

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für  
Gastroenterologie und Hepatologie

# **Influenzavirus-Infektion als Auslöser des akut-auf-chronischen Leberversagens**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung  
des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

**Andreas Schütte**

aus Dortmund

2021

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | Universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/74885

**URN:** urn:nbn:de:hbz:464-20211020-100724-2

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter/in:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. Ch. M. Lange
2. Gutachter/in:	Herr Prof. Dr. med. F. H. Saner

Tag der mündlichen Prüfung: 20. September 2021

## Publikationen

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

A. Schütte, S. Ciesek, H. Wedemeyer und C. M. Lange. „Influenza virus infection as precipitating event of acute-on-chronic liver failure“. In: *J. Hepatol.* 70.4 (2019), S. 797–799. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Das akut-auf-chronische Leberversagen . . . . .	6
1.1.1	Definition . . . . .	6
1.1.2	Pathophysiologie . . . . .	9
1.1.3	Epidemiologie und klinischer Verlauf . . . . .	13
1.2	Influenza . . . . .	15
1.2.1	Influenzavirus . . . . .	15
1.2.2	Epidemiologie . . . . .	16
1.2.3	Klinische Symptomatik . . . . .	18
1.2.4	Therapie . . . . .	19
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>21</b>
3.1	Patientenkollektiv . . . . .	21
3.2	Erhobene Parameter . . . . .	21
3.3	Statistische Auswertung . . . . .	24
3.4	Ethikvotum . . . . .	24
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
4.1	Patientencharakteristika . . . . .	25
4.2	Vergleich zum Zeitpunkt der Influenzadiagnose . . . . .	28
4.3	Vergleich an Tag 7 . . . . .	30
4.4	Vergleich zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere . . . . .	32
4.5	Charakterisierung der Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne ACLV . . . . .	35
4.6	Vergleich der klinischen Endpunkte . . . . .	39
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Abstract</b>	<b>49</b>

<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>68</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das akut-auf-chronische Leberversagen

Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLV) ist ein Syndrom, das bei Patienten mit Leberzirrhose auftritt und durch eine hepatische Dekompensation, Multiorganversagen, ausgeprägte systemische Inflammation und eine schlechte Prognose gekennzeichnet ist (Bajaj et al., 2018; Hernaez et al., 2017; Jalan et al., 2014; Moreau et al., 2013). Eine akute Dekompensation bezeichnet die Entwicklung von Aszites, einer hepatischen Enzephalopathie (HE), einer gastrointestinalen Blutung, einer bakteriellen Infektion oder einer Kombination hiervon (Ginés et al., 1987). Das ACLV tritt häufig bei Patienten auf, bei denen bereits zuvor eine Dekompensation aufgetreten ist. Es kann aber in jeder Phase einer chronischen Lebererkrankung auftreten, von der kompensierten Phase bis zur refraktären Dekompensation (Arroyo et al., 2016).

### 1.1.1 Definition

Obwohl bereits Mitte der 90er-Jahre der Begriff ACLV zum ersten Mal benutzt wurde, war es lange Zeit schwierig eine allgemein akzeptierte Definition zu finden. Es existieren deutlich mehr als zehn verschiedene Definitionen des ACLV (Anand und Dhiman, 2016). Allen gemein ist das Vorliegen einer vorbestehenden Leberzirrhose und zusätzlich eine akute Verschlechterung mit Organversagen durch ein auslösendes Ereignis mit hoher Morbidität und Mortalität (Anand und Dhiman, 2016; Arroyo et al., 2016). Die beiden gebräuchlichsten Definitionen stammen von dem European Association for the Study of the Liver (EASL)-Chronic Liver Failure (CLIF)-Konsortium (Moreau et al., 2013) und der Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) (Sarin et al., 2019). Die Definition des EASL-CLIF Konsortiums ist gut validiert und basiert im Gegensatz zur initialen Definition der APASL auf einer prospektiven Studie mit dem spezifischen Ziel einer Definition des ACLV, nämlich der CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis (CANONIC)-Studie (Moreau et al., 2013). Außerdem kann die Definition der EASL die Prognose genauer vorhersagen

als die Definition der APASL (Arroyo et al., 2016). Daher wurde diese Definition in der vorliegenden Studie verwendet.

Die EASL-CLIF-Definition schließt auch extrahepatische Organversagen ein, hat eine akut dekompensierte Zirrhose mit oder ohne vorheriger Dekompensation als Voraussetzung und schließt extrahepatische Auslöser nicht aus. In diesen Punkten unterscheidet sich die Definition des EASL-CLIF-Konsortiums teilweise von den anderen existierenden Definitionen (Arroyo et al., 2020; Moreau et al., 2013).

Die EASL-CLIF-Definition wurde ausgehend von folgenden drei Annahmen anhand einer prospektiven Studie erarbeitet: akute Dekompensation einer Leberzirrhose (Aszites, HE, gastrointestinale Hämorrhagie, bakterielle Infektion oder eine beliebige Kombination hiervon), Organversagen und hohe Kurzzeitmortalität (28-Tage Mortalität  $>15\%$ ) (Moreau et al., 2013).

Zur Definition eines Organversagens wurde initial der CLIF-Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score (siehe Tabelle 1.1) entwickelt, der von dem SOFA-Score abgeleitet wurde. Der CLIF-SOFA-Score besteht aus 6 Subscores der Organsysteme, die addiert werden und kann somit Werte von 0 bis 24 annehmen, wobei höhere Werte auf eine höhere Krankheitsschwere hinweisen. Die Kriterien für das Vorliegen eines Organversagens sind in dieser Tabelle grau hinterlegt. Der CLIF-SOFA-Score unterscheidet sich vom SOFA-Score im Wesentlichen in den folgenden beiden Änderungen um spezifische Besonderheiten der Leberzirrhose zu berücksichtigen:

1. Die Blutgerinnung wird mittels International Normalized Ratio (INR) statt Thrombozytenzahl bestimmt.
2. Anstatt der Glasgow Coma Scale wird ein neurologisches Defizit durch die hepatische Enzephalopathie nach den West-Haven-Kriterien (Vilstrup et al., 2014) beurteilt.

Der CLIF-Organ Failure (OF)-Score (Jalan et al., 2014) ist eine weiterentwickelte und vereinfachte Version des CLIF-SOFA-Scores mit gleichen Kriterien für Organversagen und ähnlicher prognostischer Genauigkeit. Der CLIF-OF-Score ist bei einem ACLV gegenüber dem Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score bezüglich der Vorhersage der 28-Tages-Mortalität überlegen (Jalan et al., 2014). Er setzt sich wie der CLIF-SOFA-Score aus 6 Organsystemen zusammen, für die jeweils minimal 1 und maximal 3 Punkte vergeben werden. Somit kann er Werte von 6 bis 18 annehmen. Dieser Score wird für die Definition von Organversagen im Rahmen eines ACLV verwendet. In Tabelle 1.2 sind die Kriterien aufgeführt. Die dort hellgrau hinterlegten Felder definieren eine Organdysfunktion, die dunkelgrau hinterlegten Felder ein Organversagen. Die Kriterien für ein Organversagen nach

**Tabelle 1.1:** Der CLIF-SOFA-Score nach (Moreau et al., 2013)

Organ/System	0	1	2	3	4
Leber (Bilirubin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ )	< 1,2	$\geq 1,2$ bis < 2,0	$\geq 2,0$ bis < 6,0	$\geq 6,0$ bis < 12,0	$\geq 12,0$
Niere (Kreatinin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ )	< 1,2	$\geq 1,2$ bis < 2,0	$\geq 2,0$ bis < 3,5 oder Nierenersatzverfahren	$\geq 3,5$ bis < 5,0	$\geq 5,0$
Gehirn (HE-Grad)	Keine HE	I	II	III	IV
Blutgerinnung (INR)	< 1,1	$\geq 1,1$ bis < 1,25	$\geq 1,25$ bis < 1,5	$\geq 1,5$ bis < 2,5	$\geq 2,5$ oder Thrombozyten $\leq 20 \frac{1}{\text{nl}}$
Blutkreislauf (MAD in mmHg)	$\geq 70$	< 70	Dopamin $\leq 5 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg min}}$ oder Dobutamin oder Terlipressin	Dopamin $> 5 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg min}}$ oder Adrenalin $\leq 0,1 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg min}}$ oder Noradrenalin $\leq 0,1 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg min}}$	Dopamin $> 15 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg min}}$ oder Adrenalin $> 0,1 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg min}}$ oder Noradrenalin $> 0,1 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg min}}$
Lunge $\frac{\text{paO}_2}{\text{FiO}_2}$ oder $\frac{\text{SpO}_2}{\text{FiO}_2}$	> 400	> 300 bis $\leq 400$	> 200 bis $\leq 300$	> 100 bis $\leq 200$	$\leq 100$
	> 512	> 357 bis $\leq 512$	> 214 bis $\leq 357$	> 89 bis $\leq 214$	$\leq 89$

CLIF-SOFA-Score und CLIF-OF-Score unterscheiden sich nur unwesentlich. So ist nur das Kriterium Thrombozyten  $\leq 20 \frac{1}{\text{nl}}$  bei dem CLIF-OF-Score im Gegensatz zum CLIF-SOFA-Score nicht vorhanden.

Aus dem CLIF-OF-Score kann unter Hinzunahme des Alters und der Leukozyten der Chronic Liver Failure-Consortium (CLIF-C)-akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)-Score (Jalan et al., 2014) berechnet werden. Diese beiden zusätzlichen Angaben sind bekannte Einflussfaktoren auf das Überleben. Durch die Hinzunahme wird die Prädiktion der Mortalität verbessert (Hernaez et al., 2017; Jalan et al., 2014). Der CLIF-C-ACLF-Score kann mit folgender Formel berechnet werden und wird auf Werte zwischen 0 und 100 beschränkt:

$$\text{CLIF} - \text{C} - \text{ACLF} = 10 \cdot [0,33 \cdot \text{CLIF} - \text{OF} + 0,04 \cdot \text{Alter} + 0,63 \cdot \ln(\text{Leukozyten}) - 2]$$



**Tabelle 1.2:** Der CLIF-OF-Score nach (Jalan et al., 2014)

Organ/System	1	2	3
Leber (Bilirubin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ )	< 6	$\geq 6$ bis < 12	$\geq 12,0$
Niere (Kreatinin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ )	< 1,5 $\geq 1,5$ bis < 2,0	$\geq 2$ bis < 3,5	$\geq 3,5$ oder Nierenersatzverfahren
Gehirn (HE-Grad)	0	I-II	III-IV
Blutgerinnung (INR)	< 2,0	$\geq 2,0$ bis < 2,5	$\geq 2,5$
Blutkreislauf (MAD in mmHg)	$\geq 70$	< 70	Einsatz von Vasopressoren
Lunge			
$\frac{\text{paO}_2}{\text{F}_i\text{O}_2}$	> 300	> 200 bis $\leq 300$	$\leq 200$
oder $\frac{\text{SpO}_2}{\text{F}_i\text{O}_2}$	> 357	> 214 bis $\leq 357$	$\leq 214$

Ein ACLV wird auf Basis der Anzahl der Organversagen nach CLIF-OF-Score gemäß EASL-CLIF-Definition wie folgt eingeteilt:

- Kein ACLV:
  - Kein Organversagen oder
  - Einzelnes Organversagen ohne Nierenbeteiligung mit Serum-Kreatinin  $< 1,5 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$  und keine HE oder
  - Nur Gehirnversagen mit Serum-Kreatinin  $< 1,5 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$
- ACLV Grad 1:
  - Nur Nierenversagen oder
  - Nur Leber-, Gerinnungs- oder Lungenversagen in Verbindung mit Serum-Kreatinin  $1,5 - 1,9 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$  und/oder HE Grad I oder II oder
  - Nur Gehirnversagen mit Serum-Kreatinin von  $1,5 - 1,9 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$
- ACLV Grad 2:
  - 2 Organversagen beliebiger Kombination
- ACLV Grad 3:
  - 3 oder mehr Organversagen beliebiger Kombination

### 1.1.2 Pathophysiologie

Das ACLV ist ein Syndrom, das bei Patienten mit Leberzirrhose und akuter Dekompensation auftritt. Spezifische und pathophysiologisch charakterisierende Eigenschaft ist eine ausgeprägte systemische und hepatische Inflammation (Clària, Arroyo et al.,

2016; Moreau et al., 2013; Solé et al., 2016; Trebicka et al., 2019). Diese kann über verschiedene Kombinationen der in Tabelle 1.2 aufgeführten sechs bedeutendsten Organversagen schließlich zu unterschiedlichen klinischen Phänotypen führen. Ursächlich für die ausgeprägte inflammatorische Reaktion ist in erster Linie eine starke Aktivierung des angeborenen aber auch des adaptiven Immunsystems (Arroyo et al., 2016; Clària, Arroyo et al., 2016; Irvine et al., 2019).

Bereits im Stadium der kompensierten Zirrhose liegt eine systemische Inflammationsreaktion vor, die im Rahmen einer akuten Dekompensation und schließlich einem ACLV weiter zunimmt (Albillos et al., 2014; Laleman et al., 2018; Moreau et al., 2020). Inflammatorische Serummarker wie C-reaktives Protein (CRP), Leukozytenzahl, pro- und anti-inflammatorische Zytokine und Chemokine wie Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , sowie der Anteil des irreversibel oxidierten Albumins am Gesamtalbumin als Marker für oxidativen Stress sind bei Patienten mit akuter Dekompensation höher als bei Gesunden und Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Im Falle eines ACLV weisen diese Parameter wiederum deutlich höhere Werte auf als bei einer akuten Dekompensation (Clària, Stauber et al., 2016; Moreau et al., 2013; Solé et al., 2016). Patienten mit akuter Dekompensation, die im Verlauf ein ACLV entwickeln, weisen ein ausgeprägteres inflammatorisches Profil auf als dekompensierte Patienten, die kein ACLV im Verlauf entwickeln. Es besteht eine Erhöhung der Leukozytenkonzentration und der CRP-Konzentration (Trebicka et al., 2019). Diese Beobachtungen konnten kürzlich in der prospektiven Beobachtungsstudie PREDICT bestätigt werden (Trebicka, Fernandez et al., 2020). Schon die Entwicklung einer Leberzirrhose ist eng mit einer Aktivierung des Immunsystems verbunden, die zunächst zu einer lokalen hepatischen und später systemischen Inflammation führt (Pellicoro et al., 2014).

In Europa sind bakterielle Infektionen neben einer akuten alkoholischen Leberschädigung der häufigste Auslöser eines ACLV, wohingegen in Asien der häufigste Auslöser eine Hepatitis B-Reaktivierung ist (Gustot und Moreau, 2018; Moreau et al., 2013). In der CANONIC-Studie hatten 37,3% der Patienten zu Beginn eine bakterielle Infektion (Fernández et al., 2017; Moreau et al., 2013). Auch als Folge einer Translokation von immunogenem Material intestinaler Bakterien in den systemischen Blutkreislauf kann eine inflammatorische Reaktion als Auslöser eines ACLV entstehen (Fernández et al., 2019; Wiest und Garcia-Tsao, 2005). Aus pathophysiologischer Sicht wird die Inflammation bei Infektionen oder bakterieller Translokation durch die strukturelle Erkennung von konservierten molekularen Mustern, sogenannten pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), durch pattern-recognition receptors (PRRs) initiiert (Medzhitov, 2008). Infektionen können

auch über Virulenzfaktoren und somit über die funktionelle Erkennung der pathologischen Aktivitäten eine Inflammation verursachen (Medzhitov, 2008). Alternativ kann über die Freisetzung von damage-associated molecular patterns (DAMPs) nach Zelltod eine Inflammationsreaktion initiiert werden (Macdonald et al., 2018; Medzhitov, 2008). Die Freisetzung von DAMPs kann entweder primär durch einen direkten Gewebeschaden wie beispielsweise bei der akuten alkoholischen Hepatitis oder sekundär nach exzessiver inflammatorischer Immunreaktion als Reaktion auf eine primäre bakterielle Infektion erfolgen und dient unter physiologischen Bedingungen der Initiierung der Gewebereparatur (Bajaj et al., 2018; Medzhitov, 2008). Viren, wie beispielsweise das Influenzavirus, werden ebenfalls über PAMPs durch das angeborene Immunsystem erkannt (Iwasaki und Pillai, 2014; Krammer et al., 2018) und können hierüber eine inflammatorische Reaktion auslösen.

Infektionen stellen die häufigste und gravierendste Komplikation eines ACLV dar. Dies ist zumindest teilweise auf eine komplexe Störung des Immunsystems zurückzuführen. Einerseits liegt die bereits beschriebene systemische Hyperinflammation und andererseits eine häufig als Paralyse des Immunsystems bezeichnete Störung der antimikrobiellen Abwehr mit erhöhter Suszeptibilität für Infektionen vor (Albillos et al., 2014; Irvine et al., 2019; Lange und Moreau, 2018). Diese Störungen des Immunsystems werden als Zirrhose-assoziierte Immundysfunktion (CAID) bezeichnet. Eine chronische inflammatorische Aktivierung des Immunsystems führt zu einer Immunparalyse (Solé et al., 2016; Wasmuth et al., 2005). Zahlreiche Schlüsselfunktionen der Immunantwort sind gestört. Hierdurch ist besonders das Risiko für bakterielle Infektionen, aber auch für Pilzinfektionen deutlich erhöht (Piano et al., 2018). Es liegt eine mangelhafte Aktivierung und Ineffektivität der angeborenen Immunabwehr vor, mit unter anderem einer Störung der antigenpräsentierenden Kapazität von Monozyten, Dysfunktion neutrophiler Granulozyten durch verminderte bakterizide Potenz und gestörter migratorischer Fähigkeiten und vermindelter phagozytärer Funktion der Makrophagen (Bernsmeier et al., 2020; Clària, Stauber et al., 2016). Darüber hinaus findet sich ebenfalls eine Beeinträchtigung der adaptiven Immunantwort mit verminderten und dysfunktionalen B- und T-Lymphozyten (Clària, Stauber et al., 2016; Piano et al., 2018). Durch verminderte Spiegel humoraler Komponenten des Immunsystems wie Komplementfaktoren und anderer Akute-Phase-Proteine ist die Opsonisierung von Bakterien gestört (Albillos et al., 2014; Clària, Stauber et al., 2016). Gleichzeitig liegt eine Erhöhung der antiinflammatorischen Zytokine vor (Clària, Stauber et al., 2016). Einerseits stellen bakterielle Infektionen einen häufigen Auslöser eines ACLV dar, andererseits treten Infektionen häufig auch als Folge eines ACLV auf. So entwickelten in einer Studie des EASL-CLIF-

Konsortiums 46 % der Patienten mit ACLV und ohne anfängliche Infektion im Verlauf eine bakterielle Infektion, im Vergleich zu 18 % der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ohne ACLV (Fernández et al., 2017). Bakterielle Infektionen waren in der Studie mit erhöhter systemischer Inflammation, einer höheren Anzahl an Organversagen und einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit verbunden.

Die Mechanismen, die zu Organversagen im Rahmen eines ACLV führen, sind nur unzureichend verstanden. Eine ausgeprägte Aktivierung des Immunsystems führt über die Freisetzung von Zytokinen, Proteasen und reaktiver Sauerstoffspezies zu einem kollateralen Gewebeschaden (Arroyo et al., 2016; Hernaez et al., 2017). Durch diesen Gewebeschaden werden DAMPs freigesetzt, die über einen ähnlichen Mechanismus wie PAMPs die Inflammation weiter verstärken.

In der Wand von splanchnischen Arteriolen stimuliert Inflammation die Produktion von Stickstoffmonoxid. Dies führt zu einer Stickstoffmonoxid-vermittelten splanchnischen Vasodilatation, Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens, kompensatorischen Ausschüttung von Vasokonstriktoren, intensiver renaler Vasokonstriktion, renaler Hypoperfusion, Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und somit zu einem akuten Nierenversagen, das als hepatorenales Syndrom bezeichnet wird (Arroyo et al., 2020; Bernardi et al., 2015).

Die im Rahmen des ACLV vorliegende ausgeprägte systemische Inflammation führt zu einer katabolen Stoffwechsellage mit intensiver Proteolyse, Lipolyse und Aminosäurekatabolismus (Ganeshan et al., 2019; Wang et al., 2019). Mittels Hochdurchsatzuntersuchungen des Metaboloms konnten Hinweise auf eine verstärkte intrazelluläre Glykolyse mit Produktion von Laktat, eine Herunterregulation des Citratzyklus, der Translokation von Fettsäuren in die Mitochondrien sowie deren  $\beta$ -Oxidation mit resultierender verminderter oxidativer Phosphorylierung und schwergradiger Reduktion der Adenosintriphosphat (ATP)-Produktion gefunden werden, was schließlich zu Organversagen führen kann (Moreau et al., 2020). Energie wird primär über die im Zytosol stattfindende Glykolyse bereitgestellt, während die oxidative Phosphorylierung der Mitochondrien unter anderem durch eine Störung der Elektronentransportkette durch Überproduktion von Stickstoffmonoxid gestört ist (Moreau et al., 2020; Wang et al., 2019). Es gibt Hinweise, dass dies ein physiologischer Anpassungsmechanismus zur Priorisierung der sehr energieintensiven Abwehrreaktion des Immunsystems ist, insbesondere des angeborenen Immunsystems (Arroyo et al., 2020; Ganeshan et al., 2019; Moreau et al., 2020). Diese Veränderungen des Stoffwechsels sind zwar teilweise auch in Patienten der Allgemeinbevölkerung mit Sepsis beschrieben (Ganeshan et al., 2019), waren bei Patienten mit ACLV jedoch nicht vom Vorhandensein einer bakteriellen Infektion abhängig (Moreau et al., 2013).

### 1.1.3 Epidemiologie und klinischer Verlauf

Die Leberzirrhose ist weltweit eine epidemiologisch zunehmende Krankheit. An der Leberzirrhose und ihren Folgen sterben weltweit pro Jahr 1,3–2 Millionen Menschen (entsprechend 2,4–3,5 % der gesamten Todesfälle), während es 1990 noch weniger als 899 000 Menschen waren (1,9 % der gesamten Todesfälle) (Asrani et al., 2019; Paik et al., 2020; Sepanlou et al., 2020). Dies ist zumindest teilweise auf eine Alterung der Bevölkerung zurückzuführen, da die altersstandardisierte Sterberate überwiegend konstant blieb oder zurückging. Eine Leberzirrhose ist weltweit die 11. häufigste Todesursache (Asrani et al., 2019). Es gab im Jahr 2017 weltweit 10,6 Millionen Fälle einer dekompensierten Leberzirrhose und 112 Millionen Fälle einer kompensierten Leberzirrhose (Sepanlou et al., 2020).

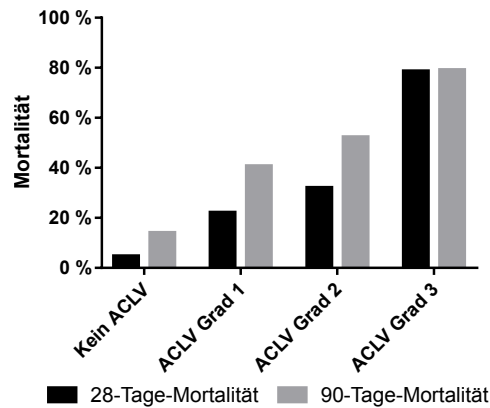
In der europäischen CANONIC-Studie hatten 22,6 % der Patienten, die aufgrund einer akuten Dekompensation einer Leberzirrhose hospitalisiert waren, ein ACLV und in weiteren 10,8 % der Patienten trat ein ACLV im Verlauf des Aufenthalts auf (Moreau et al., 2013). Etwa 60 % der Patienten hatten ein identifizierbares auslösendes hepatisches (meistens alkoholische Hepatitis) oder extrahepatisches Ereignis (meistens bakterielle Infektion). In über 40 % der Patienten konnte jedoch kein auslösendes Ereignis festgestellt werden.

Zwei Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) konnten retrospektiv eine Inzidenz eines ACLV von 26,4 % beziehungsweise 20,1 % der hospitalisierten Patienten mit akuter Dekompensation einer Leberzirrhose zeigen (Hernaes et al., 2018; Mahmud et al., 2019) und konnten somit die Häufigkeit eines ACLV bestätigen.

Das Vorliegen eines ACLV ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden. In der CANONIC-Studie betragen die 28-Tage- und 90-Tage-Mortalitätsrate 32,8 % und 51,2 % für Patienten mit ACLV gegenüber 1,9 % und 9,8 % für Patienten ohne ACLV. In der Studie von Hernaes et al. betrug die 28- und 90-Tage-Mortalität für Patienten mit ACLV 25 % beziehungsweise 40 %.

Die Mortalität ist von der Anzahl der Organversagen und somit dem Grad des ACLV abhängig. Die 28-Tage-Mortalität betrug in der CANONIC-Studie (Moreau et al., 2013) für kein ACLV beziehungsweise ACLV Grad 1, 2 und 3: 1,9 %, 23 %, 31 % und 74 %. Die 90-Tage-Mortalität betrug respektive 10 %, 41 %, 55 % und 78 %. Die Mortalitätsraten der CANONIC-Studie sind in Abbildung 1.1 dargestellt. Bei Vorliegen von vier oder mehr Organversagen konnte in einer anderen Studie eine 28-Tage-Mortalitätsrate von 100 % festgestellt werden (Gustot et al., 2015). Das Vorliegen eines ACLV selbst, sowie die Einteilung in Schweregrade korreliert also mit den Mortalitätsraten im klinischen Verlauf.

Bei etwa 81 % der Patienten mit ACLV ist nach einer Woche der maximale Grad des ACLV erreicht. Infolgedessen hat der ACLV-Grad an Tag 3–7 eine gute Vorhersagekraft bezüglich der 28- und 90-Tage-Mortalität (Gustot et al., 2015).



**Abbildung 1.1: 28-Tage und 90-Tage-Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom ACLV-Grad in der CANONIC-Studie, modifiziert nach (Moreau et al., 2013)**

Eine Studie aus den USA unter Anwendung der North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease (NACSELD)-Kriterien für die Definition eines ACLV konnte für Patienten mit ACLV einen moderaten Rückgang der Mortalität von 65 % auf 50 % von 2001 bis 2011 zeigen, wobei die Fallzahlen der Patienten mit Leberzirrhose sich in dem Zeitraum annähernd verdoppelten (Allen et al., 2016). Bei Verwendung der NACSELD-Kriterien ist die Prävalenz eines ACLV um bis zu 60 % niedriger verglichen mit der Anwendung der EASL-CLIF-Kriterien, was zumindest teilweise auf die fehlende Berücksichtigung eines Leberversagens und Gerinnungsversagens zurückzuführen ist (Hernaes et al., 2020). Aufgrund der abweichenden Kriterien eines ACLV nach den NACSELD-Kriterien sind aus der Studie von Allen et al. jedoch nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Entwicklung der Inzidenz eines ACLV bei Definition nach den EASL-CLIF-Kriterien möglich.

Die optimale Behandlung ist aufgrund einer nur geringen studienbasierten Evidenz unklar, eine effektive spezifische Therapie des ACLV existiert nicht (Hernaes et al., 2017; Nadim et al., 2016). Die Therapie orientiert sich im Wesentlichen an den jeweils vorliegenden Organversagen, Komplikationen, sowie den Auslösern des ACLV (Gustot und Moreau, 2018; Nadim et al., 2016).

Aufgrund der hohen Mortalitätsraten wird bei einem schweren Verlauf diskutiert, entweder eine Evaluation zur Lebertransplantation durchzuführen oder bei Vorliegen von Kontraindikationen eine Therapielimitierung festzulegen. Ein schwerer Verlauf kann beispielsweise definiert werden ab dem Vorliegen von zwei Organversagen

(Gustot et al., 2015) oder einem CLIF-C-ACLF-Score über 64 (Trebicka, Sundaram et al., 2020). Die Daten der CANONIC-Studie zeigten für diese Patienten eine 90-Tage-Mortalität von 100 % ohne Lebertransplantation (Gustot et al., 2015). Die vom MELD-Score vorhergesagte Mortalität unterschätzt im Falle eines ACLV die tatsächliche Mortalität teilweise deutlich (Hernaez et al., 2020). Eine Lebertransplantation bei ACLV ist mit einem verbesserten 1-Jahres-Überleben von über 80 % verknüpft, verglichen mit 8 % ohne Lebertransplantation (Artru et al., 2017). Allerdings liegen häufig bedingt durch Komplikationen oder durch die Auslöser des ACLV wie aktiver Alkoholkonsum oder Infektionen Kontraindikationen gegen eine Lebertransplantation vor (Hernaez et al., 2017; Trebicka, Sundaram et al., 2020).

## **1.2 Influenza**

Die Influenza ist eine respiratorische Infektionskrankheit, die durch das Influenzavirus verursacht wird und in Tröpfchenform oder seltener als Schmierinfektion übertragen wird. Die Influenza tritt saisonal in so genannten Grippewellen auf, die meistens in Deutschland im Januar oder Februar beginnen und für 8 bis 12 Wochen anhalten. Die Stärke der Grippewellen unterliegt von Jahr zu Jahr starken Schwankungen.

### **1.2.1 Influenzavirus**

Das Influenzavirus ist ein behülltes Virus mit einzelsträngiger segmentierter Ribonukleinsäure (RNA) aus der Familie Orthomyxoviridae. Humanpathogene Bedeutung haben die Gattungen Influenzavirus A und Influenzavirus B, daneben sind noch die Gattungen Influenzavirus C und Influenzavirus D bekannt (Treanor, 2019).

Die Glykoproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) sind die Bestandteile des Influenzavirus, die die größte Antigenvariabilität aufweisen. Sie ragen über die Lipidhülle hinaus und werden im Rahmen einer Immunreaktion von Antikörpern erkannt. Hämagglutinin vermittelt die Bindung des Virus an Sialyloligosaccharide vornehmlich in den oberen Atemwegen, während die Neuraminidase die Viruspartikelfreisetzung über das Spalten von Sialyloligosacchariden an der Zelloberfläche erleichtert (Treanor, 2019). Anhand der enthaltenen Hämagglutinin und Neuraminidase Proteine werden Influenza A-Viren in Subtypen unterteilt. Es sind 18 H- und 11 N-Subtypen bekannt. Hiervon ist nur bei den Subtypen H1N1, H2N2 und H3N2 eine relevante humane Viruszirkulation bekannt (Petrova und Russell, 2018). Aktuell zirkulieren die Influenza A-Subtypen (H1N1)pdm09, die eine seit 2009 aufgetretene Variante des H1N1 Stamms ist, sowie H3N2 neben den beiden Influenza B-Hauptlinien Victoria und Yamagata (Paules und Subbarao, 2017).

Mittels Antigendrift durch Punktmutationen können Virusvarianten entstehen, die aufgrund einer veränderten Antigenstruktur nicht mehr von der adaptiven Immunabwehr erkannt werden und zu Reinfektionen führen. Selten kann bei Doppelinfektion einer Zelle durch zwei Virusvarianten mittels Rekombination von Gensegmenten der verschiedenen Virusvarianten (sogenannte Reassortierung) eine Virusvariante entstehen, die sich stark von bisherigen Influenzaviren unterscheidet und Ursprung von Pandemien sein kann (Krammer et al., 2018). Dies wird als Antigenshift bezeichnet.

## 1.2.2 Epidemiologie

Die größte Krankheitslast der Influenza entsteht durch saisonale Epidemien von Influenza A und B-Viren, die in den Wintermonaten auftreten. Aktuell zirkulieren bei Menschen Influenza A (H1N1)pdm09 und H3N2. Von 1957 bis 1968 waren H2N2-Viren die einzigen zirkulierenden humanen Influenza A-Viren. Zusätzlich traten seit 1918 insgesamt vier Pandemien auf, zuletzt 2009, wodurch die jeweils verantwortlichen Virusstämme in den Folgejahren im Rahmen der saisonalen Epidemien zirkulierten (Krammer et al., 2018).

Als Influenzasaison wird der Zeitraum der üblicherweise hauptsächlich Zirkulation von Influenzaviren bezeichnet. Dies ist für die nördliche Erdhalbkugel als der Zeitraum zwischen der 40. Kalenderwoche (KW) (Anfang Oktober) und der 20. KW (Mitte Mai) des Folgejahres definiert (Buda et al., 2018, S. 17).

Als Influenzawelle wird der Zeitraum erhöhter Influenza-Aktivität bezeichnet. Gemäß Definition des Robert Koch-Institut (RKI) beginnt die Influenzawelle, wenn die untere Grenze für das 95 %-Konfidenzintervall der geschätzten Influenza-Positivenrate in zwei aufeinanderfolgenden Kalenderwochen 10 % überschreitet mit der ersten Woche dieses Zeitraums. Die Influenzawelle endet, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls der Positivenrate zwei Wochen hintereinander 10 % unterschreitet mit der Woche vor dem Rückgang unter 10 % (Buda et al., 2018, S. 19).

In Deutschland werden während der jährlichen Grippewellen im Allgemeinen circa 5 – 20 % der Bevölkerung infiziert (Robert Koch-Institut, 2016). Weltweit verursacht die Influenza 3 bis 6 Millionen Fälle schwerer Erkrankung und 290 000 bis 650 000 Todesfälle, wovon die meisten Patienten älter als 65 Jahre sind oder Vorerkrankungen aufweisen (Iuliano et al., 2018; Lafond et al., 2021).

Krankheitssymptome entstehen nach einer Inkubationszeit von meist ein bis zwei, maximal vier Tagen. Die Ansteckung erfolgt in der Regel per Tröpfcheninfektion, aber auch eine indirekte Transmission über Oberflächen und Hände auf Schleimhäute des Nasen-Rachenraumes ist möglich (Robert Koch-Institut, 2016).



## Die Influenzasaison 2017/2018

In der Influenzasaison 2017/2018 wurden in Deutschland 334 000 Fälle einer laboridiagnostisch gesicherten Influenzainfektion gemeldet. Dies stellt den höchsten Wert seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes 2001 dar. Hierdurch wurden 60 000 Hospitalisierungen laboridiagnostisch bestätigter Fälle verursacht, wobei insbesondere Patienten über 35 Jahren hospitalisiert wurden (Buda et al., 2018, S. 33). Es kam jedoch zu geschätzt 9 000 000 Exzess-Konsultationen (Influenza-bedingte Arztkontakte) (Buda et al., 2018, S. 40), was darauf zurückzuführen ist, dass schätzungsweise nur bei 1 % der Influenzakranken, die einen Arzt kontaktieren, überhaupt ein laborchemischer Nachweis erfolgt (Robert Koch-Institut, 2016). Etwa 10,5 % der deutschen Gesamtbevölkerung befand sich in der Influenzasaison 2017/2018 aufgrund einer Influenzainfektion in ärztlicher Behandlung, was einen deutlich größeren Wert als in den Vorsaisons darstellt (Heiden et al., 2019).

Die Todesfälle können aufgrund einer unzureichenden epidemiologischen Erfassung nur mittels einer Schätzung der Exzess-Mortalität suffizient erfasst werden und werden für die Influenzasaison 2017/2018 auf 21 900 geschätzt (Buda et al., 2018, S. 47). 1 674 Todesfälle mit Influenzavirusinfektion wurden gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelt, was mehr als doppelt so viele Todesfälle wie in der Saison 2016/2017 waren, die die zweitmeisten Todesfälle aufwies (Buda et al., 2018, S. 46).

In der Grippesaison 2017/2018 wurde überwiegend ein trivalenter Impfstoff verwendet, der ein Influenza A (H1N1)pdm09-Virus, ein Influenza A (H3N2)-Virus und ein Influenza B-Virus der Victoria-Linie enthielt. Erst ab der folgenden Influenzasaison 2018/2019 wurde ein quadrivalenter Impfstoff empfohlen (Falkenhorst et al., 2018). Jedoch gehörten 99 % der Influenza B-Viren in dieser Saison zur Yamagata-Linie, die nicht im trivalenten sondern nur im quadrivalenten Impfstoff enthalten war (Buda et al., 2018, S. 9). Zudem wurden Influenza B-Viren mit 68 % am häufigsten nachgewiesen. Influenza A (H1N1)pdm09 mit 28 % und A (H3N2) mit 4 % wurden seltener nachgewiesen (Buda et al., 2018, S. 51). Hierdurch bedingt ergab sich eine Impfeffektivität gegen Influenza B von 1 % und gegen A (H1N1)pdm09 von 48 % (Buda et al., 2018, S. 104). Für Influenza A (H3N2) konnte aufgrund geringer Fallzahlen keine Schätzung der Impfeffektivität erfolgen.

Entsprechend dem erhöhten Risiko für einen komplikativen Verlauf ist eine Influenzaimpfung zum Zeitpunkt der Influenzasaison 2017/2018 für alle Patienten mit chronischen Lebererkrankungen in 26 von 30 Ländern der Europäischen Union, hierunter auch Deutschland, empfohlen gewesen (Mereckiene, 2018). Durch eine Impfung kann bei Patienten mit Leberzirrhose das Auftreten einer Influenzainfektion, die Krankheitsschwere sowie das Risiko einer hepatischen Dekompensation ohne Auftreten

signifikanter Nebenwirkungen reduziert werden (Härmälä et al., 2019; Song et al., 2007). Dennoch zeigte sich in einer europäischen Studie der Influenzasaison 2020/2021 eine niedrige Impfquote von lediglich 40 % (Stroffolini et al., 2021). Eine deutsche Studie konnte auf Bevölkerungsebene basierend auf Daten der Krankenversicherungen ebenfalls eine niedrige Impfquote von 40 % bei Patienten mit Leberzirrhose finden (Akmatov et al., 2021). Obgleich die Wirksamkeit der Influenzaimpfung aufgrund der Variabilität der tatsächlichen Viren je nach Saison stark schwankt und in der Saison 2017/2018 besonders gering war, sollte dennoch auf eine konsequente Influenzaimpfung von Patienten mit Leberzirrhose hingewirkt werden. Sie ist als Indikationsimpfung durch die Ständige Impfkommission (STIKO) bei Personen mit chronischen Leberkrankheiten empfohlen und wirksam.

### **1.2.3 Klinische Symptomatik**

Die Influenza ist durch einen plötzlichen Erkrankungsbeginn mit hohem Fieber, Husten, Muskel-, Hals- und Kopfschmerzen gekennzeichnet. Weitere mögliche Symptome sind Schwäche, Schweißausbrüche, Rhinorrhoe, Nausea und Diarrhoe. Ein Drittel der Erkrankten zeigt einen fieberhaften, ein Drittel einen leichten und ein weiteres Drittel einen asymptomatischen Verlauf, wobei die Krankheitsdauer je nach Krankheitsschwere variiert und typischerweise 5 – 7 Tage beträgt (Robert Koch-Institut, 2016).

Bei schweren Verläufen stehen pulmonale Komplikationen im Vordergrund. So kann es zu einer primären Influenzapneumonie, einer bakteriellen Pneumonie durch Superinfektion oder einer Exazerbation einer vorbestehenden chronischen Lungenerkrankung oder einer Kombinationen hiervon kommen. Eine bakterielle Superinfektion resultiert typischerweise in einem biphasischen Krankheitsverlauf mit zunächst typischer Influenzasymptomatik, gefolgt von einer klinischen Besserung und erneuter Verschlechterung nach 4 – 14 Tagen mit erneuter Dyspnoe, produktivem Husten und Konsolidierungen im Röntgen des Thorax (Metersky et al., 2012; Morris et al., 2017; Paules und Subbarao, 2017).

Zahlreiche extrapulmonale Komplikationen sind beschrieben, die insgesamt jedoch selten auftreten. So kann es zu Myositis, Rhabdomyolyse, akutem Nierenversagen, Myokarditis, Perikarditis, Enzephalitis, Reye-Syndrom und Otitis media kommen (Paules und Subbarao, 2017; Robert Koch-Institut, 2016). Häufig kommt es auch zu einer in der Regel milden und selbstlimitierenden Erhöhung der Transaminasen (Polakos et al., 2006).

### **1.2.4 Therapie**

Neben einer symptomatischen Therapie kann bei Verdacht auf einen schweren Verlauf einer Influenza-Erkrankung oder bei erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf eine antivirale Therapie erwogen werden. Diese sollte so früh wie möglich, bestenfalls innerhalb der ersten 48 Stunden begonnen werden. Angewendet werden nahezu ausschließlich Neuraminidasehemmer wie Oseltamivir oder Zanamivir. Sie wirken gegen Influenza A und B und sind gegen die Neuraminidase gerichtet. In der Influenzasaison 2017/2018 konnte keine Resistenz der untersuchten zirkulierenden Influenzaviren gegen Neuraminidasehemmer festgestellt werden (Buda et al., 2018, S. 78).

Praktisch nicht mehr angewendet wird der M2-Membranproteinhemmer Amantadin, da dieser Wirkmechanismus prinzipiell nur gegen Influenza A gerichtet ist. Die zirkulierenden Influenza A-Viren haben jedoch eine nahezu vollständige Resistenz gegen Amantadin entwickelt (Robert Koch-Institut, 2016).

## 2 Fragestellung

Das ACLV ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose mit sehr hoher Mortalität. Dennoch ist dieses Krankheitsbild bisher noch unzureichend verstanden. Insbesondere gelingt es häufig nicht einen Auslöser zu eruieren. Regelmäßig liegt eine systemische Hyperinflammation vor und insbesondere bakterielle Infektionen sind ein häufiger Auslöser eines ACLV. Respiratorische Virusinfektionen wurden bislang noch nicht als Auslöser eines ACLV beschrieben.

Die primäre Arbeitshypothese war, dass eine Infektion mit dem Influenzavirus bei vorliegender Leberzirrhose ein ACLV auslösen kann und mit einem schwereren klinischen Verlauf verbunden ist.

Mittels retrospektiver Datenanalyse wurde der Verlauf von Patienten mit Influenza und Leberzirrhose und als Vergleichsgruppe Patienten mit Influenza ohne Hepatopathie in der Influenzasaison 2017/2018 analysiert.

Ziel dieser Dissertation war die Besonderheiten des Verlaufs einer Influenzainfektion bei vorliegender Leberzirrhose zu charakterisieren. Zu diesem Zweck erfolgte die Erfassung und jeweils Vergleich von:

- demographischen Parametern
- Komorbiditäten
- Influenzavirus-Typen
- Laborparametern bei Aufnahme und im Verlauf
- klinischen Parametern inklusive Organversagen unter Anwendung von klinischen leberspezifischen und leberunspezifischen Scoring-Systemen bei Aufnahme und im Verlauf

# 3 Material und Methoden

## 3.1 Patientenkollektiv

Während der Influenzasaison 2017/2018 wurde aufgrund der hohen Fallzahlen an Patienten, die an Influenza erkrankt waren, die Normalstation der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Essen als Isolationsstation für diese Patienten unabhängig von der eigentlichen Grunderkrankung genutzt.

Bereits in der 40. KW, die ab dem 2. Oktober 2017 begann, konnten in Deutschland die ersten Influenzaviren nachgewiesen werden (Buda et al., 2018). Üblicherweise dauert die Grippesaison in Deutschland bis zur 20. KW. Auch in dieser Saison wurden danach keine Infektionen mehr nachgewiesen. Es wurden daher alle Patienten, die in die Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie zwischen dem 1. Oktober 2017 und 31. Mai 2018 aufgenommen wurden, auf das Vorliegen der Abrechnungsdiagnose einer Influenzainfektion überprüft und entsprechend eingeschlossen. Hierfür wurden die ICD-10-GM Schlüsselnummern **J09** *Grippe durch zoonotische oder pandemische nachgewiesene Influenzaviren* und **J10.-** *Grippe durch saisonale nachgewiesene Influenzaviren* benutzt. Die ebenfalls überprüfte Schlüsselnummer **J11.-** *Grippe, Viren nicht nachgewiesen* wurde bei keinem Patienten verwendet. Bei allen so gefundenen Patienten lag ein Nachweis der Infektion mittels Echtzeit Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion eines Nase-Rachen-Abstrichs vor. Es wurden Patienten mit Influenzainfektion und Leberzirrhose mit Patienten mit Influenzainfektion ohne Hepatopathie als Kontrollgruppe verglichen.

## 3.2 Erhobene Parameter

Direkt nach Erhebung der Daten wurden diese anonymisiert. Als Datenquelle wurden die digitalisierten Patientenakten verwendet. Folgende Parameter wurden erhoben:

- Alter bei Aufnahme
- Geschlecht
- Influenzavirus-Typ bzw. -Subtyp und Cycle threshold (Ct)-Wert als Surrogatparameter für die Viruslast

- Aufnahme- und Entlassdatum, somit auch stationäre Aufenthaltsdauer
- Datum der Influenzadiagnose
- Vorliegen einer Leberzirrhose
- Versterben während der stationären Behandlung
- Behandlung auf Intensiv- oder Überwachungsstation
- Größe und Gewicht, hieraus Body-Mass-Index (BMI) entsprechend  $\frac{\text{Körpermasse in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$
- Medikamentöse Immunsuppression

Zum Vergleich der Komorbiditäten wurden der Charlson Comorbidity Index (Charlson et al., 1987) und der Charlson-Deyo Score (Deyo et al., 1992) benutzt. Hierfür wurde das Vorliegen folgender Komorbiditäten überprüft:

- Zustand nach Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Periphere Gefäßerkrankung
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Demenz
- Hemiplegie
- Chronische Lungenerkrankung
- Rheumatische Erkrankung
- Peptische Ulkuskrankheit
- Milde bzw. moderate Lebererkrankung (Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde die Lebererkrankung nicht gewertet)
- Diabetes mellitus, sowie hierdurch bedingte Endorganschäden
- Mäßige oder schwere Nierenerkrankung
- Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
- Solider Tumor und gegebenenfalls Metastasierungsstatus
- Leukämie
- Lymphom

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden, wenn vorliegend, folgende Parameter bei Aufnahme, an Tag 7 nach Diagnosestellung, sowie zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere (ausgewählt nach Durchsicht der Laborwerte und klinischen Verlaufsdokumentation) bestimmt:

Leukozyten in  $\frac{1}{nl}$ , Hämoglobin in  $\frac{g}{dl}$ , Hämatokrit in  $\frac{1}{l}$ , Thrombozyten in  $\frac{1}{nl}$ , GOT bzw. ASAT in  $\frac{U}{l}$ , GPT bzw. ALAT in  $\frac{U}{l}$ , GGT in  $\frac{U}{l}$ , AP in  $\frac{U}{l}$ , INR, Natrium in  $\frac{mmol}{l}$ , Kalium in  $\frac{mmol}{l}$ , Harnstoff in  $\frac{g}{l}$ , Kreatinin in  $\frac{mg}{dl}$ , Bilirubin in  $\frac{mg}{dl}$ , CRP in  $\frac{mg}{dl}$ ,

Gesamt-Eiweiß in  $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , Albumin in  $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , Laktat in  $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , pH, West-Haven Schweregrad einer HE (Vilstrup et al., 2014), Katecholaminzufuhr, Blutdruck systolisch und diastolisch in mmHg, daraus berechneter mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg, Herzfrequenz in  $\frac{1}{\text{min}}$ , Vorliegen eines respiratorischen Versagens mit Unterteilung in High-Flow-Sauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung, invasive Beatmung und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Horovitz-Quotient (entsprechend  $\frac{\text{paO}_2}{\text{FiO}_2}$ ) in mmHg, Körpertemperatur in °C, Atemfrequenz in  $\frac{1}{\text{min}}$ , eine nicht schon bei Aufnahme bestehende Dialysepflichtigkeit und die Entwicklung einer sekundären bakteriellen Pneumonie.

Hieraus wurden der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)-, der Simplified Acute Physiologic Score II (SAPS II)- und der SOFA-Score berechnet (Knaus et al., 1985; Le Gall, 1993; Vincent et al., 1996). Diese insbesondere auf Intensivstationen üblichen Scoring-Systeme werden verwendet um die Überlebenschance und somit ein Maß für die Krankheitsschwere zu bestimmen. APACHE II und SAPS II verwenden insbesondere physiologische Messwerte, Laborwerte, Patientenalter und Vorerkrankungen. Der SOFA-Score wird durch eine messbare Beurteilung der Funktion von sechs Organsystemen berechnet. Aufgrund der Komplexität der Berechnung wird für weitergehende Informationen auf die jeweilige Publikation verwiesen.

Bei Vorhandensein einer Leberzirrhose wurde des Weiteren erfasst, ob eine Dekompensation wie größere Mengen Aszites, eine HE, gastrointestinale Hämorrhagie, eine bakterielle Infektion oder eine Kombination davon vorlagen. Weiterhin wurden der Child-Pugh-Score (Pugh et al., 1973) und der MELD-Score (Malinchoc et al., 2000) berechnet. Um das Vorliegen eines ACLV zu überprüfen, wurde die Definition des EASL-CLIF Konsortiums verwendet und der CLIF-SOFA-Score, CLIF-C-OF-Score, CLIF-C-ACLF-Score und ACLV-Grad bestimmt (Jalan et al., 2014; Moreau et al., 2013). CLIF-ACLF-Score, CLIF-OF-Score und ACLV-Grad wurden mittels Online-Rechner des CLIF-Konsortiums berechnet, erreichbar unter:

[https://www.clifresearch.com/portals/0/calculadoras/EASL-CLIF\\_ConsortiumScores.htm](https://www.clifresearch.com/portals/0/calculadoras/EASL-CLIF_ConsortiumScores.htm) (abgerufen am 07.08.2018).

Der CLIF-SOFA-Score, CLIF-OF-Score, CLIF-C-ACLF-Score, die Definition von Organversagen, die Diagnose eines ACLV und die Bestimmung des Grades des ACLV sind in Kapitel 1.1.1 näher beschrieben.

Der MELD-Score (Malinchoc et al., 2000) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{MELD} = 3,78 \cdot \ln\left(\text{Bilirubin in } \frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 11,2 \cdot \ln(\text{INR}) + 9,57 \cdot \ln\left(\text{Kreatinin in } \frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 6,43$$

Die Berechnung des Child-Pugh-Scores (Pugh et al., 1973) folgt als Summe der fünf Parameter, die in Tabelle 3.1 aufgeführt sind. Er kann folglich Werte von 5 bis 15 annehmen. Anhand der Punktzahl folgt eine Einteilung in die Stadien A (5–6 Punkte), B (7–9 Punkte) und C (10–15 Punkte).

**Tabelle 3.1:** Der Child-Pugh-Score, nach (Pugh et al., 1973)

Kriterium	1	2	3
Gesamt-Bilirubin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Serum-Albumin in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Quick-Wert in %	> 70	40-70	< 40
Aszites sonographisch	keiner	leichtgradig	mittelgradig
HE-Grad	0	I-II	III-IV

### 3.3 Statistische Auswertung

Für die Datenverarbeitung und Auswertung wurden die Datensätze mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics in Version 24 von der Firma IBM Corporation, Armonk, New York, USA analysiert. Bei Kontingenztafeln wurde der  $\chi^2$ -Test (Chi-Quadrat-Test) verwendet. Für dichotome oder kontinuierliche Variablen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test benutzt. Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse mit zweiseitigem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Ferner wurden zur statistischen Auswertung der arithmetische Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), absolute und relative Häufigkeiten, sowie Maximum und Minimum bestimmt. Die Erstellung der Diagramme erfolgte mit dem Programm GraphPad Prism 7 der Firma GraphPad Software, San Diego, California, USA, sowie Inkscape Version 0.92.5, Freie Software, GNU General Public License, <https://www.inkscape.org>

### 3.4 Ethikvotum

Für die vorliegende Studie besteht ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (18-8368-BO).



# 4 Ergebnisse

## 4.1 Patientencharakteristika

In der Influenzasaison 2017/2018 wurden im untersuchten Zeitraum von der 40. KW 2017 bis 20. KW 2018 insgesamt 49 Patienten mit einer Influenzainfektion identifiziert, die zwischen dem 26. Januar 2018 (4. KW) und 2. Mai 2018 (18. KW) diagnostiziert wurden. 11 Patienten hatten eine Leberzirrhose und 34 Patienten hatten keine Lebererkrankung.

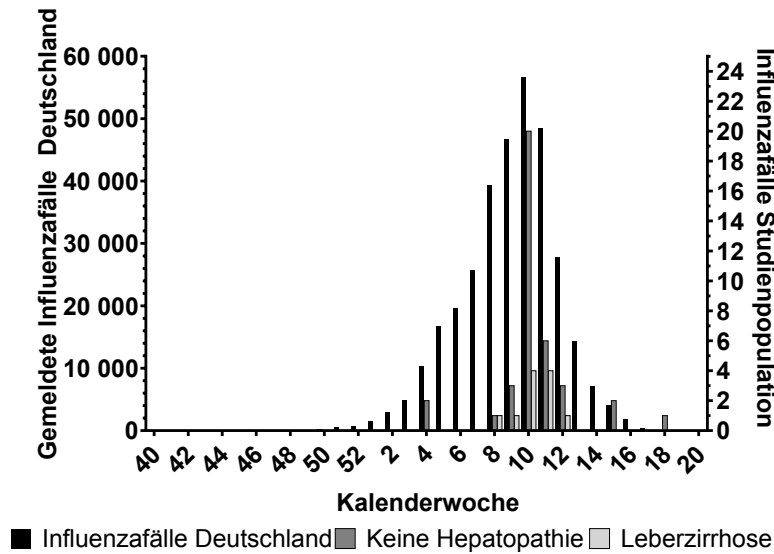
Die Ätiologien der Leberzirrhose waren wie folgt: jeweils ein Patient mit Autoimmunhepatitis / primär biliäre Cholangitis-Überlappung, primär biliäre Cholangitis, Hämochromatose, kombiniert äthyltoxisch und Hepatitis C, Hepatitis C, kombiniert äthyltoxisch / nicht-alkoholische Steatohepatitis, kombiniert Hepatitis B und D, sowie bei zwei Patienten äthyltoxisch und bei zwei Patienten kryptogen.

Alle Patienten wurden spätestens ab dem Tag der Diagnosestellung, größtenteils schon bei Verdachtsstellung, mit dem Neuraminidasehemmer Oseltamivir behandelt. Die Verteilung des Zeitpunkts der Diagnosestellung der Influenzainfektion ist in Tabelle 4.1 erfasst und in Abbildung 4.1 zusammen mit den deutschlandweit gemeldeten Influenzainzidenzen dargestellt.

**Tabelle 4.1:** Zeitlicher Verlauf der Influenzainfektionen

Kalenderwoche	4	8	9	10	11	12	15	18
Keine Hepatopathie	2	1	3	20	6	3	2	1
Leberzirrhose	0	1	1	4	4	1	0	0

Die Patienten ohne Hepatopathie waren zwischen 16 und 89 Jahre alt ( $54 \pm 21$  Jahre (MW  $\pm$  SD)), die Patienten mit Leberzirrhose zwischen 36 und 78 Jahre alt ( $57 \pm 11$  Jahre (MW  $\pm$  SD)). Es lag kein signifikanter Unterschied vor ( $p=0,63$ ). 18 Patienten (53 %) ohne Hepatopathie, sowie 3 Patienten (27 %) mit Leberzirrhose waren männlich. Der Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,33$ ). Der BMI der Patienten ohne Hepatopathie lag zwischen 19,2 und  $38,4 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$  ( $27,2 \pm 5,2 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$  (MW  $\pm$  SD)), für Patienten mit Leberzirrhose lag der BMI zwischen 17,5 und

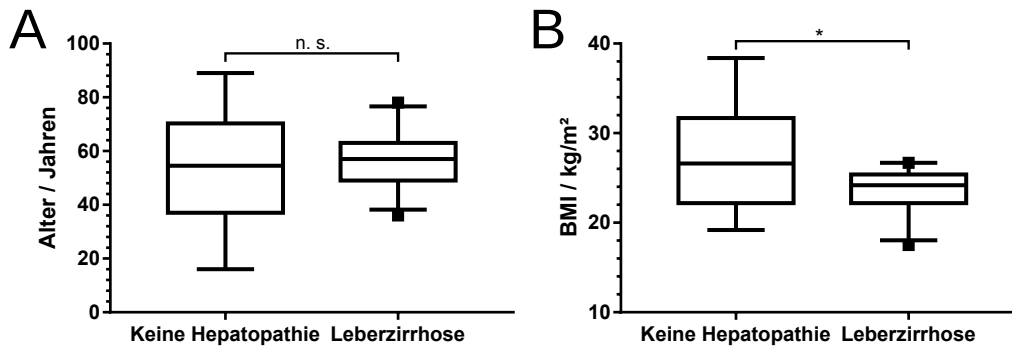


**Abbildung 4.1: Zeitliche Verteilung der Influenzafälle** Dargestellt sind die an das RKI übermittelten labordiagnostisch nachgewiesenen Influenzafälle deutschlandweit (linke Ordinate), sowie vergleichend die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie erfassten Diagnosen bei Patienten mit Leberzirrhose beziehungsweise ohne Hepatopathie (jeweils rechte Ordinate, siehe Tabelle 4.1). Die Daten der deutschlandweit labordiagnostisch nachgewiesenen Influenzafälle je KW entstammen Buda et al. 2018, S. 34.

26,7  $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$  ( $23,6 \pm 2,8 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$  (MW  $\pm$  SD)). Für drei Patienten ohne Leberzirrhose lagen keine Informationen über den BMI vor. Der BMI-Wert war bei Patienten ohne Hepatopathie signifikant höher ( $p=0,04$ ). Ein Patient mit Leberzirrhose hatte leichtes Untergewicht, die übrigen waren normalgewichtig. Neun Patienten (27 %) ohne Hepatopathie waren normalgewichtig, die übrigen hatten Übergewicht (13 Patienten, 38 %) bzw. Adipositas (9 Patienten, 27 %). Alter und BMI sind in Abbildung 4.2 dargestellt.

Die Verteilung der Influenzavirus-Typen ist in Tabelle 4.2 dargestellt. Bei der saisonalen Influenza und so auch in der Saison 2017/2018 entspricht Influenza A(Non-H1N1) der Influenza A(H3N2) (Buda et al., 2018; Krammer et al., 2018). Ein signifikanter Unterschied der Verteilung konnte für keinen Influenzavirus-Typen nachgewiesen werden. Die abgeschätzte Viruslast wurde mittels des Ct-Wertes verglichen. Es konnte hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Sieben Patienten (21 %) ohne Hepatopathie nahmen Immunsuppressiva ein, hiervon zwei Patienten aufgrund einer Lebertransplantation, drei Patienten aufgrund einer Nierentransplantation und zwei Patienten aus einem sonstigen Grund. Kein Patient mit Leberzirrhose nahm ein Immunsuppressivum ein. Der Unterschied der Gruppen war signifikant ( $p=0,006$ ).



**Abbildung 4.2: Graphische Darstellung des Alters (A) und des BMI (B)** In dem Box-Plot wird die Box durch das obere und untere Quartil begrenzt, die Länge der Box entspricht somit dem Interquartilsabstand, in dem 50 % der Werte liegen. Der Median ist als durchgehender Strich eingezeichnet. Die Länge der Antennen entspricht dem maximalen Wert der Daten, der noch innerhalb des maximal 1,5-fachen Interquartilsabstandes liegt. Außereißerverdächtige Werte außerhalb der Antennen sind separat eingezeichnet. \*  $p < 0,05$ , n. s. = nicht signifikant

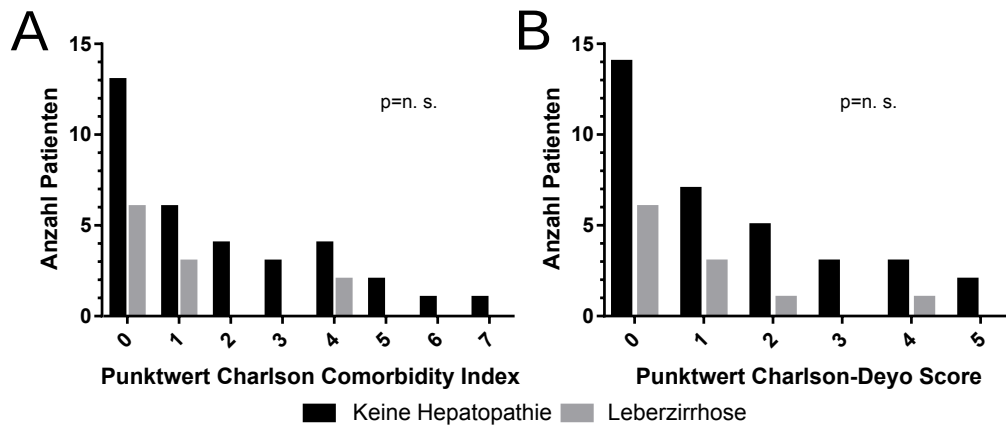
**Tabelle 4.2: Influenzavirus-Typen und Viruslast**

	Keine Hepatopathie	Leberzirrhose <sup>1</sup>	p-Wert
A (Non-H1N1), n (%)	4 (12)	2 (18)	0,59
A (H1N1)pdm09, n (%)	13 (38)	1 (9)	0,07
B, n (%)	17 (50)	9 (82)	0,05
Viruslast (Ct-Wert), MW (SD)	25 (6)	23 (5)	0,81

<sup>1</sup>Ein Patient mit Leberzirrhose war sowohl mit Typ A(Non-H1N1) als auch Typ B infiziert

Die Schwere der Vorerkrankungen der beiden untersuchten Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Bei Nichtbewertung der Lebererkrankung betrug der Mittelwert des Charlson Comorbidity Index bei Patienten ohne Hepatopathie 1,8 (SD 2,0), bei Patienten mit Leberzirrhose 1,0 (SD 1,5) ( $p=0,22$ ). Auch für den Charlson-Deyo Score zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne Hepatopathie ( $1,4 \pm 1,6$  (MW  $\pm$  SD)) und Patienten mit Leberzirrhose ( $0,8 \pm 1,3$  (MW  $\pm$  SD)) bei einem  $p=0,28$ . Die Vorerkrankungen werden vergleichend in Abbildung 4.3 dargestellt.

In Tabelle 4.3 werden gut beschriebene Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer Influenzainfektion (Martínez et al., 2019; Meier et al., 2000; Van Kerkhove et al., 2011) einzeln verglichen. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei numerisch die Patienten ohne Hepatopathie mehr Risikofaktoren aufwiesen.



**Abbildung 4.3:** Vergleich der Vorerkrankungen mittels Charlson Comorbidity Index (A) und Charlson-Deyo Score (B) Angegeben ist die Anzahl der Patienten der jeweiligen Subgruppe mit dem entsprechenden Punktwert. n. s. = nicht signifikant

**Tabelle 4.3:** Vergleich ausgewählter Risikofaktoren, je n (%)

	Keine Hepatopathie n=34	Leberzirrhose n=11	p-Wert
Adipositas	9 (27)	0 (0)	0,06
Chronische Lungenerkrankung	5 (15)	1 (9)	0,63
Diabetes mellitus	5 (15)	1 (9)	0,63
Chronische Nierenerkrankung	6 (18)	1 (9)	0,50
Immunsuppression	7 (21)	0 (0)	0,10
Chronische kardiovaskuläre Erkrankung	8 (24)	2 (18)	0,71
Schwangerschaft	1 (3)	0 (0)	0,57

## 4.2 Vergleich zum Zeitpunkt der Influenzadiagnose

Die laborchemischen Befunde zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bzw. Influenzadiagnose können Tabelle 4.4 entnommen werden. Es fällt insbesondere ein erhöhter Mittelwert bei hoher Standardabweichung von ASAT und ALAT in der Gruppe ohne Hepatopathie auf. Dies ist auf eine schwangere Patientin zurückzuführen, die aufgrund eines akuten Leberversagens, das sich rasch besserte, stationär aufgenommen war, dessen Genese jedoch nicht definitiv geklärt werden konnte. Bei Aufnahme dieser Patientin wurde auch eine Influenza Typ A (H1N1)pdm09 nachgewiesen. Ein Zusammenhang der erhöhten Transaminasen bei Aufnahme (ASAT  $8701 \frac{\text{U}}{\text{l}}$  und ALAT  $10824 \frac{\text{U}}{\text{l}}$ ) mit der Influenzadiagnose erscheint zumindest in der Höhe unwahrscheinlich, ist aber nicht ausgeschlossen. Zumindest ist jedoch ein komplizierter Krankheitsverlauf mit teils auch erhöhten Transaminasen bei Schwangeren beschrieben (Penney et al.,

2010). Der gegenüber Ausreißern robustere Median beträgt für Patienten ohne Hepatopathie für die ASAT  $27 \frac{\text{U}}{\text{l}}$  und ALAT  $29 \frac{\text{U}}{\text{l}}$  beziehungsweise für Patienten mit Leberzirrhose für die ASAT  $95 \frac{\text{U}}{\text{l}}$  und ALAT  $40 \frac{\text{U}}{\text{l}}$ . CRP und Leukozytenkonzentration wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Auch Kreatinin und INR waren bei Patienten mit Leberzirrhose nicht signifikant erhöht, was für insgesamt relativ kompensierte Zirrhosen spricht. Es lag jedoch bereits bei Aufnahme eine signifikante Hyperbilirubinämie von durchschnittlich  $5,5 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$  vor.

**Tabelle 4.4:** Laborchemische Befunde bei Influenzadiagnose

	Keine Hepatopathie n=34	Leberzirrhose n=11	p-Wert
Leukozyten in $\frac{1}{\text{ml}}$ , MW (SD)	8,6 (4,1)	8,4 (3,4)	0,93
Hämoglobin in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	16,2 (1,9)	10,4 (2,9)	0,01
Thrombozyten in $\frac{1}{\text{ml}}$ , MW (SD)	221 (76)	159 (102)	0,04
ASAT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	291 (1486)	161 (159)	<0,001
ALAT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	353 (1850)	190 (276) ( <i>n=10</i> )	0,15
GGT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	58 (60)	334 (329)	0,008
AP in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	99 (34) ( <i>n=33</i> )	530 (932)	<0,001
INR, MW (SD)	1,26 (0,79)	1,29 (0,32)	0,06
Natrium in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	138 (4)	133 (10)	0,29
Kalium in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	4,3 (0,7)	4,6 (0,9)	0,26
Harnstoff in $\frac{\text{g}}{\text{l}}$ , MW (SD)	0,52 (0,38)	0,41 (0,21)	0,62
Kreatinin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	1,76 (1,71)	1,01 (0,40)	0,15
Bilirubin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	0,7 (0,5)	5,5 (9,3)	<0,001
CRP in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	5,1 (5,9)	7,1 (10,4)	0,55
Gesamt-Eiweiß in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	6,70 (0,63) ( <i>n=33</i> )	6,03 (0,93)	0,03
Albumin in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	3,3 (0,4) ( <i>n=8</i> )	2,3 (0,4) ( <i>n=7</i> )	0,001
Laktat in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	1,2 (0,6) ( <i>n=26</i> )	1,9 (0,9) ( <i>n=9</i> )	0,09
pH, MW (SD)	7,416 (0,483) ( <i>n=24</i> )	7,384 (0,879) ( <i>n=10</i> )	0,46

Die klinischen Parameter sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst. Zwei Patienten ohne Hepatopathie und ein Patient mit Leberzirrhose waren bereits vor der stationären Aufnahme dialysepflichtig. Der APACHE II- und SOFA-Score waren bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant höher. Zudem lag bei zwei Patienten mit Leberzirrhose schon bei Diagnosestellung der Influenza ein ACLV Grad 1 vor.

**Tabelle 4.5:** Klinische Befunde bei Influenzadiagnose

	Keine Hepatopathie n=34	Leberzirrhose n=11	p-Wert
Atemfrequenz in $\frac{1}{\text{min}}$ , MW (SD)	18 (5) ( <i>n=24</i> )	21 (11) ( <i>n=7</i> )	0,87
Körpertemperatur in °C, MW (SD)	37,3 (1,2)	36,4 (1,3) ( <i>n=10</i> )	0,07
Respiratorisches Versagen, n (%)	1 (3)	2 (18)	0,08
Nicht-invasive Beatmung, n (%)	0 (0)	1 (9)	0,08
Invasive Beatmung, n (%)	1 (3)	1 (9)	0,39
MAD in mmHg, MW (SD)	94 (17)	70 (22) ( <i>n=10</i> )	0,39
Herzfrequenz in $\frac{1}{\text{min}}$ , MW (SD)	83 (18)	89 (32) ( <i>n=10</i> )	0,99
Einsatz von Vasopressoren n (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
Neu dialysepflichtig, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
APACHE II-Score, MW (SD)	5,9 (4,2)	11,6 (5,9)	0,001
SOFA-Score, MW (SD)	1,3 (1,6)	3,7 (3,1)	0,01
SAPS II-Score, MW (SD)	17,5 (8,8)	22,8 (9,6)	0,14
Child-Pugh-Score, MW (SD)		7,6 (1,8)	
Stadium A, n (%)		2 (18)	
Stadium B, n (%)		8 (73)	
Stadium C, n (%)		1 (9)	
MELD-Score, MW (SD)		13,6 (6,7)	
CLIF-SOFA-Score, MW (SD)		4,1 (3,0)	
CLIF-OF-Score, MW (SD)		7,2 (1,6)	
CLIF-C-ACLF-Score, MW (SD)		39,6 (6,2)	
Vorhandensein eines ACLV, n (%)		2 (18)	
Grad 1, n (%)		2 (18)	
Grad 2, n (%)		0 (0)	
Grad 3, n (%)		0 (0)	

### 4.3 Vergleich an Tag 7

An Tag 7 nach Influenzadiagnose konnte bereits die Hälfte der Patienten ohne Hepatopathie entlassen werden, wohingegen noch alle Patienten mit Leberzirrhose weiterhin stationär behandelt wurden. Die laborchemischen Befunde sind in Tabelle 4.6 aufgeführt. Es fallen insbesondere weiterhin erhöhte Transaminasen, sowie persistierend erhöhte Inflammationsparameter auf. Die Bilirubinkonzentration bei Patienten mit Leberzirrhose war geringfügig angestiegen gegenüber dem Zeitpunkt

der Influenzadiagnose, der INR-Wert konstant. Während die Kreatininkonzentration für Patienten mit Leberzirrhose annähernd konstant war, zeigte sich numerisch ein Anstieg der Kreatininkonzentration für Patienten ohne Hepatopathie, der jedoch weder im Vergleich zum Zeitpunkt der Influenzadiagnose noch zu Patienten mit Leberzirrhose signifikant war. Kein Patient war neu dialysepflichtig. Tabelle 4.7 fasst die Ergebnisse des Vergleichs zusammen.

**Tabelle 4.6:** Laborchemische Befunde an Tag 7

	Keine Hepatopathie n=17	Leberzirrhose n=11	p-Wert
Leukozyten in $\frac{1}{\text{ml}}$ , MW (SD)	8,3 (3,7)	9,1 (4,8)	0,59
Hämoglobin in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	10,8 (1,5)	9,3 (2,8)	0,04
Thrombozyten in $\frac{1}{\text{ml}}$ , MW (SD)	256 (112)	155 (83)	0,03
ASAT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	32 (18) ( <i>n=16</i> )	129 (192)	0,01
ALAT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	80 (18)	65 (78) ( <i>n=10</i> )	0,76
GGT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	68 (64)	250 (245)	0,07
AP in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	100 (47) ( <i>n=16</i> )	589 (1173)	<0,001
INR, MW (SD)	1,14 (0,24)	1,29 (0,46)	0,30
Natrium in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	139 (5)	135 (9)	0,06
Kalium in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	4,1 (0,6)	4,0 (0,5)	0,45
Harnstoff in $\frac{\text{g}}{\text{l}}$ , MW (SD)	0,67 (0,82)	0,50 (0,32)	0,66
Kreatinin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	2,69 (3,51)	1,13 (0,49)	0,35
Bilirubin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	0,4 (0,2)	6,1 (10,5)	<0,001
CRP in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	7,3 (6,8)	6,7 (9,1)	0,38
Gesamt-Eiweiß in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	5,84 (0,65) ( <i>n=16</i> )	5,65 (0,94)	0,31
Albumin in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	3,0 (0,3) ( <i>n=6</i> )	2,5 (0,5) ( <i>n=7</i> )	0,04
Laktat in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	1,6 (0,8) ( <i>n=13</i> )	1,7 (0,7) ( <i>n=7</i> )	0,97
pH, MW (SD)	7,445 (0,065) ( <i>n=12</i> )	7,439 (0,044) ( <i>n=8</i> )	0,59

Die klinischen Befunde an Tag 7 sind in Tabelle 4.7 zusammengefasst. Der mittlere arterielle Blutdruck war bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant niedriger, hiermit verbunden wurden bei zwei Patienten dieser Gruppe Vasopressoren eingesetzt. Der Unterschied zu Patienten ohne Hepatopathie war jedoch nicht signifikant. Der SOFA-Score war bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant höher, wohingegen der APACHE II- und SAPS II-Score sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterscheiden. Trotz insgesamt nur geringer Veränderung der leberspezifischen Scores an Tag 7 gegenüber Diagnosestellung lagen mehr ACLV vor. Während bei Aufnahme

zwei ACLV Grad 1 vorlagen, lagen an Tag 7 fünf ACLV vor, davon einmal Grad 3 und je zweimal Grad 1 und 2.

**Tabelle 4.7:** Klinische Befunde an Tag 7

	Keine Hepatopathie n=17	Leberzirrhose n=11	p-Wert
Atemfrequenz in $\frac{1}{\text{min}}$ , MW (SD)	17 (6) ( <i>n=3</i> )	18 (6) ( <i>n=4</i> )	0,72
Körpertemperatur in °C, MW (SD)	36,6 (0,8) ( <i>n=17</i> )	36,7 (0,9) ( <i>n=10</i> )	0,60
Respiratorisches Versagen, n (%)	1 (6)	2 (18)	0,30
Nicht-invasive Beatmung, n (%)	1 (6)	0 (0)	0,41
Invasive Beatmung, n (%)	0 (0)	2 (18)	0,07
MAD in mmHg, MW (SD)	92 (23)	70 (23)	0,02
Herzfrequenz in $\frac{1}{\text{min}}$ , MW (SD)	77 (42)	89 (23)	0,20
Einsatz von Vasopressoren n (%)	0 (0)	2 (18)	0,07
Neu dialysepflichtig, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
APACHE II-Score, MW (SD)	8,1 (4,4)	11,3 (6,0)	0,12
SOFA-Score, MW (SD)	1,6 (1,4)	4,5 (3,2)	0,02
SAPS II-Score, MW (SD)	22,5 (12,0)	23,5 (8,7)	0,89
Child-Pugh-Score, MW (SD)		6,4 (1,9)	
Stadium A, n (%)		2 (18)	
Stadium B, n (%)		7 (64)	
Stadium C, n (%)		2 (18)	
MELD-Score, MW (SD)		13,6 (2,8)	
CLIF-SOFA-Score, MW (SD)		4,7 (3,8)	
CLIF-OF-Score, MW (SD)		8,3 (2,8)	
CLIF-C-ACLF-Score, MW (SD)		41,4 (8,1)	
Vorhandensein eines ACLV, n (%)		5 (45)	
Grad 1, n (%)		2 (18)	
Grad 2, n (%)		2 (18)	
Grad 3, n (%)		1 (9)	

## 4.4 Vergleich zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere

Die laborchemischen Befunde zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere sind in Tabelle 4.8 aufgeführt. Patienten mit Leberzirrhose hatten weiterhin eine signifikant



höhere Bilirubin-Konzentration und signifikant höhere Werte von AP und GGT. Bei keinem Patienten war jedoch sonographisch eine Cholestase beschrieben oder eine endoskopisch retrograde Cholangiographie erforderlich gewesen. Die Transaminasen ASAT und ALAT waren bei beiden Patientengruppen erhöht, jedoch bei den Patienten ohne Hepatopathie stärker, worauf in Kapitel 4.2 bereits eingegangen wurde. Die Höhe der Leukozyten und CRP als Entzündungsparameter unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

**Tabelle 4.8:** Laborchemische Befunde während maximaler Krankheitsschwere

	Keine Hepatopathie n=34	Leberzirrhose n=11	p-Wert
Leukozyten in $\frac{1}{\text{nl}}$ , MW (SD)	9,7 (8,4)	12,5 (9,6)	0,29
Hämoglobin in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	12,3 (2,0)	9,8 (3,5)	0,01
Thrombozyten in $\frac{1}{\text{nl}}$ , MW (SD)	221 (84)	128 (77)	<0,01
ASAT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	359 (1528)	190 (276)	<0,01
ALAT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	369 (1850)	91 (132) ( <i>n=10</i> )	0,87
GGT in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	63 (67)	303 (289)	0,02
AP in $\frac{\text{U}}{\text{l}}$ , MW (SD)	103 (43) ( <i>n=33</i> )	702 (1612)	<0,001
INR, MW (SD)	1,15 (0,30)	1,56 (1,26)	0,21
Natrium in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	139 (4)	135 (8)	0,35
Kalium in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	4,3 (0,5)	4,4 (0,5)	0,47
Harnstoff in $\frac{\text{g}}{\text{l}}$ , MW (SD)	0,55 (0,36)	0,58 (0,37)	0,66
Kreatinin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	1,78 (1,71)	1,33 (0,69)	0,77
Bilirubin in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	0,7 (0,6)	9,0 (17)	<0,001
CRP in $\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	8,6 (8,6)	5,3 (7,1)	0,12
Gesamt-Eiweiß in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	6,37 (0,85) ( <i>n=33</i> )	5,70 (0,95)	0,02
Albumin in $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$ , MW (SD)	2,9 (0,6) ( <i>n=8</i> )	2,5 (0,6) ( <i>n=6</i> )	0,19
Laktat in $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ , MW (SD)	1,7 (1,8) ( <i>n=27</i> )	1,9 (0,9) ( <i>n=8</i> )	0,16
pH, MW (SD)	7,423 (0,061) ( <i>n=24</i> )	7,363 (0,123) ( <i>n=8</i> )	0,22

Die klinischen Befunde bei maximaler Krankheitsschwere sind in Tabelle 4.9 zusammengefasst. Signifikant häufiger hatten Patienten mit Leberzirrhose ein respiratorisches Versagen und einen niedrigeren MAD, der numerisch häufigere Einsatz von Vasopressoren erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Dies widerspiegelnd hatten diese Patienten ebenfalls signifikant höhere APACHE II-, SOFA- und SAPS II-Scores.

Es zeigte sich ein stärkerer Anstieg der folgenden Scores vom Zeitpunkt der Diagnosestellung zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere bei Patienten mit Leberzirrhose gegenüber Patienten ohne Hepatopathie: APACHE II-Score (4,7 gegenüber 1,0, p=0,05), SOFA-Score (3,2 gegenüber 0,6, p=0,01), SAPS II-Score (11,2 gegenüber 2,4, p=0,03).

Der CLIF-OF (p=0,04) und CLIF-SOFA-Score (p=0,04) waren gegenüber dem Wert bei Diagnosestellung signifikant höher, der MELD-Score (p=0,15) und CLIF-C-ACLF-Score (p=0,14) jedoch nur numerisch und nicht signifikant. Der durchschnittliche Child-Pugh-Score betrug wie bei Diagnosestellung 7,6 und war somit unverändert, auch die Verteilung in den Stadien A, B und C war mit je 3, 7 und 1 Patienten gegenüber je 2, 8 und 1 Patienten bei Diagnosestellung nahezu unverändert.

5 der 11 Patienten mit Leberzirrhose hatten ein ACLV. Die Genese der Leberzirrhose dieser 5 Patienten war: äthyltoxisch (2 Patienten), kombiniert äthyltoxisch und Hepatitis C, kombiniert Hepatitis B und D, primär biliäre Cholangitis.

**Tabelle 4.9:** Klinische Befunde während maximaler Krankheitsschwere

	Keine Hepatopathie n=34	Leberzirrhose n=11	p-Wert
Atemfrequenz in $\frac{1}{\text{min}}$ , MW (SD)	18 (5) ( <i>n=21</i> )	24 (14) ( <i>n=5</i> )	0,62
Körpertemperatur in °C, MW (SD)	37,3 (1,2)	37,1 (2,1)	0,44
Respiratorisches Versagen, n (%)	3 (9)	5 (45)	0,01
Nicht-invasive Beatmung, n (%)	2 (6)	0 (0)	0,41
Invasive Beatmung, n (%)	1 (3)	5 (45)	0,02
MAD in mmHg, MW (SD)	90 (22)	66 (25)	0,01
Herzfrequenz in $\frac{1}{\text{min}}$ , MW (SD)	87 (20)	71 (20)	<0,01
Einsatz von Vasopressoren n (%)	2 (6)	4 (36)	0,08
Neu dialysepflichtig, n (%)	2 (6)	2 (18)	0,21
APACHE II-Score, MW (SD)	6,9 (5,7)	16,3 (10,6)	<0,01
SOFA-Score, MW (SD)	1,9 (2,7)	6,9 (6,4)	0,03
SAPS II-Score, MW (SD)	19,8 (10,1)	34,0 (18,0)	0,02
Child-Pugh-Score, MW (SD)		7,6 (2,0)	
Stadium A, n (%)		3 (27)	
Stadium B, n (%)		7 (64)	
Stadium C, n (%)		1 (9)	
MELD-Score, MW (SD)		16,1 (10,8)	
CLIF-SOFA-Score, MW (SD)		6,6 (6,2)	
CLIF-OF-Score, MW (SD)		9,0 (3,7)	

	Keine Hepatopathie	Leberzirrhose	p-Wert
CLIF-C-ACLF-Score, MW (SD)		46,9 (14,4)	
Vorhandensein eines ACLV, n (%)		5 (45)	
Grad 1, n (%)		1 (9)	
Grad 2, n (%)		0 (0)	
Grad 3, n (%)		4 (36)	

## 4.5 Charakterisierung der Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne ACLV

Im Folgenden wurden die Patienten mit Leberzirrhose zusätzlich unterteilt in die Subgruppe der Patienten mit Leberzirrhose, die im Verlauf ein ACLV entwickelt haben beziehungsweise kein ACLV entwickelt haben.

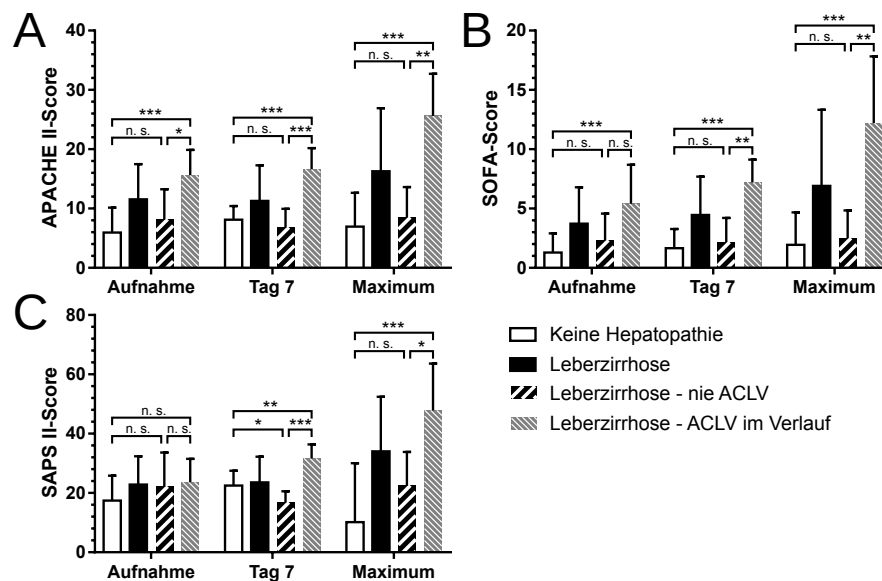


Abbildung 4.4: Vergleich der Krankheitsschwere mittels APACHE II-Score (A), SOFA-Score (B) und SAPS II-Score (C) Verglichen wurden Patienten ohne Hepatopathie, die Gesamtgruppe der Patienten mit Leberzirrhose, die Subgruppe der Patienten mit Leberzirrhose ohne beziehungsweise mit ACLV im Verlauf zum Zeitpunkt der Aufnahme, an Tag 7 und zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere. Die Säulen geben das arithmetische Mittel, die Fehlerbalken die SD an. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , n. s. = nicht signifikant

In Abbildung 4.4 erfolgt ein Vergleich mittels verschiedener Scoring-Systeme. Sowohl bei Aufnahme, als auch an Tag 7 und bei maximaler Krankheitsschwere

waren die untersuchten Scores im Vergleich zu Patienten ohne Hepatopathie bei Patienten mit Leberzirrhose und ACLV im Verlauf signifikant erhöht, nicht jedoch bei Patienten mit Leberzirrhose ohne ACLV im Verlauf.

Vergleicht man die Laborwerte zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere der Patienten mit ACLV mit den Patienten mit Leberzirrhose ohne ACLV, finden sich signifikante Unterschiede für die beiden Parameter (je MW  $\pm$  SD und ACLV gegenüber Leberzirrhose ohne ACLV) Leukozyten ( $19,8 \pm 10,1 \frac{1}{nl}$  gegenüber  $6,4 \pm 2,4 \frac{1}{nl}$ ,  $p = 0,01$ ) und CRP ( $8,0 \pm 10,0 \frac{mg}{dl}$  gegenüber  $2,8 \pm 2,8 \frac{mg}{dl}$ ,  $p = 0,03$ ). Auf die hierdurch suggerierte erhöhte inflammatorische Aktivität deutet auch eine signifikant höhere Körpertemperatur hin mit  $38,6 \pm 2,1$  °C für Patienten mit ACLV gegenüber  $35,9 \pm 1,1$  °C für Patienten mit Leberzirrhose ohne ACLV,  $p = 0,01$ . Die Kreatininkonzentration unterschied sich auch in der Subgruppenanalyse nicht. Die Bilirubinkonzentration war bei Patienten mit Leberzirrhose sowohl mit als auch ohne ACLV signifikant höher als bei Patienten ohne Hepatopathie. Die Bilirubinkonzentration war numerisch bei Patienten mit ACLV höher als bei Patienten mit Leberzirrhose ohne ACLV, dies war jedoch nur zum Aufnahmezeitpunkt statistisch signifikant. Die übrigen erfassten Laborparameter unterschieden sich nicht signifikant. Ein Vergleich dieser Werte ist in Abbildung 4.5 aufgeführt.

In Abbildung 4.6 sind die leberspezifischen Prognosescores dargestellt, wobei ebenfalls eine Differenzierung der Patienten nach Vorliegen oder Fehlen eines ACLV im Verlauf erfolgt. Erwartungsgemäß waren CLIF-SOFA-Score und CLIF-OF-Score, die die Grundlage für die Einteilung eines ACLV bilden, sowie der hieraus abgeleitete CLIF-C-ACLF-Score signifikant höher bei Patienten, die ein ACLV entwickelten. Der MELD-Score dagegen unterschied sich nicht signifikant. Der Child-Pugh-Score war nur bei Aufnahme und an Tag 7, nicht jedoch zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere bei Patienten mit ACLV im Verlauf signifikant höher.

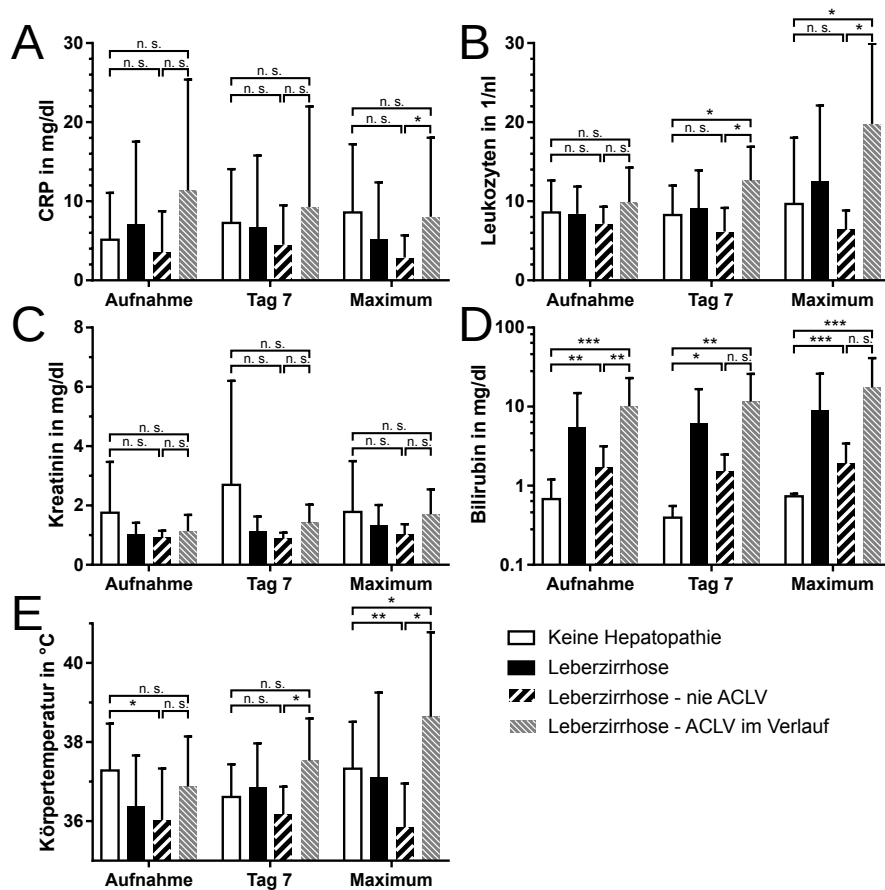


Abbildung 4.5: Vergleich der Laborwerte CRP (A), Leukozytenkonzentration (B), Kreatinin (C), Bilirubin (D) und Körpertemperatur (E) Verglichen wurden Patienten ohne Hepatopathie, die Gesamtgruppe der Patienten mit Leberzirrhose, die Subgruppe der Patienten mit Leberzirrhose ohne beziehungsweise mit ACLV im Verlauf zum Zeitpunkt der Aufnahme, an Tag 7 und zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere. Für Bilirubin wurde eine logarithmische Darstellung gewählt. Die Säulen geben das arithmetische Mittel, die Fehlerbalken die SD an. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , n. s. = nicht signifikant

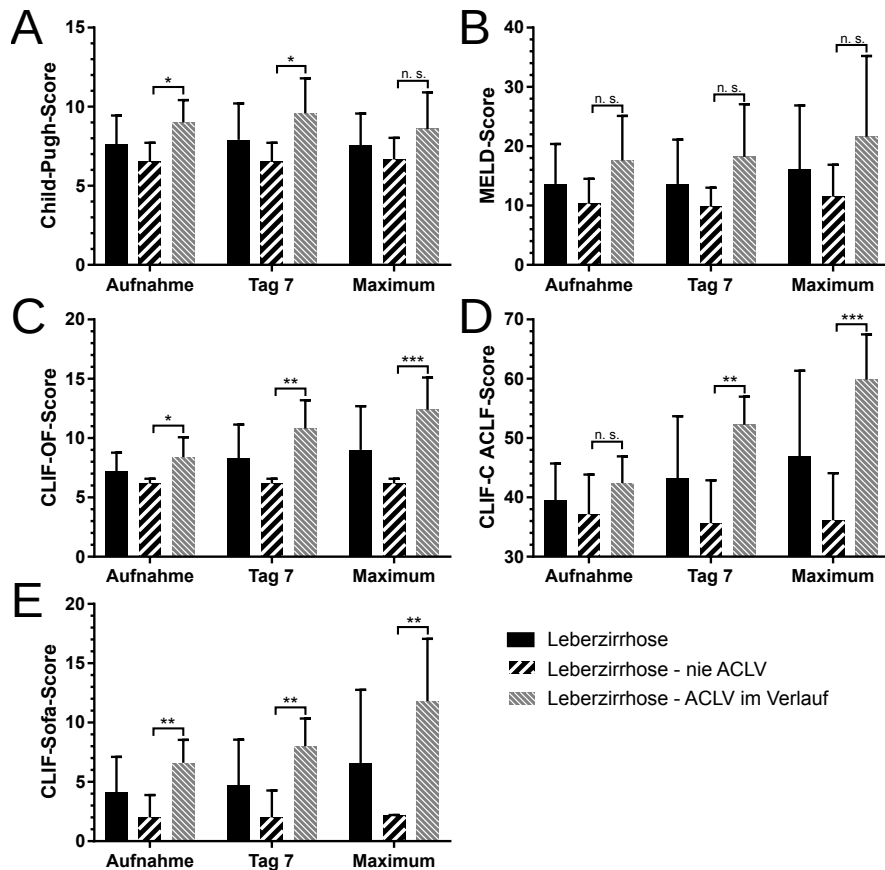


Abbildung 4.6: Vergleich der leberspezifischen Scores Child-Pugh-Score (A), MELD-Score (B), CLIF-OF-Score (C), CLIF-C-ACLF-Score (D) und CLIF-Sofa-Score (E). Verglichen wurden die Gesamtgruppe der Patienten mit Leberzirrhose und die Subgruppe der Patienten mit Leberzirrhose ohne beziehungsweise mit ACLV im Verlauf zum Zeitpunkt der Aufnahme, an Tag 7 und zum Zeitpunkt der maximalen Krankheitsschwere. Die Säulen geben das arithmetische Mittel, die Fehlerbalken die SD an. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , n. s. = nicht signifikant

## 4.6 Vergleich der klinischen Endpunkte

In Tabelle 4.10 sind die klinischen Endpunkte zusammengefasst. Es lag eine mehr als doppelt so lange und somit signifikant längere Krankenhausverweildauer der Patienten mit Leberzirrhose vor. Sie wiesen auch eine signifikant höhere diagnosebezogene Fallgruppen (DRG)-Bewertungsrelation auf, was auf höhere Kosten der Behandlungsfälle und einen höheren ökonomischen Schweregrad hinweist. Auch eine sekundäre bakterielle Pneumonie entwickelten diese Patienten signifikant häufiger. Eine Behandlung auf einer Intensivstation und ein Versterben waren nur numerisch häufiger, verfehlten jedoch das Signifikanzniveau. Die beiden verstorbenen Patienten mit Leberzirrhose hatten ein ACLV Grad 3 entwickelt. Somit verstarben 2 der 5 Patienten (40 %) mit einem ACLV. Die beiden anderen Patienten mit einem ACLV Grad 3 konnten erst nach 26 beziehungsweise 131 Tagen Krankenhausverweildauer entlassen werden, der Patient mit ACLV Grad 1 nach 30 Tagen.

**Tabelle 4.10:** Klinische Endpunkte

	Keine Hepatopathie n=34	Leberzirrhose n=11	p-Wert
Krankenhausverweildauer, MW (SD)	12,5 (16)	28 (35)	<0,01
DRG Bewertungsrelation, MW (SD)	2,0 (3,7)	8,7 (16,8)	<0,01
Behandlung auf Intensivstation, n (%)	9 (26)	5 (45)	0,24
Entwicklung einer sekundären bakteriellen Pneumonie, n (%)	8 (24)	9 (82)	0,001
Tod in stationärem Aufenthalt, n (%)	1 (3)	2 (18)	0,08

## 5 Diskussion

Das ACLV ist eine gefürchtete Komplikation der Leberzirrhose mit extrahepatischen Organversagen und einer hohen 90-Tage-Mortalität von über 50 %. Obwohl häufig ein auslösendes Ereignis vorliegt, kann in über 40 % der Fälle kein bestimmter Auslöser festgestellt werden (Moreau et al., 2013). Die Auslöser eines ACLV können einerseits extrahepatische Auslöser wie Infektionen, Blutungen und Eingriffe wie beispielsweise Operationen sowie andererseits intrahepatische Auslöser wie Alkoholkonsum und virale Hepatitis unterteilt werden, wobei Infektionen insgesamt die häufigsten Auslöser sind (Cullaro et al., 2020). In der Regel handelt es sich um bakterielle Infektionen mit insbesondere gramnegativen aber auch grampositiven Bakterien. Pilzinfektionen sind nur selten (< 5 %) Auslöser eines ACLV, haben jedoch eine schlechtere Prognose (Fernández et al., 2017). Bislang sind nur die hepatotropen Hepatitis-Viren A, B, C, D und E als virale Auslöser beschrieben, wobei das Hepatitis-B-Virus (HBV) hiervon insbesondere in Asien den häufigsten Trigger darstellt und die anderen Viren nur eine marginale Bedeutung haben (Cullaro et al., 2020; Wu et al., 2017). Nur wenig ist über andere Viren, wie respiratorische Viren, als Auslöser bekannt (Piano et al., 2018). Lediglich das respiratorische Coronavirus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ist kürzlich als Auslöser eines ACLV beschrieben worden (Iavarone et al., 2020).

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte eine monozentrische Analyse des klinischen Verlaufs einer Influenzainfektion bei Patienten mit Leberzirrhose und eines möglicherweise hierdurch ausgelösten ACLV in der Grippesaison 2017/2018 im Vergleich zu Patienten mit einer Influenzainfektion ohne Hepatopathie als Kontrollgruppe.

Die Beobachtungen dieser Studie zeigen zusammenfassend, dass Patienten mit Leberzirrhose ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf einer Influenzainfektion haben mit hohem Risiko für sekundäre bakterielle Infektionen, Organversagen und Tod. Es konnte erstmalig die Infektion mit dem Influenzavirus als Auslöser eines ACLV beschrieben werden.

Die beiden untersuchten Kohorten wiesen ähnliche Charakteristika auf und unterschieden sich bezüglich Alter, Geschlecht und Influenzavirus-Typ bzw. Subtyp nicht signifikant, lediglich der BMI war bei Patienten ohne Hepatopathie signifikant



höher, was auf eine höhere Rate an Übergewicht und Adipositas zurückzuführen war. Adipositas ist als Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer Influenza beschrieben, was somit eher einen schwereren Verlauf in der Gruppe der Patienten ohne Hepatopathie erwarten lassen würde (Van Kerkhove et al., 2011). In der Influenzasaison 2017/2018 waren insbesondere Patienten ab 35 Jahren von der Influenza betroffen (Buda et al., 2018, S. 34) und auch in der vorliegenden Studie waren die Patienten in beiden Gruppen überwiegend älter als 35 Jahre. Die mittels Charlson Comorbidity Index und Charlson-Deyo Score ermittelte Schwere der Komorbiditäten, sowie vorbeschriebene Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (Martínez et al., 2019; Meier et al., 2000; Van Kerkhove et al., 2011), unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant oder traten bei Patienten ohne Hepatopathie häufiger auf.

In der Influenzasaison 2017/2018 wurde bei 28 % der Todesfälle Influenza A(H1N1)pdm09-Viren nachgewiesen, bei 4 % Influenza A(H3N2) und bei 68 % Influenza B. Diese Verteilung war identisch mit den im Sentinel-Programm des RKI identifizierten Viren mit ebenfalls 28 %, 4 % und 68 % für Influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) und B. 99 % der Influenza B-Viren gehörten zur Yamagata-Linie, 1 % zur Victoria-Linie. Im Gegensatz hierzu waren die meisten vorherigen Influenzasaisons von Influenza A-Viren dominiert (Buda et al., 2018, S. 27, 47). Im Vergleich mit der Verteilung der Influenzaviren in dem Studienkollektiv bei Patienten mit Leberzirrhose und ohne Hepatopathie konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Obwohl teilweise ein milderer Verlauf von Influenza B-Infektionen gegenüber Influenza A angenommen wurde (Su et al., 2014), gibt es mehrere Studien, die über einen ähnlich schweren Verlauf berichten und auch keine klinische Unterschiede zwischen Influenza A(H1N1)pdm09 und Influenza A(H3N2) zeigen (Martínez et al., 2019). Hierauf deutet ebenfalls die entsprechend gleichmäßige Verteilung der Mortalität in dieser Saison zwischen den Influenzotypen hin. In der vorliegend untersuchten Studienpopulation traten insgesamt nur drei Todesfälle auf. Zur Detektion von Mortalitätsunterschieden in Abhängigkeit der Influenza-Typen konnten nicht genügend Patienten im Rahmen dieser Studie untersucht werden.

Bislang sind in der Literatur lediglich einzelne Fallberichte einer hepatischen Dekompensation durch eine Influenzainfektion beschrieben (Bal et al., 2014; Duchini et al., 2000; Marzano et al., 2013), ein durch Influenzainfektion ausgelöstes ACLV ist bislang nicht beschrieben.

Eine chronische Lebererkrankung ist jedoch als Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf einer Influenzainfektion beschrieben. Eine Studie zeigte bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung gegenüber Patienten ohne chronische Lebererkrankung

für eine Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09 ein unadjustiertes relatives Risiko von über 5 für eine Hospitalisierung und über 17 für ein Versterben (Van Kerkhove et al., 2011).

In einer weiteren Studie an überwiegend jungen männlichen Armeeingehörigen (Van Kerkhove et al., 2015) war das Risiko eines respiratorischen Versagens bei Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung in der multivariaten Analyse mehr als dreifach erhöht.

Eine multizentrische Studie mit 1086 Influenzapatienten konnte für die erfassten 23 Patienten mit Leberzirrhose in der Influenzasaison 2013/2014 ein verdoppeltes Risiko für eine Hospitalisierung zeigen (Puig-Barberà et al., 2016).

Für Patienten mit Leberzirrhose, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, konnte eine indische Studie (Premkumar et al., 2018) eine erhöhte Mortalität von 82 % der 22 Patienten feststellen, die mit Influenza A (H1N1)pdm09 infiziert waren, im Vergleich zu 40 % der Patienten ohne Influenzanachweis aber mit Influenza-ähnlicher Erkrankung. Das Vorliegen eines ACLV wurde in dieser Studie nicht untersucht. Ebenfalls wurden die Patienten in der Studie nur auf Influenza A und nicht Influenza B getestet. Der Grund für die höhere Mortalität in der Studie von Premkumar et al. im Vergleich zu den in der vorliegenden Dissertation untersuchten Patienten ist zumindest teilweise in der Beschränkung auf intensivpflichtige Patienten als Studienpopulation und somit besonders schwer erkrankten Patienten zu sehen.

In einem europäischen Kollektiv mit 13 300 auf einer Intensivstation behandelten Patienten mit Influenza konnte für die hierbei 114 erfassten Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung in der multivariaten Analyse ein relatives Risiko von 1,29 bezüglich der Mortalität festgestellt werden (Adlhoch et al., 2019).

Eine retrospektive Kohortenstudie mit 46 192 Patienten mit Leberzirrhose konnte für Patienten mit akuter Atemwegsinfektion eine um 35 % höhere Krankenhausmortalität und um 54 % höhere Behandlungskosten zeigen als für aus anderen Gründen hospitalisierte Patienten mit Leberzirrhose (Zou et al., 2018). Es wurde jedoch nicht differenziert, ob eine Influenzainfektion vorlag oder eine andere akute Atemwegsinfektion. In beiden Gruppen war die häufigste Todesursache mit etwa 18 % leberassoziiert. Selbst in der Gruppe der akuten respiratorischen Infektionen war eine respiratorische Todesursache mit 5 % deutlich seltener. Die Bezeichnung leberassoziiert könnte auf zugrunde liegende ACLV hinweisen, deren Vorhandensein jedoch nicht beschrieben wurde.

In einer taiwanesischen Studie zwischen Januar 2016 und Dezember 2018 mit 96 Patienten mit schwerer Influenza, definiert als akutes respiratorisches Versagen, das eine mindestens 24-stündige Behandlung auf einer Intensivstation erforderte, konnte

eine Leberzirrhose mit einem Hazard Ratio von 4,0 in der uni- und multivariaten Analyse als Risikofaktor festgestellt werden (Liu et al., 2020). In dem Kollektiv waren jedoch nur 6 Patienten mit Leberzirrhose enthalten.

Eine retrospektive ICD-Code basierte Datenbankanalyse aus den USA der Influenzasaison 2017/2018 konnte für Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Hepatopathie keine Unterschiede in der Mortalität oder Häufigkeit von Influenzainfektionen finden. Ein relativ großer Anteil von 76 % der Patienten hatte eine kompensierte Zirrhose. Die Subgruppe der Patienten mit dekompenzierter Zirrhose hatte jedoch eine um 1,9 Tage längere Aufenthaltsdauer, höhere Behandlungskosten und eine um den Faktor 2,6 erhöhte Rate an Influenzainfektionen (Sobotka et al., 2019). Die relativ geringe Rate an Komplikationen in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose allgemein im Vergleich zu dem hier untersuchten Kollektiv könnte an der geringen Rate an Dekompensationen bei Aufnahme liegen. Darüber hinaus ist ein detaillierter Vergleich schwierig, da die Daten dieser Studie nur als Posterabstract veröffentlicht sind.

Alle Patienten in der vorliegenden Studie wurden antiviral mit 75 mg Oseltamivir zweimal täglich behandelt. Eine Dosisanpassung ist laut Fachinformation bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht erforderlich. Oseltamivir ist ein Prodrug und wird durch hepatische Esterasen in die aktive Form Oseltamivircarboxylat umgewandelt. Experimentelle Daten und mathematische Simulationen (Chen et al., 2020) konnten zeigen, dass die Fläche unter der Dosis-Zeit-Kurve von Oseltamivircarboxylat bei Patienten mit Child-Pugh Score C nicht signifikant verändert war im Vergleich zu Kontrollen, lediglich die maximale Konzentration war um 30 % geringer. Ob bei Patienten mit ACLV eine veränderte Pharmakokinetik eine Dosisanpassung erfordert, ist jedoch nicht untersucht. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine verringerte Wirksamkeit von Oseltamivir keine suffiziente Erklärung für den komplizierteren Infektionsverlauf bei Patienten mit Leberzirrhose ist.

Eine Influenzainfektion kann auch ohne Vorliegen einer Hepatopathie zu einer Hepatitis mit Transaminasenerhöhung führen (Kang et al., 1992). Der Mechanismus der Leberschädigung ist nicht vollständig verstanden. Im Mausmodell konnte die Leberschädigung für Influenza A-Infektionen auf einen Kollateralschaden durch virusspezifische CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und hierdurch inflammatorische Foci mit durch Kupffer-Zellen und apoptotische Hepatozyten vermittelter inflammatorischer Reaktion zurückgeführt werden, auch ohne Vorliegen von Influenza-Antigen in der Leber (Polakos et al., 2006). In einer anderen Studie konnte Influenza-Antigen in der Leber nachgewiesen werden, ohne jedoch genauere Angabe der exakten Lokalisation (Zhang et al., 2019). In einer postmortalen Leberbiopsie eines Patienten mit schwerer

Influenza A-Infektion mit Transaminasenerhöhung ergaben sich Hinweise auf vermehrten hepatischen oxidativen Stress bei histologisch lediglich Nachweis einer Steatose. Es konnte Influenza-Virus-RNA im Lebergewebe nachgewiesen werden (Carrillo Esper et al., 2010). In einer weiteren postmortalen Untersuchung konnte bei drei Patienten in der Leber in den Endothelzellen, sinusoidalen Epithelzellen und hepatischen Makrophagen Viruspartikel nachgewiesen werden. Hierbei ergaben sich jedoch keine verlässlichen Hinweise auf einen Virusbefall der Hepatozyten (Sellers et al., 2017). Zusammengefasst wird überwiegend von einer kollateralen Schädigung der Leber über immunvermittelte Prozesse, medikamentenassoziierte Hepatotoxizität oder infektassoziierte Hypotension mit resultierender ischämischer Leberschädigung ausgegangen (Shafran et al., 2021). Die beschriebenen Studien zeigen die pathophysiologischen Veränderungen einer Influenzainfektion in einer Leber ohne Vorschädigungen. Ein entsprechender lokaler inflammatorischer Prozess in der Leber kann auch bei Patienten mit Leberzirrhose vermutet werden, obgleich hierzu in dem Kollektiv bislang keine entsprechenden Untersuchungen durchgeführt wurden und wie bereits beschrieben bei einer Leberzirrhose teilweise gravierende Störungen der Immunabwehr vorliegen.

Eine exazerbierte systemische Inflammation ist ein wichtiges Merkmal des ACLV und nach aktuellem Verständnis auch pathophysiologisch für den schweren Krankheitsverlauf mitverantwortlich (Bernardi et al., 2015; Clària, Arroyo et al., 2016). Auch in der vorliegenden Studie hatten Patienten mit ACLV im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose ohne ACLV signifikant höhere maximale Werte der Leukozytenkonzentration und des CRP-Wertes, sowie der Körpertemperatur. Diese Erhöhung der Leukozytenkonzentration und des CRP-Wertes konnte auch in der CANONIC-Studie festgestellt werden und korrelierte dort gut mit dem Vorhandensein und dem Schweregrad eines ACLV (Moreau et al., 2013). Im Fall eines ACLV findet sich unter anderem eine Dysfunktion des angeborenen Immunsystems mit einem Überwiegen proinflammatorischer Zytokine und einer unzureichenden kompensatorischen antiinflammatorischen Zytokinantwort mit dysfunktionalen polymorphkernigen Neutrophilen und Monozyten. Diese Veränderungen sind bereits bei einer nicht dekompensierten Leberzirrhose und stärker noch bei einer akuten Dekompensation vorhanden, haben aber bei einem ACLV ihre stärkste Ausprägung. Weiterhin sind eine Vielzahl der oben bereits erwähnten Auslöser eines ACLV, wie eine bakterielle Infektion oder eine akute alkoholische Hepatitis, mit einer systemischen Entzündungsreaktion verbunden und weisen eine ähnliche Pathophysiologie auf, wobei das genaue Zytokinprofil sich je nach Auslöser unterscheiden kann (Clària, Arroyo et al., 2016; Clària, Stauber et al., 2016).

Eine Influenzainfektion führt ebenfalls bereits über das angeborene Immunsystem nach Erkennung der viralen RNA durch PRRs (McCullers, 2014) zur Aktivierung von unter anderem polymorphkernigen Neutrophilen und Monozyten und Sezernierung von pro-inflammatorischen Zytokinen, wovon die Interferone (IFN) im Rahmen einer Influenzainfektion eine große Bedeutung haben (Clària, Stauber et al., 2016; Iwasaki und Pillai, 2014). Die IFN-Sezernierung führt zu einer antiviralen Regulation einer Vielzahl von in der Signalkaskade nachgeschalteten Genen (Killip et al., 2015). Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) ist ein potenter Inhibitor der Leberregeneration, der durch IFN- $\gamma$  aktiviert wird (Sun und Gao, 2004). Hierdurch könnte ein Einfluss auf die Leberregeneration vermittelt werden. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass bei fibrotischen Veränderungen der Leber bereits erhöhte basale IFN- $\gamma$ -Spiegel vorliegen und bei Vorliegen eines ACLV mit bakterieller Infektion eine starke weitere Aktivierung von IFN- $\gamma$  erfolgt (Xiang et al., 2020). Dieser Mechanismus wurde in der Studie von Xiang et al. jedoch nur für bakterielle Auslöser eines ACLV gezeigt. Entsprechende pathophysiologische Veränderungen sind auch im Rahmen einer Influenzainfektion zu vermuten, sollten jedoch in weiterführenden Studien überprüft werden.

In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine Influenza A-Infektion zu einer intestinalen Inflammation mit gestörter Barrierefunktion des Darms führt. Über eine verstärkte Translokation von Bakterien kommt es zu einer Hochregulation inflammatorischer Marker und verstärkter Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber (Sencio et al., 2021). Zusätzlich zu der exazerbierten systemischen Inflammation könnte also durch die verstärkte Translokation von Bakterien eine spezifische hepatische Inflammation durch eine Influenzainfektion verursacht werden. Die bakterielle Translokation ist ein gut beschriebener Auslöser eines ACLV (Arroyo et al., 2020; Fernández et al., 2019; Wiest und Garcia-Tsao, 2005). Die gestörte Barrierefunktion des Darms ist somit ebenfalls ein Erklärungsansatz für das beobachtete vermehrte Auftreten von ACLV bei einer Influenzainfektion.

Eine Influenzainfektion verursacht eine komplexe Störung der Lungenphysiologie mit Störung natürlicher Abwehrbarrieren und des Immunsystems mit einem veränderten Mikromilieu und verminderter mukoziliärer bakterieller Beseitigung, was das Wachstum von Bakterien begünstigt. Bakterielle Zytotoxine steigern die viral induzierte pulmonale Schädigung und können eine überschießende inflammatorische Reaktion verstärken (McCullers, 2014). Daneben konnten in einem Mausmodell Hinweise gefunden werden, dass bei einer Influenzainfektion mit bakterieller Superinfektion die Morbidität und Mortalität auch durch einen Toleranzverlust des infekt-induzierten Gewebes Schadens und nicht nur durch ein Versagen der Infektkontrolle

bedingt sein kann (Jamieson et al., 2013). In dem Mausmodell zeigte sich, dass das Lungenversagen nicht durch eine unkontrollierte bakterielle Vermehrung ausgelöst wurde, sondern primär durch eine Herunterregulation einer Vielzahl an Genen der Lungengewebe- und -reparatur. In der Studie von Jamieson et al. lag jedoch keine Leberzirrhose vor. Die Ergebnisse sind also aufgrund teilweise unterschiedlicher Immunpathologie nur bedingt auf Menschen mit Leberzirrhose übertragbar. In der vorliegenden Studie trat eine sekundäre bakterielle Pneumonie in 82 % der Patienten mit Leberzirrhose und somit signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Insbesondere hatten auch die beiden Patienten mit ACLV, die im Verlauf verstorben sind, eine sekundäre bakterielle Pneumonie entwickelt. In Fallberichten werden ebenfalls häufige bakterielle und fungale pulmonale Superinfektionen bei Patienten mit Leberzirrhose und Influenzainfektion beschrieben (Bal et al., 2014; Marzano et al., 2013). Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist das Auftreten von bakteriellen Pneumonien bei jungen erwachsenen Patienten ohne Vorerkrankungen in etwa 0,5 % und bei älteren Patienten oder mit Vorerkrankungen in etwa 2,5 % der Fälle beschrieben (Metersky et al., 2012) und somit deutlich geringer als in dieser Studie für Patienten mit Leberzirrhose gezeigt. Dies weist ebenfalls auf eine spezifische Anfälligkeit für bakterielle Superinfektionen im Rahmen der Immunsuppression durch eine Leberzirrhose hin.

Die durchgeführte Studie weist aufgrund des retrospektiven und monozentrischen Studiendesigns Limitationen auf. Primär bedingt durch das retrospektive Studiendesign sind vereinzelt Laborwerte und andere Daten nicht erhoben worden. Zudem war die Fallzahl insbesondere der Patienten mit Leberzirrhose gering, was das Erreichen des Signifikanzniveaus erschwerte. Eine multivariate Analyse um eine Verzerrung durch andere vorbeschriebene Risikofaktoren auszuschließen konnte aufgrund der kleinen Studienpopulation nicht erfolgen. Patienten mit Leberzirrhose unterschieden sich jedoch nicht signifikant von der Kontrollgruppe bezüglich der untersuchten Risikofaktoren und wiesen numerisch sogar weniger Risikofaktoren auf. Eine engmaschige Nachverfolgung des Verlaufs nach Entlassung erfolgte nicht, jedoch war zumindest bei keinem Patienten eine erneute stationäre Aufnahme in dieselbe Klinik innerhalb von drei Monaten erforderlich, sodass erst im Verlauf aufgetretene Komplikationen unwahrscheinlich sind. Weiterhin wurde nur eine Influenzasaison erfasst. Aufgrund eines variierenden Verlaufs der Influenza mit unterschiedlicher Zusammensetzung der Virussubtypen in der Gesamtbevölkerung in verschiedenen Influenzasaisons kann auch bei Patienten mit Leberzirrhose ein unterschiedlicher Verlauf vermutet werden und es kann somit nur eingeschränkt auf andere Influenzasaisons extrapoliert werden. Zudem wurden nur Patienten verglichen,

bei denen eine stationäre Behandlung erfolgte. Eine Extrapolation der Ergebnisse auf ambulant behandelte Patienten oder die Gesamtheit der mit Influenza infizierten Patienten mit Leberzirrhose kann daher nur bedingt erfolgen.

Perspektivisch wäre eine Validierung der vorliegenden Ergebnisse anhand größerer Fallzahlen sowie weiterer Grippesaisons sinnvoll. Hierdurch könnte einerseits ein Einfluss der Konstellation der Influenzavirus-Typen und -Subtypen und weiterer möglicher Risikofaktoren überprüft werden, andererseits könnten mögliche Unterschiede in dem heterogenen Kollektiv der Patienten mit Leberzirrhose herausgearbeitet werden. Durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie könnten in der Folge schließlich Interventionen geprüft werden um die klinischen Endpunkte einer Influenzainfektion bei Patienten mit Leberzirrhose zu verbessern.

## 6 Zusammenfassung

Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLV) ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose, die zusätzlich zu einer hepatischen Dekompensation durch hepatische und extrahepatische Organversagen charakterisiert ist und eine hohe Mortalität aufweist. Eine bakterielle Infektion und akute alkoholische Leberschädigung sind in Europa die häufigsten Auslöser. In etwa 44 % kann jedoch kein Auslöser festgestellt werden. Respiratorische Virusinfektionen wurden bislang nicht als Auslöser beschrieben. Eine Leberzirrhose führt über eine Störung des Immunsystems zu einem komplizierten Verlauf von Infektionen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde der Verlauf einer Influenzaerkrankung bei Vorliegen einer Leberzirrhose charakterisiert und verglichen mit ebenfalls stationär behandelten Influenzapatienten ohne Lebererkrankung. In der Influenzasaison 2017 / 2018 wurde aufgrund der hohen Inzidenz an Influenzaerkrankungen die Normalstation der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Essen für die Behandlung von Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter Influenzaerkrankung unabhängig von der Grunderkrankung umfunktioniert. Patienten mit und ohne Leberzirrhose und nachgewiesener Influenzainfektion unterschieden sich nicht bezüglich demographischer Parameter, Komorbiditäten, den nachgewiesenen Influenzasubtypen und der Viruslast.

Bereits bei Diagnosestellung wiesen Patienten mit Leberzirrhose höhere Werte sowohl leberspezifischer als auch leberunspezifischer intensivmedizinischer Scoring-Systeme der Krankheitsschwere auf und hatten vermehrt Organversagen verglichen mit Patienten ohne Hepatopathie. Auch im Verlauf wiesen die Scoring-Systeme bei Patienten mit Leberzirrhose einen signifikant höheren Anstieg auf und 5 von 11 Patienten mit Leberzirrhose entwickelten ein ACLV. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose trat eine sekundäre Superinfektion signifikant häufiger auf und numerisch traten mehr Todesfälle auf.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Leberzirrhose ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf einer Influenzaerkrankung aufweisen mit Auftreten von Organversagen, sekundärer bakterieller Superinfektion, akut-auf-chronischem Leberversagen und Tod. Es sollte daher bei Vorliegen einer Leberzirrhose verstärkt Wert auf eine konsequente Influenzaimpfung gelegt werden.



## 7 Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a frequent and serious complication of liver cirrhosis. It is characterized by acute hepatic decompensation complicated by hepatic and extrahepatic organ failures with high mortality rates. While bacterial infections and acute alcoholic liver injury are the most frequent precipitating events, in up to 44% no precipitating event can be identified. Respiratory virus infections have not yet been described as a precipitating event of ACLF. Additionally, liver cirrhosis leads via dysfunction of the immune system to an aggravated course of infections.

In this thesis, the course of influenza infection in patients with liver cirrhosis is characterized and compared to patients with influenza infection without liver disease. Because of the high incidence of influenza during the influenza season 2017/2018, the wards of the Department of Gastroenterology and Hepatology of the University Hospital Essen were dedicated to cohorting of patients with proven or suspected influenza infection irrespective of a potentially underlying disease. Patients with a proven influenza infection, with and without liver cirrhosis did not differ in demographic parameters, comorbidities, influenza subtypes and viral load.

At the time of diagnosis, patients with liver cirrhosis had higher liver-specific and non-specific prognostic scores and experienced significantly more organ failures compared to patients without hepatopathy. During follow-up, patients with liver cirrhosis also showed higher maximal organ failure scores and 5 out of 11 patients developed ACLF. A secondary bacterial superinfection occurred significantly more frequently in patients with liver cirrhosis and a numerically higher proportion of patients with liver cirrhosis died.

In summary, the observations indicate that patients with liver cirrhosis are at a high risk of experiencing a severe course of influenza infection including organ failures, secondary bacterial superinfections, ACLF and death. The benefits of influenza vaccination should be emphasized more stringently to patients with liver cirrhosis.

# Literaturverzeichnis

- [1] C. Adlhoch, J. Gomes Dias, I. Bonmarin, B. Hubert, A. Larrauri, J. A. Oliva Domínguez, C. Delgado-Sanz, M. Brytting, A. Carnahan, O. Popovici, E. Lupulescu, J. O'Donnell, L. Domegan, A. B. Van Gageldonk-Lafeber, A. Meijer, J. Kynčl, P. Slezák, R. Guiomar, C. M. Orta Gomes, T. Popow-Kraupp, J. Mikas, E. Staroňová, J. M. Melillo, T. Melillo, N. Ikonen, O. Lyytikäinen, R. Snacken und P. Penttinen. „Determinants of Fatal Outcome in Patients Admitted to Intensive Care Units with Influenza, European Union 2009-2017“. In: *Open Forum Infect. Dis.* 6.11 (2019). ISSN: 23288957. DOI: 10.1093/ofid/ofz462.
- [2] M. K. Akmatov, J. Holstiege, A. Steffen und J. Bätzing. „Utilization of influenza vaccination among chronically ill individuals in Germany: A nationwide claims-based analysis“. In: *Vaccine* (2021). ISSN: 0264410X. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.12.081.
- [3] A. Albillos, M. Lario und M. Álvarez-Mon. „Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance“. In: *J. Hepatol.* 61.6 (2014), S. 1385–1396. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.010.
- [4] A. M. Allen, W. R. Kim, J. P. Moriarty, N. D. Shah, J. J. Larson und P. S. Kamath. „Time trends in the health care burden and mortality of acute on chronic liver failure in the United States“. In: *Hepatology* 64.6 (2016), S. 2165–2172. ISSN: 15273350. DOI: 10.1002/hep.28812.
- [5] A. C. Anand und R. K. Dhiman. „Acute on Chronic Liver Failure—What is in a ‘Definition’?“ In: *J. Clin. Exp. Hepatol.* 6.3 (2016), S. 233–240. ISSN: 22133453. DOI: 10.1016/j.jceh.2016.08.011.
- [6] V. Arroyo, R. Moreau und R. Jalan. „Acute-on-Chronic Liver Failure“. In: *N. Engl. J. Med.* 382.22 (2020). Hrsg. von D. L. Longo, S. 2137–2145. ISSN: 15334406. DOI: 10.1056/NEJMra1914900.
- [7] V. Arroyo, R. Moreau, P. S. Kamath, R. Jalan, P. Ginès, F. Nevens, J. Fernández, U. To, G. García-Tsao und B. Schnabl. „Acute-on-chronic liver

- failure in cirrhosis“. In: *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2 (2016), S. 1–18. ISSN: 2056676X. DOI: 10.1038/nrdp.2016.41.
- [8] F. Artru, A. Louvet, I. Ruiz, E. Levesque, J. Labreuche, J. Ursic-Bedoya, G. Lassailly, S. Dharancy, E. Boleslawski, G. Lebuffe, E. Kipnis, P. Ichai, A. Coilly, E. De Martin, T. M. Antonini, E. Vibert, S. Jaber, A. Herrero, D. Samuel, A. Duhamel, G. P. Pageaux, P. Mathurin und F. Saliba. „Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3“. In: *J. Hepatol.* 67.4 (2017), S. 708–715. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.009.
- [9] S. K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton und P. S. Kamath. „Burden of liver diseases in the world“. In: *J. Hepatol.* 70.1 (2019), S. 151–171. ISSN: 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- [10] J. S. Bajaj, R. Moreau, P. S. Kamath, H. E. Vargas, V. Arroyo, K. R. Reddy, G. Szabo, P. Tandon, J. Olson, C. Karvellas, T. Gustot, J. C. Lai und F. Wong. „Acute-on-Chronic Liver Failure: Getting Ready for Prime Time?“ In: *Hepatology* 68.4 (2018), S. 1621–1632. ISSN: 0270-9139. DOI: 10.1002/hep.30056.
- [11] C. K. Bal, V. Bhatia, S. Kumar, D. Saini, V. Khillan, E. Gupta, N. Rathor, A. Choudhury, N. Kumar, R. Daman und S. K. Sarin. „Influenza A/H1/N1/09 infection in patients with cirrhosis has a poor outcome: A case series“. In: *Indian J. Gastroenterol.* 33.2 (2014), S. 178–182. ISSN: 09750711. DOI: 10.1007/s12664-014-0443-5.
- [12] M. Bernardi, R. Moreau, P. Angeli, B. Schnabl und V. Arroyo. „Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis“. In: *J. Hepatol.* 63.5 (2015), S. 1272–1284. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.
- [13] C. Bernsmeier, S. van der Merwe und A. Périanin. „Innate immune cells in cirrhosis“. In: *J. Hepatol.* 73.1 (2020), S. 186–201. ISSN: 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.027.
- [14] S. Buda, K. Prahm, R. Dürrwald, B. Biere, J. Schilling, U. Buchholz, M. an der Heiden und W. Haas. „Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18“. In: *Bericht zur Epidemiol. der Infl. Deutschl. Saison 2017/18. Berlin, Ger. Robert Koch-Institut; 2018* (2018). DOI: <https://doi.org/10.25646/5674>.

- [15] R. Carrillo Esper, E. Pérez Bustos, S. Ornelas Arroyo, J. Albores Saavedra und M. Uribe. „Liver involvement in severe human influenza A H1N1“. In: *Ann. Hepatol.* 9.1 (2010), S. 107–111. ISSN: 16652681. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31691-6.
- [16] M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales und C. MacKenzie. „A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation“. In: *J. Chronic Dis.* 40.5 (1987), S. 373–383. ISSN: 0021-9681. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- [17] Y. Chen, M. Ke, J. Xu und C. Lin. „Simulation of the Pharmacokinetics of Oseltamivir and Its Active Metabolite in Normal Populations and Patients with Hepatic Cirrhosis Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling“. In: *AAPS PharmSciTech* 21.3 (2020), S. 1–11. ISSN: 15309932. DOI: 10.1208/s12249-020-1638-y.
- [18] J. Clària, V. Arroyo und R. Moreau. „The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome, or When the Innate Immune System Goes Astray“. In: *J. Immunol.* 197.10 (2016), S. 3755–3761. ISSN: 0022-1767. DOI: 10.4049/jimmunol.1600818.
- [19] J. Clària, R. E. Stauber et al. „Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure“. In: *Hepatology* 64.4 (2016), S. 1249–1264. ISSN: 15273350. DOI: 10.1002/hep.28740.
- [20] G. Cullaro, R. Sharma, J. Trebicka, A. Cárdenas und E. C. Verna. „Precipitants of Acute-on-Chronic Liver Failure: An Opportunity for Preventative Measures to Improve Outcomes“. In: *Liver Transplant.* 26.2 (2020), S. 283–293. ISSN: 1527-6465. DOI: 10.1002/lt.25678.
- [21] R. A. Deyo, D. C. Cherkin und M. A. Ciol. „Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases.“ In: *J. Clin. Epidemiol.* 45.6 (1992), S. 613–9. ISSN: 0895-4356.
- [22] A. Duchini, M. E. Viernes, L. M. Nyberg, R. M. Hendry und P. J. Pockros. „Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A“. In: *Arch. Intern. Med.* 160.1 (2000), S. 113–115. ISSN: 00039926. DOI: 10.1001/archinte.160.1.113.
- [23] G. Falkenhorst, C. Renschmidt, F. Weidemann, O. Wichmann, E. Garbe, T. Ledig, M. Terhardt, S. Wicker, F. Zepp und T. Mertens. „Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpf-

- stoffs“. In: *Epidemiol. Bull.* 2 (2018), S. 19–28. DOI: 10.17886/EpiBull-2018-002.
- [24] J. Fernández, J. Acevedo, R. Wiest, T. Gustot, A. Amorós, C. Deulofeu, E. Reverter, J. Martínez, F. Saliba, R. Jalan, T. Welzel, M. Pavesi, M. Hernández-Tejero, P. Ginès und V. Arroyo. „Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: Prevalence, characteristics and impact on prognosis“. In: *Gut* 67.10 (2017), S. 1870–1880. ISSN: 14683288. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240.
- [25] J. Fernández, J. Clària, A. Amorós, F. Aguilar, M. Castro, M. Casulleras, J. Acevedo, M. Duran-Güell, L. Nuñez, M. Costa, M. Torres, R. Horrillo, L. Ruiz-del-Árbol, C. Villanueva, V. Prado, M. Arteaga, J. Trebicka, P. Angeli, M. Merli, C. Alessandria, N. K. Aagaard, G. Soriano, F. Durand, A. Gerbes, T. Gustot, T. M. Welzel, F. Salerno, R. Bañares, V. Vargas, A. Albillos, A. Silva, M. Morales-Ruiz, J. Carlos García-Pagán, M. Pavesi, R. Jalan, M. Bernardi, R. Moreau, A. Páez und V. Arroyo. „Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis“. In: *Gastroenterology* 157.1 (2019), S. 149–162. ISSN: 00165085. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.021.
- [26] K. Ganeshan, J. Nikkanen, K. Man, Y. A. Leong, Y. Sogawa, J. A. Maschek, T. Van Ry, D. N. Chagwedera, J. E. Cox und A. Chawla. „Energetic Trade-Offs and Hypometabolic States Promote Disease Tolerance“. In: *Cell* 177.2 (2019), 399–413.e12. ISSN: 10974172. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.050.
- [27] P. Ginés, E. Quintero, V. Arroyo, J. Terés, M. Bruguera, A. Rimola, J. Caballería, J. Rodés und C. Rozman. „Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors“. In: *Hepatology* 7.1 (1987), S. 122–128. ISSN: 15273350. DOI: 10.1002/hep.1840070124.
- [28] T. Gustot, J. Fernandez, E. Garcia, F. Morando, P. Caraceni, C. Alessandria, W. Laleman, J. Trebicka, L. Elkrif, C. Hopf, P. Solís-Munoz, F. Saliba, S. Zeuzem, A. Albillos, D. Benten, J. L. Montero-Alvarez, M. T. Chivas, M. Concepción, J. Córdoba, A. McCormick, R. Stauber, W. Vogel, A. de Gottardi, T. M. Welzel, M. Domenicali, A. Risso, J. Wendon, C. Deulofeu, P. Angeli, F. Durand, M. Pavesi, A. Gerbes, R. Jalan, R. Moreau, P. Ginés, M. Bernardi und V. Arroyo. „Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis“. In: *Hepatology* 62.1 (2015). ISSN: 15273350. DOI: 10.1002/hep.27849.

- [29] T. Gustot und R. Moreau. „Acute-on-chronic liver failure vs. traditional acute decompensation of cirrhosis“. In: *J. Hepatol.* 69.6 (2018), S. 1384–1393. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.024.
- [30] S. Härmälä, C. A. Parisinos, L. Shallcross, A. O’Brien und A. Hayward. „Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis“. In: *BMJ Open* 9.9 (2019). ISSN: 20446055. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031070.
- [31] M. an der Heiden, U. Buchholz und S. Buda. „Estimation of influenza- and respiratory syncytial virus-attributable medically attended acute respiratory infections in Germany, 2010/11-2017/18“. In: *Influenza Other Respi. Viruses* 13.5 (2019), S. 517–521. ISSN: 17502659. DOI: 10.1111/irv.12666.
- [32] R. Hernaez, J. R. Kramer, Y. Liu, A. Tansel, Y. Natarajan, K. B. Hussain, P. Gines, E. Sola, R. Moreau, A. Gerbes, H. B. El-Serag und F. Kanwal. „Prevalence and Short-term Mortality of Acute-on-Chronic Liver Failure: a national cohort study from the USA.“ In: *J. Hepatol.* 0.0 (2018). ISSN: 1600-0641. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.018.
- [33] R. Hernaez, Y. Liu, J. R. Kramer, A. Rana, H. B. El-Serag und F. Kanwal. „Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure“. In: *J. Hepatol.* 0.0 (2020). ISSN: 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.005.
- [34] R. Hernaez, E. Solà, R. Moreau und P. Ginès. „Acute-on-chronic liver failure: An update“. In: *Gut* 66.3 (2017), S. 541–553. ISSN: 14683288. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312670.
- [35] M. Iavarone, R. D’Ambrosio, A. Soria, M. Triolo, N. Pugliese, P. Del Poggio, G. Perricone, S. Massironi, A. Spinetti, E. Buscarini, M. Viganò, C. Carriero, S. Fagioli, A. Aghemo, L. S. Belli, M. Lucà, M. Pedaci, A. Rimondi, M. G. Rumi, P. Invernizzi, P. Bonfanti und P. Lampertico. „High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19“. In: *J. Hepatol.* 0.0 (2020). ISSN: 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.001.
- [36] K. M. Irvine, I. Ratnasekera, E. E. Powell und D. A. Hume. „Casuses and consequences of innate immune dysfunction in cirrhosis“. In: *Front. Immunol.* 10.FEB (2019). ISSN: 16643224. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00293.
- [37] A. D. Iuliano et al. „Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study“. In: *Lancet* 391.10127 (2018), S. 1285–1300. ISSN: 1474547X. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.

- [38] A. Iwasaki und P. S. Pillai. „Innate immunity to influenza virus infection“. In: *Nat. Rev. Immunol.* 14.5 (2014), S. 315–328. ISSN: 14741741. DOI: 10.1038/nri3665.
- [39] R. Jalan, F. Saliba, M. Pavesi, A. Amoros, R. Moreau, P. Ginès, E. Levesque, F. Durand, P. Angeli, P. Caraceni, C. Hopf, C. Alessandria, E. Rodriguez, P. Solis-Muñoz, W. Laleman, J. Trebicka, S. Zeuzem, T. Gustot, R. Mookerjee, L. Elkrief, G. Soriano, J. Cordoba, F. Morando, A. Gerbes, B. Agarwal, D. Samuel, M. Bernardi und V. Arroyo. „Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure“. In: *J. Hepatol.* 61.5 (2014), S. 1038–1047. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
- [40] A. M. Jamieson, L. Pasman, S. Yu, P. Gamradt, R. J. Homer, T. Decker und R. Medzhitov. „Role of tissue protection in lethal respiratory viral-bacterial coinfection“. In: *Science (80-. )*. 340.6137 (2013), S. 1230–1234. DOI: 10.1126/science.1233632.
- [41] E. S. Kang, H. J. Lee, J. Boulet, L. K. Myers, G. A. Cook und W. Bean. „Potential for hepatic and renal dysfunction during influenza B infection, convalescence, and after induction of secondary viremia.“ eng. In: *J. Exp. Pathol.* 6.1-2 (1992), S. 133–44. ISSN: 0730-8485.
- [42] M. J. Killip, E. Fodor und R. E. Randall. „Influenza virus activation of the interferon system“. In: *Virus Res.* 209 (2015), S. 11–22. ISSN: 18727492. DOI: 10.1016/j.virusres.2015.02.003.
- [43] W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner und J. E. Zimmerman. „APACHE II: A severity of disease classification system“. In: *Crit. Care Med.* 13.10 (1985), S. 818–829. ISSN: 00903493. DOI: 10.1097/00003246-198510000-00009.
- [44] F. Krammer, G. J. Smith, R. A. Fouchier, M. Peiris, K. Kedzierska, P. C. Doherty, P. Palese, M. L. Shaw, J. Treanor, R. G. Webster und A. García-Sastre. „Influenza“. In: *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4.1 (2018), S. 1–21. ISSN: 2056676X. DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y.
- [45] K. E. Lafond, R. M. Porter, M. J. Whaley, Z. Suizan, Z. Ran, M. A. Aleem, B. Thapa, B. Sar, V. S. Proschle, Z. Peng, L. Feng, D. Coulibaly, E. Nkwembe, A. Olmedo, W. Ampofo, S. Saha, M. Chadha, A. Mangiri, V. Setiawaty, S. S. Ali, S. S. Chaves, D. Otorbaeva, O. Keosavanh, M. Saleh, A. Ho, B. Alexander, H. Oumzil, K. P. Baral, Q. S. Huang, A. A. Adebayo, I. Al-Abaidani, M. von Horoch, C. Cohen, S. Tempia, V. Mmbaga, M. Chittaganpitch, M. Casal, D. A. Dang, P. Couto, H. Nair, J. S. Bresee, S. J. Olsen, E. Azziz-Baumgartner, J. P.

- Nuorti und M.-A. Widdowson. „Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis“. In: *PLOS Med.* 18.3 (2021). Hrsg. von M. E. E. Kretzschmar, e1003550. ISSN: 1549-1676. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003550.
- [46] W. Laleman, J. Claria, S. Van der Merwe, R. Moreau und J. Trebicka. „Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough.“ In: *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 (2018), S. 1027152. DOI: 10.1155/2018/1027152.
- [47] C. M. Lange und R. Moreau. „Immunodysfunction in Acute-on-Chronic Liver Failure“. In: *Visc. Med.* 34.4 (2018), S. 276–282. ISSN: 2297-4725. DOI: 10.1159/000488690.
- [48] J. R. Le Gall. „A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study“. In: *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 270.24 (1993), S. 2957–2963. ISSN: 00987484. DOI: 10.1001/jama.270.24.2957.
- [49] W. D. Liu, C. Y. Yeh, M. C. Shih und W. H. Sheng. „Clinical manifestations and risk factors for mortality of patients with severe influenza during the 2016–2018 season“. In: *Int. J. Infect. Dis.* 95 (2020), S. 347–351. ISSN: 18783511. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.013.
- [50] S. Macdonald, F. Andreola, P. Bachtiger, A. Amoros, M. Pavesi, R. Mookerjee, Y. B. Zheng, H. Gronbaek, A. L. Gerbes, E. Sola, P. Caraceni, R. Moreau, P. Gines, V. Arroyo und R. Jalan. „Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation“. In: *Hepatology* 67.3 (2018), S. 989–1002. ISSN: 15273350. DOI: 10.1002/hep.29581.
- [51] N. Mahmud, D. E. Kaplan, T. H. Taddei und D. S. Goldberg. „Incidence and Mortality of Acute-on-Chronic Liver Failure Using Two Definitions in Patients with Compensated Cirrhosis“. In: *Hepatology* 69.5 (2019), S. 2150–2163. ISSN: 15273350. DOI: 10.1002/hep.30494.
- [52] M. Malinchoc, P. S. Kamath, F. D. Gordon, C. J. Peine, J. Rank und P. C. Ter Borg. „A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts“. In: *Hepatology* 31.4 (2000), S. 864–871. ISSN: 02709139. DOI: 10.1053/he.2000.5852.



- [53] A. Martínez, N. Soldevila, A. Romero-Tamarit, N. Torner, P. Godoy, C. Rius, M. Jané und À. Domínguez. „Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype“. In: *PLoS One* 14.1 (2019). Hrsg. von G. J. Renukaradhya, e0210353. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0210353.
- [54] A. Marzano, A. Marengo, T. Ruggiero, T. Alice, C. Sanna, C. Alessandria, A. Morgando, M. C. Sciandrello, A. M. Franzin, M. Rizzetto und V. Ghisetti. „Clinical impact of A/H1/N1/09 influenza in patients with cirrhosis: Experience from a nosocomial cluster of infection“. In: *J. Med. Virol.* 85.1 (2013), S. 1–7. ISSN: 01466615. DOI: 10.1002/jmv.23454.
- [55] J. A. McCullers. „The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung“. In: *Nat. Rev. Microbiol.* 12.4 (2014), S. 252–262. ISSN: 17401534. DOI: 10.1038/nrmicro3231.
- [56] R. Medzhitov. „Origin and physiological roles of inflammation“. In: *Nature* 454.7203 (2008), S. 428–435. ISSN: 14764687. DOI: 10.1038/nature07201.
- [57] C. R. Meier, P. N. Napalkov, Y. Wegmüller, T. Jefferson und H. Jick. „Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom“. In: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19.11 (2000), S. 834–842. ISSN: 09349723. DOI: 10.1007/s100960000376.
- [58] J. Mereckiene. *European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons*. Stockholm: ECDC, 2018. ISBN: 9789294982964. DOI: 10.2900/721517.
- [59] M. L. Metersky, R. G. Masterton, H. Lode, T. M. File und T. Babinchak. „Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza“. In: *Int. J. Infect. Dis.* 16.5 (2012), e321–e331. ISSN: 12019712. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.01.003.
- [60] R. Moreau, J. Clària, F. Aguilar, F. Fenaille, J. J. Lozano, C. Junot, B. Colsch, P. Caraceni, J. Trebicka, M. Pavesi, C. Alessandria, F. Nevens, F. Saliba, T. M. Welzel, A. Albillos, T. Gustot, J. Fernández, C. Moreno, M. Baldassarre, G. Zaccherini, S. Piano, S. Montagnese, V. Vargas, J. Genescà, E. Solà, W. Bernal, N. Butin, T. Hautbergue, S. Cholet, F. Castelli, C. Jansen, C. Steib, D. Champion, R. Mookerjee, M. Rodríguez-Gandía, G. Soriano, F. Durand, D. Benten, R. Bañares, R. E. Stauber, H. Gronbaek, M. J. Coenraad, P.

- Ginès, A. Gerbes, R. Jalan, M. Bernardi, V. Arroyo und P. Angeli. „Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF“. In: *J. Hepatol.* 72.4 (2020), S. 688–701. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.009.
- [61] R. Moreau, R. Jalan, P. Gines, M. Pavesi, P. Angeli, J. Cordoba, F. Durand, T. Gustot, F. Saliba, M. Domenicali, A. Gerbes, J. Wendon, C. Alessandria, W. Laleman, S. Zeuzem, J. Trebicka, M. Bernardi und V. Arroyo. „Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis“. In: *Gastroenterology* 144.7 (2013), 1426–1437.e9. ISSN: 15280012. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [62] D. E. Morris, D. W. Cleary und S. C. Clarke. „Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics.“ In: *Front. Microbiol.* 8 (2017), S. 1041. ISSN: 1664-302X. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041.
- [63] M. K. Nadim, F. Durand, J. A. Kellum, J. Levitsky, J. G. O’Leary, C. J. Karvellas, J. S. Bajaj, A. Davenport, R. Jalan, P. Angeli, S. H. Caldwell, J. Fernández, C. Francoz, G. Garcia-Tsao, P. Ginès, M. G. Ison, D. J. Kramer, R. L. Mehta, R. Moreau, D. Mulligan, J. C. Olson, E. A. Pomfret, M. Senzolo, R. H. Steadman, R. M. Subramanian, J. L. Vincent und Y. S. Genyk. „Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective“. In: *J. Hepatol.* 64.3 (2016), S. 717–735. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.019.
- [64] J. M. Paik, P. Golabi, Y. Younossi, A. Mishra und Z. M. Younossi. „Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease“. In: *Hepatology* (2020), hep.31173. ISSN: 0270-9139. DOI: 10.1002/hep.31173.
- [65] C. Paules und K. Subbarao. „Influenza“. In: *Lancet* 390.10095 (2017), S. 697–708. ISSN: 1474547X. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0.
- [66] A. Pellicoro, P. Ramachandran, J. P. Iredale und J. A. Fallowfield. „Liver fibrosis and repair: Immune regulation of wound healing in a solid organ“. In: *Nat. Rev. Immunol.* 14.3 (2014), S. 181–194. ISSN: 14741733. DOI: 10.1038/nri3623.
- [67] D. Penney, D. Dharmasena, A. Wright und R. Abdul-Kadir. „Two cases of abnormal liver function associated with H1N1 infection in pregnancy“. In: *BMJ Case Rep.* 2010 (2010). ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr.08.2009.2179.

- [68] V. N. Petrova und C. A. Russell. „The evolution of seasonal influenza viruses“. In: *Nat. Rev. Microbiol.* 16.1 (2018), S. 47–60. ISSN: 17401534. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.118.
- [69] S. Piano, A. Brocca, S. Mareso und P. Angeli. „Infections complicating cirrhosis“. In: *Liver Int.* 38 (2018), S. 126–133. ISSN: 14783223. DOI: 10.1111/liv.13645.
- [70] N. K. Polakos, J. C. Cornejo, D. A. Murray, K. O. Wright, J. J. Treanor, I. N. Crispe, D. J. Topham und R. H. Pierce. „Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection“. In: *Am. J. Pathol.* 168.4 (2006), S. 1169–1178. ISSN: 00029440. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050875.
- [71] M. Premkumar, D. Devurgowda, S. Dudha, R. Maiwall, C. Bihari, S. Grover, E. Gupta, S. Kumar und S. K. Sarin. „A/H1N1/09 Influenza is Associated With High Mortality in Liver Cirrhosis“. In: *J. Clin. Exp. Hepatol.* (2018). ISSN: 0973-6883. DOI: 10.1016/J.JCEH.2018.04.006.
- [72] R. N. H. Pugh, I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni und R. Williams. „Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices“. In: *Br. J. Surg.* 60.8 (1973), S. 646–649. ISSN: 00071323. DOI: 10.1002/bjs.1800600817.
- [73] J. Puig-Barberà, A. Natividad-Sancho, S. Trushakova, A. Sominina, M. Pisareva, M. A. Ciblak, S. Badur, H. Yu, B. J. Cowling, C. El Guerche-Séblain, A. Mira-Iglesias, L. Kisteneva, K. Stolyarov, K. Yurtcu, L. Feng, X. López-Labrador und E. Burtseva. „Epidemiology of Hospital Admissions with Influenza during the 2013/2014 Northern Hemisphere Influenza Season: Results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network“. In: *PLoS One* 11.5 (2016). Hrsg. von C. T. Bauch, e0154970. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0154970.
- [74] Robert Koch-Institut. „RKI-Ratgeber Influenza“. In: *Epidemiol. Bull.* 7 (2016), S. 57–63. DOI: 10.17886/EpiBull-2016-011.2.
- [75] S. K. Sarin et al. „Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update“. In: *Hepatol. Int.* 13.4 (2019), S. 353–390. ISSN: 19360541. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [76] S. A. Sellers, R. S. Hagan, F. G. Hayden und W. A. Fischer. „The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection“. In: *Influenza Other Respi. Viruses* 11.5 (2017), S. 372–393. ISSN: 17502640. DOI: 10.1111/irv.12470.

- [77] V. Sencio, A. Gallerand, M. G. Machado, L. Deruyter, S. Heumel, D. Soulard, J. Barthelemy, C. Cuinat, A. T. Vieira, A. Barthelemy, L. P. Tavares, R. Guinamard, S. Ivanov, C. Grangette, M. M. Teixeira, B. Foligné, I. Wolowczuk, R. Le Goffic, M. Thomas und F. Trottein. „Influenza infection impairs the gut’s barrier properties and favors secondary enteric bacterial infection through reduced production of short-chain fatty acids.“ In: *Infect. Immun.* (2021). ISSN: 1098-5522. DOI: 10.1128/IAI.00734-20.
- [78] S. G. Sepanlou et al. „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“. In: *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 5.3 (2020), S. 245–266. ISSN: 24681253. DOI: 10.1016/s2468-1253(19)30349-8.
- [79] N. Shafran, A. Issachar, T. Shochat, I. H. Shafran, M. Bursztyn und A. Shlomai. „Abnormal liver tests in patients with SARS-CoV-2 or influenza – prognostic similarities and temporal disparities“. In: *JHEP Reports* 0.0 (2021), S. 100258. ISSN: 25895559. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100258.
- [80] L. Sobotka, A. Hinton, K. Mumtaz und L. Conteh. „Patients With Cirrhosis Have Worse Outcomes When Hospitalized With Influenza“. In: *Am. J. Gastroenterol.* 114.Supplement (2019), S585. ISSN: 0002-9270. DOI: 10.14309/01.a.jg.0000593608.60602.bf.
- [81] C. Solé, E. Solà, M. Morales-Ruiz, G. Fernández, P. Huelin, I. Graupera, R. Moreira, G. De Prada, X. Ariza, E. Pose, N. Fabrellas, S. G. Kalko, W. Jiménez und P. Ginès. „Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis“. In: *Sci. Rep.* 6.1 (2016), S. 1–10. ISSN: 20452322. DOI: 10.1038/srep32341.
- [82] J. Y. Song, H. J. Cheong, S. H. Ha, I. S. Hwang, S. Y. Kee, H. W. Jeong, C. G. Lee und W. J. Kim. „Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis“. In: *J. Clin. Virol.* 39.3 (2007), S. 159–163. ISSN: 13866532. DOI: 10.1016/j.jcv.2007.04.018.
- [83] T. Stroffolini, A. Lombardi, A. Ciancio, G. A. Niro, G. Colloredo, M. Marignani, M. Vinci, F. Morisco, S. Babudieri, L. Ferrigno und E. Sagnelli. „Low influenza vaccination coverage in subjects with liver cirrhosis. An alert waiting for winter season 2020–2021 during the COVID-19 pandemic“. In: *J. Med. Virol.* (2021), jmv.26763. ISSN: 0146-6615. DOI: 10.1002/jmv.26763.
- [84] S. Su, S. S. Chaves, A. Perez, T. D’Mello, P. D. Kirley, K. Yousey-Hindes, M. M. Farley, M. Harris, R. Sharangpani, R. Lynfield, C. Morin, E. B. Hancock, S. Zansky, G. E. Hollick, B. Fowler, C. McDonald-Hamm, A. Thomas, V.

- Horan, M. L. Lindegren, W. Schaffner, A. Price, A. Bandyopadhyay und A. M. Fry. „Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection.“ In: *Clin. Infect. Dis.* 59.2 (2014), S. 252–5. ISSN: 1537-6591. DOI: 10.1093/cid/ciu269.
- [85] R. Sun und B. Gao. „Negative regulation of liver regeneration by innate immunity (natural killer cells/interferon- $\gamma$ )“ . In: *Gastroenterology* 127.5 (2004), S. 1525–1539. ISSN: 00165085. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.055.
- [86] J. J. Treanor. „Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza“ . In: *Mand. Douglas, Bennett’s Princ. Pract. Infect. Dis.* Elsevier, 2019, S. 2143–2168. ISBN: 9780323482554.
- [87] J. Trebicka, A. Amoros, C. Pitarch, E. Titos, J. Alcaraz-Quiles, R. Schierwagen, C. Deulofeu, J. Fernandez-Gomez, S. Piano, P. Caraceni, K. Oettl, E. Sola, W. Laleman, J. McNaughtan, R. P. Mookerjee, M. J. Coenraad, T. Welzel, C. Steib, R. Garcia, T. Gustot, M. A. Rodriguez Gandia, R. Bañares, A. Albillos, S. Zeuzem, V. Vargas, F. Saliba, F. Nevens, C. Alessandria, A. De Gottardi, H. Zoller, P. Ginès, T. Sauerbruch, A. Gerbes, R. E. Stauber, M. Bernardi, P. Angeli, M. Pavesi, R. Moreau, J. Clària, R. Jalan und V. Arroyo. „Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis“ . In: *Front. Immunol.* 10.MAR (2019). ISSN: 16643224. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00476.
- [88] J. Trebicka, J. Fernandez et al. „The PREDICT study uncovers three clinical courses in acutely decompensated cirrhosis with distinct pathophysiology“ . In: *J. Hepatol.* 0.0 (2020). ISSN: 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013.
- [89] J. Trebicka, V. Sundaram, R. Moreau, R. Jalan und V. Arroyo. „Liver transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure: Science or fiction?“ In: *Liver Transplant.* (2020), It.25788. ISSN: 1527-6465. DOI: 10.1002/lt.25788.
- [90] M. D. Van Kerkhove, M. J. Cooper, A. A. Cost, J. L. Sanchez und S. Riley. „Risk factors for severe outcomes among members of the United States military hospitalized with pneumonia and influenza, 2000-2012“ . In: *Vaccine* 33.49 (2015), S. 6970–6976. ISSN: 18732518. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.09.115.
- [91] M. D. Van Kerkhove, K. A. H. Vandemaele, V. Shinde, G. Jaramillo-Gutierrez, A. Koukounari, C. A. Donnelly, L. O. Carlino, R. Owen, B. Paterson, L. Pelletier, J. Vachon, C. Gonzalez, Y. Hongjie, F. Zijian, S. K. Chuang, A. Au, S. Buda, G. Krause, W. Haas, I. Bonmarin, K. Taniguichi, K. Nakajima, T. Shobayashi, Y. Takayama, T. Sunagawa, J. M. Heraud, A. Orelle, E. Palacios,

- M. A. B. van der Sande, C. C. H. L. Wielders, D. Hunt, J. Cutter, V. J. Lee, J. Thomas, P. Santa-Olalla, M. J. Sierra-Moros, W. Hanshaoworakul, K. Ungchusak, R. Pebody, S. Jain und A. W. Mounts. „Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis“. In: *PLoS Med.* 8.7 (2011). Hrsg. von J. S. M. Peiris, e1001053. ISSN: 1549-1676. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053.
- [92] H. Vilstrup, P. Amodio, J. Bajaj, J. Cordoba, P. Ferenci, K. D. Mullen, K. Weissenborn, P. Wong, J. A. Talwalkar, H. S. Conjeevaram, M. Porayko, R. B. Merriman, P. L. Jansen und F. Zoulim. „Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases“. In: *J. Hepatol.* 61.3 (2014), S. 642–659. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.
- [93] J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonça, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter und L. G. Thijs. „The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.“ In: *Intensive Care Med.* 22.7 (1996), S. 707–10. ISSN: 0342-4642.
- [94] A. Wang, H. H. Luan und R. Medzhitov. „An evolutionary perspective on immunometabolism“. In: *Science (80-. )*. 363.6423 (2019). ISSN: 10959203. DOI: 10.1126/science.aar3932.
- [95] H. E. Wasmuth, D. Kunz, E. Yagmur, A. Timmer-Stranghöner, D. Vidacek, E. Siewert, J. Bach, A. Geier, E. A. Purucker, A. M. Gressner, S. Matern und F. Lammert. „Patients with acute on chronic liver failure display ‘sepsis-like’ immune paralysis“. In: *J. Hepatol.* 42.2 (2005), S. 195–201. ISSN: 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.019.
- [96] R. Wiest und G. Garcia-Tsao. „Bacterial translocation (BT) in cirrhosis“. In: *Hepatology* 41.3 (2005), S. 422–433. ISSN: 02709139. DOI: 10.1002/hep.20632.
- [97] T. Wu, J. Li, L. Shao, J. Xin, L. Jiang, Q. Zhou, D. Shi, J. Jiang, S. Sun, L. Jin, P. Ye, L. Yang, Y. Lu, T. Li, J. Huang, X. Xu, J. Chen, S. Hao, Y. Chen, S. Xin, Z. Gao, Z. Duan, T. Han, Y. Wang, J. Gan, T. Feng, C. Pan, Y. Chen, H. Li, Y. Huang, Q. Xie, S. Lin, L. Li und J. Li. „Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure“. In: *Gut* 67.12 (2017), S. 2181–2191. ISSN: 14683288. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.

- [98] X. Xiang, D. Feng, S. Hwang, T. Ren, X. Wang, E. Trojnar, C. Matyas, R. Mo, D. Shang, Y. He, W. Seo, V. H. Shah, P. Pacher, Q. Xie und B. Gao. „Interleukin-22 ameliorates acute-on-chronic liver failure by reprogramming impaired regeneration pathways in mice“. In: *J. Hepatol.* 72.4 (2020), S. 736–745. ISSN: 16000641. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.013.
- [99] S. Zhang, B. Hu, J. Xu, Q. Ren, L. Wang und S. Wang. „Influenza A virus infection induces liver injury in mice“. In: *Microb. Pathog.* 137 (2019), S. 103736. ISSN: 10961208. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103736.
- [100] B. Zou, Y. H. Yeo, D. Jeong, E. Sheen, H. Park, P. Nguyen, Y.-C. Hsu, G. Garcia und M. H. Nguyen. „Higher mortality and hospital charges in patients with cirrhosis and acute respiratory illness: a population-based study“. In: *Sci. Rep.* 8.1 (2018), S. 9969. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-018-28317-w.

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Mortalitätsrate nach ACLV-Grad . . . . .	14
4.1	Zeitliche Verteilung der Influenzafälle . . . . .	26
4.2	Graphische Darstellung des Alters (A) und des BMI (B) . . . . .	27
4.3	Vergleich der Vorerkrankungen mittels Charlson Comorbidity Index (A) und Charlson-Deyo Score (B) . . . . .	28
4.4	Vergleich der Krankheitsschwere mittels APACHE II-Score (A), SOFA- Score (B) und SAPS II-Score (C) . . . . .	35
4.5	Vergleich der Laborwerte CRP (A), Leukozytenkonzentration (B), Kreatinin (C), Bilirubin (D) und Körpertemperatur (E) . . . . .	37
4.6	Vergleich der leberspezifischen Scores Child-Pugh-Score (A), MELD- Score (B), CLIF-OF-Score (C), CLIF-C-ACLF-Score (D) und CLIF- SOFA-Score (E) . . . . .	38



# Tabellenverzeichnis

1.1	Der CLIF-SOFA-Score . . . . .	8
1.2	Der CLIF-OF-Score . . . . .	9
3.1	Der Child-Pugh-Score . . . . .	24
4.1	Zeitlicher Verlauf der Influenzainfektionen . . . . .	25
4.2	Influenzavirus-Typen und Viruslast . . . . .	27
4.3	Vergleich ausgewählter Risikofaktoren . . . . .	28
4.4	Laborchemische Befunde bei Influenzadiagnose . . . . .	29
4.5	Klinische Befunde bei Influenzadiagnose . . . . .	30
4.6	Laborchemische Befunde an Tag 7 . . . . .	31
4.7	Klinische Befunde an Tag 7 . . . . .	32
4.8	Laborchemische Befunde während maximaler Krankheitsschwere . . . . .	33
4.9	Klinische Befunde während maximaler Krankheitsschwere . . . . .	34
4.10	Klinische Endpunkte . . . . .	39

# Abkürzungsverzeichnis

ACLF	akut-auf-chronisches Leberversagen (acute-on-chronic liver failure)
ACLV	akut-auf-chronisches Leberversagen
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
CAID	Zirrhose-assoziierte Immundysfunktion (cirrhosis associated immune dysfunction)
CANONIC	CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis
CI	Konfidenzintervall
CLIF	Chronic Liver Failure
CLIF-C	Chronic Liver Failure-Consortium
CRP	C-reaktives Protein
Ct	Cycle threshold
DAMP	damage-associated molecular pattern
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GGT	γ-Glutamyltransferasen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H	Hämagglutinin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie

ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems), 10. Revision, Deutsche Modifikation (German Modification)
IFN	Interferon
INR	International Normalized Ratio
KW	Kalenderwoche
MAD	mittlerer arterieller Druck
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MW	Mittelwert
N	Neuraminidase
n	Anzahl
NACSELD	North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease
OF	Organversagen (Organ Failure)
PAMP	pathogen-associated molecular pattern
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PRR	pattern-recognition receptor
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SAPS II	Simplified Acute Physiologic Score II
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SD	Standardabweichung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
STAT1	Signal transducer and activator of transcription 1
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
STIKO	Ständige Impfkommission
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	World Health Organization

# Tabellarischer Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.