebnisse führen, da eine gewisse Patientengruppe nicht berücksichtigt wurde. Weiterhin soll Erwähnung finden, dass unsere Studienteilnehmer/innen vermehrt Unterstützung beim Ausfüllen der Fragebögen erhalten haben. Einerseits mussten die Fragenbögen aufgrund von sprachlichen Barrieren übersetzt werden, andererseits benötigten einzelne Teilnehmer/innen Hilfe beim Vorlesen und inhaltlichen Verständnis ausgewählter Fragen. Dieses erfolgte zum einen durch die häufige

Begleitung von Angehörigen, zum anderen durch die Doktoranden der Studie. Ein Bias durch mögliche Suggestion ist daher nicht komplett auszuschließen.

5.7 Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, dass die Einschätzung der Lebens- sowie Schlafqualität begleitend zu den bekannten Leberfunktionsscores und laborchemischen Parametern bedeutsam während einer TACE-Therapie sein kann. Bisher fand die Bewertung der Lebensqualität anhand validierter Fragebögen keinen Eingang in der Leitlinie und wird in den Protokollen der Tumorboards nicht schriftlich festgehalten.

Im Laufe der Beobachtungszeit des Studienkollektivs verschlechterte sich die Lebens- sowie Schlafqualität. Dabei kam es insbesondere zu einer signifikanten Zunahme der Müdigkeit der Patienten/innen. Zudem konnte beobachtet werden, dass die etablierten Leberfunktionsscores wie der Child-Pugh- und MELD-Score sowie das Bilirubin mit der Lebensqualität invers korreliert sind. Andere laborchemische Parameter und Scores wie der ALBI-Score zeigten kein signifikant korrelatives Verhalten.

Außerdem sah man, dass Patienten/innen mit Kindern eine signifikant besser Lebens- und Schlafqualität aufwiesen als die kinderlosen Probanden/innen. Die Relevanz des sozialen Umfeldes und der Begleitung durch Angehörige während dieser Therapie wird durch die vorliegende Beobachtung deutlich.

In den Überlebenszeitanalysen zeigten Patienten/innen mit einer vermehrten „Müdigkeit“ und einer schlechteren Schlafqualität verkürzte Überlebenszeiten. Interessant wäre durch eine längere Nachbeobachtungszeit des Kollektivs zu untersuchen, ob diese Tendenz im weiteren Verlauf statistisch signifikante Werte annehmen würde.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Lebens- und Schlafqualität ein multidimensionales Konzept darstellt, welches nicht durch die bekannten Parameter vollständig abgebildet bzw. vorhergesagt werden kann. Für Betroffene steht neben der Überlebenswahrscheinlichkeit stets die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Die Tendenz, dass auch immer häufiger die Lebensqualität als Endpunkt in neueren Studien beschrieben wird, zeigt die Bedeutung der umfassenden Betrachtung des/der Patienten/in. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Leberfunktion mit der Lebensqualität zusammenhängt. Somit ist die Berücksichtigung dieser, als qualitatives Merkmal während der Therapie, eine sinnhafte Ergänzung für eine umfassende und patientenorientierte Behandlung bei Patienten/innen mit einem HCC.

Darüber hinaus könnten nachfolgende Studien untersuchen, ob etablierte Leberfunktionsscores durch qualitative Merkmale erweitert werden sollten. Diese Ergänzung

zu den bisher sehr quantitativ orientierten Parametern könnte die Vorhersagegenauigkeiten verbessern.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie mit dem Titel „Prädiktion der Leberfunktionsverschlechterung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom unter TACE mittels LiMAX (TACE-LiMAX)“ galt es herauszufinden, ob eine progressive Verschlechterung der Leberfunktion bei Patienten/innen unter TACE mittels LiMAX-Testes früher aufzudecken ist als mit den bisher etablierten Leberfunktionsparametern wie dem Child-Pugh-, MELD- sowie ALBI-Score. Zudem wurden bei jeder Konsultation die Lebens- und Schlafqualität der Patienten/innen mittels validierter Fragebögen (CLDQ und PSQI) erhoben, um die Entwicklung der beiden Qualitäten unter TACE zu beobachten und etwaige Zusammenhänge mit der Leberfunktion und dem Überleben zu untersuchen. So war es möglich, individuell jeden/jede Patienten/in und dessen/deren Lebens- bzw. Schlafqualität in regelmäßigen Abständen zu erheben und die Entwicklung über den gesamten Zeitraum der TACE-Therapie zu verfolgen.

Zu Beginn der Untersuchung wies das Studienkollektiv eine gute Lebensqualität auf (Median CLDQ: 6,0). Die Schlafqualität erschien hingegen bereits eingeschränkt und lag mit einem Median des PSQI von 6,5 über dem Durchschnitt von Probanden/innen mit einer gesunden Schlafhygiene (PSQI: ≤ 5). Lebens- und Schlafqualität wiesen eine starke Korrelation auf. Im Verlauf der Therapie zeichnete sich eine Verschlechterung beider Qualitäten ab, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Bei der Auswertung der Subskalen-Parameter des CLDQ konnte beobachtet werden, dass sich das Symptom „Müdigkeit“ als einziger Wert, während der TACE-Therapie signifikant verschlechterte (t1: 5,3 zu tEND 4,6; $p=0,003$).

Auffallendes Merkmal in der Analyse der Subkategorisierung des Kollektivs war, dass Patienten/innen mit Kindern ($n=15$) im Vergleich zu den kinderlosen Studienteilnehmer/innen zu Beginn der Therapie und nach der 1. Intervention eine signifikant bessere Lebens- und Schlafqualität aufwiesen. Am Ende der Studienzeit zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede, doch die zuvor schon bestehende Punktedifferenz zwischen beiden Gruppen blieb bestehen.

Bezogen auf die Leberfunktionsscores zeigte sich während der Studie eine signifikante Verschlechterung des MELD- sowie MELD-Na- und des ALBI-Scores. Bei den laborchemischen Parametern kam es zu einer erheblichen Abnahme des Albumins. Zudem war eine signifikante Zunahme des CRP und des INR während der Studienzeit zu beobachten.

Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass die Lebensqualität und teilweise der Subskalen-Parameter „Müdigkeit“ mit den Leberfunktionsscores Child-Pugh und MELD assoziiert sind. Hinsichtlich des ALBI-Scores konnte in dieser Studie keine eindeutige Korrelation mit den

beiden Qualitäten nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der selektierten Laborparameter korrelierte das Bilirubin negativ mit der Lebensqualität.

In der Betrachtung der Lebenszeitanalysen ging eine schlechte Lebensqualität nicht mit einem kürzeren Überleben einher. Doch bei der Auswertung der Überlebenszeitdaten des Subskalenparameters „Müdigkeit“ und der Schlafqualität mittels PSQI zeigte sich, dass eine Zunahme des Symptoms bzw. Verschlechterung der Qualität mit einem kürzeren Überleben zusammenhängt. Diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Insgesamt konnte die vorliegende Studie zeigen, dass die Leberfunktion mit der Lebensqualität von Patienten/innen mit HCC, die mittels TACE behandelt werden, korreliert. Zudem kam es während der Beobachtungszeit zu einer Verschlechterung der Lebens- sowie Schlafqualität und insbesondere zu einer Progredienz des Symptoms „Müdigkeit“.

Um die Begleitung während der TACE-Therapie möglichst optimal zu gestalten, gilt es sich wiederholt ein klinisches Gesamtbild des/der Patienten/in zu machen. Dabei sollten neben der Orientierung an den diskutierten Leberfunktionsparametern auch die qualitativen Assessments zu Hilfe genommen werden. Denn ein Erhalt der Lebensqualität des/der Patient/in gilt neben einer bestmöglichen Therapie als essenziell. Unter Berücksichtigung der Erkenntnis, dass mit dem Progress der Erkrankung auch die individuelle Lebensqualität nachweislich leidet, kann unter Berücksichtigung dieser die individuelle Betreuung während der Therapie nach Möglichkeit verbessert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):6.
3. Angele MK. Gastrointestinale Onkologie. In: Messmann H, Tannapfel A, Werner J, editors. Stuttgart 2018. p. 176-208.
4. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Gupta R, Ryu RK, Miller FH, et al. Prospective evaluation of patients with early-/intermediate-stage hepatocellular carcinoma with disease progression following arterial locoregional therapy: candidacy for systemic treatment or clinical trials. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(8):1189-97.e2.
5. Souza NPd, Villar LM, Garbin AJÍ, Rovida TAS, Garbin CAS. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(6):590-5.
6. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF, Nguyen-Tat M, et al. Clinical predictors for poor quality of life in patients with covert hepatic encephalopathy. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019;53(7):e303-e7.
7. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.
8. Sherman M, editor *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening*. Seminars in liver disease; 2005: Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, USA.
9. Waghray A, Murali AR, Menon KN. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *World J Hepatol*. 2015;7(8):1020-9.
10. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):406-60.
11. Xu W, Kuang Y, Wang D, Li Z, Xia R. Iridogenin exerts anticancer effects on human liver cancer cells via induction of mitochondrial apoptosis and cell cycle arrest. *Applied Biological Chemistry*. 2021;64(1):1-7.
12. Trinchet J-C. Hepatocellular carcinoma in 2014: current situation and future prospects. *Diagnostic and interventional imaging*. 2014;95(7-8):705-8.
13. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*. 2000;32(2):200-4.
14. Greten T, Malek N, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, et al. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(11):1269-326.
15. Hsu I, Metcalf R, Sun T, Welsh J, Wang N, Harris C. Mutational hot spot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991;350(6317):427-8.
16. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *International journal of cancer*. 2000;85(4):498-502.
17. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
18. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
19. Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(1-02):11-21.
20. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;68(1):25-32.
21. Liver EAFTSOT. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):399-420.

22. Hu K-Q, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical Significance of Elevated Alpha-Fetoprotein (AFP) in Patients with Chronic Hepatitis C, but not Hepatocellular Carcinoma. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2004;99(5):860-5.
23. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology.* 2002;155(4):323-31.
24. Degasperis E, Colombo M. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *The lancet Gastroenterology & hepatology.* 2016;1(2):156-64.
25. Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2014;111(26):447.
26. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2019;16(7):411-28.
27. Foerster F, Gairing SJ, Müller L, Galle PR. NAFLD-driven HCC: safety and efficacy of current and emerging treatment options. *Journal of hepatology.* 2021.
28. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
29. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver cancer.* 2014;3(1):31-40.
30. Kew MC. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. *Journal of hepatocellular carcinoma.* 2014;1:115.
31. Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *Journal of hepatology.* 2001;34(1):165-71.
32. Xu R, Hajdu CH. Wilson disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & hepatology.* 2008;4(6):438.
33. Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: A meeting review. *Hepatology.* 2007;45(5):1313-23.
34. Antoury C, Lopez R, Zein N, Stoller JK, Alkhoury N. Alpha-1 antitrypsin deficiency and the risk of hepatocellular carcinoma in end-stage liver disease. *World journal of hepatology.* 2015;7(10):1427.
35. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
36. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2019;16(10):589-604.
37. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver International.* 2015;35(9):2155-66.
38. Voesch S, Bitzer M, Blödt S, Follmann M, Freudenberger P, Langer T, et al. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome–Version 2.0–Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-053OL. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2022;60(01):e131-e85.
39. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bartolozzi C. Assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma: comparison of power Doppler US and color Doppler US. *Radiology.* 1996;201(2):353-8.
40. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology.* 2004;232(2):420-30.
41. Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Losinno F, Giangregorio F, et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *Journal of hepatology.* 2004;41(3):421-6.

42. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(1):97-104.
43. Xu HX, Xie XY, Lu MD, Liu GJ, Xu ZF, Zheng YL, et al. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma \leq 2 cm. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2008;36(5):257-66.
44. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C, editors. *Imaging diagnosis. Seminars in liver disease*; 2005: Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10017.
45. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015;61(3):1056-65.
46. Talbot J-N, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(11):1699-706.
47. Cerny M, Chernyak V, Olivie D, Billiard J-S, Murphy-Lavallée J, Kiehl AZ, et al. LI-RADS version 2018 ancillary features at MRI. *Radiographics*. 2018;38(7):1973-2001.
48. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
49. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *Journal of hepatology*. 2014;61(3):589-93.
50. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *Journal of hepatology*. 2005;43(3):434-41.
51. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2016;95(8).
52. Forman LM, Lucey MR. *Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD*. Wiley Online Library; 2001.
53. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E, The Liver Study Group of "VCH. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1986;31(5):468-75.
54. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(6):550.
55. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports*. 2021;3(5):100347.
56. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
57. Edwards E, Harper A. Does MELD work for relisted candidates? Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004;10(10 Suppl 2):S10-6.
58. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
59. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Archives of internal medicine*. 2002;162(3):323-8.
60. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Digestive and Liver Disease*. 2000;32(7):605-10.

61. 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 Transplantation*. 2005;11(3):336-43.
62. Santambrogio R, Salceda J, Costa M, Kluger M, Barabino M, Laurent A, et al. External validation of a simplified BCLC staging system for early hepatocellular carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013;39(8):850-7.
63. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: from diagnosis to treatment. *Surgical oncology*. 2016;25(2):74-85.
64. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(11):693-700.
65. McGahan JP, Dodd III GD. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(1):3-16.
66. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005;234(3):961-7.
67. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Journal of British Surgery*. 2002;89(10):1206-22.
68. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, Wörns MA, Cucchetti A, Bolondi L. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *Journal of hepatology*. 2017;67(1):173-83.
69. Namur J, Wassef M, Millot J-M, Lewis AL, Manfait M, Laurent A. Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(2):259-67.
70. Namur J, Citron SJ, Sellers MT, Dupuis MH, Wassef M, Manfait M, et al. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants. *Journal of hepatology*. 2011;55(6):1332-8.
71. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*. 2014;111(2):255-64.
72. Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *European radiology*. 2017;27(4):1431-9.
73. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;359(9319):1734-9.
74. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RT, Blanc JF, Yan L, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *Hepatology*. 2014;60(5):1697-707.
75. Huppert P, Lauchart W, Duda S, Torkler C, Kloska S, Weinlich M, et al., editors. Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und überleben? *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2004: © Georg Thieme Verlag Stuttgart- New York.
76. Raoul J-L, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(3):212-20.
77. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *The oncologist*. 2003;8(5):425-37.
78. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-16.
79. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology*. 2011;54(6):2238-44.

80. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011;54(3):868-78.
81. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138(1):52-64.
82. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon α -2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(20):1532-8.
83. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1894-905.
84. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515(7528):563-7.
85. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;333(2):328-35.
86. Finn RS, Zhu AX. Targeting angiogenesis in hepatocellular carcinoma: focus on VEGF and bevacizumab. *Expert review of anticancer therapy*. 2009;9(4):503-9.
87. Abou-Alfa GK, Chan SL, Furuse J, Galle PR, Kelley RK, Qin S, et al. A randomized, multicenter phase 3 study of durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): HIMALAYA study. *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
88. König M, Wunsch T, Lill D, Lock JF, Mohr J, Taheri P, et al. Computational Modeling of Dynamical Liver Function Tests: LiMAX and Methacetin Breath Test (MBT).
89. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *Hpb*. 2010;12(2):139-46.
90. Palmer CN, Coates PJ, Davies SE, Shephard EA, Phillips IR. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology*. 1992;16(3):682-7.
91. Klein PD, Klein ER. Stable isotopes: origins and safety. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1986;26(6):378-82.
92. Starmer G, McLean S, Thomas J. Analgesic potency and acute toxicity of substituted anilides and benzamides. *Toxicology and applied pharmacology*. 1971;19(1):20-8.
93. Häuser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D. Validation of the German version of the chronic liver disease questionnaire. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(6):599-606.
94. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
95. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry research*. 2000;97(2-3):165-72.
96. Carpenter JS, Andrykowski MA. Psychometric evaluation of the Pittsburgh sleep quality index. *Journal of psychosomatic research*. 1998;45(1):5-13.
97. Koch S, Wörns M, Niederle I, Düber C, Otto G, Schuchmann M, et al. Vergleich von Transarterieller Chemoembolisation (TACE) und Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC im Stadium BCLC C. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(01):P_4_31.
98. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2015;38:352-60.

99. Wolf U, Barnes B, Bertz J, Haberland J, Laudi A, Stöcker M, et al. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin. 2011.
100. Sawatzki M, Semela D. Übersicht–Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms. *TumorDiagnostik & Therapie*. 2012;33(01):10-5.
101. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999;45(2):295-300.
102. Wible BC, Rilling WS, Drescher P, Hieb RA, Saeian K, Frangakis C, et al. Longitudinal quality of life assessment of patients with hepatocellular carcinoma after primary transarterial chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(7):1024-30.
103. Eltawil KM, Berry R, Abdolell M, Molinari M. Quality of life and survival analysis of patients undergoing transarterial chemoembolization for primary hepatic malignancies: a prospective cohort study. *HPB*. 2012;14(5):341-50.
104. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clinical science*. 2000;99(1):1-8.
105. Kalaitzakis E, Josefsson A, Castedal M, Henfridsson P, Bengtsson M, Hugosson I, et al. Factors related to fatigue in patients with cirrhosis before and after liver transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(2):174-81. e1.
106. Mcdonald J, Jayasuriya R, Bindley P, Gonsalvez C, Gluseska S. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(2):171-6.
107. Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, et al. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver transplantation*. 2005;11(2):218-23.
108. Labenz C, Baron JS, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF, et al. Prospective evaluation of the impact of covert hepatic encephalopathy on quality of life and sleep in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(3):313-21.
109. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):170-8.
110. Ghabril M, Jackson M, Gotur R, Weber R, Orman E, Vuppalanchi R, et al. Most individuals with advanced cirrhosis have sleep disturbances, which are associated with poor quality of life. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(8):1271-8. e6.
111. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Huber Y, Marquardt JU, et al. Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2019;70:54-9.
112. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF, Nguyen-Tat M, et al. Clinical Predictors for Poor Quality of Life in Patients With Covert Hepatic Encephalopathy. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(7):e303-e7.
113. Les I, Doval E, Flavià M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(2):221-7.
114. Ernst J, Weißflog G. 26 Familie, Partnerschaft und Krebs. *Handbuch Psychoonkologie*. 2016:284.
115. Zimmermann T, Ernst J. Auswirkungen der Erkrankung auf die Partnerschaft und das soziale Umfeld. *Meine Frau hat Krebs: Wie gehen wir als Paar mit der Erkrankung um*: Springer; 2021. p. 59-75.
116. Aymanns P, Filipp SH, Klauer T. Family support and coping with cancer: Some determinants and adaptive correlates. *British Journal of Social Psychology*. 1995;34(1):107-24.
117. Pinquart M. Lebensqualität und Krankheitsbewältigung bei Krebserkrankungen im Alter. *Der Onkologe*. 1998;4:55-60.
118. Caturelli E, Siena DA, Fusilli S, Villani MR, Schiavone G, Nardella M, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue—long-term prospective study. *Radiology*. 2000;215(1):123-8.

119. Tajiri K, Futsukaichi YH, Murayama A, Minemura M, Takahara T, Yasuda I. Chronic liver disease questionnaire to manage patients with chronic liver diseases. *Hepatology Research*. 2022;52(8):712-20.
120. Delicque J, Hermida M, Piron L, Allimant C, Belgour A, Pageaux G-P, et al. Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2019;100(11):689-97.
121. El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, Shaker MK, Dechêne A, Abdella H, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver International*. 2015;35(2):627-35.
122. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC gastroenterology*. 2002;2:1-5.
123. Kanwal F, Gralnek IM, Hays RD, Zeringue A, Durazo F, Han SB, et al. Health-related quality of life predicts mortality in patients with advanced chronic liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(7):793-9.
124. Tanikella R, Kawut SM, Brown Jr RS, Krowka MJ, Reinen J, Dinasarapu CR, et al. Health-related quality of life and survival in liver transplant candidates. *Liver Transplantation*. 2010;16(2):238-45.
125. Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, et al. Quality of life after adult living donor liver transplantation: A longitudinal prospective follow-up study. *Hepatology Research*. 2013;43(10):1052-63.
126. Benzing C, Krezdorn N, Förster J, Hinz A, Krenzien F, Atanasov G, et al. Health-related quality of life and affective status in liver transplant recipients and patients on the waiting list with low MELD scores. *HPB*. 2016;18(5):449-55.
127. Jara M, Bednarsch J, Malinowski M, Lüttgert K, Orr J, Puhl G, et al. Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2014;28(12):1331-8.
128. Solà E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, Rodríguez E, et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *Journal of hepatology*. 2012;57(6):1199-206.
129. Chi C-T, Lee I-C, Lee R-C, Hung Y-W, Su C-W, Hou M-C, et al. Effect of transarterial chemoembolization on ALBI grade in intermediate-stage hepatocellular carcinoma: criteria for unsuitable cases selection. *Cancers*. 2021;13(17):4325.
130. Barzakova ES, Schulze-Hagen M, Zimmermann M, Lurje G, Bednarsch J, Pedersoli F, et al. Monitoring liver function of patients undergoing transarterial chemoembolization (TACE) by a ¹³C breath test (LiMax). *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2019;42:1702-8.
131. Miksad RA, Ogasawara S, Xia F, Fellous M, Piscaglia F. Liver function changes after transarterial chemoembolization in US hepatocellular carcinoma patients: the LiverT study. *BMC cancer*. 2019;19:1-8.
132. Li L, Mo F, Hui EP, Chan SL, Koh J, Tang NL, et al. The association of liver function and quality of life of patients with liver cancer. *BMC gastroenterology*. 2019;19:1-12.
133. Lisman T, Van Leeuwen Y, Adelmeijer J, Pereboom IT, Haagsma EB, Van Den Berg AP, et al. Interlaboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score. *Liver International*. 2008;28(10):1344-51.
134. Northup P, Reutemann B. Management of coagulation and anticoagulation in liver transplantation candidates. *Liver Transplantation*. 2018;24(8):1119-32.
135. Li Z, Xue T-Q, Chen X-Y. Predictive values of serum VEGF and CRP levels combined with contrast enhanced MRI in hepatocellular carcinoma patients after TACE. *American Journal of Cancer Research*. 2016;6(10):2375.
136. Jun CH, Ki HS, Lee KH, Park KJ, Park SY, Cho SB, et al. Impact of serum C-reactive protein level on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing TACE. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(1):70.
137. Larson AM, Curtis JR. Integrating palliative care for liver transplant candidates: "too well for transplant, too sick for life". *JAMA*. 2006;295(18):2168-76.
138. Flechtner H. Lebensqualität in onkologischen Studien. *Oncology Research and Treatment*. 2001;24(Suppl. 5):22-7.

139. Fischer F, Krämer A, Klose K. Relevance of quality of life as a quality indicator in guideline development. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2014;77(5):e119-32.
140. Detmar SB. Use of HRQOL questionnaires to facilitate patient–physician communication. Taylor & Francis; 2003. p. 215-7.
141. Alvarez-Maestro M, Viladoms J, Fernandez A, De la Cruz G. Evaluation of the clinical usefulness of a health-related quality of life questionnaire in patients with prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2014;38(10):669-77.
142. McNeil BJ, Weichselbaum R, Pauker SG. Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *New England Journal of Medicine*. 1981;305(17):982-7.
143. Popović DD, Čulafić DM, Tepavčević DBK, Kovačević NV, Špuran MM, Djuranović SP, et al. Assessment of depression and anxiety in patients with chronic liver disease. *Vojnosanitetski pregled*. 2015;72(5).
144. Mehnert A, Koch U. *Handbuch psychoonkologie*: Hogrefe Verlag GmbH & Company KG; 2016.

8. Anhang

Abbildung- und Tabellenverzeichnis

1. Abbildung A1: Lebensqualitätsfragebogen (CLDQ)	78
2. Abbildung A2: Schlafqualitätsfragebogen (PSQI)	81
3. Tabelle A1: Signifikante Unterschiede der Untergruppen zu Beginn der Studie: Subskalen CLDQ	85
4. Tabelle A2: Korrelation der Leberfunktionsscores sowie Laborchemie mit den Subskalen des CLDQ	88

Lebensqualitätsfragebogen (CLDQ):

Fragebogen zur Lebensqualität bei Lebererkrankungen CLDQ-D

Dieser Fragebogen dient dazu herauszufinden, wie Sie sich während der letzten beiden Wochen gefühlt haben. Sie werden nach Ihren Beschwerden gefragt werden, die mit Ihrer Lebererkrankung verbunden sind, in welchem Ausmaß Sie bei der Ausübung von Aktivitäten eingeschränkt gewesen sind und wie Ihre Stimmung gewesen ist.

Bitte beantworten Sie alle Fragen und wählen Sie nur eine Antwort für jede Frage aus. Kreuzen Sie bitte die Antwort an, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt haben.

1. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch ein Gefühl, dass ihr Bauch aufgetrieben ist, beeinträchtigt gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

2. Wie häufig haben Sie sich während der letzten 2 Wochen müde oder erschöpft gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

3. Wie häufig haben Sie während der letzten 2 Wochen körperliche Schmerzen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

4. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen tagsüber schläfrig gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

5. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Bauchschmerzen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

6. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen bei Alltagsaktivitäten durch Kurzatmigkeit eingeschränkt gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

7. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen nicht so viel essen können, wie Sie gewollt haben?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

8. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch verringerte Leistungsfähigkeit beeinträchtigt gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

9. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Probleme gehabt, schwere Gegenstände hochzuheben oder zu tragen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

10. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen ängstlich gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

11. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen das Gefühl gehabt, dass Ihre Energie nachgelassen hat?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

12. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unglücklich gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

13. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen schläfrig gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

14. Wie häufig hat es Sie in den letzten 2 Wochen gestört, dass Sie nicht alles haben essen dürfen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

15. Wie oft sind Sie in den letzten 2 Wochen leicht reizbar gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

16. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Schlafprobleme gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

17. Wie häufig hat Sie in den letzten 2 Wochen ein Gefühl des Unbehagens im Bauch gestört?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

18. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen Sorgen über die Auswirkungen Ihrer Lebererkrankung auf Ihre Familie gemacht?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

19. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Stimmungsschwankungen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

20. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Schwierigkeiten gehabt, abends einzuschlafen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

21. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Muskelkrämpfe gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie
-------	----------	--------	------------	----------	--------	-----

22. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Sorgen gemacht, dass sich Ihre Symptome verschlimmern könnten?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

23. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen einen trockenen Mund gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

24. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen niedergeschlagen gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

25. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass sich Ihr Zustand verschlechtern könnte?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

26. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Konzentrationsprobleme gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

27. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch Juckreiz geplagt worden?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

28. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass Sie sich nie wieder besser fühlen könnten?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

29. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Gedanken gemacht, ob eine Leber verfügbar ist, falls bei Ihnen eine Lebertransplantation notwendig ist?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

Abbildung A1: Lebensqualitätsfragebogen CLDQ-D

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten, und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?

(Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ...weil Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche

e) ... weil Sie husten mussten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Abbildung A2: Schlafqualitätsfragebogen (PSQI)

		AS, MW,(SW)	P- Wert	Mü,MW,(SW)	P- Wert	SS, MW, (SW)	P- Wert	Ak,MW, (SW)	P- Wert	EF, MW, (SW)	P- Wert	So, MW, (SW)	p-Wert
Gesamt		6,05±0,23		5,33±0,29		5,78±0,19		5,6±0,31		5,6±0,29		5,1±0,31	
Geschlecht													
	männlich n=18	6,15±1,59		5,54±1,28		5,84±0,93		5,75±1,33		5,76±1,48		5,24±1,63	
	weiblich n=5	5,67±0,91	0,41	4,56±1,63	0,166	5,52±0,93	0,497	5,05±2,05	0,361	5,05±1,08	0,331	4,56±0,56	0,373
Partnerschaften													
	Ja n=17	6,11±1,19		5,6±0,97		5,8±0,99		5,44±1,65		5,51±1,55		4,99±1,67	
	Nein n=6	5,85±0,93	0,629	5,24±1,53	0,592	5,7±0,79	0,824	6,05±0,85	0,403	5,88±0,97	0,589	5,4±0,8	0,438
Kinder													
	Ja	6,19±1,16		5,68±1,09		5,96±0,85		5,91±1,13		6,01±1,4		5,59±1,28	
	Nein	5,78±1,03	0,294	4,68±1,71	0,169	5,43±0,99	0,19	5,02±1,95	0,392	4,84±1,15	0,011	4,18±1,47	0,019
Genese													
	Ethyltoxisch n=15	5,83±1,16		5,24±1,23		5,67±0,82		5,6±1,28		5,48±1,48		5,12±1,5	
	Others n=8	6,45±0,94	0,203	5,5±1,73	0,679	5,98±1,1	0,455	5,61±1,92	0,982	5,84±1,34	0,564	5,05±1,54	0,917
ECOG													
	0 n=7	5,99±0,99		5,31±1,92		5,6±1,05		5,71±1,62		4,75±1,89		3,89±1,81	
	1 n=12	6,04±1,26		5,68±0,72		6,05±0,76		5,8±1,14		6,21±0,74		5,73±0,88	
	2 n=4	6,17±1,1	0,97	4,3±1,7	0,233	5,25±1,05	0,278	4,81±2,28	0,524	5,28±1,44	0,076	5,1±1,48	0,09
BCLC-Stadium													
	A n=2	6,15±0,21		4,3±1,84		5,3±0,71		4,65±2,33		4,44±1,5		4,2±2,83	
	B n=21	6,04±1,16	0,893	5,43±1,35	0,282	5,82±0,94	0,457	5,69±1,44	0,356	5,72±1,39	0,228	5,18±1,39	0,383
HCC-Herde													
	<5 n=10	6,1±1,32		5,22±1,23		5,94±0,96		4,92±1,86		5,98±1,14		5,52±1,39	
	>=5 n=13	6,01±0,97	0,85	5,42±1,54	0,746	5,65±0,9	0,459	6,13±0,87	0,082	5,32±1,57	0,278	4,77±1,52	0,237
Vorherige Behandlung													
	Keine n=18	6,15±1,08		5,29±1,25		5,81±0,86		5,51±1,57		5,86±1,12		5,44±1,21	

	Ja* n=5	5,65±1,57	0,385	5,48±1,98	0,792	5,64±1,2	0,721	5,93±1,22	0,592	4,7±2,07	0,288	3,84±1,84	0,08
Child-Pugh-Klassifikation													
	A n=17	6,49±0,72		5,81±1,02		6,02±0,82		6,06±1,11		5,88±1,33		5,4±1,48	
	B n=5	4,53±1,0	0,009	4,04±1,61	0,007	5,08±0,96	0,041	4,86±1,26	0,052	4,68±1,54	0,1	4,12±1,29	0,097
	C n=1	6,0±0		3,6±0		5,0±0		1,55±0		5,5±0		4,8±0	
MELD-Score													
	<10 n=8	6,79±0,6		6,45±0,54		6,55±0,61		6,09±0,96		5,92±1,59		5,28±1,63	
	10 bis 15 n=12	5,95±0,84		4,98±1,21		5,48±0,71		5,94±1,13		5,59±1,26		5,18±1,36	
	>15 n=3	4,43±1,5	0,006	3,73±1,6	0,002	4,87±1,01	0,011	2,95±1,38	0,029	4,83±1,72	0,333	4,27±1,86	0,545
MELD-Na-Score													
	<10 n=7	6,61±0,69		6,0±1,43		6,2±0,87		5,71±1,5		5,5±1,9		4,69±2,03	
	10 bis 15 n=12	6,23±0,82		5,57±0,74		5,85±0,78		6,16±0,76		6,04±0,79		5,63±0,89	
	>15 n=4	4,49±1,23	0,002	3,45±1,43	0,004	4,8±0,83	0,039	3,71±1,89	0,009	4,47±1,59	0,15	4,2±1,52	0,17
ALBI-Grad													
	1 n=5	6,39±1,18		5,6±1,99		6,04±1,31		6,39±1,18		5,8±1,66		4,88±2,03	
	2 n=16	5,96±1,17		5,33±1,24		5,71±0,84		5,58±1,25		5,51±1,46		5,23±1,43	
	3 n=2	5,85±0,21	0,742	4,7±1,56	0,758	5,6±0,85	0,771	3,78±3,15	0,105	5,88±0,53	0,895	4,6±0,28	0,813
LiMAx-Werte													
	<140 n=5	6,07±0,79		5,12±1,21		5,76±0,78		5,18±2,15		5,7±0,74		5,08±0,97	
	140-315 n=9	6,3±0,8		5,16±1,54		5,56±0,92		5,73±1,25		5,67±1,44		5,36±1,47	
	n=9	5,77±1,51	0,649	5,62±1,43	0,744	6,0±1,02	0,652	5,7±1,44	0,878	5,49±1,75	0,953	4,84±1,81	0,811
Bilirubin (mg/dl)													
	<1,2 n=13	6,59±0,74		6,05±0,9		6,2±0,82		6,11±0,95		5,94±1,33		5,34±1,38	
	>1,2 n=10	5,34±1,14	0,005	4,4±1,39	0,005	5,22±0,74	0,008	4,95±1,83	0,092	5,17±1,46	0,197	4,78±1,63	0,383
Albumin (g/l)													
	<35 n=13	6,14±0,82		5,08±1,3		5,57±0,77		5,68±1,63		5,61±1,18		5,28±1,28	
	>35 n=10	5,93±1,44	0,687	5,66±1,49	0,329	6,04±1,07	0,231	5,5±1,37	0,776	5,6±1,73	0,99	4,86±1,75	0,516
INR													
	<1,25 n=15	6,38±0,84		5,56±1,4		5,96±0,9		5,78±1,11		5,58±1,5		5,04±1,57	
	>1,25 n=8	5,43±1,34	0,065	4,9±1,35	0,115	5,43±0,89	0,213	5,27±2,07	0,975	5,64±1,31	0,825	5,2±1,39	0,975
Kreatinin (mg/dl)													
	≤1,0 n=15	6,27±0,91		5,63±1,39		5,93±0,95		5,97±1,17		5,59±1,56		4,96±1,7	

CRP (mg/l)	>1,0 n=8	5,63±1,37	0,238	4,78±1,28	0,131	5,48±0,83	0,294	4,9±1,84	0,131	5,63±1,18	0,728	5,35±1,01	0,925
	<=5 n=5	6,33±1,0		5,73±1,56		5,89±1,12		5,77±1,11		5,63±1,83		4,89±1,82	
	>5 n=14	5,87±1,17	0,369	5,07±1,26	0,096	5,7±0,8	0,516	5,49±1,72	0,887	5,59±1,14	0,403	5,23±1,28	0,926
AFP (ng/ml)	<=20 n=10	5,46±1,26		4,6±1,7		5,26±0,79		4,72±1,74		4,6±1,5		4,08±1,56	
	>20 n=13	6,5±0,74	0,036	5,9±0,76	0,088	6,17±0,83	0,018	6,28±0,79	0,012	6,38±0,69	0,002	5,88±0,82	0,005

Tabelle A1: Signifikante Unterschiede der Untergruppen zu Beginn der Studie: Subskalen des CLDQ n=23

	Δ AS t1/t2	Δ AS t1/tEND	Mü t1	Δ Mü t1/t2	Δ Mü t1/tEND	SyS t1	Δ SyS t1/t2	Δ SyS t1/tEN Ak t1	Δ Ak t1/t2	Δ Ak t1/tEN EF t1	Δ EF t1/t2	Δ EF t1/tEND So t1	Δ So t1/t2	Δ So t1/tEND			
Child-Pugh-Punkte	-0,028	-0,3	-0,669	-0,372	-0,546	-0,582	0,168	-0,093	-0,452	0,081	-0,064	-0,428	-0,071	-0,115	-0,313	-0,276	-0,351
	0,901	0,165	0,005	0,081	0,007	0,004	0,443	0,672	0,03	0,713	0,771	0,042	0,746	0,601	0,145	0,203	0,1
MELD-Score	-0,112	-0,294	-0,719	-0,291	-0,484	-0,6	0,06	-0,154	-0,418	-0,061	0,029	-0,293	-0,177	-0,226	-0,151	-0,281	-0,318
	0,612	0,173	<0,001	0,179	0,019	0,002	0,787	0,482	0,047	0,78	0,896	0,175	0,419	0,3	0,493	0,193	0,14
Meld-Na-Score	-0,025	-0,06	-0,574	-0,43	-0,331	-0,494	0,065	-0,08	-0,304	-0,19	0,22	-0,332	0,064	0,072	-0,147	0,079	0,28
	0,911	0,787	0,004	0,04	0,122	0,017	0,767	0,718	0,158	0,385	0,313	0,122	0,773	0,745	0,502	0,721	0,296
ALBI	0,459	-0,45	-0,301	-0,012	-0,541	-0,263	0,386	-0,026	-0,168	0,447	0,074	-0,109	0,374	0,202	0,03	-0,098	-0,065
	0,028	0,84	0,163	0,957	0,008	0,225	0,069	0,907	0,444	0,032	0,738	0,62	0,079	0,355	0,892	0,655	0,768
LIMaX-Werte	-0,305		0,156	-0,17		0,226	-0,261		0,042	-0,409		-0,008	-0,049		-0,02	0,375	
(hier Delta CLDQ2-CLDQ1)/Tage	0,157		0,478	0,437		0,299	0,228		0,847	0,053		0,972	0,823		0,929	0,078	
Bilirubin	-0,125	-0,169	-0,468	-0,043	-0,247	-0,37	0,032	-0,208	-0,427	-0,105	-0,093	-0,312	-0,153	-0,312	-0,282	-0,496	-0,477
	0,569	0,44	0,024	0,847	0,256	0,082	0,886	0,34	0,042	0,634	0,672	0,147	0,485	0,148	0,192	0,016	0,021
Albumin	-0,437	-0,017	0,376	0,012	0,447	0,349	-0,402	-0,033	0,109	-0,521	-0,212	0,104	-0,464	-0,321	-0,95	-0,08	-0,094
	0,037	0,939	0,077	0,955	0,032	0,102	0,057	0,883	0,619	0,011	0,332	0,637	0,026	0,136	0,667	0,717	0,67
INR	0,052	-0,024	-0,436	-0,045	-0,3	-0,435	0,276	0,209	-0,073	0,24	0,402	-0,199	0,094	0,114	-0,013	0,102	0,185
	0,812	0,912	0,037	0,839	0,165	0,038	0,202	0,338	0,74	0,271	0,057	0,362	0,686	0,604	0,951	0,643	0,398
Kreatinin	-0,117	-0,036	-0,245	-0,419	0,066	-0,204	-0,37	-0,472	-0,287	-0,375	-0,422	-0,062	-0,099	-0,052	-0,168	0,004	-0,076
	0,595	0,872	0,259	0,046	0,766	0,351	0,082	0,023	0,184	0,078	0,045	0,778	0,654	0,812	0,443	0,984	0,73
CRP	0,176	0,279	-0,468	-0,306	-0,101	-0,261	0,237	0,176	-0,169	0,33	0,38	-0,298	-0,084	0,04	-0,089	-0,061	0,037
	0,421	0,197	0,024	0,156	0,646	0,229	0,275	0,421	0,44	0,124	0,074	0,168	0,703	0,856	0,685	0,781	0,868
AFP	-0,172	0,229	0,555	-0,109	-0,077	0,597	-0,496	-0,079	0,518	-0,299	0,064	0,74	-0,269	0,01	0,579	-0,426	0,018
	0,433	0,292	0,006	0,621	0,728	0,003	0,016	0,722	0,011	0,166	0,77	<0,001	0,215	0,964	0,004	0,043	0,936

Tabelle A2: Korrelation der Leberfunktionsscores sowie Laborchemie mit den Subskalen des CLDQ

9. Danksagung

10. Tabellarischer Lebenslauf