

Aus der

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

**Validierung des Clinical Frailty Scale (CFS) zur Prognoseabschätzung von
Patienten mit Leberzirrhose**

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

Vorgelegt von

Michael Reuter
aus Worms

Mainz, 2021

Tag der Promotion: 07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Ziele der Dissertation.....	11
2	Literaturdiskussion.....	12
2.1	Die Leber.....	12
2.2	Leberzirrhose.....	12
2.2.1	Komplikationen der Leberzirrhose	15
2.2.2	Ösophagus-, Fundusvarizen	15
2.2.3	Aszites	16
2.2.4	Hepatische Enzephalopathie	16
2.2.5	Akut auf chronisches Leberversagen (ACLF)	17
2.3	Prognoseabschätzung bei Patienten mit Leberzirrhose	18
2.3.1	Child-Turcotte-Pugh-Score	18
2.3.2	Model for End-Stage Liver Disease (MELD)	19
2.3.3	Sarkopenie bei Patienten mit Leberzirrhose	19
2.3.4	Objektivierung der Frailty	20
2.3.5	Etablierte Instrumente zur Objektivierung von kognitiven und physischen Einschränkungen.....	21
2.3.6	Frailty bei Patienten mit Leberzirrhose.....	22
3	Material und Methoden.....	24
3.1	Patienten	24
3.2	Kohorte 1 (ambulante und elektiv hospitalisierte Patienten).....	24
3.3	Kohorte 2 (nicht elektiv hospitalisierte Patienten)	26
3.3.1	Definition eines ACLF	26
3.3.2	Diagnose der hepatischen Enzephalopathie.....	27
3.3.3	Beurteilung der Frailty	28
3.3.4	CT-Untersuchungen und TPMA.....	29

3.3.5	Follow-up Untersuchungen	29
3.3.6	Primäre Endpunkte	29
3.4	Statistische Analyse	29
4	Ergebnisse	31
5	Diskussion	49
5.1	Ziel der Dissertation.....	49
5.2	Patientenkollektiv der ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten....	49
5.3	Stratifizierung der Frailty.....	50
5.4	Analyse potentieller Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt Versterben oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation in der ambulanten und elektiv hospitalisierten Kohorte 1	51
5.5	Demographische Charakteristika der nicht elektiv hospitalisierten Kohorte	52
5.6	Sarkopenie und Frailty als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose (ambulant, elektiv hospitalisiert, nicht elektiv hospitalisiert)	52
5.7	CFS als Prädiktor für eine erhöhte 28-Tage Mortalität bei nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose.....	54
5.8	Limitationen	55
5.9	Schlussfolgerung.....	56
6	Zusammenfassung	56
7	Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Acute-on-chronic liver failure
ADH	Arginin-Vasopression
ADL	tägliches Aktivitätsniveau-Score
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
BMI	Body-Mass-Index
BS	Braden Scale
CFS	Clinical Frailty Scale
CHE	covert Hepatische Enzephalopathie
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
CT	Computertomographie
EASL	European Association for the Study of the Liver
FFC	Fried Frailty Criteria
HE	Hepatische Enzephalopathie
INR	International Normalized Ratio
LFI	Liver Frailty Index
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
oHE	overt Hepatische Enzephalopathie
PSE	Portosystemic encephalopathy syndrome test
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
SNS	sympathisches Nervensystem
TPMA	transversal psoas muscle area

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 CSHA Frailty Index (5)	21
Abbildung 2: ACLF Kriterien (33).....	27
Abbildung 3 Einfluss von (pre-)frailty (CFS >3) auf das Risiko für Versterben / Lebertransplantation in Kohorte 1. Die Überlebenswahrscheinlichkeit (Survival probability) in Prozent angegeben. CFS, Clinical Frailty Scale.....	36

Tabellenverzeichnis / Bildverzeichnis

Tabelle 1 Ätiologie der Leberzirrhose (24).....	15
Tabelle 2 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie nach den West-Haven-Kriterien (32).....	17
Tabelle 3 Child-Turcotte-Pugh-lassifikation (38).....	19
Tabelle 4: Ausschlusskriterien für die Kohorte 1.....	26
Tabelle 5 Kategorien des modifizierten CFS	29
Tabelle 6 Baseline Charakteristika der ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten (Kohorte 1). Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. BMI, Body Mass Index; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE covert hepatische Enzephalopathie.	31
Tabelle 7 Stratifizierung der Frailty bei Studieneinschluss (Kohorte 1). Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. BMI, Body Mass Index; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE covert hepatische Enzephalopathie, CFS, Clinical Frailty Scale.	32
Tabelle 8 Analyse potentieller Prädiktoren für die Endpunkte Versterben oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation in Kohorte 1 mittels univariabler und multivariabler Cox-Regressions Modelle. Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. BMI, Body Mass Index; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE, covert hepatische Enzephalopathie; CFS, Clinical Frailty Scale.....	34
Tabelle 9 Demographische und klinische Charakteristika der ambulanten und elektiv hospitalisierten Kohorte 1 mit verfügbarer CT-Untersuchung. Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. TPMA, transversal psoas muscle area; BMI, Body Mass Index; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE, covert hepatische Enzephalopathie, CFS, Clinical Frailty Scale.	38
Tabelle 10 Analyse potentieller Prädiktoren für die Endpunkte Versterben oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation in Kohorte 1 mit verfügbarer CT-Untersuchung mittels univariabler und multivariabler Cox-Regressions-Modelle. Die	

Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. BMI, Body Mass Index; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE, covert hepatische Enzephalopathie; CFS, Clinical Frailty Scal;. TPMA, transversal psoas muscle area.	39
Tabelle 11 Baseline Charakteristika der der nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose (Kohorte 2). Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben., NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, MELD, Model of End Stage Liver Disease, ACLF, Akut auf chronisches Leberversagen, OHE, overt hepatische Enzephalopathie;; CFS, Clinical Frailty Scale;	42
Tabelle 12 Stratifizierung der nicht elektiv hospitalisierten Patienten aus Kohorte 2 nach verstorben bzw. lebend 28 Tage nach Krankenhausaufnahme. Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE covert hepatische Enzephalopathie; CFS, Clinical Frailty Scale; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; TPMA, transversal psoas muscle area	44
Tabelle 13 Analyse potentieller Prädiktoren für die Endpunkte Versterben oder Lebertransplantation (Mortalität) bei nicht elektiv hospitalisierten Patienten der Kohorte 2 mit Hilfe multipler logistischer Regressionsmodelle. MELD, Score Model of End Stage Liver Disease, CFS, clinical frailty scale. ACLF, Akut auf chronisches Leberversagen.....	46
Tabelle 14 Analyse potentieller Prädiktoren für die Endpunkte Versterben oder Lebertransplantation (Mortalität) bei Patienten der Kohorte 2 mit verfügbarer CT-Untersuchung mit Hilfe multipler logistischer Regressionsmodelle. MELD, Model of End Stage Liver Disease;	48

1 Einleitung

Frailty (im Deutschen Gebrechlichkeit) wurde ursprünglich bereits vor Jahrzehnten vor allem bei geriatrischen Patienten definiert und untersucht. Die Entstehung von Frailty ist komplex und vor allem durch Einschränkungen auf muskulärer (Sarkopenie), kognitiver und funktioneller Ebene bedingt (1).

Der Begriff der Sarkopenie beschreibt den Muskelverlust, welcher auch häufig bei Patienten fortgeschrittenen Alters beobachtet werden kann. Dieser Muskelverlust wird häufig durch eine Kombination aus Inaktivität und katabolen Prozessen begünstigt. Die Quantifizierung der Muskulatur erfolgt regelhaft mittels Schnittbildgebung (z.B. im Rahmen einer Computertomographie [CT]) und ist damit aufwendig (2). Wie bereits weiter oben erwähnt kann Sarkopenie eine wichtige Determinante des Auftretens von Frailty sein. Das Vorliegen von Frailty wird jedoch im Gegensatz zur Sarkopenie vor allem funktionell gestellt. Gängige und gut etablierte Verfahren sind beispielsweise der Liver Frailty Index (LFI); dieser besteht aus drei Komponenten: Greifkraft, Balance und die Fähigkeit auf einem Stuhl zu stehen. Die Cut-offs sind mit robust (LFI <3.2), prefrail (LFI zwischen 3.2 und 4.4) und frail (LFI ≥4.5) definiert. (3) Darüber hinaus wird der Short Physical Performance Battery (SPPB) Test angewandt, welcher ebenfalls bei Patienten mit Leberzirrhose validiert wurde. Dieser umfasst Gangart, die Fähigkeit auf einem Stuhl zu stehen und Balance. (4) Diesen Tests ist jedoch gemein, dass auf Grund ihrer Komplexität eine Implementierung in den klinischen Alltag oftmals nicht gelingt. Aus diesem Grund entwarfen Rockwood und Kollegen einen einfachen, innerhalb von einer Minute anwendbaren Frailty-Test. Dieser sogenannte Clinical Frailty Scale (CFS) wurde zunächst bei geriatrischen Patienten evaluiert und normiert (5). Diese 7 Stufen umfassende Skala zur Einschätzung der Funktionalität kann an Hand klinischer Beurteilung die Gebrechlichkeit des Patienten evaluieren. CFS 1 definiert einen sehr fitten Menschen, der regelmäßig Sport betreibt und CFS 7 definiert einen Menschen, welcher vollkommen auf die Hilfe andere angewiesen ist. (5)

Patienten mit Leberzirrhose befinden sich häufig in einem katabolen Zustand und neigen daher zur Entwicklung von Sarkopenie und Frailty. In den letzten Jahren konnten multiple Studien den negativen Einfluss von Sarkopenie und Frailty auf die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose nachweisen (6–8). Aufgrund des hohen apparativen Aufwands (Messung von Sarkopenie mittels CT) und zeitlichen/personellen Aufwands (traditionelle Frailty Tests) erfolgte bisher jedoch keine routinemäßige Implementierung dieser Instrumente in den klinischen Alltag. Auf

Grund seiner Einfachheit und Zeiteffizienz könnte der CFS hier jedoch eine relevante und praktikable Alternative darstellen. Bisher wurde der Nutzen des CFS zur Prognoseabschätzung jedoch nur bei ambulanten Patienten mit Leberzirrhose in Kanada untersucht (6). In dieser prospektiven Multicenter-Studie wurden 300 ambulante Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahre, 37% der Teilnehmer waren weiblich, der durchschnittliche MELD lag bei 12 und die Genese der Leberzirrhose war zum überwiegenden Teil Alkohol oder Hepatitis C assoziiert. Hierbei wurde Frailty als ein CFS >4 definiert und die primären Endpunkte waren Hospitalisierung oder Versterben innerhalb von 6 Monaten nach Einschluss in die Studie. Tandon et. al. konnten im Rahmen dieser Studie zeigen, dass ein CFS >4 als unabhängiger Faktor mit der Zunahme von Versterben oder Hospitalisierung assoziiert war. Interessanterweise war der CFS bereits etablierten und aufwändigen Tests (SPPB und Fried Frailty Criteria (FFC)) ebenbürtig. (9)

Insgesamt wurde der Nutzen des CFS nur zur Vorhersagekraft eines kombinierten Endpunktes (Tod/Krankenhausaufnahme) bei ambulanten Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Zudem erfolgte bisher keine Validierung außerhalb Nordamerikas und kein direkter Vergleich mit apparativer Messung der Muskelmasse (Sarkopenie).

1.1 Ziele der Dissertation

Ziele der vorliegenden Arbeit waren:

- Validierung des CFS zur Prognoseabschätzung von ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland
- Untersuchung des Nutzens des CFS zur Prognoseabschätzung von nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose
- Untersuchung, ob der prädiktive Wert des CFS unabhängig von der zugrundeliegenden Muskulatur des jeweiligen Patienten ist.

Bisher wurde der CFS nur in einem kanadischen Kollektiv von Patienten mit Leberzirrhose hinsichtlich seiner Fähigkeit zur Vorhersagung von einem kombinierten Endpunkt bestehend aus ungeplanter Hospitalisierung und Mortalität untersucht. Das Ziel dieser Arbeit sollte es daher sein, den Nutzen des CFS zur Prädiktion einer erhöhten Mortalität sowohl bei ambulant als auch ungeplant stationär (nicht elektiv hospitalisierten) behandelten Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland zu untersuchen. Zusätzlich soll in einem Subkollektiv untersucht werden, ob der prädiktive Wert des CFS unabhängig von der Muskelmasse des jeweiligen Patienten ist.

2 Literaturdiskussion

2.1 Die Leber

Mit ca. 1,5 kg ist die Leber das größte innere Organ des menschlichen Körpers und nimmt eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel des Menschen ein. Sie sorgt für die Synthese, Biotransformation, Speicherung, Degranulation und Ausscheidung diverser Substrate. (10,11) Die Hepatozyten stellen dem Körper bei einem Energiemangel diese in Form von gespeichertem Glykogen zur Verfügung und sind darüber hinaus in der Lage aus Laktat und Aminosäuren Glucose zu erzeugen (Glukoneogenese). (12,13)

Das sekretorische Produkt der Leber ist die Galle. Durch diese wird die enterale Resorption von Nahrungsfetten, sowie die Eliminierung von schädlichen Metaboliten ermöglicht. (14)

Eine Vielzahl von Plasmaproteine wird in der Leber gebildet, hier sind insbesondere Gerinnungsfaktoren und die Lipoproteine zu nennen. (15) Im Rahmen des Fettstoffwechsels werden die nicht verwerteten Aminosäuren und Glukose durch die Leber in Triglyzeride als Speichermedium umgewandelt und im Fall einer Nahrungskarenz wieder als Energiequelle bereitgestellt. (16) Eine weitere wichtige Rolle spielt die Leber in der Regulation des Säure-Basen-Haushalt. Durch die hepatische Bildung von Harnstoff entgiftet die Leber zudem Ammoniak, welches als Metabolit beim Aminosäureabbau entsteht. (17) Durch die Biotransformation ermöglicht die Leber dem Organismus körperfremde und körpereigene Stoffe zu eliminieren. Dies geschieht mittels Oxidation und Konjugation an Glukuronsäure. Durch die Überführung in stärker polare Verbindungen wird die Exkretion dieser Substanzen über die Galle und den Urin gewährleistet. (12,15) Die Leber ist darüber hinaus ein wichtiges Speicherorgan für Eisen, Kupfer, Lipide und Vitamine. Auch ist sie am Hormonhaushalt, als auch der Immunabwehr beteiligt. (15)

2.2 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium nahezu jeder chronischen Lebererkrankung dar. Es kommt zu einer Bindegewebsvermehrung mit zunehmendem fibrotischen Umbau. Der Verlust der Leberarchitektur führt im Vollbild der Leberzirrhose zu einem fortschreitenden Funktionsverlust der Leber. Histologisch ist insbesondere die Ausbildung von Regeneratknoten charakteristisch. (18,19)

Als ursächlich für die Entstehung einer Leberzirrhose sind beispielsweise verschiedene Noxen wie z.B. ein chronischer Alkoholabusus zu nennen. (20) Des Weiteren kann die Leberzirrhose als Resultat diverser chronischer Erkrankungen wie z.B. der Hepatitis B oder C entstehen. (21)

Morphologisch erfolgte die Differenzierung von 3 Typen: die mikronoduläre, die makronoduläre und die gemischte Form. Die mikronoduläre Form ist durch einen Durchmesser der Knoten $<0,3$ cm gekennzeichnet. Bei der makronodulären Leberzirrhose lassen sich Knoten mit einem Durchmesser >3 mm identifizieren. Bei der gemischten Form wird von einem Übergangsstadium ausgegangen, es stellt den Übergang von der mikronodulären in die makronoduläre Form dar. (22)

Die Inzidenz der Leberzirrhose ist in Europa und den USA mit ca. 250/100000/Jahr beschrieben. Weltweit sind geographische Unterschiede bezüglich der Häufigkeit und insbesondere der Ätiologie festzustellen, jedoch ist insgesamt eine zunehmende Tendenz zu verzeichnen. (18,19,23)

Ätiologisch spielen in Europa und den USA insbesondere der chronische Alkoholabusus, die Hepatitis C und die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) die größte Rolle, während im asiatischen Raum und Afrika vor allem die Virushepatitiden dominieren. (19) Darüber hinaus sind seltene Ursachen beschrieben, zu diesen zählen die medikamentös-toxische Genese, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, chronische Cholestase und eine venöse Abflussstauung (Tabelle 1). (18)

<p>Fremdstoffe und Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Methotrexat • Methyldopa • Amiodaron • Isoniazid • Andere 	<p>Cholestase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gallengangsatresie • Chronische Cholangitis /Cholestase • Primär sklerosierende Cholangitis Amiodaron • Primär biliäre Zirrhose • Ischämische sklerosierende Cholangitis
<p>Infektionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B, C und D • Schistosomiasis 	<p>Venöse Abflussstauung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsherzinsuffizienz • Pericarditis constrictiva • Budd-Chiari-Syndrom • Venenverschlusskrankheit
<p>Autoimmunerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmune Hepatitis • Primär sklerosierende Cholangitis • Primär biliäre Zirrhose 	<p>Metabolisch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis
<p>Stoffwechselerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämochromatose • Morbus Wilson • Alpha1-Antitrypsin-Mangel • Glykogenose IV • Galaktosämie 	<p>Idiopathisch / Andere</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indian childhood cirrhosis • Intestinaler Bypass • Kryptogene Zirrhose

<ul style="list-style-type: none"> • Tyrosinose • Mukoviszidose • Abetalipoproteinämie • Erythropoetische Porphyrie 	
---	--

Tabelle 1 Ätiologie der Leberzirrhose (24)

2.2.1 Komplikationen der Leberzirrhose

Aufgrund der bedeutenden Rolle der Leber für zahlreiche Stoffwechselfvorgängen ist der Funktionsverlust im Rahmen der Leberzirrhose mit einer Vielzahl von Komplikationen verbunden. Unspezifische Symptome wie Müdigkeit und eingeschränkte Leistungsfähigkeit stehen häufig am Anfang einer chronischen Leberschädigung. (24) Klinisch finden sich häufig sogenannte Leberhautzeichen. Zu diesen zählen Spider naevi, Palmar- und Plantarerythem, Lackzunge, Hautatrophie sowie Weißnägel. Des Weiteren sind hormonell bedingte Veränderungen wie Bauchglatze, Potenzstörung, Hodenatrophie, Gynäkomastie und Amenorrhö beschrieben. (25)

Im dekompensierten Stadium der Erkrankung kommen schwerwiegende, teils lebensbedrohliche Komplikationen hinzu. Die verminderte Syntheseleistung der Leber hat eine zunehmende hämorrhagische Diathese zur Folge. Die aufgrund der portalen Hypertension entstehende Splenomegalie führt zu einem vermehrten Abbau von Thrombozyten, welche die Blutungsneigung weiter verstärkt. (18) Weitere wichtige Komplikationen der Leberzirrhose sind unter anderem die Varizenblutung, der Aszites und die hepatische Enzephalopathie (HE) und werden im Folgenden beschrieben. (26)

2.2.2 Ösophagus-, Fundusvarizen

Die chronischen Umbauprozesse im Rahmen der Leberzirrhose führen zu einem Verlust der hepatischen Elastizität mit konsekutivem Blutstau in der Vena portae. Dieser führt zur sogenannten portalen Hypertension und resultiert in der Ausbildung von portokavaler Anastomosen. (27) Von herausragender klinischer Relevanz ist die Ausbildung von Ösophagus- und Fundusvarizen. Bei einem kritischen Druckanstieg kommt es zu einer Ruptur der Wand. Es resultiert eine potenziell lebensbedrohliche Blutung, welche zeitnah endoskopisch behandelt werden muss. Etwa 1/3 der

Patienten mit Leberzirrhose erleiden mindestens einmal eine Varizenblutung. Die Letalität korreliert mit dem Child-Pugh Stadium (siehe unten): Child-Pugh A <10%, Child-Pugh B ca. 25% und Child-Pugh C ca. 50%. (28,29)

2.2.3 Aszites

Kommt es zur vermehrten Ansammlung von seröser Flüssigkeit im Peritonealraum spricht man von Aszites. Ursächlich für die Entstehung von Aszites ist neben der portalen Hypertension insbesondere der verminderte kolloidosmotische Druck aufgrund eines reduzierten Albuminspiegels (eingeschränkte Lebersynthese). Des Weiteren spielen die Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), des SNS (sympathisches Nervensystem) und die Freisetzung von ADH (Arginin-Vasopression) eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Aszites. (27,30)

Bei gering- bis mittelgradigem Aszites ist die Therapie mit Diuretika ein etabliertes Mittel, um die Symptomlast der Patienten zu reduzieren. Insbesondere Aldosteronantagonisten haben eine gute Effektivität gezeigt, häufig wird eine Kombination mit einem Schleifendiuretikum eingesetzt. Sollte großvolumiger Aszites festgestellt werden, sollte dieser mittels einer Punktion entlastet werden. Eine gefürchtete Komplikation stellt die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) dar, welche als eine bakterielle Entzündung des Aszites definiert ist und mit einer hohen Letalität einhergeht. (26,30)

2.2.4 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine neuropsychiatrische Komplikation der Leberzirrhose. Ätiologische lassen sich 3 Typen unterscheiden. Typ A beschreibt die HE beim akuten Leberversagen, bei Typ B sind porto-systemische Shunts ursächlich und bei Typ C liegt eine Leberzirrhose vor. Der Schweregrad der HE lässt sich anhand der West-Haven-Kriterien in die minimale HE (Grad 0) sowie die Grade 1-4 einteilen (Tabelle 2). (26)

HE Graduierung	Klinische Symptome	Graduierung nach ISHEN
Grad 0	Keine Abnormalitäten	Verdeckte (covert) HE

Grad 1	Mentale Verlangsamung, Antriebsstörung, Konzentrationsschwäche, Schlafbedürfnis, Störung der Feinmotorik (z. B. Schriftbildveränderung)	Verdeckte (covert) HE
Grad 2	Starke Müdigkeit (leichte Somnolenz), Lethargie, zeitlich desorientiert, verwaschene Sprache, flapping tremor	Offensichtliche (overt) HE
Grad 3	Starke Somnolenz oder Sopor, zeitlich und örtlich desorientiert, unzusammenhängende Sprache, Hyper- oder Hyporeflexie, Asterixis, Krämpfe, Rigor	Offensichtliche (overt) HE
Grad 4	Koma, Muskeleigenreflexe erloschen, Muskelsteife	Offensichtliche (overt) HE

Tabelle 2 Einteilung der hepatischen Enzephalopathie nach den West-Haven-Kriterien (32)

2.2.5 Akut auf chronisches Leberversagen (ACLF)

Das akut auf chronische Leberversagen (ACLF) ist ein Krankheitskomplex, welches den raschen Funktionsverlust der vorgeschädigten Leber, häufig mit einhergehendem Multiorganversagen, umfasst. (31) In der Mehrzahl der Fälle wird das ACLF durch ein spezielles Ereignis ausgelöst. Häufig werden z.B. Infektionen, fortgesetzter Alkoholkonsum oder Einnahme von hepatotoxischen Substanzen als Trigger identifiziert. (32) Obwohl noch nicht abschließend verstanden, scheint eine systemische, unkontrollierte Inflammation den pathophysiologischen Mechanismus für das ACLF darzustellen. Des Weiteren ist ein Mehrorganversagen mit einer hohen

Frühmortalität charakteristisch. Therapeutisch sind die organspezifische Behandlung und Behebung der Trigger entscheidend. (33)

2.3 Prognoseabschätzung bei Patienten mit Leberzirrhose

2.3.1 Child-Turcotte-Pugh-Score

Mit Hilfe der Child-Turcotte-Pugh bzw. kurz Child-Pugh Klassifikation kann eine prognostische Abschätzung des Schweregrads der Leberzirrhose erfolgen. Die Einführung der Klassifikation erfolgte ursprünglich in den 70er Jahren zur Beurteilung des postoperativen Mortalitätsrisikos von Patienten mit Leberzirrhose. (34,35) Die funktionelle Reserve der Leber wird anhand einfach zu erhebender klinischer und laborchemischer Parameter bewertet. So zeigen Aszites und Enzephalopathie klinisch das Ausmaß der portalen Hypertension an, wohingegen Bilirubin, Albumin und der Quick-Wert laborchemisch Auskunft über die metabolische Funktion der Leber geben. Durch Errechnung des Scores lässt sich die 1 bis 2 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit abschätzen (Tabelle 3). (26)

Child-Turcotte-Pugh Kriterien	A 1 Punkt	B 2 Punkt	C 3 Punkt
1. Bilirubin (mg/dl, $\mu\text{mol} / \text{l}$)	<2.0 < 35	2-3.0 35-51	>3.0 >51
2. Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
3. Aszites	Kein	Leicht zu behandeln	Schwer zu behandeln
4. Enzephalopathie	Keine	Grad I, II	Grad III, IV
5. Quick Werte (%) (oder INR)	>70 (1.7)	40-70 (1.8-2.3)	<40 (>2.3)
<i>Gesamt-Punkte</i>	<i>5-6</i>	<i>7-9</i>	<i>10-15</i>

Überlebensrate: nach 1 und 2 Jahren	100%; 85%	80%; 60%	45%; 35%
--	-----------	----------	----------

Tabelle 3 Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation (38)

2.3.2 Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

Der MELD-Score dient der Einteilung des Schweregrads der Lebererkrankung und wird zur Allokation eines Spenderorgans angewendet. Die Formel zur Berechnung des MELD-Scores besteht aus Gesamt-Bilirubin, INR, Serumkreatinin und ggf. dem Serumnatrium. Hieraus ergibt sich ein Punkte-System von 6 bis maximal 40 Punkten. Abhängig vom erreichten Wert lässt sich eine Prognose über die Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich der nächsten 3 Monate treffen. So ist bei einem Wert von 40 Punkten ein Überleben >3 Monate ohne Lebertransplantation nahezu ausgeschlossen.(36,37)

2.3.3 Sarkopenie bei Patienten mit Leberzirrhose

MELD und Child-Pugh-Klassifikation sind wichtige Prognosemarker für Patienten mit Leberzirrhose, jedoch erfassen sie nicht alle Aspekte dieses komplexen Krankheitsbilds. So haben in den letzten Jahren mehrere Studien gezeigt, dass Sarkopenie ebenfalls eine entscheidende Rolle im Krankheitsverlauf zu spielen scheint und als prognostischer Faktor unabhängig von MELD und Child-Pugh-Klassifikation herangezogen werden kann. CT-gestützte Messungen der Muskelmasse auf Höhe des dritten Lendenwirbels stellen aktuell die am weitesten verbreitete Methode zur Objektivierung der Sarkopenie dar. Eine ähnlich genaue und deutlich schnellere Methode ist die Messung der transversalen Psoasmuskelregion (TPMA). (8) Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass diese Messungen von Faktoren wie zum Beispiel Aszites beeinflusst werden können. Auch werden mit diesen Messungen nicht die vollen funktionellen Reserven des Patienten erfasst. Die im Weiteren erläuterte Frailty eignet sich zu Objektivierung dieser Reserven deutlich besser.

2.3.4 Objektivierung der Frailty

Bei Betrachtung der Literatur fehlt eine einheitliche Definition von Frailty. Es lassen sich prinzipiell drei Methoden unterscheiden, um Frailty zu beschreiben. So wurde im Rahmen von empirischen Erhebungen versucht, regelbasierte Definitionen zu finden. Fried et. al. zum Beispiel definierten Frailty, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien zutreffen: nicht beabsichtigter Gewichtsverlust, Erschöpfung, Schwäche (Greifkraft), verlangsamte Laufgeschwindigkeit und ein niedriges Level physischer Aktivität. (38) Das Problem mit dieser Herangehensweise ist jedoch, dass eine Kombination von Einschränkungen vorausgesetzt wird und somit Frailty teilweise nicht erkannt wird, obwohl diese vorliegt, da die notwendige Kombination auf manche Individuen nicht zutrifft. Eine zweite Möglichkeit Frailty zu definieren, ist die Addition von Einschränkungen, sodass wenn eine gewisse Anzahl erreicht ist, die Kriterien für Frailty erfüllt sind. (39) Wenngleich diese Herangehensweise sehr genau Ergebnisse liefert, ist sie jedoch sehr zeitaufwendig und daher im klinischen Alltag wenig verbreitet. Die dritte Möglichkeit Frailty zu objektivieren, ist es nun eine rein klinische, effiziente Beurteilung des Patienten heranzuziehen.

Rockwood et. al. haben im Rahmen der Canadian Study of Health and Aging (CSHA) versucht, ein besseres Verständnis von Frailty zu bekommen. Die CSHA erstreckt sich über einen Zeitraum von 10 Jahren (1991-2001). Es wurden ca. 10.000 über 65-jährige Kanadier ausgewählt und der Gesundheitszustand in diesem Zeitraum nachverfolgt. Ein besonderes Augenmerk lag neben der bereits erwähnten Frailty auch auf der Prävalenz, Inzidenz und dem Fortschreiten einer Demenz. (5) Durch die Erkenntnisse aus dieser sehr umfangreichen Untersuchung konnten Rockwood et. al. zwei für diese Arbeit wesentliche Werkzeuge ableiten und validieren. Zum einen den CSHA Frailty Index, welcher sich aus der Addition seiner 70 Variablen (Abbildung 1) ergibt, sowie den CFS. Diese 7 Stufen umfassende Skala zur Einschätzung der Funktionalität kann an Hand klinischer Beurteilung die Gebrechlichkeit des Patienten evaluieren. CFS 1 definiert einen sehr fitten Menschen, der regelmäßig Sport betreibt und CFS 7 definiert einen Menschen, welcher vollkommen auf die Hilfe anderer angewiesen ist. (5)

Appendix 1: List of variables used by the Canadian Study of Health and Aging to construct the 70-item CSHA Frailty Index

- Changes in everyday activities
- Head and neck problems
- Poor muscle tone in neck
- Bradykinesia, facial
- Problems getting dressed
- Problems with bathing
- Problems carrying out personal grooming
- Urinary incontinence
- Toileting problems
- Bulk difficulties
- Rectal problems
- Gastrointestinal problems
- Problems cooking
- Sucking problems
- Problems going out alone
- Impaired mobility
- Musculoskeletal problems
- Bradykinesia of the limbs
- Poor muscle tone in limbs
- Poor limb coordination
- Poor coordination, trunk
- Poor standing posture
- Irregular gait pattern
- Falls
- Mood problems
- Feeling sad, blue, depressed
- History of depressed mood
- Tiredness all the time
- Depression (clinical impression)
- Sleep changes
- Restlessness
- Memory changes
- Short-term memory impairment
- Long-term memory impairment
- Changes in general mental functioning
- Onset of cognitive symptoms
- Clouding or delirium
- Paranoid features
- History relevant to cognitive impairment or loss
- Family history relevant to cognitive impairment or loss
- Impaired vibration
- Tremor at rest
- Postural tremor
- Intention tremor
- History of Parkinson's disease
- Family history of degenerative disease
- Seizures, partial complex
- Seizures, generalized
- Syncope or blackouts
- Headache
- Cerebrovascular problems
- History of stroke
- History of diabetes mellitus
- Arterial hypertension
- Peripheral pulses
- Cardiac problems
- Myocardial infarction
- Arrhythmia
- Congestive heart failure
- Lung problems
- Respiratory problems
- History of thyroid disease
- Thyroid problems
- Skin problems
- Malignant disease
- Breast problems
- Abdominal problems
- Presence of snout reflex
- Presence of the palmomental reflex
- Other medical history

Abbildung 1 CSHA Frailty Index (5)

2.3.5 Etablierte Instrumente zur Objektivierung von kognitiven und physischen Einschränkungen

Neben diesen sind in der Literatur weitere Instrumente beschrieben, um kognitive und physische Einschränkungen bei insbesondere älteren Individuen zu objektivieren. Der Mini Mental Status Test wurde durch Folstein et. al. 1975 entwickelt und ist noch heute ein häufig verwendetes Werkzeug zur Detektion von Demenz. Es werden alle Bereiche der Kognition durch unterschiedliche Aufgabenkomplexe untersucht. Zu diesen gehören unter anderem Orientierung, Schreiben, Lesen, Zeichnen sowie das Sprachverständnis. Insgesamt ist eine maximale Punktzahl von 30 erreichbar, wobei ab einem Wert von unter 23 eine eingeschränkte Kognition angenommen wird. (40,41)

Guralnik JM. et. al. entwickelten 1994 den Short Physical Performance Battery (SPPB) Test; dieser erfasst die folgenden Punkte: Balance, Gangart, Kraft und Ausdauer. Diese werden wie folgend beurteilt: Fähigkeit zum Semitandemstand, Tandemstand und beide Füße eng beieinander, sowie ein 8-Minuten-Lauf und die Zeit, welche benötigt wird 5-mal aus der sitzenden Position von einem Stuhl aufzustehen und sich wieder hin zu setzen. Der SPPB dient insbesondere der Prognoseabschätzung von

älteren Patienten in Bezug auf ihre Alltagsfähigkeit und der mögliche zeitnahe Verlust von dieser. (42)

Das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) wird zur Detektion von minimalen kognitiven Einschränkungen benutzt. Es lassen sich analog zum Mini Mental Status Test 30 Punkte erreichen, wobei Werte größer bzw. gleich 26 als normal gewertet werden. Im Unterschied zum Mini Mental Status Test ist diese Untersuchung deutlich sensibler bezüglich nur sehr mild ausgeprägter kognitiver Einschränkungen. Ein Fokus dieses Tests liegt auf der Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses und der Abstraktionsfähigkeit. (43)

Auch Fried et. al. entwickelten an Hand ihrer Analyse eines geriatrischen Kollektivs, ein Werkzeug zur Beurteilung von Frailty. Der Fried Frailty Criteria (FFC) enthält unter anderem Kraftlosigkeit, Schwäche und Laufgeschwindigkeit. Je nach erreichter Punktzahl lassen sich robust, prefrail und frail unterscheiden. (38)

2.3.6 Frailty bei Patienten mit Leberzirrhose

Die insbesondere in der Geriatrie behandelte Entität der Frailty stellt ein multidimensionales Syndrom dar, welches den Verlust von Reserven beschreibt. (1,44) Diese beinhalten typischerweise physische Fähigkeiten, Kognition und die allgemeine Gesundheit. Bei Patienten mit Leberzirrhose sind diese genannten Reserven unabhängig vom Alter ebenfalls häufig aufgebraucht. Durch den zunehmenden Funktionsverlust der Leber ist eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten als auch der körperlichen Leistungsfähigkeit zu erkennen. Somit ist die klinische Präsentation eines Patienten mit Leberzirrhose häufig ähnlich dem eines geriatrischen Patienten. Es scheint somit sinnvoll, Frailty auch bei Patienten mit Leberzirrhose zur Prognoseabschätzung heranzuziehen.

Ursprünglich wurden die bereits erwähnten Tests für ein geriatrisches Kollektiv entwickelt und würdigen somit nicht umfassend die Besonderheiten eines Patienten mit Leberzirrhose. Frailty wird jedoch aufgrund von Malnutrition, Muskelschwund und Kraftverlust bei Patienten mit Leberzirrhose zunehmend als Faktor für das Outcome angesehen (45) und daher werden im Weiteren nun Untersuchungen vorgestellt, welche sich diesem Kollektiv widmen.

Der Liver Frailty Index (LFI) ist speziell für Patienten mit Leberzirrhose entwickelt und validiert worden. Er besteht aus drei Komponenten und hat zum Ziel physische Funktionalität zu evaluieren. Es werden Greifkraft, Balance und die Fähigkeit auf

einem Stuhl zu stehen untersucht. Die Cut-offs sind mit LFI <3.2 (robust), LFI zwischen 3.2 und 4.4 (prefrail) und LFI \geq 4.5 (frail) definiert. (45) C. Lai et. al. kombinierten die subjektive Beurteilung eines Hepatologen mit der Erhebung des LFI an 529 ambulanten Patienten, welche sich auf der Warteliste für Lebertransplantation befanden. Endpunkt war die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zur Transplantation. Sie konnten zeigen, dass die Hinzunahme des LFI eine signifikante Verbesserung der Prognoseabschätzung zur Folge hatte. (46)

Der bereits am geriatrischen Kollektiv validierte SPPB wurde von Essam B. M. et. al. 2019 bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Das Ziel der Studie war es den prädiktiven Wert des SPPB bei Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen. Die Endpunkte waren ungeplante Hospitalisierung bzw. Versterben. 140 Patienten mit Leberzirrhose wurden eingeschlossen und 90 Tage nachbeobachtet. In der Untersuchung lag die Hospitalisierungsrate bei 43,4% und die Mortalität bei 18,6%. Die SPPB Scores unterschieden sich signifikant zwischen den Patienten, welche nach 90 Tagen noch am Leben waren (4.1 ± 1.4) und den Verstorbenen (6.47 ± 2.8) (P value ≤ 0.001). Essam et. al. konnten somit zeigen, dass der SPPB als Screening Werkzeug angewandt werden kann, um Frailty und Mortalität vorherzusagen (4)

Auch Tapper et. al. untersuchten die Rolle von Frailty bei Patienten mit Leberzirrhose. In die Beobachtungstudie von 2015 wurden 734 Patienten eingeschlossen. Das primäre Outcome war die 90-Tage-Mortalität. Ebenfalls wurden erneute Hospitalisierung innerhalb von 30 Tagen, Verlegung in eine Rehaeinrichtung und Verweildauer untersucht. Das Konstrukt der Frailty wurde wie folgt definiert: tägliches Aktivitätsniveau, Braden Scale und Morse Fall Scale. (47) Die Morse Fall Scale besteht aus den folgenden 7 Kategorien: Sturz in der Anamnese innerhalb der letzten 3 Monate, sekundäre Diagnosen, ambulante Pflege oder Hilfsmittel, intravenöse Therapie, Gangart, mentaler Status. (48) Die Braden Scale beschreibt ein Stufenschema zum Risiko von Patienten einen Dekubitus zu entwickeln. Diese Skala setzt sich aus den folgenden Punkten zusammen: Mobilität, Aktivität, Kraftminderung, Sensorik, Ernährung, Steißfeuchtigkeit. (49) Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die standardisierte Erhebung von Frailty in dieser Untersuchung einen prädiktiven Wert in Bezug auf die Mortalität, Verweildauer und Hospitalisierung-Rate bei Patienten mit Leberzirrhose gezeigt hat. (47)

Alle diesen bisher genannten Studien ist gemein, dass die Objektivierung anhand aufwendiger Tests erfolgt. Es bedarf zeitaufwendiger Untersuchungen der Patienten

und somit ist die Implementierung im klinischen Setting erschwert. Der CFS scheint daher eine sinnvolle und anwendbare Alternative. Erstmals untersucht wurde der CFS an einem Kollektiv von Patienten mit Leberzirrhose 2016 durch Tandon et. al. In dieser prospektiven Multicenter-Studie wurden 300 ambulante Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter war 57 Jahre, die Geschlechterverteilung lag bei 37% weiblich, der durchschnittliche MELD bei 12 und die Genese der Leberzirrhose war zum überwiegenden Teil Alkohol oder Hepatitis C assoziiert. Hierbei wurde Frailty als ein CFS >4 definiert und die primären Endpunkte waren Hospitalisierung oder Versterben innerhalb von 6 Monaten nach Einschluss. Die Autoren konnten zeigen, dass ein CFS >4 als unabhängiger Faktor mit der Zunahme von Versterben oder Hospitalisierung assoziiert war. Insbesondere im direkten Vergleich mit den bereits etablierten Tests SPPB und Fried Frailty Criteria (FFC). (9)

Im Jahr 2018 untersuchten Ney M. et. al. ein Kollektiv mit 355 Leberzirrhose Patienten mit dem Endpunkt einer Hospitalisierung aufgrund einer HE. Ziel der Arbeit war es, die Nützlichkeit des MoCA-CFS, eine Kombination aus dem Montreal Cognitive Assessment und dem CFS, zu überprüfen. Der Beobachtungszeitraum war 6 Monate und die HE assoziierte Hospitalisierung der Endpunkt. 36% der Patienten litten an einer kognitiven Einschränkung MoCA (≤ 24) und 14% wurden als frail beschrieben CFS (>4). Ney et. al. konnten zeigen, dass der MoCA-CFS ein unabhängiger prädiktiver Faktor für die HE-assozierte Hospitalisierung ist. (50)

Somit lässt sich zusammenfassend festhalten, dass Frailty eine entscheidende Rolle bei der Prognoseabschätzungen von Patienten mit Leberzirrhose zu spielen scheint, aufgrund der bisher untersuchten, kleinen Kollektive jedoch weitere, umfassende Untersuchungen zur Validierung notwendig sind.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Die durchgeführten Untersuchungen erfolgten als post-hoc Analysen von zwei prospektiv erfassten Patientenkollektiven.

3.2 Kohorte 1 (ambulante und elektiv hospitalisierte Patienten)

In der Kohorte 1 wurden 200 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von März 2017 bis Dezember 2018. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer fortlaufenden Datenerhebung, welche

hauptsächlich genutzt wird, um die Auswirkung einer covert hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen (51,52). Alle eingeschlossenen Patienten wurden in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik / Cirrhose Zentrum Mainz (CCM) an der Universitätsmedizin Mainz behandelt. Alle in dieser Kohorte eingeschlossenen Patienten waren entweder ambulant oder wurden für elektive Untersuchungen hospitalisiert. Der Großteil der Untersuchungen umfasste Leberbiopsien, endoskopische Therapie von Ösophagusvarizen, elektive Aszitespunktionen oder Evaluation zur Lebertransplantation.

Die führende Ätiologie der zugrundeliegenden Lebererkrankung wurde mittels klinischer, serologischer und histologischer Untersuchungen bestimmt. Die Diagnose einer Leberzirrhose wurde mittels Histologie, sonomorphologischer bzw. radiologischer Bildgebung, endoskopischen Zeichen der portalen Hypertension sowie an Hand der medizinischen Vorgeschichte gestellt. Im Rahmen der laborchemischen Untersuchung wurden Bilirubin, Albumin, INR, Natrium, Kalium, Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), Leukozytenzahl, Hämoglobin und Thrombozytenzahl bestimmt. Zur Quantifizierung der zugrunde liegenden Leberzirrhose wurden der MELD und die Child-Pugh Klassifikation berechnet.

Folgende Ausschlusskriterien (Tabelle 4) wurden angewandt:

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Episode einer oHE innerhalb der letzten 6 Wochen • Chronischer Alkoholkonsum innerhalb der letzten 3 Monate • Einnahme von psychotropen Drogen oder Opioiden • schwerwiegende Komorbiditäten (NYHA III-IV, COPD Gold C und
---------------------	---

	<p>D, Nierenversagen mit Kreatinin >1,5 mg/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCC oder andere aktive Tumorleiden • TIPSS Anlage in der Vorgeschichte • neurologische Komorbiditäten, (z.B. Demenz oder Schlaganfall) • Gewalteinwirkung auf den Kopf in der jüngeren Vergangenheit • Elektrolytentgleisungen (Serum Kalium <3,5 mg/dl oder >5 mg/dl, Serum Natrium <130 mg/dl oder >150 mg/dl)
--	--

Tabelle 4: Ausschlusskriterien für die Kohorte 1

3.3 Kohorte 2 (nicht elektiv hospitalisierte Patienten)

99 konsekutive Patienten wurden prospektiv von März 2019 bis Oktober 2019 in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren nicht elektiv hospitalisiert. Die häufigsten Aufnahmegründe waren Komplikationen der Leberzirrhose, ein ACLF oder Infektionen. Alle Daten wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Hospitalisierung erhoben. Die vorrangige Ätiologie der zugrunde liegenden Leberzirrhose wurde wie weiter oben beschrieben ermittelt. Die laborchemische Untersuchung (wie zuvor beschrieben) wurde bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhoben. Alle Patienten wurden engmaschig überwacht, insbesondere in Hinblick auf ein ACLF oder das Auftreten einer Infektion. Das Vorliegen eines ACLF wurde anhand der EASL-CLIF Empfehlungen ermittelt (siehe unten).

3.3.1 Definition eines ACLF

Das ACLF wurde an Hand der Kriterien der European Association for the Study of the Liver (EASL) definiert. Ein ACLF liegt bei akuter Dekompensation der Leberzirrhose und gleichzeitig vorliegendem Versagen eines extrahepatischen Organsystems vor. Zur Beurteilung eben dieser wird der CLIF SOFA oder der CLIF-C-Organ-Failure-Score verwendet (Abbildung 2). (33)

Organsystem	Kriterium	Punkte: 1	Punkte: 2	Punkte: 3
Leber	Bilirubin	<106 $\mu\text{mol/l}$	106–	>205 $\mu\text{mol/l}$
		<6 mg/dl	205 $\mu\text{mol/l}$ 6–12 mg/dl	>12 mg/dl
Niere	Kreatinin	<177 $\mu\text{mol/l}$	177–	>310 $\mu\text{mol/l}$
		<2 mg/dl	310 $\mu\text{mol/l}$ 2–3,5 mg/dl	>3,5 mg/dl
Gehirn	Hep. Enzephalopathie (WH)	Grad 0	Grad I, II	Grad III, IV
Gerinnung	INR	INR <2,0	INR 2,0–3,5	INR \geq 2,5
Kreislauf	Sys. Mittel-RR (MAD)	>70 mm Hg	<70 mm Hg	Katecholamine
Atmung	S_pO_2/F_iO_2	>357	214–357	\leq 214
	oder p_aO_2/F_iO_2	>300	300–200	<200

kursiv = Organversagen; *WH* West Haven Kriterien, *INR* International Normalized Ratio, *MAD* mittlerer arterieller Druck, F_iO_2 inspiratorische Sauerstofffraktion, S_pO_2 pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, p_aO_2 arterieller Sauerstoffpartialdruck

Abbildung 2: ACLF Kriterien (33)

Die Kriterien für ein ACLF sind erfüllt, wenn ein Organversagen vorliegt oder wenn nur ein Organsystem betroffen ist und zusätzlich entweder eine milde Enzephalopathie besteht oder ein isoliertes Nierenversagen. (33)

3.3.2 Diagnose der hepatischen Enzephalopathie

Das Vorliegen einer oHE wurde klinisch mittels der West-Haven Kriterien (Tabelle 2) ermittelt.

Patienten aus Kohorte 1 wurde zusätzlich auf das Vorliegen einer cHE mit Hilfe des portosystemic encephalopathy syndrome test (PSE) untersucht. Der PSE-Test stellt den Gold-Standard zur Detektion der CHE, insbesondere im europäischen Raum dar. (53) Der PSE-Test ist ein Papier und Bleistift Test und setzt sich aus den folgenden

Tests zusammen: tracing test, serial dotting test, digit symbol test und number connection test A und B. Ziel der Untersuchungen ist es die psychomotorische Genauigkeit und Geschwindigkeit, die visuelle Wahrnehmung, die visuelle und räumliche Orientierung, Konzentration, Aufmerksamkeit sowie das Erinnerungsvermögen zu überprüfen. Die Durchführung des Tests dauert etwa 15-20 Minuten. (54,55)

3.3.3 Beurteilung der Frailty

Der modifizierte CFS wurde zuletzt bei Patienten mit Leberzirrhose evaluiert (9,50). Im Unterschied zum ursprünglich durch Rockwood et. al. entwickelten CFS umfasst der modifizierte CFS 9 Kategorien (Tabelle 5). Hierbei wurde frail als CFS >4 und pre-frail als CFS >3 definiert.

CFS	Erläuterung
1: sehr fit	Robust, regelmäßige körperliche Aktivität, motiviert, gehören zu den fittesten innerhalb ihrer Altersgruppe
2: gut	Ohne aktive Grunderkrankung, jedoch weniger fit als die Personen in Gruppe 1
3: gut mit behandelten Komorbiditäten	Die Symptome der Erkrankungen sind gut kontrolliert, insbesondere im Vergleich zu Kategorie 4
4: offensichtlich vulnerabel	Obwohl diese Personen noch keine Abhängigkeit entwickelt haben, wird jedoch eine allgemeine Verlangsamung angegeben
5: milde Frailty	Personen mit geringer Abhängigkeit bei der Bewältigung von komplexeren Tätigkeiten des Alltags (z.B. Kochen, Einkaufen, Medikation)
6: moderate Frailty	Es bedarf einer Unterstützung bei komplexen als auch nicht komplexen Tätigkeiten des Alltags (z.B. Anziehen, Toilettengang, Körperhygiene)

7: hochgradige Frailty	Hochgradige Abhängigkeit in Bezug auf alle Aspekte des Alltags
8: sehr hochgradige Frailty	Vollständige Abhängigkeit in Bezug auf alle Aspekte des Alltags
9	Terminale Erkrankung

Tabelle 5 Kategorien des modifizierten CFS

3.3.4 CT-Untersuchungen und TPMA

Mittels einer systematischen und standardisierten Analyse von CT-Untersuchungen lässt sich der sogenannte TPMA (Gebiet der transversalen Psoasmuskel-Region) ermitteln. Dieser ist Ausdruck der Muskelmasse und kann zur Objektivierung der Sarkopenie herangezogen werden. Bei einigen Patienten in dem untersuchten Kollektiv lag eine CT Untersuchung vor. Der TPMA wurde ermittelt und bezüglich eines möglichen prädiktiven Wertes untersucht.

3.3.5 Follow-up Untersuchungen

Patienten der Kohorte 1 wurden im Rahmen ihrer 6-monatigen ambulanten Vorstellungen in der Leberambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik / Cirrhose Centrum Mainz (CCM) nachverfolgt. Patienten, welche sich nicht weiter in der Ambulanz vorstellten, wurden entweder zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung zensiert oder telefonisch kontaktiert und hinsichtlich möglicher Krankenhausaufenthalte befragt.

Patienten der Kohorte 2 wurden für die Zeit ihres Krankenhausaufenthaltes oder kumulativ 28 Tage nach Studieneinschluss nachverfolgt.

3.3.6 Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden das Versterben bzw. die Notwendigkeit einer Lebertransplantation definiert. Da alle Patienten, welche eine Lebertransplantation erhielten, ein Leberversagen hatten wurden diese als abgeschlossene Fälle betrachtet.

3.4 Statistische Analyse

Die Darstellung der quantitativen Daten wurden als Medianwert mit Interquartilsabstand angegeben. Mittels unabhängigem T-Test oder Mann-Whitney U-

Test erfolgte der paarweise Vergleich der quantitativen Variablen. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten mit Prozentwerten angegeben. Für den Vergleich von zwei oder mehreren Patientengruppen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Für die Kohorte der ambulanten Patienten wurde eine Überlebenszeitanalyse mittels der Kaplan-Meier Methode und des Log-Rank-Tests erstellt. Des Weiteren wurden univariable Cox-Regressionsmodelle für verschiedene Variablen untersucht. Variablen mit einem p-Wert von $<0,05$ in der univariablen Analyse wurden in multivariable Cox-Regressionsmodelle eingeschlossen. Die Variablenselektion erfolgte stufenweise. Für die stationären Patienten erfolgte die Aufteilung der Kohorte in die Patienten, welche nach 28 Tagen verstorben waren und solche, die überlebt hatten; die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels univariabler Analyse untersucht. Die Variablen welche in der univariablen Analyse einen $p < 0,05$ zeigten wurden in multivariable logistische Regressionsmodelle eingeschlossen. Es wurden verschiedene Regressionsmodelle mit stufenweiser Variablenselektion und nachfolgenden vorgegebenem Einschluss von vorausgewählten Variablen durchgeführt. Die genannten Regressionsmodelle wurden zudem für die Subkohorten mit verfügbaren CT-Untersuchungen wiederholt. Die gesamte Datenanalyse erfolgte explorativ. Daher erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen. Für alle Untersuchungen wurde eine Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Jedoch sind aufgrund der Vielzahl der Tests die ermittelten p-Wert immer in Kombination mit den Effektstärken zu betrachten. Die Datenanalyse erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) und R Version 3.4.2 (R Core Team, 2017, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

4 Ergebnisse

4.1. Charakteristika der ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose (Kohorte 1) bei Studieneinschluss

Variable	Alle Patienten
N	200
Alter in Jahren (Interquartilsabstand)	60 (52; 66)
Männliches Geschlecht, n (%)	113 (56,5)
BMI (Interquartilsabstand)	26,1 (23; 31,7)
Ätiologie	
Alkohol, n (%)	59 (29,5)
Virale Hepatitis, n (%)	44 (22,0)
NAFLD, n (%)	26 (13,0)
Andere / gemischte Form, n (%)	71 (35,5)
Medianer MELD (Interquartilsabstand)	10 (7; 14)
Child-Pugh A/B/C, n (%)	120/63/17
Aszites in der Vorgeschichte, n (%)	104 (52,0)
Aszites bei Studieneinschluss, n (%)	44 (22,0)
OHE in der Vorgeschichte, n (%)	29 (14,5)
CHE vorliegend, n (%)	64 (32,0)
Albumin, g/l (Interquartilsabstand)	34 (29; 38)
Natrium, mmol/l (Interquartilsabstand)	139 (137; 140)

Tabelle 6 Baseline Charakteristika der ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten (Kohorte 1). Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. BMI, Body Mass Index; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE covert hepatische Enzephalopathie.

In Tabelle 6 sind die Charakteristika aller eingeschlossenen, ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten bei Studieneinschluss dargestellt. Im Durchschnitt waren die Patienten 60 Jahre alt, überwiegend männlich, und mit einem BMI von 26,1 leicht übergewichtig. Bei der Betrachtung der zugrundeliegenden Ätiologie der Leberzirrhose waren insbesondere die alkoholische und virale Genese führend. Die Leberfunktion war bei den meisten Patienten im kompensierten Stadium (niedriger MELD und vorrangig Child-Pugh A/B). Insgesamt hatten 52% der Patienten Aszites in der

Vorgeschichte und 22% litten bei Studieneinschluss unter Aszites. 14,5% hatten eine OHE in der Vorgeschichte.

4.2. Vergleich von Patienten mit (Pre)Frailty und Frailty in Kohorte 1

Variablen	nicht frail (CFS ≤3)	(pre-)frail (CFS >3)	p-Wert
N	179	21	
Alter in Jahren (Interquartilsabstand)	60 (52; 65)	57 (53; 67)	0,657
Männliches Geschlecht, n (%)	101 (56,4)	9 (42,9)	0,950
BMI (Interquartilsabstand)	26,1 (23,3; 31,6)	25,2 (22,4; 32,5)	0,689
Ätiologie			0,071
Alkohol, n (%)	49 (27,4)	10 (47,6)	
Virale Hepatitis, n (%)	43 (24,0)	1 (4,8)	
NAFLD, n (%)	20 (11,2)	6 (28,6)	
Andere / gemischte Form, n (%)	67 (37,4)	4 (19,0)	
Medianer MELD (Interquartilsabstand)	10 (7; 13)	14 (11; 19)	0,001
Child-Pugh A/B/C, n (%)	115/50/14	5/13/3	0,002
Aszites in der Vorgeschichte, n (%)	88 (49,2)	16 (76,2)	0,019
Aszites bei Studieneinschluss, n (%)	34 (19,0)	10 (47,6)	0,003
OHE in der Vorgeschichte, n (%)	18 (10,1)	11 (52,4)	<0,001
CHE vorliegend, n (%)	51 (28,5)	13 (61,9)	0,002
Albumin, g/l (Interquartilsabstand)	35 (30; 39)	29 (25; 34)	0,001
Natrium, mmol/l (Interquartilsabstand)	139 (137; 140)	138 (134; 141)	0,448

Tabelle 7 Stratifizierung der Frailty bei Studieneinschluss (Kohorte 1). Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. BMI, Body Mass Index; NAFLD, nicht-

alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE covert hepatische Enzephalopathie, CFS, Clinical Frailty Scale.

In Kohorte 1 bestehend aus ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten zeigte sich bei der Betrachtung (pre-)frail / nicht frail kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter, das Geschlecht, den BMI und die Ätiologie der Leberzirrhose. Hingegen litten Patienten mit einem CFS >3 an einer eingeschränkteren Leberfunktion (voranging Child-Pugh B/C) als Patienten mit einem CFS ≤3 (p 0.002). Des Weiteren litten die als (pre-)frail eingestuft Patienten häufiger an Aszites und zeigten vermehrt Zeichen der HE. Die Albumin-Konzentration war bei diesen Patienten ebenfalls signifikant erniedrigt. In Bezug auf das Serum-Natrium zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.3. Analyse von Prädiktoren für den Endpunkt Versterben / Lebertransplantation in Kohorte 1

	Univariable Cox-Regressions-Analyse		Multivariable Cox-Regressions-Analyse	
	HR	p	HR	p
Alter in Jahren	0,991 (0,963-1,019)	0,528		
Geschlecht	1,009 (0,532-1,913)	0,978		
Äthyltoxische Leberzirrhose	2,085 (1,099-3,955)	0,024		
BMI	0,958 (0,909-1,010)	0,110		
MELD	1,208 (1,152-1,266)	<0,001	1,125 (1,060-1,193)	<0,001
OHE in der Vorgeschichte	2,706 (1,346-5,440)	0,005		
Aszites bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte	4,627 (2,042-10,485)	<0,001		
Albumin	0,826 (0,786-0,868)	<0,001	0,888 (0,837-0,942)	<0,001
Natrium	0,794 (0,724-0,870)	<0,001		
CHE vorliegend	3,876 (2,041-7,358)	<0,001	2,032 (1,037-3,983)	0,039
CFS >3	1,910 (1,474-2,475)	<0,001	1,534 (1,122-2,099)	0,007

Tabelle 8 Analyse potentieller Prädiktoren für die Endpunkte Versterben oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation in Kohorte 1 mittels univariabler und multivariabler Cox-Regressions Modelle. Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. BMI, Body Mass Index; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE, covert hepatische Enzephalopathie; CFS, Clinical Frailty Scale.

Im Rahmen der univariablen Cox Regressionsanalyse zeigten sich MELD, äthyltoxische Leberzirrhose, OHE in der Vorgeschichte, Aszites bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte, Albumin, Natrium, CHE und CFS als potentielle Prädiktoren für den kombinierten Endpunkte Versterben oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation (Tabelle 8). Zur Identifizierung unabhängiger prädiktiver Faktoren

für den kombinierten Endpunkt Versterben bzw. Notwendigkeit einer Lebertransplantation schlossen wir alle univariabel signifikanten Faktoren in ein multivariabes Cox Regressionsmodell ein. Hier zeigten sich ein höherer MELD, ein niedrigeres Albumin im Serum, das Vorliegen einer CHE und ein höherer CFS (>3, Abbildung 4) als unabhängige Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt Versterben / Lebertransplantation.

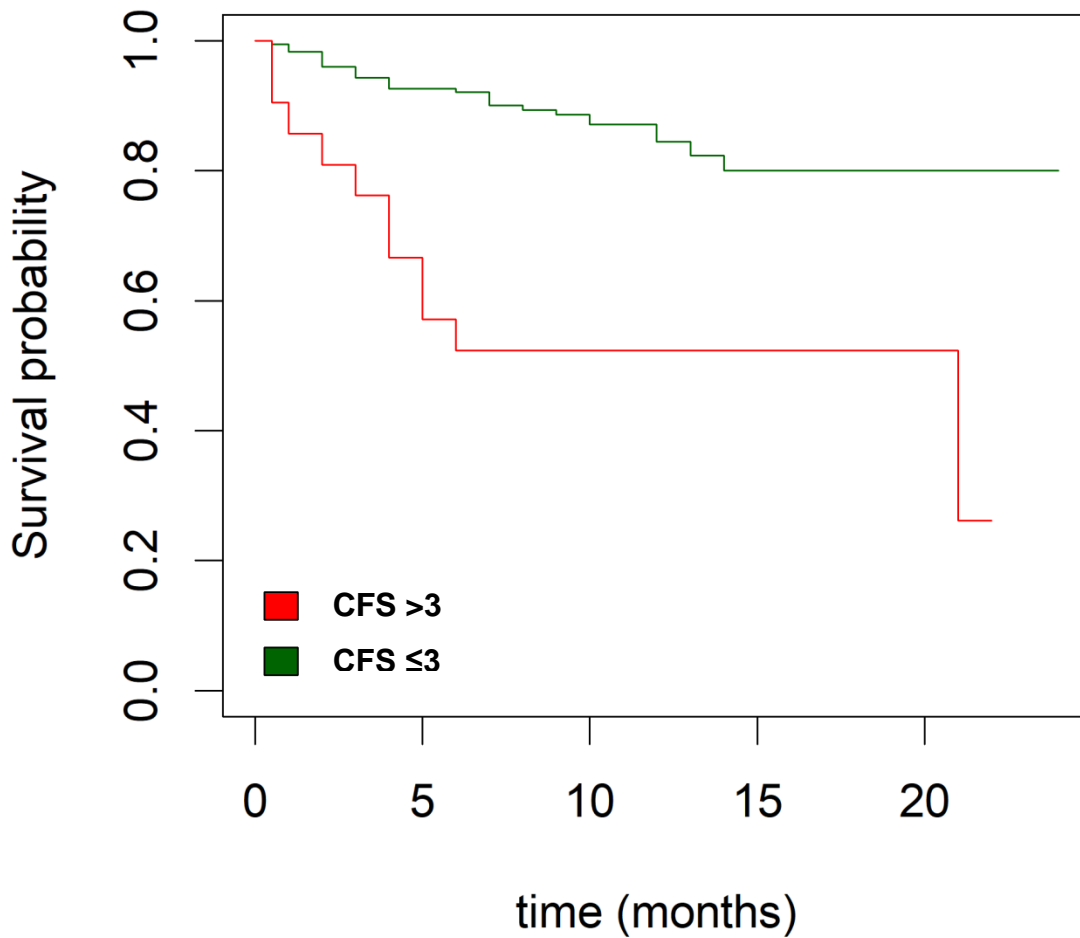


Abbildung 3 Einfluss von (pre-)frailty (CFS >3) auf das Risiko für Versterben / Lebertransplantation in Kohorte 1. Die Überlebenswahrscheinlichkeit (Survival probability) in Prozent angegeben. CFS, Clinical Frailty Scale.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt sich bei einem CFS >3 signifikant erniedrigt gegenüber den Patienten mit einem CFS ≤3.

4.4. Charakteristika der ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose (Kohorte 1) mit verfügbarer Computertomographie (CT)-Untersuchung zur Bestimmung des TPMA bei Studieneinschluss

Variablen		Patienten mit verfügbarer CT-Untersuchung
N		87
Alter, Jahren (Interquartilsabstand)		60 (51; 67)
Männliches Geschlecht, n (%)		51 (58,6)
BMI (Interquartilsabstand)		25,3 (22,4; 30,5)
Ätiologie	Alkohol, n (%)	27 (31,0)
	Virale Hepatitis, n (%)	15 (17,2)
	NAFLD, n (%)	11 (12,6)
	Andere / gemischte Form, n (%)	34 (39,1)
Medianer MELD (Interquartilsabstand)		13 (9; 17)
Child-Pugh A/B/C, n (%)		31/44/12 (36/50/14)
Aszites bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte, n (%)		59 (67,8)
OHE in der Vorgeschichte, n (%)		18 (20,7)
CHE vorliegend, n (%)		37 (42,5)

Albumin, (Interquartilsabstand)	g/l	30 (25; 35)
Natrium, (Interquartilsabstand)	mmol/l	138 (135; 140)
CFS		3 (2; 3)
Verstorben		33 (37,9)

Tabelle 9 Demographische und klinische Charakteristika der ambulanten und elektiv hospitalisierten Kohorte 1 mit verfügbarer CT-Untersuchung. Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. TPMA, transversal psoas muscle area; BMI, Body Mass Index; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE, covert hepatische Enzephalopathie, CFS, Clinical Frailty Scale.

Bei 87 Patienten der Kohorte 1 lag eine CT-Untersuchung des Abdomens zur Bestimmung der Muskelmasse (TPMA) vor. Im Mittel waren die Patienten 60 Jahre alt und überwiegend männlich. Die häufigste Ätiologie der Leberzirrhose war die alkoholische Genese. Fast 70% der Patienten hatte bei Studieneinschluss Aszites oder dieser war in der Vorgeschichte beschrieben. Der mittlere CFS lag bei 3. 21% hatten eine OHE in der Vorgeschichte und bei 43% der Patienten konnte eine CHE nachgewiesen werden.

4.5. Analyse von Prädiktoren für den Endpunkt Versterben / Lebertransplantation bei Patienten mit verfügbarer CT-Untersuchung in Kohorte 1

	Univariable Cox Regressions-Analyse		Multivariable Cox Regressions-Analyse	
	HR	p	HR	p
Alter in Jahren	1,004 (0,978-1,032)	0,743		
Geschlecht	0,957 (0,474-1,931)	0,903		
Äthyltoxische Leberzirrhose	2,699 (1,347-5,410)	0,005		
BMI	0,993 (0,939-1,051)	0,821		
MELD	1,139 (1,077-1,205)	<0,001	1,099 (1,030-1,173)	0,005
OHE in der Vorgeschichte	2,496 (1,208-5,156)	0,013		
Aszites bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte	3,162 (1,218-8,206)	0,018		
Albumin	0,875 (0,827-0,927)	<0,001	0,924 (0,867-0,986)	0,017
Natrium	0,847 (0,771-0,931)	0,001		
CHE vorliegend	3,297 (1,616-6,728)	0,001	2,162 (1,039-4,499)	0,039
CFS >3	1,674 (1,292-2,168)	<0,001	1,553 (1,127-2,141)	0,007
TPMA (unterhalb des Medians)	0,879 (0,438-1,765)	0,717		

Tabelle 10 Analyse potentieller Prädiktoren für die Endpunkte Versterben oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation in Kohorte 1 mit verfügbarer CT-Untersuchung mittels univariabler und multivariabler Cox-Regressions-Modelle. Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. BMI, Body Mass Index; MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE, covert hepatische Enzephalopathie; CFS, Clinical Frailty Scal; TPMA, transversal psoas muscle area.

Bei der Betrachtung der univariablen Regressionsanalyse zeigten sich MELD, äthyltoxische Leberzirrhose, OHE in der Vorgeschichte, Aszites bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte, Albumin, Natrium, CHE, CFS als signifikant mit dem

Versterben oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation während der Nachverfolgung assoziiert. Zur Identifizierung unabhängiger prädiktiver Faktoren für den kombinierten Endpunkt Versterben bzw. Notwendigkeit einer Lebertransplantation schlossen wir alle univariabel signifikanten Faktoren in ein multivariables Cox Regressionsmodell ein. Hier zeigten sich ein höherer MELD, ein niedrigeres Albumin im Serum, das Vorliegen einer CHE und ein höherer CFS als unabhängige Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt Versterben / Lebertransplantation (Tabelle 10).

4.6. Charakteristika der nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose (Kohorte 2) bei Studieneinschluss

Variablen		Alle Patienten
N		99
Alter, Jahre (Interquartilsabstand)		60 (52; 66)
Männliches Geschlecht, n (%)		65 (65,7)
Ätiologie	Alkohol, n (%)	70 (70,7)
	Virale Hepatitis, n (%)	0 (0)
	NAFLD, n (%)	13 (13,1)
	Andere / gemischte Form, n (%)	16 (16,2)
Medianer MELD (Interquartilsabstand)		17 (11; 25)
Child-Pugh A/B/C, n (%) (vor oder bei Hospitalisierung)		16/57/26 (16/58/26)
ACLF während des Krankenhausaufenthalts, n (%)		39 (39,4)
Aszites bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte, n (%)		73 (73,7)
OHE in der Vorgeschichte, n (%)		30 (30,3)
Albumin, g/l (Interquartilsabstand)		26 (22; 33)

Natrium, mmol/l (Interquartilsabstand)	136 (133; 139)
Infektion während des Krankenhausaufenthalts, n (%)	44 (44,4)
CFS	3 (3; 5)
CFS >3	42 (42,4)
CFS >4	26 (26,3)

Tabelle 11 Baseline Charakteristika der nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose (Kohorte 2). Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben., NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, MELD, Model of End Stage Liver Disease, ACLF, Akut auf chronisches Leberversagen, OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CFS, Clinical Frailty Scale.

In Tabelle 11 sind die Baseline Charakteristika aller eingeschlossenen, nicht elektiv hospitalisierten Patienten aufgelistet. Im Durchschnitt waren die Patienten 60 Jahre alt und überwiegend männlich. Bei der Betrachtung der zugrundeliegenden Ätiologie der Leberzirrhose waren die äthyltoxische und virale Genese führend. Die Leberfunktion war bei den meisten Patienten deutlich eingeschränkter als in Kohorte 1 (vorrangig Child-Pugh B/C). Bei fast 40% der Patienten trat ein ACLF auf. Auch hatten ca. 74% der Patienten Aszites oder eine hydrope Dekompensation in der Vorgeschichte. Über 40% der Patienten hatten einen CFS >3 und wurden damit als mindestens prefrail klassifiziert.

4.7. Vergleich von verstorbenen und lebenden Patienten 28 Tage nach Krankenhausaufnahme in Kohorte 2

Variablen		Nach 28 Tagen verstorben	Nach 28 Tagen lebend	p-Wert
N		22 (22,2)	77 (77,8)	
Alter, Jahre (Interquartilsabstand)		57 (51; 62)	61 (52; 68)	0,195
Männliches Geschlecht, n (%)		16 (72,7)	49 (63,6)	0,428
Ätiologie	Alkohol, n (%)	19 (86,4)	51 (66,2)	0,277
	Virale Hepatitis, n (%)	0 (0)	0 (0)	
	NAFLD, n (%)	2 (9,1)	11 (14,3)	
	Andere / gemischte Form, n (%)	1 (4,5)	15 (19,5)	
Medianer MELD (Interquartilsabstand)		26 (24; 33)	15 (10; 21)	<0,001
Child-Pugh A/B/C, n (%) (vor oder bei Hospitalisierung)		1/13/8 (5/59/36)	15/44/18 (20/57/23)	0,176
ACLF während des Krankenhausaufenthalts, n (%)		18 (81,8)	21 (27,3)	<0,001
Aszites bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte, n (%)		17 (77,3)	56 (72,7)	0,669
OHE in der Vorgeschichte, n (%)		14 (63,6)	16 (20,8)	<0,001
Albumin, g/l (Interquartilsabstand)		23 (20; 26)	28 (23; 34)	0,003

Natrium, mmol/l (Interquartilsabstand)	134 (126; 138)	137 (133; 139)	0,030
Infektion während des Krankenhausaufenthalts, n (%)	16 (72,7)	28 (36,4)	0,002
CFS	4 (3; 5)	3 (2; 4)	0,165
CFS >3	11 (50,0)	31 (40,3)	0,415
CFS >4	8 (36,4)	18 (23,4)	0,222
TPMA (unterhalb des Medians, bei 64 Patienten gemessen)	9 (28,1)	10 (31,3)	0,784

Tabelle 12 Stratifizierung der nicht elektiv hospitalisierten Patienten aus Kohorte 2 nach verstorben bzw. lebend 28 Tage nach Krankenhausaufnahme. Die Daten sind entweder als Anzahl und Prozent oder als Mediane und Interquartilsabstände angegeben. MELD, Model of End Stage Liver Disease; OHE, overt hepatische Enzephalopathie; CHE covert hepatische Enzephalopathie; CFS, Clinical Frailty Scale; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; TPMA, transversal psoas muscle area

In Tabelle 12 erfolgte die Stratifizierung der Kohorte 2 (nicht elektiv hospitalisierte Patienten) in Bezug auf das Überleben nach 28 Tagen. Verstorbene Patienten wiesen eine größere Erkrankungsschwere gemessen am MELD auf. Zudem wiesen verstorbene Patienten häufiger ein ACLF oder eine OHE in der Vorgeschichte auf. Der CFS Wert zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.8. Analyse von Prädiktoren für den Endpunkt Versterben / Lebertransplantation nach 28 Tagen bei nicht elektiv hospitalisierten Patienten (Kohorte 2)

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
--	----------------	----------------	----------------	----------------

	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
ACLF	14,911 (3,895 - 57,080)	<0,001	24,243 (4,970 – 118,262)	<0,001	12,800 (2,193 – 74,724)	0,005	21,452 (4,655 – 98,862)	<0,001
Albumin	0,916 (0,846 – 0,992)	0,030	0,911 (0,839 – 0,989)	0,025	0,917 (0,843 – 0,997)	0,043	0,908 (0,834 – 0,988)	0,025
Infektion während des Krankenhausaufenthalts	5,839 (1,601 - 21,293)	0,008	7,972 (1,865 – 34,079)	0,005	6,565 (1,505 – 28,631)	0,012	6,555 (1,663 – 25,841)	0,007
Frailty (CFS >4)			4,627 (1,036 – 20,662)	0,045	4,351 (0,946 – 20,007)	0,059		
MELD					1,067 (0,976 – 1,166)	0,152		
CFS							1,475 (0,947 – 2,298)	0,086

Tabelle 13 Analyse potentieller Prädiktoren für die Endpunkte Versterben oder Lebertransplantation (Mortalität) bei nicht elektiv hospitalisierten Patienten der Kohorte 2 mit Hilfe multipler logistischer Regressionsmodelle. MELD, Score Model of End Stage Liver Disease, CFS, clinical frailty scale. ACLF, Akut auf chronisches Leberversagen

Model 1: logistische Regressionsmodell mit schrittweiser Variablenselektion, nicht signifikant waren: MELD, OHE in der Vorgeschichte, Natrium und CFS.

Model 2: logistisches Regressionsmodell mit den Variablen: ACLF, Albumin, Infektionen während des Krankenhausaufenthalts, Frailty.

Model 3: logistisches Regressionsmodell mit den Variablen: ACLF, Albumin, Infektionen während des Krankenhausaufenthalts, Frailty, MELD.

Model 4: logistisches Regressionsmodell mit den Variablen: ACLF, Albumin, Infektionen während des Krankenhausaufenthalts, CFS.

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse verschiedener logistischer Regressionsmodelle zur Identifizierung von Prädiktoren für die 28-Tage Mortalität in Kohorte 2. In Model 1 zeigten sich das Vorliegen eines ACLF, niedrigere Albumin-Serumwerte und eine Infektion während des Krankenhausaufenthalts als unabhängige Prädiktoren für ein Versterben innerhalb von 28 Tagen. In Model 2 wurde additiv zu den genannten Faktoren Frailty - definiert als CFS >4 - in das logistische Regressionsmodell integriert. Hier zeigten sich sowohl das Vorliegen eines ACLF, als auch niedrigere Albumin-Serumwerte, eine Infektion während des Krankenhausaufenthalts und Frailty als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität. In Model 3 wurde zusätzlich der MELD in das Regressionsmodell aufgenommen. Dieser zeigte sich unter Adjustierung für die weiter oben genannten Faktoren als nicht signifikant mit Mortalität assoziiert. In Model 4 wurde der CFS als metrische Variable in das Regressionsmodell integriert. Nach Adjustierung für ACLF, Albumin-Serumwerte und Auftreten einer Infektion während des Krankenhausaufenthalts zeigte sich nur eine Tendenz hin zu höheren CFS Werten als Prädiktor für die 28-Tage Mortalität ($p = 0,086$).

4.5. Analyse von Prädiktoren für den Endpunkt Versterben / Lebertransplantation nach 28 Tagen bei Patienten mit verfügbarer CT-Untersuchung in Kohorte 2

	Model 1		Model 2	
	OR	p	OR	p
ACLF	15,980 (3,004 – 85,018)	0,001	8,052 (1,386 – 46,766)	0,020
Albumin	0,892 (0,806 – 0,987)	0,027	0,904 (0,819 – 0,997)	0,043
Infektion während des Krankenhausaufenthalts	7,885 (1,474 – 42,190)	0,016	5,097 (0,870 – 29,845)	0,071
Frailty (CFS >4)	2,769 (0,535 – 14,331)	0,225	2,120 (0,381 – 11,801)	0,391
TPMA (unterhalb des Medians)	0,656 (0,132 – 3,255)	0,605	0,826 (0,152- 4,484)	0,824
MELD			1,102 (0,982 – 1,236)	0,099

Tabelle 14 Analyse potentieller Prädiktoren für die Endpunkte Versterben oder Lebertransplantation (Mortalität) bei Patienten der Kohorte 2 mit verfügbarer CT-Untersuchung mit Hilfe multipler logistischer Regressionsmodelle. MELD, Model of End Stage Liver Disease;

Insgesamt lagen bei 64 Patienten aus Kohorte 2 CT-Untersuchungen des Abdomens vor, sodass eine Bestimmung der Muskelmasse erfolgen konnte. In dieser Subkohorte wurde erneut mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen der prädiktive Wert des CFS untersucht. Nach Adjustierung für verschiedene Faktoren zeigten sich weder das Vorliegen von Frailty (CFS >4) noch eine geringere Muskelmasse (TPMA unterhalb des Medians) als unabhängige Prädiktoren für die 28-Tage Mortalität (Tabelle 14).

5 Diskussion

5.1 Ziel der Dissertation

Ziel dieser Arbeit war es den CFS zur Prognoseabschätzung von ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland zu validieren. Des Weiteren sollte der Nutzen des CFS zur Prognoseabschätzung von nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose untersucht werden und abschließend beurteilt werden, ob der prädiktive Wert des CFS unabhängig von der zugrundeliegenden Muskulatur des Patienten ist.

5.2 Patientenkollektiv der ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten

Bei der Betrachtung der Demographie des ambulanten und elektiv hospitalisierten Kollektivs zeigt sich eine Tendenz zum männlichen Geschlecht mit 56,5% und ein Durchschnittsalter von 60 Jahren. Insbesondere Männer höheren Alters haben eine größere Wahrscheinlichkeit an einer Leberzirrhose zu erkranken, aufgrund des insbesondere in der westlichen Welt verbreiteten Alkoholabusus. (56) Im Rahmen der Untersuchung dieses Kollektivs wurden die Ätiologie der zugrundeliegenden Leberzirrhose erhoben. Führend mit ca. 30% ist die äthyltoxische Genese gefolgt von der viralen Genese und der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung. Dies entspricht näherungsweise der in dieser Population zu erwartenden Verteilung (57). Auch der BMI zeigte sich mit ca. 26 kg/m² geringfügig über dem Durchschnitt. Ursächlich kommt hierfür die Tatsache in Betracht, dass Patienten mit einer NAFLD eher zu einem metabolischem Syndrom und Übergewicht tendieren (58).

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie lag auf der Validierung des CFS zur Prognoseabschätzung. Daher wurden zusätzlich bereits etablierte Werkzeuge zur Prognoseabschätzung erhoben. Der MELD bestehend aus Bilirubin, Kreatinin und INR ist ein seit 2003 etablierter Prädiktor für den Schweregrad einer fortgeschrittenen Lebererkrankung. (59) Der mediane MELD im Rahmen dieser Untersuchung lag bei 10, dies ist bei dem ambulanten Kollektiv ein zu erwartender Wert. Auch der Child-Pugh Score ist eine seit Jahrzehnten etabliertes Schema zur Beurteilung der Prognose von Patienten mit Leberzirrhose. (57) Die meisten Patienten des ambulanten Kollektivs befanden sich im Stadium Child-Pugh A oder B. Auch Elektrolytverschiebungen, Eiweißmangel und das Auftreten einer HE sind als prognostische Marker etabliert und

auch in den vorgenannten Werkzeugen enthalten. (57) In dem ambulanten und elektiv hospitalisierten Kollektiv hatten 52% der Patienten Aszites in der Vorgeschichte und 22% hatten Aszites zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Auch war bei 32% der Patienten eine OHE festzustellen. Albumin- und der Natriumwerte waren hingegen im Mittel normwertig, was abermals Ausdruck des tendenziellen kompensierten Zustands des ambulanten Kollektivs ist.

5.3 Stratifizierung der Frailty

In dieser Untersuchung wurde zur Beurteilung der Frailty der modifizierte CFS angewandt. Die ambulante Kohorte wurde mittels CFS in zwei Subgruppen unterteilt. Die Patienten mit einem CFS ≤ 3 galten als robust, Patienten mit einem CFS > 3 als (pre-)frail. 179 Patienten wurden der robusten Gruppe zugeteilt, 21 Patienten in die (pre-)frail Gruppe. In Bezug auf die demographischen und ätiologischen Charakteristika zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen. In der Gruppe CFS > 3 zeigte sich jedoch der mediane MELD mit 14 signifikant höher ($p = 0,001$). Auch bei der Betrachtung des Child-Pugh-Stadiums war die (pre-)frail Gruppe überwiegend im Stadium B und C zu finden ($p = 0,002$). Zudem traten Aszites, OHE oder CHE sowie eine Hypalbuminämie in der Gruppe CFS > 3 signifikant häufiger auf. Ein CFS > 3 scheint somit vor allem bei Patienten mit einer fortgeschritteneren Leberzirrhose vorzuliegen.

5.4 Analyse potentieller Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt Versterben oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation in der ambulanten und elektiv hospitalisierten Kohorte 1

Mittels univariabler und multivariabler Regressionsanalysen konnten Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt Versterben oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation identifiziert werden. Ein prädiktiver Faktor für eine erhöhte Mortalität war die äthyltoxische Leberzirrhose. Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung bei einem Arzt vorstellig werden. Dies bedingt, dass die Funktionskapazität der Leber häufig bereits so eingeschränkt ist, dass eine Stabilisierung nicht mehr möglich ist. Das mediane Überleben im kompensierten Stadium der Leberzirrhose ist 10 Jahre, im dekompenzierten Stadium hingegen weniger als 2 Jahre. (60) Auch epidemiologische Daten zeigen, dass Alkohol ein relevanter Mortalitätsfaktor ist. In Europa ist Alkohol für 38 Todesfälle pro 100 000 Männer und 28 Todesfälle pro 100 000 Frauen verantwortlich. (61)

In mehreren Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass die HE einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose hat. (62–64) Auch in dieser Arbeit konnte die OHE als Prädiktor bestätigt werden. Neben der OHE ist die CHE ebenfalls mit einem signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer CHE ein Risiko für die Entwicklung einer OHE, von Hospitalisierung und Versterben darstellt. (65) Sowohl in der durchgeführten univariablen, als auch in der multivariablen Untersuchung konnte dies am untersuchten Kollektiv bestätigt werden.

Niedrigere Albumin-Serumwerte zeigten sich ebenfalls als ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität. Das Auftreten von Ascites als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer Leberzirrhose wurde in den letzten Jahren schon häufig untersucht. So konnte gezeigt werden, dass über die Hälfte der Patienten mit einer kompensierten Zirrhose im Laufe von 10 Jahren Aszites entwickeln und Aszites mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Bis zu 50% der Patienten versterben innerhalb von 2 Jahren. Bei therapierefraktärem Aszites ist das mediane Überleben ca. 6 Monate. (66) Auch in dieser Untersuchung zeigte sich das Auftreten von Aszites signifikant als Prädiktor für den Endpunkt.

5.5 Demographische Charakteristika der nicht elektiv hospitalisierten Kohorte

Die untersuchte Kohorte von nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose umfasste 99 Patienten, ca. 65% der Patienten waren männlich. Auch in diesem Kollektiv war wie bereits bei den ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten die führende Ätiologie der chronische Alkoholabusus. Wenig überraschend zeigte die stationäre Kohorte im Vergleich zur ambulanten Kohorte eine schlechtere Leberfunktion, gemessen am MELD und Child-Pugh Stadium. Auch Aszites trat häufiger auf und fast 40% der Patienten hatten eine ACLF. Bei der Betrachtung der Frailty zeigte sich ein CFS >3 bei über 40% der Patienten.

5.6 Sarkopenie und Frailty als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose (ambulant, elektiv hospitalisiert, nicht elektiv hospitalisiert)

In den letzten Jahren wurden die Entitäten Frailty und Sarkopenie bei Patienten mit Leberzirrhose mehrfach untersucht und fanden zunehmende Beachtung. Vor allem Marker und Indizes der Sarkopenie wurden in verschiedenen Studien untersucht und validiert. Beispielsweise analysierten Golse et. al. verschiedene Sarkopenie-Indizes bei insgesamt 256 Patienten, welche sich auf der Warteliste zur Lebertransplantation befanden und bei welchen eine CT-Untersuchung vorlag. In dieser Studie zeigte sich die TPMA auf Grund der einfachen Verwendbarkeit und der leichten Handhabbarkeit als ein adäquates Tool zur Quantifizierung der Muskelmasse. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die 1-Jahres- als auch die 5-Jahres-Überlebensrate in der als sarkopen definierten Gruppe signifikant schlechter war. (67) Der TPMA wurde auch in der aktuellen Studie zur Quantifizierung der Muskelmasse verwendet. Ein Nachteil dieses Muskelindex ist jedoch, dass bisher keine allgemeingültigen Cut-offs zur definitiven Diagnose einer Sarkopenie etabliert sind. Die Muskelmasse eines Menschen ist nicht nur von seinem Geschlecht, sondern auch von seiner Ethnizität abhängig. Aus diesem Grund haben wir uns in der aktuellen Studie dazu entschlossen, die Kohorten nur anhand der geschlechterspezifischen TPMA Mediane in Gruppen mit viel und wenig Muskelmasse zu separieren. In den folgenden Analysen zeigte sich eine Muskelmasse unterhalb des Medians als nicht prädiktiv für Mortalität. Dies bestätigte sich sowohl für die ambulante und elektiv hospitalisierte als auch die nicht elektiv hospitalisierte Kohorte. Die Bestätigung dieser Hypothese liegt

jedoch außerhalb des Ziels dieser Studie und sollte in weiteren, größeren Kohorten untersucht werden.

Frailty ist ein komplexes Konstrukt, welches nicht nur durch das potenzielle Vorliegen einer Sarkopenie, sondern auch beispielsweise durch kognitive Einschränkungen determiniert wird. Wie bereits für die Sarkopenie beschrieben, gibt es auch für die Quantifizierung der Frailty nicht ein Instrument, welches als Goldstandard bezeichnet werden kann. Lai et. al. konnten in einer Single-Center Studie zeigen, dass der sogenannte Liver frailty index (LFI) als Ausdruck der Frailty ein valider Prädiktor für die Mortalität, bei ambulanten Patienten welche sich auf der Warteliste zur Lebertransplantation befanden, ist. (68) Tandon et. al. waren die ersten, welche den CFS anhand aufwendigerer Tests (Short Physical Performance Battery und Fried Frailty criteria) bei 300 ambulanten Patienten validierten. (9) Sie konnten zeigen, dass der CFS einen vergleichbaren prädiktiven Wert hinsichtlich eines kombinierten Endpunkts bestehend aus Versterben und Hospitalisierung wie die zwei sehr zeitaufwendigen Testverfahren hat. Die aktuell vorliegende Arbeit ist die Erste, die den prädiktiven Nutzen des CFS bei ambulanten Patienten zur Vorhersage von Mortalität außerhalb Nordamerikas untersucht hat. Die vorliegenden Daten konnten dabei eine klare Assoziation zwischen einer höheren CFS Kategorie und einer erhöhten Mortalität unabhängig von der zugrundeliegenden Leberfunktion nachweisen. Zusätzlich konnte in der aktuellen Arbeit erstmals nachgewiesen werden, dass der prädiktive Nutzen des CFS unabhängig von der zugrundeliegenden Muskelmasse von ambulanten Patienten mit Leberzirrhose ist. Diese Tatsache lässt sich mutmaßlich durch die Komplexität der Frailty erklären. Da es sich um ein multifaktorielles Konstrukt handelt, trägt der Verlust der Muskelmasse sicherlich zur Entwicklung von Frailty bei, jedoch scheinen Muskelfunktionalität, kognitive Fähigkeiten, Komorbiditäten und das Alter ebenfalls eine entscheidende Rolle zu spielen. So ist Sarkopenie eine starke Triebfeder für Frailty, aber bei der individuellen Betrachtung nicht immer ausschlaggebend. (69) Darüber hinaus ist eine CT-Untersuchung und somit die objektive Quantifizierung der Muskelmasse insbesondere bei ambulanten Patienten häufig nicht verfügbar und daher scheint der CFS eine sinnvolle Ergänzung zur den etablierten Werkzeugen MELD und Child-Pugh Klassifikation zur Identifizierung von Patienten mit Leberzirrhose, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, zu sein.

5.7 CFS als Prädiktor für eine erhöhte 28-Tage Mortalität bei nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose

In dieser Arbeit wurde erstmals der CFS als Prädiktor für Mortalität bei nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Unsere Daten konnten nachweisen, dass Frailty unabhängig von der Leberfunktion prädiktiv für eine erhöhte 28-Tage Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose ist. Zudem zeigte sich ein klarer Trend für eine schrittweise Zunahme des Mortalitätsrisikos bei zunehmendem CFS. Vergleichbare Arbeiten bei Patienten mit Leberzirrhose liegen bisher nicht vor. Unsere Ergebnisse sind jedoch vergleichbar mit Studien, welche den prädiktiven Wert des CFS beispielsweise bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation untersucht haben. Fernando et. al. haben den CFS mittels eines Kollektivs ältere Patienten, welche sich in intensivmedizinischer Behandlung befanden untersucht (70). Angaben über das Vorliegen einer Leberzirrhose wurde in dieser Studie jedoch nicht gemacht. In dem untersuchten Kollektiv von 1510 Patienten konnte gezeigt werden, dass ein CFS >4 mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. In einer weiteren Untersuchung konnten erneut Fernando et. al. zeigen, dass Frailty gemessen am CFS zusätzlich mit frustraner Extubation, Notwendigkeit einer Tracheotomie und erhöhter Mortalität bei beatmeten Intensivpatienten einhergeht. (70,71) Tapper et. al. validierten etablierte, aufwendigere Frailty-Werkzeuge (Braden Scale, activity of daily living) bei Patienten mit Leberzirrhose. Primärer Endpunkt in dieser Studie war die 90-Tage Mortalität nach Krankenhausentlassung. Tapper et. al. konnten zeigen, dass Frailty einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hat; eine Assoziation zur 30-Tage Re-Hospitalisierungsrate konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.(47). Auch in dieser Kohorte untersuchten wir den prädiktiven Wert des CFS nach Adjustierung für die Muskelmasse gemessen anhand des TPMA. Hier zeigte sich der CFS nicht als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte 28-Tage Mortalität. Dies kann jedoch durch einen potenziellen Typ-II Fehler auf Grund der relativ kleinen Kohorte mit verfügbaren CT-Untersuchungen bedingt sein. Aus diesem Grund sollten zukünftig größere Untersuchungen den Zusammenhang zwischen höheren CFS Graden, Muskulatur und Mortalität weiter untersuchen.

Moreau et. al. untersuchten Daten von Patienten mit akut dekompenzierter Leberzirrhose. Ziel war es diagnostische Kriterien für ein ACLF zu identifizieren. Es konnte gezeigt werden, dass entscheidende Unterschied zwischen ACLF und akuter Dekompensation aufgrund von Organversagen, erhöhter Mortalität, Alter, auslösender

Faktoren und systemischer Inflammation bestehen. Weitere Untersuchungen mit einer großen Patientenzahl konnten zuletzt zeigen, dass die Prognose von hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose insbesondere von der Leberfunktion, extrahepatischem Organversagen und Infektionsgeschehen abhängt. (72,73) Der in dieser Untersuchung validierte CFS als Ausdruck der Frailty scheint eine weitere wichtige Komponente in lebensbedrohlichen Situationen wie dem ACLF zu sein. Diese These wird unterstützt durch die Untersuchungen von Fernando et. al. welche zeigen konnten, dass bei lebensbedrohlich erkrankten Sepsis Patienten, welche sich in intensivmedizinischer Betreuung befanden, Frailty einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatte. (70,71)

Zusammengefasst zeigen unsere Daten erstmals, dass der CFS ein wertvolles Instrument sein kann, um die Prognose von hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose bereits bei Krankenhausaufnahme dedizierter einschätzen zu können.

5.8 Limitationen

Die aktuelle Studie weist bestimmte Limitationen auf, welche bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Es muss erwähnt werden, dass die Kohorten mit verfügbaren CT-Untersuchungen vergleichsweise klein sind. Somit sind selbige anfälliger für einen Typ-II Fehler. Trotzdem ist es in der aktuellen Analyse gelungen, den prädiktiven Wert des CFS unabhängig von der zugrundeliegenden Muskelmasse bei ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose nachzuweisen. Dem gegenüber zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen höheren CFS Graden und der Mortalität in der Kohorte von nicht elektiv hospitalisierten Patienten. Dies sollte in größeren Studien weiter untersucht werden. Die Analyse der Kohorte der ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten ist durch einige Ausschlusskriterien wie z.B. Elektrolytentgleisung, TIPSS oder präterminale Vorerkrankungen in ihrer Verallgemeinerbarkeit limitiert. Aus diesem Grund können die aktuellen Ergebnisse gegebenenfalls nicht auf alle Patienten mit Leberzirrhose verallgemeinert werden. Als letztes muss angemerkt werden, dass der CFS jeweils nur im Rahmen der Baseline Untersuchung erhoben wurde. Eine Änderung des CFS im Verlauf und mögliche Auswirkungen diese Änderung konnten nicht untersucht werden. Auch dies sollte in zukünftigen Studien weiter adressiert werden.

5.9 Schlussfolgerung

Zusammengefasst konnte in der aktuellen Arbeit gezeigt werden, dass der CFS ein adäquates Instrument ist, um die Prognose hinsichtlich Mortalität oder Notwendigkeit zur Lebertransplantation bei ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland abzuschätzen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der prognostische Nutzen des CFS unabhängig von der zugrundeliegenden Muskulatur des jeweiligen Patienten ist. Des Weiteren konnte erstmals nachgewiesen werden, dass der CFS auch bei nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose mit einer schlechteren Kurzzeitprognose assoziiert ist. Der CFS könnte damit als einfaches und leicht anzuwendendes Instrument die Prognoseabschätzung von Patienten mit Leberzirrhose in der Zukunft weiter verbessern.

6 Zusammenfassung

Frailty (Gebrechlichkeit) ist ein multifaktorielles Konstrukt, welches durch ein komplexes Zusammenspiel von Verlust der Muskelmasse, Muskelfunktionalität, kognitiven Fähigkeit, Komorbiditäten und dem Alter determiniert ist. Etablierte Testverfahren zum Nachweis von Frailty waren bisher sehr aufwendig und wurden deswegen in der klinischen Routine selten eingesetzt. Eine kanadische Studie konnte vor wenigen Jahren erstmals den Nutzen des sogenannten Clinical Frailty Scale (CFS) bei ambulanten Patienten mit Leberzirrhose zur Prognoseeinschätzung hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes bestehend aus Mortalität und Hospitalisierung nachweisen. Eine Validierung im europäischen Raum fand bisher nicht statt.

In der aktuellen Studie wurden Daten von insgesamt 200 ambulanten/elektiv hospitalisierten und 99 nicht elektiv hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose ausgewertet. In der Kohorte der ambulanten und elektiv hospitalisierten Patienten zeigten sich insgesamt 21 (10,5%) als mindestens prefrail (CFS >3). In der Kohorte der stationären Patienten waren insgesamt 26 (26%) frail (CFS >4). Es konnte gezeigt werden, dass der CFS ein adäquates Instrument ist, um die Prognose hinsichtlich Mortalität oder Notwendigkeit zur Lebertransplantation bei ambulanten Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland abzuschätzen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der prognostische Nutzen des CFS unabhängig von der zugrundeliegenden Muskulatur des jeweiligen Patienten ist. Des Weiteren konnte erstmals nachgewiesen

werden, dass der CFS auch bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose mit einer schlechteren Kurzzeitprognose assoziiert ist.

Zusammengefasst könnte der CFS als einfaches und leicht anzuwendendes Instrument die Prognoseabschätzung von Patienten mit Leberzirrhose in der Zukunft weiter verbessern.

Teile dieser Arbeit wurden in eine aktuelle Publikation mit aufgenommen: Validation of the Clinical Frailty Scale for the Prediction of Mortality in Patients With Liver Cirrhosis. Kremer WM, Nagel M, Reuter M, Hilscher M, Michel M, Kaps L, Labenz J, Galle PR, Sprinzl MF, Wörns MA, Labenz C. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Jul;11(7):e00211. doi: 10.14309/ctg.0000000000000211. (74)

7 Literaturverzeichnis

1. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res.* Juni 2003;15(3 Suppl):1–29.
2. Beudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, u. a. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* [Internet]. 5. Oktober 2016 [zitiert 12. August 2020];16. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052976/>
3. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, u. a. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* Baltim Md. 2017;66(2):564–74.
4. Essam Behiry M, Mogawer S, Yamany A, Rakha M, Awad R, Emad N, u. a. Ability of the Short Physical Performance Battery Frailty Index to Predict Mortality and Hospital Readmission in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2019;2019:8092865.
5. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, u. a. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 30. August 2005;173(5):489–95.
6. Tandon P, Tangri N, Thomas L, Zenith L, Shaikh T, Carbonneau M, u. a. A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients With Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. *Am J Gastroenterol.* Dezember 2016;111(12):1759–67.
7. Ney M, Tangri N, Dobbs B, Bajaj J, Rolfson D, Ma M, u. a. Predicting Hepatic Encephalopathy-Related Hospitalizations Using a Composite Assessment of Cognitive Impairment and Frailty in 355 Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* Oktober 2018;113(10):1506–15.
8. Golse N, Bucur PO, Ciacio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, u. a. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2017;23(2):143–54.
9. Tandon P, Tangri N, Thomas L, Zenith L, Shaikh T, Carbonneau M, u. a. A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients With Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. *Am J Gastroenterol.* Dezember 2016;111(12):1759–67.
10. Manns MP, Cieplik N, Schneidewind S. Anatomie der Leber. In: Manns MP, Schneidewind S, Herausgeber. *Praxis der Hepatologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 3–7. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-41620-0_126
11. Düllmann J, Wulfhekel U, Lierse W. Die Struktur der Leber und Gallenwege. In: Denk H, Dienes HP, Düllmann J, Fischer H-P, Klinge O, Lierse W, u. a., Herausgeber. *Pathologie der Leber und Gallenwege* [Internet]. Berlin, Heidelberg:

- Springer Berlin Heidelberg; 2000. S. 1–51. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-57036-0_1
12. Vaupel P. Funktionen des Magen-Darm-Trakts. In: Schmidt RF, Lang F, Herausgeber. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. S. 859–905. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-32910-7_38
 13. Ramadori G, Meyer zum Büschenfelde K-H. Physiologie und Pathophysiologie der Leber und Gallenwege. In: Denk H, Dienes HP, Düllmann J, Fischer H-P, Klinge O, Lierse W, u. a., Herausgeber. Pathologie der Leber und Gallenwege [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000. S. 52–98. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-57036-0_2
 14. Piper W, Herausgeber. Krankheiten der Verdauungsorgane. In: Innere Medizin [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. S. 327–434. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-33729-4_4
 15. Robert F Schmidt, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen.
 16. Löffler G. Stoffwechsel von Triacylglycerinen und Fettsäuren. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, Herausgeber. Biochemie und Pathobiochemie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. S. 397–426. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-32681-6_12
 17. Lang F. Säure-Basen-Haushalt. In: Schmidt RF, Lang F, Herausgeber. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. S. 816–28. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-32910-7_35
 18. Herold G, Dr. Gerd Herold. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. 2020.
 19. Referenz Gastroenterologie. 2019.
 20. Rehm J, Shield KD. Global alcohol-attributable deaths from cancer, liver cirrhosis, and injury in 2010. *Alcohol Res Curr Rev.* 2013;35(2):174–83.
 21. Dancygier H, Frühauf H, Sarrazin C, Sarrazin U, Zeuzem S. Infektiöse Lebererkrankungen. In: Dancygier H, Herausgeber. Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. S. 398–516. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-55902-0_23
 22. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H, Herausgeber. Pathologie: mit rund 150 Tabellen; [Plus im Web, mediscript]. 5., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 1064 S.
 23. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* März 2020;5(3):245–66.

24. Agné C, Lankisch T. Leberzirrhose und ihre Komplikationen. In: Manns MP, Schneidewind S, Herausgeber. Praxis der Hepatologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 259–66. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-41620-0_154
25. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 8. März 2008;371(9615):838–51.
26. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, u. a. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Z Gastroenterol*. 13. Mai 2019;57(05):611–80.
27. Engelmann C, Böhlig A, Berg T. Leberzirrhose und deren Komplikationen. In: Tannapfel A, Klöppel G, Herausgeber. Pathologie: Leber, Gallenwege und Pankreas [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. S. 345–75. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-04557-8_10
28. Wittenburg H, Tennert U, Berg T. Komplikationen der Leberzirrhose. *CME*. 1. Dezember 2011;8(12):63–72.
29. Schuster. Komplikationen der Leberzirrhose: Portale Hypertension, gastroösophageale Varizen und Aszites. *Praxis*. 1. August 2003;92(35):1427–34.
30. Riemann J, Fischbach W, Galle P, Mössner J. Referenz Gastroenterologie. 1. Aufl. Thieme; 2019. 1048 S.
31. Hübener P, Braun G, Fuhrmann V. Acute-on-chronic liver failure: a diagnostic and therapeutic challenge for intensive care. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin*. 2017/02/16 Aufl. November 2018;113(8):649–57.
32. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, u. a. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol*. 1. Dezember 2012;57(6):1336–48.
33. Kabbani A-R, Tergast TL, Manns MP, Maasoumy B. Treatment strategies for acute-on-chronic liver failure. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin*. 28. August 2019;1–13.
34. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85.
35. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. August 1973;60(8):646–9.
36. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, u. a. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* Baltim Md. Februar 2001;33(2):464–70.
37. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* Baltim Md. März 2007;45(3):797–805.

38. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, u. a. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. März 2001;56(3):M146-156.
39. Mitnitski AB, Song X, Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Juni 2004;59(6):M627-632.
40. Creavin S, Wisniewski S, Noel-Storr A, Trevelyan C, Hampton T, Rayment D, u. a. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;(1). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011145.pub2>
41. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*. August 1987;48(8):314–8.
42. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, u. a. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. März 1994;49(2):M85-94.
43. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. Mai 2007;52(5):329–32.
44. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. März 2004;59(3):255–63.
45. Wang CW, Lebsack A, Chau S, Lai JC. The Range and Reproducibility of the Liver Frailty Index. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2019/04/29 Aufl. Juni 2019;25(6):841–7.
46. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, u. a. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2017/06/28 Aufl. August 2017;66(2):564–74.
47. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2015/04/28 Aufl. August 2015;62(2):584–90.
48. Morse JM, Black C, Oberle K, Donahue P. A prospective study to identify the fall-prone patient. *Soc Sci Med* 1982. 1989;28(1):81–6.
49. Bergstrom N, Braden BJ, Laguzza A, Holman V. The Braden Scale for Predicting Pressure Sore Risk. *Nurs Res*. August 1987;36(4):205–10.
50. Ney M, Tangri N, Dobbs B, Bajaj J, Rolfson D, Ma M, u. a. Predicting Hepatic Encephalopathy-Related Hospitalizations Using a Composite Assessment of Cognitive Impairment and Frailty in 355 Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. Oktober 2018;113(10):1506–15.

51. Labenz C, Toenges G, Huber Y, Nagel M, Marquardt JU, Schattenberg JM, u. a. Development and Validation of a Prognostic Score to Predict Covert Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(5):764–70.
52. Labenz C, Baron JS, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Sprinzl MF, u. a. 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.
53. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, u. a. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Z Gastroenterol.* 13. Mai 2019;57(05):611–80.
54. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2014/07/31 Aufl. März 2015;5(Suppl 1):S54–9.
55. Nabi E, Bajaj JS. Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep.* Januar 2014;16(1):362–362.
56. Delker E, Brown Q, Hasin DS. Alcohol Consumption in Demographic Subpopulations: An Epidemiologic Overview. *Alcohol Res Curr Rev.* 2016;38(1):7–15.
57. Riemann J, Fischbach W, Galle P, Mössner J. Referenz Gastroenterologie. 1. Aufl. Thieme; 2019. 1048 S.
58. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, u. a. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 1. Juni 2012;55(6):2005–23.
59. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, u. a. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology Baltim Md.* Februar 2001;33(2):464–70.
60. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* Januar 2006;44(1):217–31.
61. Statusreport on alcohol and health in 35 European countries 2013. Finland: Ministry of Social Affairs and Health; 2013.
62. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, u. a. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* Mai 1999;30(5):890–5.
63. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* Oktober 2007;13(10):1366–71.

64. Wong RJ, Gish RG, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* Dezember 2014;20(12):1454–61.
65. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* Februar 2015;62(2):437–47.
66. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol.* 28. Juli 2019;25(28):3738–52.
67. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, u. a. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* Februar 2017;23(2):143–54.
68. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, u. a. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 2017;66(2):564–74.
69. Tapper EB, Baki J, Parikh ND, Lok AS. Frailty, Psychoactive Medications, and Cognitive Dysfunction Are Associated With Poor Patient-Reported Outcomes in Cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* 2019/02/19 Aufl. April 2019;69(4):1676–85.
70. Fernando SM, Mclsaac DI, Perry JJ, Rochweg B, Bagshaw SM, Thavorn K, u. a. Frailty and Associated Outcomes and Resource Utilization Among Older ICU Patients With Suspected Infection. *Crit Care Med.* August 2019;47(8):e669–76.
71. Fernando SM, Mclsaac DI, Rochweg B, Bagshaw SM, Muscedere J, Munshi L, u. a. Frailty and invasive mechanical ventilation: association with outcomes, extubation failure, and tracheostomy. *Intensive Care Med.* Dezember 2019;45(12):1742–52.
72. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, u. a. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* Juni 2013;144(7):1426–37, 1437.e1-9.
73. Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, u. a. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatol Baltim Md.* Juli 2014;60(1):250–6.
74. Kremer WM, Nagel M, Reuter M, Hilscher M, Michel M, Kaps L, u. a. Validation of the Clinical Frailty Scale for the Prediction of Mortality in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* Juli 2020;11(7):e00211.

