

Aus der Klinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Marcin Krawczyk

**Der negative Effekt von Protonenpumpeninhibitoren bei Leberzirrhose ist abhängig von  
häufigen Genvarianten**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2022**

vorgelegt von  
Christina Schneider  
geboren am 10.11.1992 in Landstuhl

Tag der Promotion: 15.05.2023  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger  
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Lammert  
Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Boehm



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung-Summary</b>	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung . . . . .	1
1.2 Summary . . . . .	3
<b>2 Einleitung</b>	<b>4</b>
2.1 Leberzirrhose . . . . .	4
2.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese . . . . .	4
2.1.2 Stadien der Leberzirrhose . . . . .	5
2.1.3 Komplikationen . . . . .	6
2.2 Bedeutung der Genetik bei chronischen Lebererkrankungen und Leberzirrhose . . . . .	9
2.2.1 Das Patatin-like phospholipase domain-containing ( <i>PNPLA3</i> ) Gen . . . . .	9
2.2.2 Das Membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7 ( <i>MBOAT7</i> ) Gen . . . . .	11
2.2.3 Das transmembrane 6 superfamily 2 ( <i>TM6SF2</i> ) Gen . . . . .	12
2.2.4 Das 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 ( <i>HSD17B13</i> ) Gen . . . . .	12
2.2.5 Das Serin-Protease-Inhibitor Serpin A1-Gen ( <i>SERPINA1</i> ) Gen . . . . .	13
2.2.6 Das Humane Hereditäre Hämochromatose ( <i>HFE</i> ) Gen . . . . .	13
2.3 Protonenpumpeninhibitoren . . . . .	14
2.3.1 Indikation und Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren . . . . .	14
2.3.2 Veränderte Pharmakokinetik bei Leberzirrhose . . . . .	15
2.3.3 Negative Effekte von PPI . . . . .	16
2.3.4 Negative Effekte von PPI bei Leberzirrhose . . . . .	20
2.4 Ziel der Arbeit . . . . .	21
<b>3 Patienten und Methodik</b>	<b>22</b>
3.1 Patientenkollektiv . . . . .	22
3.2 Hepatische Dekompensation . . . . .	22
3.3 Bakterielle Infektionen . . . . .	23
3.4 Transiente Elastographie . . . . .	24
3.5 Labordiagnostische und klinische Parameter . . . . .	25
3.5.1 Labordiagnostische Parameter . . . . .	25
3.5.2 Klinische Parameter . . . . .	26
3.6 DNA-Extraktion und Genotypisierung . . . . .	27
3.6.1 Geräte und Reagenzien . . . . .	28
3.6.2 Bestimmung von Konzentration und Reinheit . . . . .	29
3.6.3 DNA-Amplifizierung . . . . .	30
3.7 Statistische Analyse . . . . .	32

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
4.1	Gesamtkohorte . . . . .	34
4.1.1	Patientenkollektiv . . . . .	34
4.1.2	Genotypisierung für <i>PNPLA3</i> und <i>MBOAT7</i> . . . . .	35
4.1.3	PPI-Einnahme . . . . .	35
4.1.4	Follow-up . . . . .	36
4.1.5	Univariate Cox-Regression . . . . .	37
4.1.6	Multivariate Cox-Regression . . . . .	38
4.2	Vergleich der Subkohorten: Einfluss der PPI-Einnahme . . . . .	40
4.3	Vergleich der Subkohorten: Einfluss des Risikoallels (rs641738) im <i>MBOAT7</i> -Gen . . . . .	43
4.3.1	Univariate Cox-Regression . . . . .	44
4.3.2	Multivariate Cox-Regression . . . . .	44
4.3.3	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier . . . . .	46
4.4	Vergleich der Subkohorten: Einfluss des Risikoallels rs738409 im <i>PNPLA3</i> -Gen . . . . .	48
4.4.1	Univariate Cox-Regression . . . . .	49
4.4.2	Multivariate Cox-Regression . . . . .	50
4.4.3	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier . . . . .	52
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>55</b>
5.1	Die Bedeutung von Genvarianten bei Leberzirrhose . . . . .	55
5.2	PPI Therapie bei Leberzirrhose . . . . .	56
5.3	PPI Therapie bei Leberzirrhose und Vorliegen genetischer Risikovarianten . . . . .	57
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>
	<b>Publikationen</b>	<b>69</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>70</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>71</b>

# Zusammenfassung-Summary

## 1.1 Zusammenfassung

### Der negative Effekt von Protonenpumpeninhibitoren bei Leberzirrhose ist abhängig von häufigen Genvarianten

**Hintergrund** Protonenpumpeninhibitoren (PPI) begünstigen infektiöse Komplikationen und erhöhen möglicherweise die Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose. Häufige Risikovarianten in den Patatin-like Phospholipase Protein 3 (*PNPLA3*)- und Membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7 (*MBOAT7*) Genen tragen zur Progression chronischer Leberkrankheiten bei. Daher haben wir den Einfluss der PPI-Einnahme auf Überleben und Entstehung systemischer Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose in Abhängigkeit vom Vorhandensein dieser genetischen Risikovarianten untersucht.

**Patienten und Methoden** Insgesamt wurden 998 Patienten aus den Universitätskliniken in Homburg und Halle zwischen 2014 und 2018 eingeschlossen. Die PPI-Einnahme wurde als tägliche, dauerhaft eingenommene Dosis von  $\geq 20$  mg Pantoprazol (oder eine äquivalente Dosis eines anderen PPI) definiert. Nach der Genotypisierung der Risikovarianten rs738409 in *PNPLA3* und rs641738 in *MBOAT7* wurden das transplantationsfreie Überleben sowie das Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose prospektiv erfasst, und nach dem Vorhandensein der Risikovarianten stratifiziert.

**Ergebnisse** Insgesamt wurden 700 Patienten mit PPI-Einnahme (70%) eingeschlossen. Von diesen Patienten erhielten 94,2% Pantoprazol (63% 40 mg, 30% 80 mg und 7% 20 mg p.d.). Von den übrigen 5,8% wurden 21 Patienten (5,5%) mit den Wirkstoffen Omeprazol/Esomeprazol therapiert. Ein Patient (0,3%) erhielt Lansoprazol. Das mediane Alter lag bei 61 (IQR 25%-75%: 53 - 68) Jahren, der mediane MELD Score bei 11 (IQR 25%-75%: 8 - 15) Punkten. Die Zirrhose war bei 537 (54%) alkoholischer, bei 166 (17%) viraler und bei 295 (29%) anderer Genese. In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan Meier war das transplantationsfreie Überleben von Patienten mit PPI-Einnahme ohne *PNPLA3* Risikovariante verkürzt (Log rank  $p=0.005$ ), wohingegen bei Patienten mit Nachweis einer Risikovariante in *PNPLA3* keine signifikant verkürzte transplantationsfreie Überlebenszeit vorlag (Log rank  $p=0.20$ ). In der univariaten Cox-Regression waren unter anderem weibliches Geschlecht, Bilirubin, Kreatinin, Albumin, INR, PPI und alkoholische Lebererkrankung unabhängige Prädiktoren für das transplantationsfreie Überleben in der Gesamtkohorte. In der multivariaten Cox-Regression verblieben bei den Trägern der Wildtyp-Allele PPI (adjustierte Hazard Ratio [aHR] 0,48; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,23 - 0,96;  $p=0,039$ ) und MELD-Score (aHR 1,17; 95% CI 1,13 - 1,22;  $p<0,001$ ), bei den Trägern der *PNPLA3* Risikovariante nur der MELD-Score (aHR 1,16; 95% CI 1,13 - 1,19;  $p<0,001$ ) als unabhängige Prädiktoren. Für alle Endpunkte wurde für die *MBOAT7*-Variante keine Unterschiede gefunden. Unter

den PPI-assoziierten Komplikationen ergab sich nur für bakterielle Infektionen ein ähnliches Risiko bei Patienten mit- (Odds ratio [OR] 2,20; 95% CI 1,23 - 3,93;  $p=0,007$ ) und ohne (OR 2,23; 95% CI 1,23 - 4,05;  $p=0,007$ ) *PNPLA3* Risikoallel.

**Schlussfolgerungen** In dieser prospektiven Kohorte zeigte sich nur bei Patienten ohne *PNPLA3* Risikovariante ein geringeres transplantationsfreies Überleben bei PPI-Einnahme. Bei Trägern der *PNPLA3* Risikovariante hingegen konnte zwischen Patienten mit und ohne PPI-Einnahme kein signifikanter Unterschied in der transplantationsfreien Überlebenszeit gefunden werden. Mechanistische Untersuchungen dieser Gen-Umwelt-Interaktion sind nun erforderlich.

## 1.2 Summary

### Detrimental effect of proton pump inhibitors in cirrhosis depends on common gene variation

**Background** Proton pump inhibitors (PPI) increase adverse events and potentially mortality in patients with cirrhosis. Common risk variants in the Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (*PNPLA3*) and Membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7 (*MBOAT7*) genes contribute to progressive chronic liver disease. We aimed to investigate the impact of PPI intake on the survival and the development of hepatic complications in patients with cirrhosis stratified for these genetic risk variants.

**Patients and methods** Overall, 998 patients with cirrhosis in two German academic medical centers in Homburg and Halle were included between 2014 and 2018. We defined PPI use as a daily dose  $\geq 20$  mg pantoprazole (or an equivalent dose of other PPI) taken continuously. Patients were genotyped for the risk variants rs738409 (*PNPLA3*) and rs641738 (*MBOAT7*) by allelic discrimination assays. Prospective follow-up was conducted, and transplant-free survival and complications in cirrhosis were recorded, stratified by the presence of risk genotypes.

**Results** In total, 700 PPI users (70%) were identified. Among the patients on PPI, 94,2% received pantoprazole (63% 40mg, 30% 80mg and 7% 20mg daily, data available in 54%). Among the rest 5,8% 21 patients (5,5%) received omeprazole/esomeprazole. One patient was treated with lansoprazole (0,3%). Median age was 61 (IQR 25%-75%: 53-68) years, and median MELD score was 11 (IQR 25%-75%: 8-15). Cirrhosis was alcoholic in 537 (54%), viral etiology was present in 166 (17%) and other etiologies in 295 (29%) patients. Survival times, which were analyzed with the Kaplan-Meier method, were significantly worse (Log rank  $p=0.005$ ) in carriers of the wild-type alleles of the *PNPLA3* gene with PPI intake. But there were no differences (Log rank  $p=0.20$ ) in transplant-free survival between taking PPI or not in patients with *PNPLA3* riskvariants. In univariate cox regression analyses independent predictors of transplant-free survival were female sex, bilirubin, creatinine, albumin, INR, PPI, and alcoholic liver disease. In multivariate cox regression models, independent predictors in carriers of the wild-type variant were PPI (adjusted hazard ratio [aHR] 0.48, 95% confidence interval [CI] 0.23-0.96;  $p=0.039$ ) and MELD (aHR 1.17, 95% CI 1.13-1.22;  $p<0.001$ ), whereas in carriers of the *PNPLA3* risk variant only MELD (aHR 1.16, 95% CI: 1.13-1.19;  $p<0.001$ ) was associated. With regards to the *MBOAT7* variant, dose and type of PPI as well as liver-related vs. all-cause mortality no differences were detected. For hepatic complications in association with PPI intake, only bacterial infections were associated with a similar increased risk in patients with (Odds ratio [OR] 2.20, 95% CI 1.23-3.93;  $p=0.007$ ) and without (OR 2.23, 95% CI 1.23-4.05;  $p=0.007$ ) *PNPLA3* risk alleles.

**Conclusion** In this large prospective cohort, reduced transplant-free survival in patients with cirrhosis taking PPI was present only in carriers of wild-type alleles of the *PNPLA3* gene. There were no differences in transplant-free survival between taking PPI or not in patients with *PNPLA3* riskvariants. Mechanistic studies of this gene-environment interaction are warranted.



# Einleitung

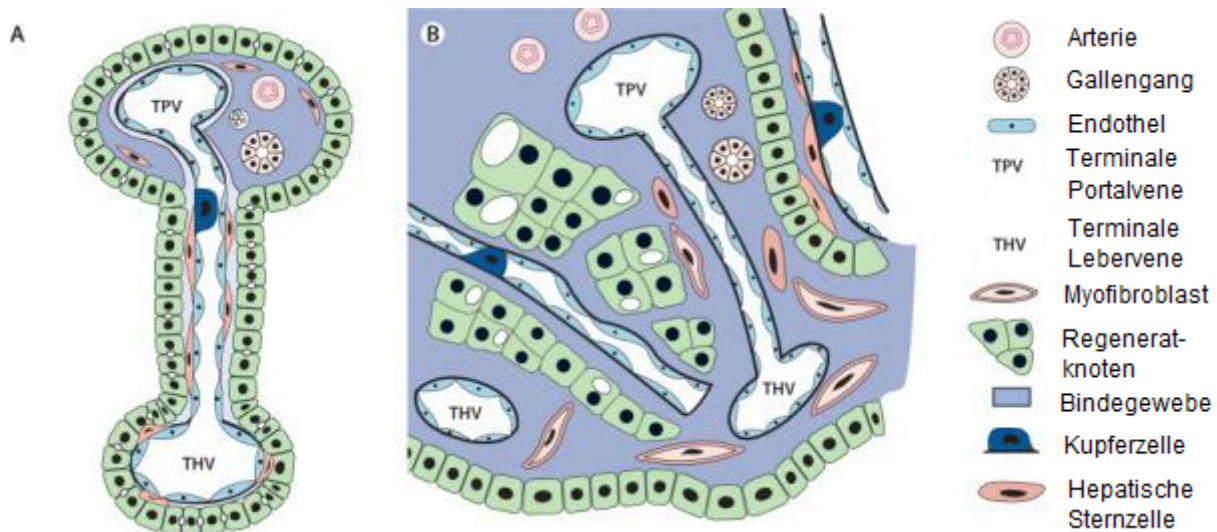
## 2.1 Leberzirrhose

### 2.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Die Leberzirrhose ist eine häufige Erkrankung in Europa und der restlichen Welt, die mit einer hohen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet ist. Der Anteil der Leberzirrhose an der Gesamtmortalität in Europa beträgt 1-2%. Mit mehr als 60% stellt sie die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar [1]. In Zentraleuropa ist sie mit 170 000 Todesfällen pro Jahr sogar die viert häufigste Todesursache bei Erwachsenen. Angesichts der hohen Zahl von Patienten im kompensierten Stadium der Leberzirrhose kann die Prävalenz nur schlecht eingeschätzt werden. Sie ist in Europa stark von der Region abhängig. Obduktionsstudien zufolge liegt sie europaweit zwischen 5% (Dänemark) und 10% (Italien) [2]. Für Deutschland wird die Prävalenz der Leberzirrhose altersstandardisiert auf etwa 900/100.000 geschätzt [3].

Die häufigste Ursache für die Entstehung einer Leberzirrhose in Deutschland ist der chronische Alkoholkonsum, gefolgt von der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und den Virushepatitiden (B und C) [4]. In einer deutschen Studie wurde der Anteil der Leberzirrhosen auf dem Boden einer alkoholischen Steatohepatitis mit 52% angegeben. An zweiter Stelle standen die durch Hepatitis B und C verursachten Leberzirrhosen, gefolgt von der NAFLD [5]. In den westlichen Ländern kommt der NAFLD als Ursache einer chronischen Lebererkrankung eine immer wichtigere Bedeutung zu [6]. Immunologische Erkrankungen wie die autoimmune Hepatitis, die primär biliäre Cholangitis (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und Stoffwechselerkrankungen wie der Morbus Wilson und die Hämochromatose sind seltene Ursachen einer Leberzirrhose [1]. Auch auf dem Boden eines Budd-Chiari-Syndroms, bei dem es zum Verschluss von Lebervenen kommt, kann sich eine Leberzirrhose entwickeln [7]. Bei einigen Leberzirrhosen kann keine genaue Ursache festgestellt werden. Die Zahl dieser sogenannten kryptogenen Leberzirrhosen ist allerdings gering [8].

Als Zirrhose wird die Fibrosierung des Lebergewebes mit Zerstörung der Leberarchitektur und Ausbildung von Regeneratknotten bezeichnet. Die Leberzirrhose ist das Endstadium der Leberfibrose. Dabei handelt es sich um einen diffusen Prozess, der das gesamte Organ betrifft [9]. Vergleichbar mit der physiologischen Wundheilung verursachen chronische Entzündungsprozesse die Fibrosierung des Lebergewebes durch aktivierte hepatische Sternzellen. Infolge der Fibrose kommt es zur Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber. Histologisches Korrelat der Leberzirrhose sind vaskularisierte Bindegewebssepten, die portale Venenaufzweigungen und Leberarterien untereinander und mit den Zentralvenen verbinden. Diese Shuntverbindungen führen zu einem verminderten Blutfluss durch die Leber. Daraus resultieren Einbußen des Nährstoffaustausches zwischen den hepatischen Sinusoiden, dem umliegenden Parenchym und den Hepatozyten. Außerdem bilden sich knotige Hepatozyteninseln, die von Bindegewebssträngen umgeben sind und keinen Anschluss an eine Zentralvene haben (Abbildung 2.1). Die klinische Konsequenz der veränderten Leberarchitektur umfasst neben der Ausbildung intrahepatischer porto-systemischer Umgehungskreisläufe eine eingeschränkte Leberfunktion und die Entstehung



**Abbildung 2.1: Morphologische und vaskuläre Veränderungen bei Leberzirrhose**

**A: Gesunde Leber** Über die Aufzweigungen der Pfortader (TPV) fließt das Blut durch die Lebersinusoiden und sammelt sich in den Lebervenen (THV). Innerhalb der Sinusoiden ermöglicht fenestriertes Endothel den Nährstoffaustausch zwischen Blut und Hepatozyten (grün) im Disse Raum. Modifiziert nach [8].

**B: Leberzirrhose** Von Myofibroblasten gebildete Extrazellulärmatrix führt zum Verlust des fenestrierten Endothels der Sinusoiden. Hepatozyteninseln werden durch kollagenöse Septen vom Blutstrom abgeschnürt. Ein adäquater Nährstoffaustausch ist nicht mehr gewährleistet. Der direkte Abfluss des Pfortaderblutes in die Lebervenen hat eine verminderte Leberfunktion und die Entstehung einer portalen Hypertension zur Folge. Modifiziert nach [8].

einer portalen Hypertension [8].

### 2.1.2 Stadien der Leberzirrhose

Zu Beginn der Erkrankung kann die Leberzirrhose zunächst in einer asymptomatischen Form vorliegen. In diesem kompensierten Stadium liegt der Portalvenendruck im Normbereich [10]. Im Verlauf der Leberzirrhose kann das kompensierte in das dekompenzierte Stadium übergehen. Die Dekompensation der Leberzirrhose ist nach den EASL (The European Association for the study of the liver) Leitlinien definiert als das Auftreten von Aszites, einer Varizenblutung, eines Ikterus oder einer hepatischen Enzephalopathie [11]. Die Dekompensation der Leberzirrhose erhöht das Risiko, im Rahmen der Lebererkrankung zu versterben. Während das mittlere Überleben der Patienten im kompensierten Stadium bei etwa 12 Jahren liegt, überleben Patienten im dekompenzierten Stadium im Mittel nur noch 2 Jahre [10]. Ausschlaggebende Faktoren beim Übergang in das dekompenzierte Stadium sind der steigende Portalvenendruck und die eingeschränkte Leberfunktion, die mit vermehrten Komplikationen einhergehen und somit das Gesamtüberleben der Patienten reduzieren [12].

### 2.1.3 Komplikationen

#### Portale Hypertension

Die zerstörte Gefäßstruktur in der zirrhotischen Leber hat aufgrund des verminderten vasalen Gesamtquerschnitts eine Erhöhung des portalen Gefäßwiderstandes zur Folge, was zum Anstieg des Pfortaderdrucks führt. Außerdem kommt es durch die Freisetzung gefäßerweiternder Substanzen zur Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und somit zum vermehrten Blutzufluss in das Pfortadersystem [13]. Beide Mechanismen tragen zur Entstehung einer portalen Hypertension bei, die definitionsgemäß ab einem hepatisch venösen Druckgradienten (HVPG) von 6 mmHg vorliegt [12]. Je nach Lokalisation der Verengung im portalen System unterscheidet man prä-, intra-, und posthepatische Blockaden, die zur portalen Hypertension führen können [13]. Ab einem HVPG von 10 mmHg kann die portale Hypertension durch die damit einhergehenden Komplikationen wie Aszitesbildung, Varizenausbildung, die Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms und einer hepatischen Enzephalopathie klinisch relevant werden [14]. Mit der klinisch signifikanten Hypertension ab einem HVPG vom 12 mmHg steigt das Blutungsrisiko von Ösophagus- und Fundusvarizen signifikant an [15].

#### Hepatische Enzephalopathie

Etwa 40% der an Leberzirrhose erkrankten Patienten entwickeln Symptome einer hepatischen Enzephalopathie. Durch die Ausbildung portosystemischer Shunts in der zirrhotischen Leber infolge des angestiegenen hepatischen Widerstands wird ein Teil des Blutvolumens aus dem Gastrointestinaltrakt an der Leber vorbei in den systemischen Kreislauf geleitet. Neurotoxische Substanzen wie unter anderem Ammoniak, Mercaptan, Fettsäuren, Phenole und Gammahydroxybuttersäure (GABA) können durch diese Umgehungskreisläufe nicht mehr in der Leber abgebaut werden [16]. Außerdem wird Blut, das die Leber weiterhin passiert, aufgrund der verminderten Entgiftungsleistung der geschädigten Hepatozyten weniger von Toxinen befreit. Die neurotoxischen Substanzen gelangen über den Blutkreislauf in das zentrale Nervensystem (ZNS). Der erhöhte Spiegel des hemmenden Neurotransmitters GABA äußert sich klinisch in einer Veränderung des Bewusstseinszustandes. In den Gliazellen erfolgt die Bildung von Glutamin aus Ammoniak. Dieses reichert sich in Astrozyten an und kann durch Zellschwellung bis zur Ausbildung eines Hirnödems führen [17].

Klinisch manifestiert sich die hepatische Enzephalopathie in eingeschränktem Bewusstsein, das von Müdigkeit über Somnolenz bis hin zum Koma reichen kann, und in kognitiven Einbußen oder Persönlichkeitsveränderungen. Auch neuromuskuläre Auffälligkeiten wie das Auftreten des grobschlägigen flapping tremors (Asterixis) oder eines Myoklonus können Folge einer hepatischen Enzephalopathie sein [18]. Abhängig von der klinischen Symptomatik wird die HE nach den West Haven Kriterien in vier Grade eingeteilt [19]. Gastrointestinale Blutungen, Infektionen, exzessive Eiweißaufnahme, Obstipation und Diuretikatherapie führen zum Anstieg des Ammoniak Spiegels im Serum und müssen als mögliche Auslöser einer hepatischen Enzephalopathie berücksichtigt werden [20].

Bei der Therapie steht die Beseitigung der auslösenden Faktoren im Vordergrund. Außerdem kann der Einsatz des Disaccharids Lactulose durch Reduktion der Aktivität ammoniakbildender Darmbakterien zur Besserung beitragen und in Kombination mit Darmeinläufen zur vermehrten Ausscheidung von

Eiweißen genutzt werden. Die Gabe von L-Ornithin-L-Aspartat fördert den Abbau des toxischen Ammoniaks durch Bildung von Glutamin und stellt damit eine weitere Therapieoption dar. Verzweigt-kettige Aminosäuren können zudem den Proteinabbau und somit die Ammoniakbildung senken. Zur Prophylaxe und Therapie der HE kann außerdem das nicht resorbierbare Antibiotikum Rifaximin in Betracht gezogen werden, das ebenfalls durch Veränderung der bakteriellen Darmflora die Symptome abmildern kann [21].

### **Aszites**

Als Aszites wird eine vermehrte intraperitoneale Flüssigkeitsansammlung bezeichnet. Aszites als weitere klinische Manifestation einer dekompensierten Leberzirrhose tritt bei etwa 60% der Patienten innerhalb von zehn Jahren nach der Diagnosestellung auf, wenn die Ursache der Lebererkrankung unbehandelt bleibt [10]. Die portale Hypertension führt durch die Freisetzung gefäßerweiternder Mediatoren zur Vasodilatation der Venen im Splanchnikusgebiet. Als Reaktion auf das dadurch verminderte effektive Blutvolumen werden gegenregulatorische Mechanismen wie zum Beispiel das Renin-Aldosteron-Angiotensin-System (RAAS) aktiviert, die eine Vasokonstriktion und Wasserretention bewirken. Zudem kommt es aufgrund der eingeschränkten Syntheseleistung der Leber zur Verminderung des Serumalbumins und damit zu einem Abfall des kolloidosmotischen Druckes in den Gefäßen. Diese Mechanismen führen zu einer Flüssigkeitsverschiebung in den Extravasalraum, die die Kapazität des Lymphabflusssystems überschreitet, sodass es zur Flüssigkeitsansammlung in der Peritonealhöhle kommt [22].

Therapeutisch wird eine Natriumrestriktion empfohlen, wenn diuretische Maßnahmen keine Wirkung zeigen. Um weiterer Überwässerung vorzubeugen, sollte auf eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz geachtet werden. Als Diuretikum wird in erster Linie der Aldosteronantagonist Spironolacton eingesetzt. Im fortgeschrittenen Stadium kann die Therapie durch ein Schleifendiuretikum ergänzt werden. Besteht der Aszites trotz Ausschöpfung der Diuretikatherapie und Kochsalzrestriktion weiter, muss zur Behandlung des somit therapierefraktären Aszites die wiederholte Parazentese oder die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) erwogen werden [23].

### **Varizenblutung**

Durch die portale Hypertension infolge des gesteigerten hepatischen Gefäßwiderstandes kommt es zur Ausbildung portosystemischer Umgehungskreisläufe. Neben der Umleitung über bereits bestehende Kollateralgefäße können auch Gefäßneubildungen eine Folge des Pfortaderhochdrucks sein. Am häufigsten erfolgt die Umgehung der Leber über ösophageale Venen, die den direkten Abfluss in den systemischen Kreislauf gewährleisten [13]. Das Auftreten von Ösophagusvarizen korreliert dabei mit dem Stadium der Leberzirrhose. 40% der Patienten im Stadium Child A und 80% im Stadium Child C bilden Varizen aus [24]. Ab einem HVPG von 12 mmHg kann es zur Ruptur der Varizen und zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen, die mit einer Letalität von 20-30% einhergehen.

Zur Primärprophylaxe einer Varizenblutung werden nichtselektive Betablocker wie Propranolol oder Carvedilol zur Senkung des Pfortaderdrucks eingesetzt. Im Falle einer akuten Blutung können Vasopressin oder Octreotid durch ihre vasokonstriktorische Wirkung im Splanchnikusgebiet zur Blutungsstillung beitragen. Die endoskopische Varizenligatur als vorrangige Therapieoption kann je nach Blutungsrisiko

auch primärprophylaktisch in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Histoacryl-Kleber stellt eine Option zur Blutstillung bei Varizen im Magenfundus dar. Bei endoskopisch nicht beherrschbarer Blutung kann eine Ballontamponade mittels einer Sonde oder eines Danis-Stent eingesetzt werden [25]. Zur Infektionsprophylaxe wird bei einer Varizenblutung eine Antibiose empfohlen [26]. Das Risiko einer Rezidivblutung innerhalb eines Jahres liegt bei etwa 70%. Dieses Risiko kann durch die Gabe nichtselektiver Betablocker, durch erneute Varizenligatur oder durch die Anlage eines TIPS deutlich gesenkt werden. Die TIPS-Anlage stellt die effektivste Methode zur Verhinderung einer Rezidivblutung dar, muss aber im speziellen Fall gegen bestehende Kontraindikationen abgewogen werden [25].

### **Hepatorenales Syndrom**

Das hepatorenale Syndrom ist eine Form der Nierenfunktionseinschränkung, die insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites auftritt [27]. Etwa 10% der Patienten entwickeln ein HRS im fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose. Somit stellt es angesichts seiner schlechten Prognose eine schwere Komplikation dar [28]. Hämodynamische Prozesse wie die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des RAAS als Reaktion auf das Blutpooling im vasodilatierten Splanchnikusgebiet führen zu einer Vasokonstriktion der renalen Gefäße. Die verminderte Nierendurchblutung manifestiert sich in einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate, einem Kreatininanstieg und einer Verdünnungshyponatriämie. Vor Diagnosestellung müssen eine parenchymatöse Nierenerkrankung oder ein Schockgeschehen ausgeschlossen werden [29]. Angelehnt an die Definition des akuten (AKI), subakuten (AKD) und chronischen (CKD) Nierenversagens nach der KDIGO unterscheidet man je nach Serumkreatinin, der restlichen Urinausscheidung sowie der eGFR das HRS-AKI, das HRS-AKD und das HRS-CKD [27].

Da die Lebertransplantation als effektivste kausale Therapie gilt, sollte die Eignung des Patienten diesbezüglich frühzeitig evaluiert werden. Zur Überbrückung werden therapeutisch in erster Linie vasoaktive Vasopressin-Abkömmlinge wie Terlipressin eingesetzt, um der Vasodilatation der splanchnischen Gefäße entgegenzuwirken. In Kombination mit Albumin zur Steigerung des intravasalen Blutvolumen kann eine Besserung der Nierenfunktion erreicht werden. Auch mit der Kombination aus dem vasoconstriktorisch wirkenden Midodrin, Octreotid und Albumin konnte eine Besserung der Nierenfunktion nachgewiesen werden. Eine weitere Option, das HRS zu behandeln, besteht in der Anlage eines TIPS, wobei die Kontraindikationen für diese Intervention berücksichtigt werden müssen [30].

### **Bakterielle Infektionen**

Patienten mit Leberzirrhose sind anfälliger für bakterielle Infektionen, die eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität im Verlauf der Lebererkrankung darstellen [31]. Bei 25-30% der zirrhotischen Patienten liegt bereits bei der stationären Aufnahme eine bakterielle Infektion vor oder entwickelt sich während des Klinikaufenthalts [32]. Zu den häufigsten Infektionen zählen die spontan bakterielle Peritonitis, die Pneumonie und die Harnwegsinfektion. Eine SBP ist eine bakterielle Infektion des Peritoneums, die sich bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites entwickeln kann. Hierbei kommt es durch die herabgesetzte Barrierefunktion der Darmschleimhaut und durch veränderte Bakterienbesiedlung zur Durchwanderung von Bakterien durch die Darmwand [33, 34]. Zu den häufigsten Erregern der spontan

bakteriellen Peritonitis zählen *Escherichia coli*, Enterokokken, Streptokokken und Klebsiellen [35]. Außerdem treten bei Patienten mit Leberzirrhose auch zunehmend Infektionen mit multiresistenten Keimen auf [36].

Über die portosystemischen Umgehungskreisläufe wird ein Teil des Blutvolumens aus dem Gastrointestinaltrakt an der zirrhotischen Leber vorbei geleitet. Intestinale Keime werden nicht in der Leber abgebaut und verbleiben damit in der Blutbahn. Durch die verminderte Syntheseleistung der Leber werden außerdem weniger Komplementfaktoren gebildet. Es kommt damit zur Funktionsminderung des angeborenen Immunsystems und zur vermehrten Infektanfälligkeit [37]. Die reduzierte Zahl an neutrophilen Granulozyten und deren verminderte Phagozytoseaktivität lassen eine adäquate Immunreaktion nur bedingt zu [38].

Therapeutisch sind eine frühzeitige Erkennung der Infektion und eine kalkulierte Antibiotikatherapie prognostisch entscheidend [36].

## 2.2 Bedeutung der Genetik bei chronischen Lebererkrankungen und Leberzirrhose

### 2.2.1 Das Patatin-like phospholipase domain-containing (*PNPLA3*) Gen

In genomweiten Assoziationsstudien wurden vor allem in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Varianten in Genen identifiziert, die die Entstehung und den Progress chronischer Lebererkrankungen beeinflussen.

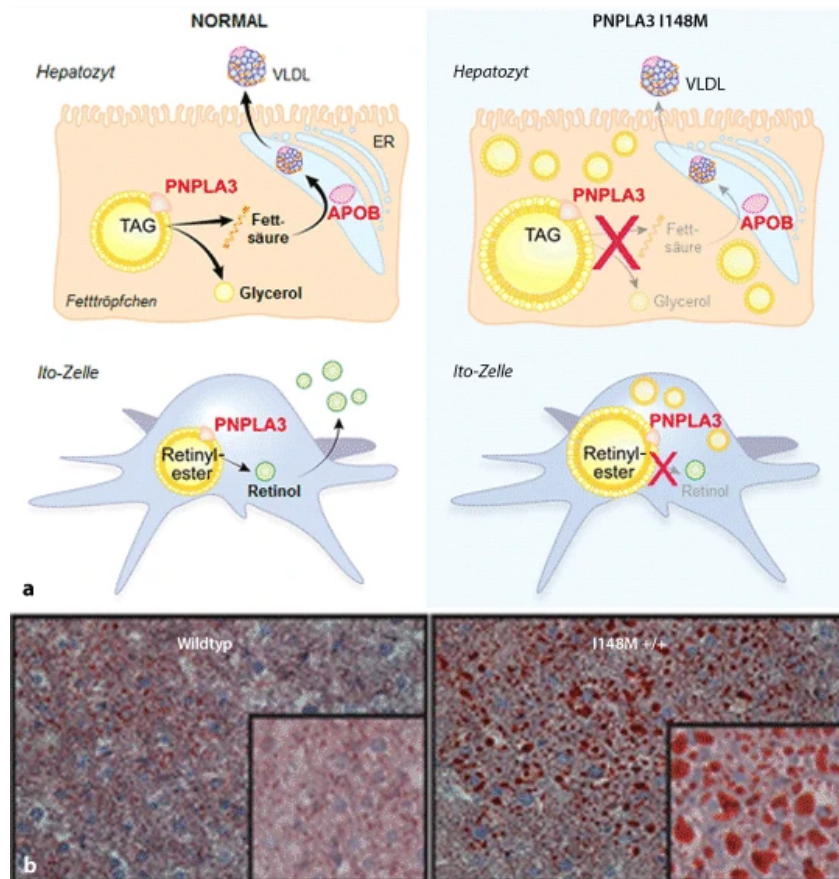
Das Gen mit der bislang besten Evidenz ist das Patatin-like phospholipase domain-containing (*PNPLA3*) Gen. Bereits 2008 wurde eine Assoziation zwischen einer genetischen Variante im *PNPLA3* Gen und der Entstehung einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH)/nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) beschrieben [39]. Die erste genomweite Assoziationsstudie (GWAS) zu alkoholischer Lebererkrankung stellte 1426 alkoholabhängigen Patienten ohne Lebererkrankung 712 an alkoholischer Leberzirrhose erkrankte Patienten gegenüber. Hierbei waren bestimmte Varianten der *PNPLA3*-, *MBOAT7*- und *TM6SF2* Gene signifikant mit der Entstehung einer Leberzirrhose assoziiert [40]. Von diesen Genen, die allesamt Funktionen im Fettstoffwechsel ausüben, wurde insbesondere die Funktion des *PNPLA3* Gens genauer untersucht. Das Patatin-like phospholipase domain-containing Gen (*PNPLA3*) ist auf dem langen Arm des Chromosoms 22 an Position 13.31 lokalisiert. Es wird vor allem in der Leber, aber auch in der Retina, in der Haut, im Fettgewebe, in der Niere, im Gehirn und in der Milz exprimiert [41, 42]. Das nach der Translation entstehende Protein ist vor allem in Zellmembranen und Lipidtröpfchen der Leber aktiv [43].

Das *PNPLA3* Gen codiert für ein Enzym, das durch seine Lipaseaktivität an der Verstoffwechslung von Fetten beteiligt ist, indem es Triglyceride in den Hepatozyten, sowie Retinylester in den hepatischen Sternzellen abbaut [43, 44]. Die Expression von *PNPLA3* wird durch Nahrungsstimuli beeinflusst. Durch Regulationsmechanismen auf transkriptionaler und posttranslationaler Ebene führt Fasten zu einer verminderten Bildung des Proteins, wohingegen die Aufnahme von Kohlenhydraten eine vermehrte Expression des Enzyms zur Folge hat. Eine zentrale Rolle in der Enzymregulation spielt hierbei der Transkriptionsfaktor STREBP-1c [41, 45]. Bei der genetischen Variante handelt es sich um einen



Einzelnukleotid-Polymorphismus im *PNPLA3* Gen (rs738409), mit einem Austausch von Cytosin durch Guanin, was eine Isoleucin-zu-Methionin-Mutation an Position 148 (I148M Variante) zur Folge hat [46]. In vitro Untersuchungen ergaben, dass diese *PNPLA3* Mutation verglichen mit der Wildtyp Variante zu einer vermehrten Akkumulation von Fettsäuren, einem Anstieg der Triacylglyceride und einer Reduktion der Hydrolaseaktivität führt. Daher scheint die Mutation mit einem Funktionsverlust des Enzyms einherzugehen (Abbildung 2.2) [47].

Eine aktuelle Studie hat zudem gezeigt, dass der *PNPLA3*-G/G-Genotyp das Risiko für hepatische De-



**Abbildung 2.2: Bedeutung des *PNPLA3* Risikoallels für die nichtalkoholische Fettlebererkrankung**

**a:** Gezeigt ist die Hydrolaseaktivität von *PNPLA3* bei der Spaltung von Triacylglyceriden in den Hepatozyten und von Retinylestern in den Ito-Zellen der Leber. Beim Vorliegen der Mutation I148M geht diese Funktion verloren.

**b:** Lebergewebe von weiblichen Mäusen nach Zuckerdiät von 4 Wochen in Oil Red O Färbung. Die linke Aufnahme zeigt Lebergewebe einer Maus mit *PNPLA3* Wildtyp nach Zuckerdiät. Rechts daneben ist die Zunahme der hepatozytären Lipidtröpfchen (rot) bei einer Maus mit *PNPLA3* Mutation (I148M/M) in homozygoter Ausprägung gezeigt. APOB=Apolipoprotein B, VLDL=„very low density lipoprotein“, ER=Endoplasmatisches Retikulum. Leica Mikroskop Aufnahme. Färbung: Oil Red O; Vergr. 20:1 bzw. 64:1 [48]

kompensation und leberassoziierte Mortalität von Patienten mit portaler Hypertension bei einer Fettlebererkrankung verdoppelt [49]. Die *I148M* Variante ist außerdem durch das schnellere Fortschreiten zur Fibrose und Zirrhose und der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) mit der Progression der Leberschädigung bei NAFLD assoziiert [50, 51].

Der Polymorphismus im *PNPLA3* Gen korreliert auch mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung einer Leberzirrhose bei riskantem Alkoholkonsum [52]. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen der *PNPLA3* Genvariante und der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer alkoholischen Leberzirrhose aufgezeigt [52]. Das *PNPLA3* Risikoallel lag bei Patienten mit alkoholischer Fettlebererkrankung signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe. Zudem war es mit einem signifikant höheren Risiko für die Entstehung einer Leberzirrhose assoziiert. [53].

### 2.2.2 Das Membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7 (*MBOAT7*) Gen

Das Membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7 (*MBOAT7*) Gen ist auf Chromosom 19 lokalisiert und wird vor allem in den Hepatozyten, den Ito-Zellen und den sinusidalen Endothelzellen der Leber sowie in Immunzellen wie zum Beispiel den B- und T Lymphozyten exprimiert. Dort ist das resultierende Protein an der Aktivierung von Phospholipiden durch die Veresterung von Phosphatidylinositol mit Acyl-CoA beteiligt [54–56]. Aus einem Einzelnukleotidpolymorphismus mit dem Austausch von Cytosin durch Thymin resultiert die Allelvariante rs641738, die zur verminderten Transkription von *MBOAT7* führt, wobei der Effekt bei homozygoter Ausprägung des Risikoallels stärker ausgeprägt ist [55].

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein des *MBOAT7* Risikoallels und der Entwicklung und der Schwere einer NAFLD wurde bereits aufgezeigt. Vor allem in den letzten Jahren konnte mithilfe von GWAS eine Variante im *MBOAT7* Gen (rs641738) identifiziert werden, die mit der Entwicklung chronischer Lebererkrankungen assoziiert ist [40, 55, 57]. Die Variante rs641738 steht in Zusammenhang mit dem Auftreten von chronischen Lebererkrankungen, wie der Alkoholischen Lebererkrankung, der NAFLD und der Hepatitis-induzierten Fibrose. Die Variante rs641738 begünstigt das Fortschreiten zu einer Steatohepatitis und zum Stadium der Fibrosierung. Ein Erklärungsansatz dafür könnte die vermehrte Verfügbarkeit von Arachidonsäure zur Bildung von Leukotrienen sein, da Arachidonoyl-CoA das Acyl-CoA für die Veresterungsreaktion bereitstellt. Außerdem könnte die verminderte Aktivität des antiinflammatorischen Phosphatidylinositols diesen Progress begünstigen [55]. Der Einfluss der *MBOAT7* Risikovariante auf den Entwicklungsprozess von einer Leberfibrose zur Zirrhose ist noch nicht abschließend geklärt [54]. Einer Studie zufolge steigt für Träger dieser Risikovariante bei Alkoholmissbrauch das Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose signifikant an [40].

Bei einer chronischen Infektion mit Hepatitis B führt das Vorhandensein des Risikoallels zu einer verstärkten Inflammation und begünstigt die Fibrosierung und Zirrhosebildung [57]. Auch in diesem Zusammenhang scheint der verminderte Verbrauch von Arachidonsäure eine Rolle zu spielen. Arachidonsäure verursacht nämlich Apoptoseprozesse, die zur Inflammation und Fibrosierung führen können. [58, 59]. Außerdem verstärkt sie entzündliche Reaktionen von Makrophagen und anderen Immun-



zellen [60]. Auch bei chronischer Hepatitis C konnte ein gesteigertes Risiko für eine Leberentzündung und den Übergang zur Fibrose gezeigt werden [54].

### 2.2.3 Das transmembrane 6 superfamily 2 (*TM6SF2*) Gen

Neben den Varianten im *PNPLA3*- und *MBOAT7* Gen beeinflusst auch eine Variante des transmembrane 6 superfamily 2 (*TM6SF2*) Gens die Entwicklung und den Krankheitsverlauf einer NAFLD. Dieses Gen baut in der Leber Triglyceride in very low density protein (VLDL) ein. Durch einen single nucleotide polymorphism (SNP) im *TM6SF2* Gen kommt es zur Fehlfaltung und damit zum Funktionsverlust des Proteins. Dies führt zu einer Anreicherung von Triglyceriden in der Leber. Bei Knock-out Mäusen entwickelt sich eine Fettleber. Gleichzeitig ist die Plasmakonzentration von VLDL verringert [61]. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zum verminderten Auftreten von Arteriosklerose, sodass dem Gen eine dichotome Bedeutung zukommt [62].

Innerhalb einer Patientenkohorte mit NAFLD lag die Variante rs58542926 des *TM6SF2* Gens in heterozygoter Ausprägung signifikant häufiger vor als in einer gesunden Vergleichskohorte. Außerdem ist die Variante rs58542926 beim Vorliegen einer NAFLD mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines fortgeschrittenen Fibrorestadiums und einer Zirrhose assoziiert [63]. Eine Assoziation zwischen der Mutation im *TM6SF2* Gen und einer Leberfibrose sowie einer durch Alkohol und durch Hepatitis C-Infektion verursachten Leberzirrhose wurden ebenfalls untersucht. Hier ergab sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang. Die rs58542926 Variante des *TM6SF2* Gens beeinflusst auch nicht den Effekt des SNP rs738409 in *PNPLA3* auf die Entwicklung einer Leberfibrose oder Leberzirrhose [64].

### 2.2.4 Das 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 (*HSD17B13*) Gen

Die 17-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 HSD17B13 ist ein Enzym im Fettstoffwechsel der Leber bei Menschen und Mäusen, dessen physiologische Funktion noch nicht eindeutig geklärt ist. Die Expression von *HSD17B13* in der Leber ist beim Vorliegen einer NAFLD hochreguliert, was zur Akkumulation von Fetten in der Leber führt [65]. Die Splicevariante rs72613567 dieses Gens beeinflusst die Entstehung chronischer Lebererkrankungen. Beim Vorliegen dieser Variante ist die enzymatische Aktivität des gleichnamigen Proteins in der Leber vermindert. Dies führt zu einer geringeren Aktivität der Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum und somit zu einem verminderten Risiko für die Entstehung einer alkoholischen- und nicht alkoholischen Fettlebererkrankung. Auch das Risiko für die Progression zu einer Leberzirrhose ist signifikant geringer. Außerdem scheint der schädliche Einfluss von rs738409:G in *PNPLA3* beim Vorliegen der Splicevariante reduziert zu sein. [66]. Yang et al. bestätigten den Zusammenhang zwischen Trägern von rs72613567:TA im *HSD17B13* Gen und einem verminderten Risiko für die Entstehung einer Alkohol-, NAFLD-, und HCV-assoziierten Lebererkrankung, sowie dem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose. Die Variante schützt außerdem vor der Entstehung eines HCC, allerdings nur in der Subgruppe mit alkoholischer Lebererkrankung [67].

### 2.2.5 Das Serin-Protease-Inhibitor Serpin A1-Gen (*SERPINA1*) Gen

Alpha1-Antitrypsin (ATT) ist ein Serumprotein, das vor allem in den Hepatozyten gebildet wird. Beim Vorliegen bestimmter Genvarianten kommt es zu einem verminderten Serumspiegel von AAT, was zu einer systemischen Erkrankung der Leber und Lunge führt, die als AAT-Mangel bezeichnet wird. Die homozygote Ausprägung der Pi\*Z Variante (Pi\*ZZ Genotyp) des *SERPINA1* Gens, das für das Alpha-1 Antitrypsin Peptid kodiert, verursacht die klassische schwere Form des AAT-Mangels. Die heterozygote Ausprägung des Gens (die Pi\*MZ Variante) stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Zirrhose bei Patienten mit einer Lebererkrankung dar. In einer aktuellen Studie wurden Patienten mit und ohne Pi\*MZ Genotyp, bei denen keine Lebererkrankung bestand, hinsichtlich bestimmter Parameter miteinander verglichen. Patienten mit dem Pi\*MZ Genotyp hatten einen niedrigeren Gamma-Glutamyl Transferase Spiegel, geringere AAT Einschlüsse in der Leber und eine geringere Lebersteifigkeit als Patienten mit der Pi\*ZZ Variante, aber jeweils höhere Werte im Vergleich zu Patienten ohne Pi\*Z Varianten [68]. In einer anderen Studie wurde eine weitere Genvariante, die als Pi\*S Variante bezeichnet wird, untersucht. Ein Zusammenhang zwischen der heterozygoten Ausprägung der Pi\*Z und Pi\*S Varianten des *SERPINA1* Gens und der Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung war bisher Forschungsgegenstand nur weniger Studien. Während die Pi\*Z Variante mit der Entstehung einer alkoholischen Leberzirrhose und einer Leberzirrhose durch NAFLD signifikant assoziiert war, stellte die Pi\*S Variante nur einen schwachen Risikofaktor für die Entwicklung einer alkohol-assoziierten Leberzirrhose dar [69]. Die *SERPINA1* Pi\*S Variante war in einer aktuellen Studie mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung einer Leberfibrose assoziiert [27]. Außerdem wurden Patienten mit Pi\*ZZ Varianten und Alpha1-Antitrypsin Mangel Patienten ohne Pi\*Z Mutation gegenübergestellt. Keiner der Patienten hatte eine vorbestehende Lebererkrankung. Die Aspartat-Aminotransferase Spiegel waren bei Trägern der Pi\*ZZ Variante signifikant höher. Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag wesentlich häufiger eine Fettleber vor [70]. Bei Mäusen, die die Pi\*Z Varianten überexprimierten, konnte vermehrt die Entwicklung zur Steatosis hepatis beobachtet werden. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich die Bedeutung des *SERPINA* Gens aufgrund teils kontroverser Studien allerdings noch nicht ausreichend beurteilen.

### 2.2.6 Das Humane Hereditäre Hämochromatose (*HFE*) Gen

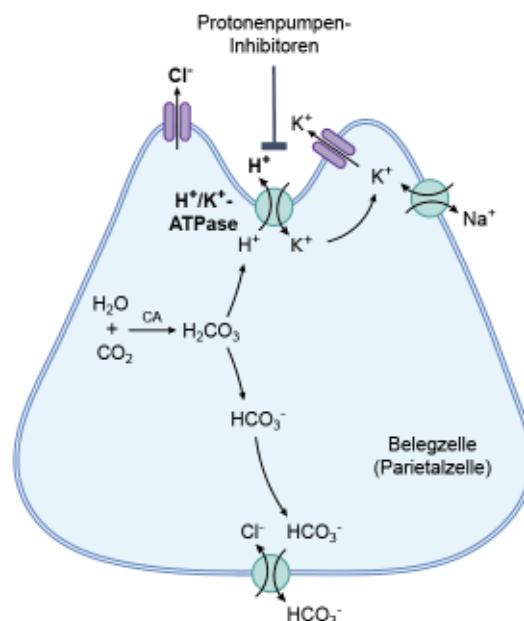
Das *HFE* Gen kodiert für ein aus 343 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein (HFE Protein) des MHC-I-Komplexes (major histocompatibility complex class I). Durch seine Schlüsselrolle im Eisenstoffwechsel ist es mit der Hereditären Hämochromatose, einer autosomal rezessiv vererbten Erkrankung, assoziiert. Bestimmte Mutationen im *HFE* Gen sind darüber hinaus mit der Entstehung einer NAFLD und eines HCC in Verbindung gebracht worden. Insbesondere die häufigen Polymorphismen *C282Y* und *H63D* wurden untersucht. Für *HFE C282Y* konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer NAFLD und eines HCC, nicht aber für die Entstehung einer Leberzirrhose gezeigt werden. *H63D* ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HCC ohne Leberzirrhose assoziiert [71]. Der Einfluss der beiden Varianten *C282Y* und *H63D* wurde auch ohne das Auftreten einer Hämochromatose auf einen Zusammenhang mit der Entstehung einer Leberzirrhose untersucht. Die heterozygote *C282Y* Mutation des *HFE* Gens war mit der Entstehung einer Leberzirrhose in der untersuchten Population assoziiert. Die heterozygote *C282Y* und homozygote *H63D* Mutationen zeigten einen signifikanten Zusammen-

hang mit der Entstehung einer Leberzirrhose bei Männern. Bei Frauen konnte kein Effekt gefunden werden [72].

## 2.3 Protonenpumpeninhibitoren

### 2.3.1 Indikation und Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zählen weltweit zu den am meisten verordneten Arzneimitteln überhaupt [73]. Ihre Wirkung erfolgt durch die Inhibition der  $H^+/K^+$  ATPase in den Parietalzellen des Magens und der daraus resultierenden Blockade der Sekretion von HCl [74] (Abbildung 2.3). Für den



**Abbildung 2.3: Wirkung von Protonenpumpeninhibitoren**

Protonenpumpeninhibitoren hemmen die  $H^+/K^+$ -ATPase in den Belegzellen des Magens irreversibel, wodurch die Produktion der Magensäure vermindert wird. Illustration [75]

Einsatz von PPI gibt es verschiedene Indikationen. Leitliniengerecht finden sie in der Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) [76], der Refluxösophagitis [77] sowie in der Behandlung und Prophylaxe von Ulcera im Magen oder Duodenum Anwendung [78]. Außerdem werden sie zur Prophylaxe gastroduodenaler Läsionen und Ulcera, ausgelöst durch die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren [79], und zur Rezidivprophylaxe gastrointestinaler Blutungen nach endoskopischer Blutungsstillung eingesetzt [80]. Auch zur Eradikation einer Infektion mit *Helicobacter pylori* [81] und zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms sind PPI vorgesehen [78].

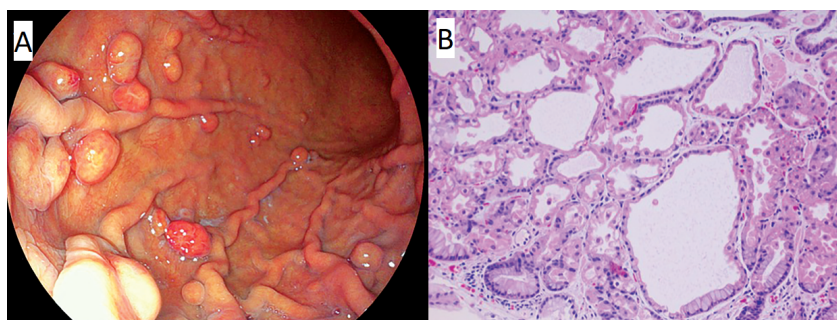
Im Therapieplan von Patienten mit Leberzirrhose finden sich auffallend häufig PPI. Laut einer Studie der Goethe Universität in Frankfurt nehmen sogar 78% der Patienten mit Leberzirrhose einen PPI ein [82].

Ein evidenzbasierter Beleg für den Nutzen einer PPI Therapie bei Leberzirrhose liegt bisher allerdings nur für die Prävention und Behandlung ösophagealer Ulcera nach Sclerotherapie oder Varizenligatur vor [83, 84]. Für die Behandlung abdomineller Schmerzen und den Einsatz zur Blutungsprophylaxe bei portaler hypertensiver Gastropathie gibt es keine Empfehlung [74, 85]. Trotzdem wird eine beträchtliche Zahl an Patienten mit Leberzirrhose zur Verhinderung einer Blutung durch portale hypertensive Gastropathie mit PPI therapiert, auch ohne Vorliegen einer säureassoziierten Erkrankung [74]. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und dem Auftreten bakterieller Infektionen aufzuzeigen, wurden von Merli et al. 400 Patienten mit Leberzirrhose, darunter 119 Frauen und 281 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 61.5 Jahren, in eine Studie eingeschlossen. Die häufigsten Ursachen für die Leberzirrhose waren Hepatitis C (Relative Häufigkeit: 47.5%), Alkoholabusus (22.5%) und Hepatitis B (9%). 24% der Patienten befanden sich im Stadium A nach Child-Pugh, 49% im Stadium B und 27% im Stadium C. Der durchschnittliche MELD-Score bei Studieneintritt lag bei 13.6. Merli et al. kamen zu dem Ergebnis, dass bei 41% dieses Patientenkollektivs keine entsprechende Indikation zur PPI Therapie vorlag [86].

### 2.3.2 Veränderte Pharmakokinetik bei Leberzirrhose

PPI werden über die Leber metabolisiert. Werden PPI in den Therapieplan von Patienten mit Leberzirrhose aufgenommen, so müssen die pharmakokinetischen Veränderungen bedacht werden, die sich aus der eingeschränkten Leberfunktion ergeben. Die Syntheseleistung der Leber kann bei Zirrhose herabgesetzt sein. Dies führt zu einer verminderten Bildung von Plasmaproteinen und Gallenflüssigkeit, wodurch die Verteilung und die Elimination von PPI und anderen Medikamenten beeinflusst werden. PPI werden über Cytochrom CYP450 in der Leber metabolisiert [87]. Bei Leberzirrhose steigt die Halbwertszeit der PPI auf 4-8 Stunden an [74]. Infolge der Zirrhose können sich Umgehungskreisläufe bilden, was eine verminderte Durchblutung der Leber und damit verbunden einen reduzierten Abbau von Medikamenten zur Folge hat. Diese pharmakokinetischen Veränderungen können letztlich zu einer gesteigerten Verfügbarkeit des PPI im systemischen Kreislauf und damit zu einer erhöhten Blockade der Säureproduktion führen [88].

Im Rahmen einer Studie wurde die Sicherheit von PPI bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche betrieben, um Studien zu negativen Effekten von PPI und veränderter Pharmakokinetik von PPI bei Leberzirrhose zu sichten. Die Evidenz der Studien und die Produktinformationen zu den einzelnen PPI (Esomeprazol, Omeprazol, Rabeprazol, Lansoprazol) wurden von einem Expertengremium bewertet. Das Gremium bestand aus zehn Mitgliedern mit spezifischer Expertise in der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose, in klinischer Pharmakologie und in evidenzbasierter Medizin. Darunter waren Gastroenterologen, Allgemeinmediziner und Pharmazeuten. Die Medikamente wurden je nach Risikoprofil in eine bestimmte Kategorie eingestuft. Die Empfehlungen bezogen sich auf die orale Einnahme von PPI. Der Schweregrad der Leberzirrhose wurde anhand des Child-Pugh Scores kategorisiert. Das Expertengremium kam zu dem Schluss, dass je nach Schweregrad der Leberzirrhose nur bestimmte PPI eingesetzt werden sollen und Dosisanpassungen erforderlich sind. Bei der Anwendung von Esomeprazol, Omeprazol und Rabeprazol wird kein zusätzliches Risiko erwartet. Im Stadium CTP A und B sollte die Maximaldosis von Omeprazol und Rabeprazol aber reduziert



**Abbildung 2.4: Endoskopische Aufnahme von Drüsenpolypen im Magenfundus**

**A:** Multiple Drüsenpolypen im Magenfundus, Endoskopische Aufnahme

**B:** Histomorphologische Charakteristika der Drüsenpolypen [91]

werden. Für Patienten im Stadium CTP C wird die Therapie mit Esomeprazol in einer Maximaldosis von 20 mg pro Tag empfohlen. Pantoprazol und Lansoprazol wurden aufgrund erhöhter Konzentrationen in allen Stadien als unsicher eingestuft [87]. Nichtsdestotrotz werden PPI im klinischen Alltag auch in höheren Dosierungen häufig bei Patienten mit Leberzirrhose eingesetzt.

### 2.3.3 Negative Effekte von PPI

Die kurzzeitige Einnahme von PPI kann Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfälle, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Obstipation, Flatulenz, Hautausschläge, Schwindel und selten anaphylaktische Reaktionen hervorrufen [89]. Tabelle 2.1 bietet einen Überblick über die möglichen Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten bei der Akuttherapie mit Pantoprazol. Verschiedene Studien zeigten, dass die langfristige Einnahme von PPI mit schwerwiegenderen Komplikationen einhergehen kann.

#### Strukturelle/funktionelle Veränderungen der Magenmukosa

Die Säureblockade durch PPI führt zu strukturellen Veränderungen im Magen. Durch den proliferativen Effekt der Hypergastrinämie infolge der PPI-Einnahme kommt es zur Hyperplasie und Hypertrophie der Parietalzellen in der Mukosa des Magens [90]. Außerdem werden bei einem Teil der Patienten die Entstehung zystischer Drüsen beobachtet (Abbildung 2.4). Diese ähneln in ihrer Erscheinungsform Polypen, weisen aber kein Entartungsrisiko auf [91]. Zudem kann es nach längerem PPI Gebrauch zu einer Hyperplasie der Enterochromaffin-like Zellen (ECL) kommen [90]. Eine Entartungstendenz mit präneoplastischen Veränderungen der Magenmukosa wurde insbesondere in Zusammenhang mit einer *Helicobacter pylori* Eradikation und langfristiger Einnahme von PPI beschrieben. Allerdings gibt die Studie keine Aussage darüber, ob die Eradikationstherapie bei den Patienten erfolgreich war. Insgesamt wird die Entartungstendenz unter PPI als so gering eingeschätzt, dass sie aktuell zu vernachlässigen ist [91].

**Tabelle 2.1: Nebenwirkungen von Pantoprazol 20 mg (Fachinformation Heumann, Dezember 2019) bei Kurzzeittherapie**

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
Nervensystem	Kopfschmerzen, Schwindel	gelegentlich
	Geschmacksveränderungen	selten
Gastrointestinaltrakt	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	häufig
	Diarrhö; Übelkeit/ Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl, Verstopfung, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen	gelegentlich
Psyche	Schlaflosigkeit	gelegentlich
	Depression (und Verschlechterung )	selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- krankungen	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule	gelegentlich
	Arthralgie, Myalgie	selten
Immunsystem	Überempfindlichkeit (inklusive ana- phylaktische Reaktionen und anaphy- laktischer Schock)	selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag/Exanthem/ Eruption, Pruri- tus	gelegentlich
	Urtikaria, Angioödeme	selten
häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ ; gelegentlich: $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ ; selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$		

### Darminfektionen

Der steigende PH-Wert verhindert die Inaktivierung von aufgenommenen Mikroorganismen. Es kommt zur Vermehrung von oralen und potentiell pathogenen Bakterien [92]. Eine Metaanalyse zeigte ein dreifach erhöhtes Risiko für Darminfektionen mit Salmonellen und Campylobacter [93]. Auch das Risiko für eine nosokomial- oder ambulant erworbene Infektion mit Clostridium difficile unter PPI Therapie steigt einer Metaanalyse und einem Review zufolge um das zwei- bis dreifache an [94,95]. Die Studienlage ist allerdings kontrovers. Denn in einer weiteren Metaanalyse wird dieses Risiko geringer eingeschätzt [96].



### **Akutes Nierenversagen**

Die PPI-Einnahme kann außerdem mit der Entstehung einer akuten intestinalen Nephritis (AIN) assoziiert sein. Eine Fall-Kontroll Studie von 573 Patienten ohne vorliegende Nierenerkrankung aus Neuseeland ergab ein fünffach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines akuten Nierenversagens (ANV) und einer AIN insbesondere bei älteren Probanden [97]. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte eine amerikanische Studie, die eine Gruppe von über 290 Patienten untersuchte, die nach einer PPI-Einnahme über 120 Tage ein ANV entwickelten. Diese wurde mit einer in Alter und Geschlecht übereinstimmenden Referenzgruppe ohne PPI verglichen. Auch hier war die PPI-Einnahme mit einem erhöhten Risiko für ein ANV und eine AIN assoziiert, vorrangig bei älteren Patienten [98]. Das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) wird hingegen als gering eingestuft [91].

### **Hypomagnesiämie, Hypocalcämie**

Einige Studien weisen auf das Auftreten einer Hypomagnesiämie als seltene, aber mögliche Nebenwirkung der längerfristigen Einnahme von PPI hin. Aufgrund der schwerwiegenden Symptome einer Hypomagnesiämie sollte diese Komplikation dennoch Beachtung finden [99]. So kann eine Hypomagnesiämie mit Tetanie und kardialen Rhythmusstörungen einhergehen [100]. Ursache der Elektrolytstörung scheint die Hemmung der intestinalen Magnesiumresorption über transient receptor potential melastin (TRPM) 6 and 7 Kanäle zu sein [101]. Das Risiko für das Auftreten einer Hypomagnesiämie besteht vor allem unter Diuretikatherapie und bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, bei Multimorbidität und intestinalem Magnesiumverlust durch chronische Diarrhöen oder Malabsorption [99]. Die Bedeutung der PPI assoziierten Hypocalcämie wird in Studien zu Knochenfrakturen unter PPI-Einnahme diskutiert [102]. Die aktuelle Studienlage ist allerdings kontrovers. Der zugrunde liegende Mechanismus ist ebenfalls bisher nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise verringert der erniedrigte PH-Wert die intestinale Calciumresorption. In einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie hatte die Einnahme von PPI keinen Effekt auf die Calciumresorption [103]. Unter Langzeittherapie mit PPI zeigte sich nach 5 und 12 Jahren ebenfalls kein Unterschied im Calcium- und Vitamin D Spiegel zwischen Fall- und Kontrollgruppe [104].

### **Osteoporose, Knochenfrakturen**

In einigen Studien wird ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und dem Auftreten von Osteoporose und Frakturen aufgezeigt. Zwei Beobachtungsstudien aus dem Vereinigten Königreich und aus Dänemark wiesen bereits 2006 auf das vermehrte Auftreten von Osteoporose mit Hüftfrakturen unter PPI Therapie hin [105]. In einer großen, retrospektiven Studie aus Kanada zeigte sich kein erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei einer PPI-Einnahme unter einer Dauer von 6 Jahren. Eine Einnahmedauer von über 7 Jahren ging mit einem 1,62-fach höheren Risikos für Hüftfrakturen einher (95% CI 1.02–2.58) [106]. In einer nordamerikanischen Studie war die PPI-Einnahme weder mit einem erhöhten Osteoporoserisiko noch mit einer verminderten Knochenmineralisationsdichte assoziiert [107]. Angesichts der begrenzten Aussagekraft der beschriebenen Studien aufgrund deren retrospektiven Designs und dem Fehlen prospektiver Studien ist die Relevanz des Osteoporose- und Frakturrisikos schwierig

einzuschätzen. Das Risiko sollte trotzdem bedacht und die Notwendigkeit der PPI-Einnahme kritisch geprüft werden [99].

### **Vitamin B12 Mangel**

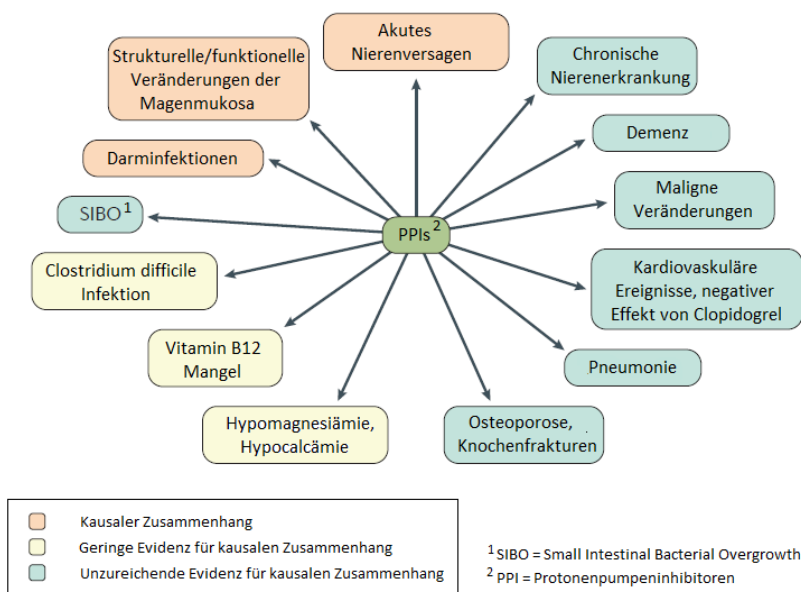
Eine Fall-Kontroll Studie zeigte, dass eine PPI-Einnahme über einen Zeitraum von 2 Jahren (OR 1.65, 95% CI 1.58–1.73) mit einem erhöhten Risiko für einen Vitamin B12 Mangel assoziiert war [108]. Eine mögliche Ursache für das geringe Angebot an Vitamin B12 ist die verminderte Säureproduktion, die die Freisetzung von Vitamin B12 aus der Nahrung herabsetzt [109]. Außerdem wird der zur Resorption benötigte Intrinsic factor in den Parietalzellen des Magens gebildet [110]. Insbesondere hohe PPI Dosierungen scheinen die Bildung des Intrinsic factors zu reduzieren.

### **Pneumonie**

Einige Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) hin. Ein Erklärungsansatz dafür ist die bakterielle Überwucherung des Darmes durch den steigenden PH-Wert. Diese kann eine erhöhte Aspirationsgefahr mit Ausbildung einer Pneumonie verursachen [111]. Zwei Studien bestätigen diesen Zusammenhang und beschreiben ein erhöhtes Risiko für eine CAP insbesondere zu Beginn einer Therapie mit PPI. Bei chronischer Einnahme von PPI zeigte sich hingegen kein vermehrtes Auftreten einer CAP. Auch zu Beginn der Einnahme von H2-Rezeptor-Antagonisten (H2RAs) wurde eine signifikant erhöhte Anzahl von CAPs beobachtet. Bis zur vollständigen Säureblockade durch H2RAs müssen allerdings 3-5 Tage vergehen, sodass die Säureinhibitor möglicherweise nicht als Ursache für die Beobachtung anzusehen ist [99]. Eine Metaanalyse von fünf Beobachtungsstudien kam 2011 zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von PPI mit einem erhöhten Risiko für ambulant und stationär erworbene Pneumonien assoziiert ist [112]. Andere Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen der PPI-Einnahme und dem Auftreten einer ambulant erworbenen Pneumonie. In einer Studie mit über 4 Millionen Patienten aus acht kanadischen Zentren mit kürzlich begonnener NSAID-Einnahme konnte kein Unterschied bezüglich der Entwicklung einer Pneumonie zwischen Patienten mit PPI-Einnahme und Patienten mit NSAID-Einnahme beobachtet werden [111]. Eine retrospektive Analyse von 24 randomisierten Doppel-Blind Studien mit Patienten unter Therapie mit Esomeprazol ergab keinen Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und Atemwegsinfektionen inklusive Pneumonie [113]. Angesichts kontroverser Studienergebnisse ist die Pneumonie als mögliche unerwünschte Nebenwirkung infolge der PPI-Einnahme in ihrer Relevanz schwierig zu beurteilen. Insgesamt sollten PPI bei angemessener Indikation auch weiterhin verordnet werden, allerdings sollte man die Dosis und die Dauer der Medikation möglichst gering halten [87, 114]. Obwohl es zahlreiche negative Effekte gibt, die möglicherweise mit der PPI-Einnahme in Verbindung stehen, scheint nur bei wenigen der aufgeführten Nebenwirkungen ein kausaler Zusammenhang zur PPI-Therapie zu bestehen. Einen Überblick über die relevanten Nebenwirkungen der Langzeit-Einnahme von PPI gibt

Abbildung 2.5 .





**Abbildung 2.5: Mögliche Nebenwirkungen von PPI**

Die Graphik zeigt die Vielfalt der möglichen Nebenwirkungen von PPI. Die evidenzbasierte Kausalität ist mittels unterschiedlicher Farbumterlegung dargestellt. \* Darminfektionen: Enterische Infektionen mit *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Enteritidis*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium* und *Campylobacter jejuni*. Modifiziert nach [91]

### 2.3.4 Negative Effekte von PPI bei Leberzirrhose

In Anbetracht der möglichen ungünstigen Effekte ist die Indikation zur Verordnung von PPI kritisch zu prüfen [115]. Die Einnahme von PPI führt zu einer Veränderung des Mikrobioms des Darmes und einer intestinalen Entzündungsreaktion. Bakterien des Intestinaltrakts können die dadurch herabgesetzte Mukosa-Barriere überwinden und vom Darm in das portovenöse System, in mesenterische Lymphknoten und in andere extraintestinale Organe gelangen [116]. Dieser, als Translokation bezeichnete Mechanismus, kann hepatische Inflamationsprozesse begünstigen und die Leberfunktion weiter beeinträchtigen [114]. Sie geht bei zirrhotischen Patienten mit einer signifikanten Erhöhung von Infektionen einher [114]. Die pathologische bakterielle Translokation fördert nämlich intestinale Infektionen und erhöht das Risiko für die Entstehung einer spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) [33]. In einigen Studien wurde bereits belegt, dass die Einnahme von PPI ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer SBP bei zirrhotischen Patienten mit Aszites darstellt [117, 118]. Unter PPI Therapie treten außerdem vermehrt Infektionen mit *Clostridium difficile* auf [119]. PPI beeinträchtigen darüber hinaus die Funktionsfähigkeit neutrophiler Granulozyten, wodurch das angeborene Immunsystem abgeschwächt wird. Eine vermehrte Infektanfälligkeit ist die Konsequenz [120].

Durch den Anstieg des PH-Wertes bei PPI-Therapie kommt es zum Verlust der Säurebarriere und somit zur bakteriellen Überwucherung im Darm. Die Darmbakterien können über Translokation ins Lymphsystem und ins Blut gelangen. Es kann zur systemischen Infektion kommen, die die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie (HE) begünstigt [121, 122]. Patienten mit einer HE und ohne akute

gastrointestinale Blutung zeigten unter PPI-Einnahme eine signifikant höhere Mortalität als die Vergleichsgruppe ohne PPI [123]. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde eine Assoziation zwischen PPI-Einnahme und dem Auftreten einer HE, einer SPB sowie eines höheren MELD-Scores gefunden. Überlebenszeitanalysen ergaben hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PPI-Einnahme [115].

Die Studienlage ist allerdings nicht einheitlich. Denn im Rahmen einer prospektiven Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen PPI Therapie und einer verschlechterten Prognose zirrhotischer Patienten, was sich in einem erhöhten MELD Score und in gehäuften Komplikationen im Rahmen der Leberzirrhose widerspiegelte. Die PPI-Einnahme war hier ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit der Patienten [82]. Eine weitere Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI bei dekompenzierter Leberzirrhose und erhöhter Sterblichkeit [124]. Außerdem war die PPI Einnahme bei Patienten mit Leberzirrhose mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von unteren Atemwegsinfekten, Harnwegsinfekten und infektiösen Gastroenteritiden beschrieben [125].

## 2.4 Ziel der Arbeit

Der Einfluss einer Therapie mit PPI bei Patienten mit Leberzirrhose wurde bereits in verschiedenen Arbeiten untersucht. Bei zirrhotischen Patienten wurden von vermehrten Infektionen, wie SBPs und Infektionen mit *Clostridium difficile* berichtet. Möglicherweise treten häufiger Dekompensationen der Leberzirrhose in Form einer HE auf. Es wird sogar auf einen Anstieg der Mortalität bei PPI-Einnahme hingewiesen. Die genauen Mechanismen, die zu diesen Komplikationen führen, sind bis jetzt noch nicht vollständig geklärt.

Auch der Zusammenhang zwischen genetischen Risikovarianten und dem Fortschreiten chronischer Lebererkrankungen und dem damit einhergehenden Überlebensnachteil wurde bereits in verschiedenen Studien beleuchtet.

Das Ziel dieser Arbeit war deshalb, den Einfluss der PPI-Einnahme auf das Gesamtüberleben und die Entstehung systemischer Komplikationen bei Leberzirrhose in Abhängigkeit vom Vorhandensein der genetischen Risikovarianten in den *PNPLA3*- und *MBOAT7* Genen zu untersuchen. Die Arbeit soll klären, ob bestimmte Risikovarianten in diesen Genen den Verlauf und die Entwicklung von Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose beeinflussen.

# Patienten und Methodik

## 3.1 Patientenkollektiv

Zwischen 2014 und 2018 wurden insgesamt 998 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen. Diese Patienten befanden sich in den Universitätskliniken in Homburg (N=790) oder Halle (N=208) in ambulanter oder stationärer Behandlung. Das Patientenkollektiv umfasste ausschließlich Patienten kaukasischer Ethnizität. Patienten mit schwerer Begleiterkrankung wie fortgeschrittener Tumorerkrankung, terminaler Herzinsuffizienz oder HIV-Infektion wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Diagnosesicherung der Leberzirrhose erfolgte entweder durch eine perkutane Biopsie, durch eine Messung von über 13 kPA in der Elastographie der Leber oder durch eine Zusammenschau klinischer, laborchemischer und apparativer Diagnostik durch Bildgebung und Endoskopie. Die Bestimmung des Genotyps der Patienten wurde in beiden Zentren im Rahmen des Präscreenings der multizentrischen INCA-Studie (Impact of *NOD2* genotypeguided antibiotic prevention on survival in patients with liver cirrhosis and ascites) durchgeführt.

Die Aufklärung über die Studie sowie die Einwilligungserklärung wurden den Patienten oder deren gesetzlichen Vertretern in schriftlicher Form zugestellt und war Voraussetzung für den Studieneinschluss. Aus den elektronischen Patientenakten (SAP-Computersystem) wurden retrospektiv die Ätiologie der Leberzirrhose, das Vorliegen von hepatischen Dekompensationen und das Auftreten bakterieller Infektionen (Harnwegsinfekt, Pneumonie, SBP, Sepsis, Colitis durch *Clostridium difficile*, Bakteriämie, Infektion mit unbekanntem Fokus, andere Infektionen) zum Studieneinschluss oder während des Beobachtungszeitraumes, diverse Laborparameter sowie die Ergebnisse aus der transienten Elastographie, die Bestimmung der Milzgröße (Bildgebung) und die Ergebnisse der Flimmerfrequenzanalyse erfasst und tabellarisch zusammen getragen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde dokumentiert, ob die Patienten mit PPI behandelt wurden. Dabei war die PPI-Einnahme als tägliche Dosis von mindestens  $\geq 20$  mg Pantoprazol (oder eine äquivalente Dosis eines anderen PPI) definiert. Zusätzlich wurden die Gruppe des PPIs (Pantoprazol, Omeprazol/Esomeprazol, andere) sowie die Dosierung erfasst. Aus den ermittelten Daten wurden der MELD- und der Child-Pugh-Score errechnet. Außerdem wurde dokumentiert, ob die Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups am Leben, bereits verstorben oder lebertransplantiert waren. Mit dem Datum der Lebertransplantation endete der Beobachtungszeitraum und wurde in den Analysen zusammen mit dem Versterben der Patienten als gemeinsamer Endpunkt zusammengefasst.

## 3.2 Hepatische Dekompensation

Eine Dekompensation im Rahmen einer Leberzirrhose ist durch das Auftreten von Aszites, einer HE, eines Ikterus oder einer Varizenblutung definiert [12].

Der Verdacht auf das Vorliegen von Aszites wurde durch die klinische Untersuchung gestellt und durch die sonographische Untersuchung des Abdomens verifiziert.

Eine manifeste HE wurde anhand der West-Haven-Kriterien diagnostiziert und klassifiziert [126]. Zur

**Tabelle 3.1: Klassifikation der HE nach den West Haven-Kriterien. Adaptiert nach [126]**

	Bewusstseinslage	neuropsychiatrische Symptome	neurologische Symptome
Stadium 0	normal	Defizite in Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung	keine
Stadium 1	leichtgradige Verlangsamung, Müdigkeit	Eu-/Dysphorie, Reizbarkeit und Angst, reduzierte Aufmerksamkeit, Rechenschwäche	eingeschränkte Feinmotorik (beeinträchtigt Schreibvermögen, Fingertremor)
Stadium 2	verstärkte Müdigkeit, Apathie, Lethargie	leichte Persönlichkeitsstörung, minimale Desorientiertheit bzgl. Ort und Zeit, inadäquates Verhalten	flapping tremor/Asterixis, Ataxie, verwaschene Sprache
Stadium 3	Somnolenz	Aggressivität, ausgeprägte Desorientiertheit bzgl. Ort und Zeit, Verwirrtheit	Rigor, Krämpfe, Asterixis
Stadium 4	Koma	-	Hirndruckzeichen

Beurteilung einer leichtgradigen HE kann die kritische Flimmerfrequenzanalyse (CFF) angewandt werden. Hierbei wird dem Patienten ein Lichtimpuls dargeboten, dessen Frequenz kontinuierlich und schrittweise um 0,1 Hz von 60 auf 25 Hz gesenkt wird. Der Patient muss angeben, ab wann er den Lichtpunkt als Flimmerlicht wahrnimmt. Je tiefer diese kritische Flimmerfrequenz liegt, desto fortgeschrittener ist die hepatische Enzephalopathie. Die Flimmerfrequenzanalyse ist Studien zufolge eine sensitive Methode zur Einschätzung der Ausprägung einer niedriggradigen hepatischen Enzephalopathie [127]. In vielen Untersuchungen ist das Vorliegen einer HE ab einer Grenzfrequenz von 38 Hz definiert worden [128]. Die Diagnostik einer Ösophagusvarizenblutung erfolgte klinisch. Ein Ikterus lag definitionsgemäß ab einem Gesamtbilirubin von 3 mg/dl oder eines Anstiegs des Bilirubins um mindestens 3 mg/dl vor.

### 3.3 Bakterielle Infektionen

Das Auftreten bakterieller Infektionen wurde zum einen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und zum anderen während des gesamten Beobachtungszeitraums ab Studieneinschluss dokumentiert. Zu diesem Zweck wurden die letzten 14 zurückliegenden Tage vor Studieneinschluss zur Dokumentation der Baselinedaten in den Beobachtungszeitraum mit eingeschlossen. Eine klinisch relevante bakterielle Infektion wurde durch den Bedarf einer antibiotischen Therapie definiert.

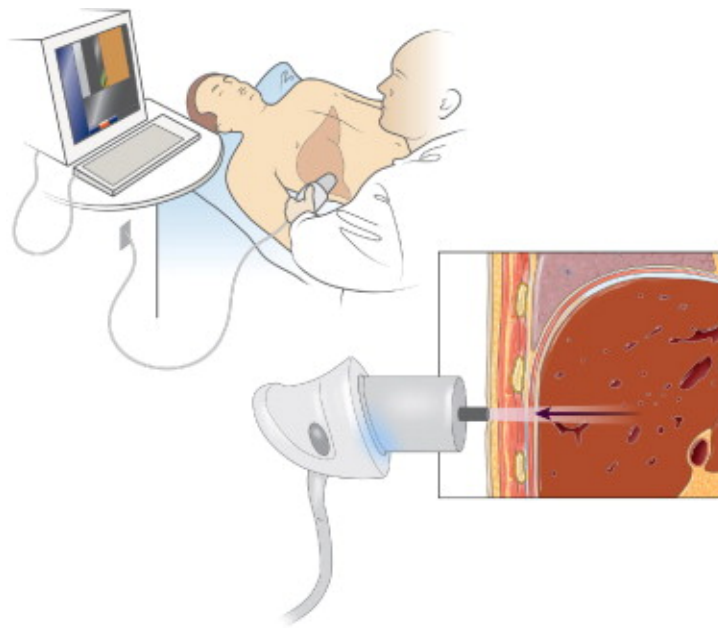
Ein Harnwegsinfekt wurde bei mikroskopischen Nachweis von mindestens 10 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei höchster Auflösung (high powerfield) und positivem Befund in der Urinkultur diagnostiziert. Bei negativem Befund in der Urinkultur konnte die Diagnose ab einer Leukozytenzahl von 500 pro Mikroliter Urin gestellt werden [129]. Die Diagnose einer pulmonalen Infektion wurde durch das Auftreten eines neuen Infiltrates im Röntgen Thorax und beim Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Kriterien gesichert [130].:

- Fieber ( $\geq 38,5$  °C) oder Hypothermie ( $\leq 36,5$  °C)
- Leukozytose ( $>10.000/\mu\text{L}$ ) oder Leukopenie ( $<4.000/\mu\text{L}$ )
- Eitriger Auswurf (gelblich-grün)
- Für Infiltration sprechende physikalische Zeichen (Bronchophonie, Stimmfremitus u.a.)
- Nachweis eines Erregers (Blutkultur, Sputum, Bronchialsekret oder Pleuraflüssigkeit)

Voraussetzung für die Diagnosestellung einer spontan bakteriellen Peritonitis (SPB) war der Nachweis von mindestens 250 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter Aszites. Lag keine genaue Differenzierung der Leukozytenfraktionen vor, wurde eine SBP ab 500 Leukozyten pro Mikroliter Aszites diagnostiziert [131]. Eine Sepsis bezeichnet die akut lebensbedrohliche Organdysfunktion durch eine inadäquate Immunreaktion auf eine Infektion. Für die Diagnose einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion wurde der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score verwendet. Eine Organdysfunktion lag bei einem Anstieg des SOFA-Scores um mindestens 2 Punkte vor [132]. Eine Infektion mit Clostridium difficile wurde durch das Auftreten von Diarrhoe und dem Nachweis der Clostridium-difficile-Toxine A und B im Stuhl diagnostiziert. Die Akutdiagnostik erfolgte durch den Toxinnachweis mittels PCR oder mithilfe eines Antigen-Schnelltests (ELISA) [133]. Ein positiver Befund in der Blutkultur ohne Infektfokus wurde als Bakteriämie definiert. Im Falle einer positiven Blutkultur mit Infektfokus erfolgte die Einteilung zu den zuvor aufgeführten Infektionen. Eine bakterielle Infektion ohne nachweisbaren Fokus und negativem Befund in der Blutkultur wurde als Infektion mit unbekanntem Fokus dokumentiert. Alle weiteren Infektionen, die eine antibiotische Behandlung erforderten und keiner der obigen Infektionen zuzuordnen waren, wurden der Kategorie „Andere Infektionen“ zugeordnet.

### 3.4 Transiente Elastographie

Zur Diagnostik der Leberzirrhose wurde unter anderem die transiente Elastographie (Fibroscan) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein ultraschallbasiertes Verfahren, bei dem ein Schallkopf im Interkostalraum über der Leber aufgesetzt wird und Puls-Echo Signale aussendet. Die Ultraschallwelle breitet sich im Lebergewebe aus [134]. Die Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit erlaubt einen Rückschluss auf das Ausmaß der Lebersteifigkeit [135]. Sie wird in Kilopascal angegeben, wobei die Steifigkeit der gesunden Leber zwischen 4-6 Kilopascal liegt. Ein Wert über 14-16 Kilopascal weist auf eine Leberzirrhose hin [134].



**Abbildung 3.1: Transiente Elastographie**

Die Abbildung zeigt die Technik der elastischen Elastographie. Ein Puls-Echo Ultraschall Signal wird ausgesendet, nachdem der Ultraschallkopf im Interkostalraum über dem rechten Leberlappen platziert wurde. Anhand der Welle, die sich durch das Lebergewebe ausbreitet, kann auf die Lebersteifigkeit rückgeschossen werden [134].

## 3.5 Labordiagnostische und klinische Parameter

### 3.5.1 Labordiagnostische Parameter

Zum Studieneinschluss wurden die in Tabelle 3.2 aufgeführten labordiagnostischen Parameter erfasst. Zur Abschätzung der Überlebenschancen der Patienten wurde der Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score aus Kreatinin (mg/dl), Bilirubin (mg/dl) und INR nach folgender Formel errechnet [136]:

$$\begin{aligned}
 MELD - Score = & 10 (0,957 \cdot \ln(Kreatinin(mg/dl))) \\
 & + 0,378 \cdot \ln(Gesamtbilirubin(mg/dl)) \\
 & + 1,12 \cdot \ln(INR) + 0,643
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Für die Berechnung nach obiger Formel müssen folgende Zusätze beachtet werden:

- Serum-Kreatininwerte größer 4 mg/dl werden auf 4 mg/dl gesetzt
- Wurde der Patient in der vergangenen Woche mindestens zweimal dialysiert, wird der Serum-Kreatininwert auf 4 mg/dl gesetzt

Außerdem wurde der Child-Pugh-Score zur Einschätzung der Prognose bei Leberzirrhose bestimmt. In den Child-Pugh-Score fließen diagnostische Basisparameter ein, die das Gesamtbilirubin (mg/dl), das

**Tabelle 3.2: Laborparameter zum Studieneinschluss**

Parameter	Einheit	Parameter	Einheit
Natrium	mmol/l	Kalium	mmol/l
Calcium	mmol/l	Kreatinin	mg/dl
Kreatinin-Clearance	ml/min	Harnstoff	mg/dl
Bilirubin	mg/dl	ASAT	U/I
ALAT	U/I	GGT	U/I
AP	U/I	CRP	mg/L
Albumin	g/l	Protein	g/l
Hb	g/dl	Thrombozyten	1000/ml
Leukozyten	1000/ml	INR	ohne
Quick	%	PTT	s
LDL	mg/dl	HDL	mg/dl
Triglyceride	mg/dl		

Serumalbumin (g/dl), den INR, den Grad des Aszites sowie die Ausprägung einer HE umfassen.

**Tabelle 3.3: Child-Pugh-Score und seine Parameter**

[137].

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit	Stadium
Albumin	>3,5	2,8–3,5	< 2,8	g/dl	Child A: 5 - 6 Punkte Child B: 7 - 9 Punkte Child C: 10 - 15 Punkte
Aszites	fehlend	gering	ausgeprägt	ohne	
Gesamtbilirubin	<2,0	2,0-3,0	>3,0	mg/dl	
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2	ohne	
Enzephalopathie	keine	Grad I–II	Grad III–IV	ohne	

### 3.5.2 Klinische Parameter

Außerdem wurden klinische und personenbezogene Merkmale sowie die Einnahme bestimmter Medikamente erfasst. Die Parameter sind in Tabelle 3.4 zusammengetragen.

**Tabelle 3.4: Klinische Parameter zum Studieneinschluss**

Personenbezogen	Klinisch	Medikamente
Geschlecht	Diabetes mellitus	PPI
Ethnizität	<i>MBOAT7</i> Mutation	Betablocker
Alter	<i>PNPLA3</i> Mutation	Lactulose
	Ösophagusvarizen	Langzeitantibiose
	Transjugulärer intrahep. portosystemischer Shunt	Vitamin D
	Hepatorenales Syndrom	Statine
	HCC	

### 3.6 DNA-Extraktion und Genotypisierung

Nach der DNA Isolierung aus EDTA-Blut mithilfe eines Membran-basierten Extraktions-Sets (Qiagen, Hilden, Germany) erfolgte die Genotypisierung für *PNPLA3* (rs738409) und *MBOAT7* (rs641738) im Zentrallabor in Homburg. Mit dem NanoDrop Spectrophotometer wurde die DNA Konzentration bestimmt. Die Genotypisierung wurde mit der Taqman PCR Methode und den entsprechenden Assays durchgeführt. Die Daten wurden dann mit der allelic discrimination 7500 Software (Applied Biosystems, 850 Lincoln Centre Drive, Foster City, California 94404, USA) analysiert.



### 3.6.1 Geräte und Reagenzien

#### DNA-Extraktion

QIAamp DNA Mini Kit	Quiagen
- Quiagen Protease	
- Puffer AL	
- Puffer AW1	
- Puffer AW2	
- Puffer AE	
Zentrifuge Eppendorf 5415D	Eppendorf
Pulse Vortexer Vibra Mix	Denley
Pipetten 1,5, 10, 20, 100, 200 ul	Eppendorf
Reaktionsgefäße 1,5ml	Sarstedt
Pipettenspitzen	Sarstedt
2ml Collection Tubes	Quiagen
Spin Columns	Quiagen

#### DNA Konzentration und -Reinheit

NanoDrop Spectrophotometer ND-1000	peQLab Biotechnologie GmbH
Pulse Vortexer Vibra Mix	Denley
Pipette 2,5 ul	Eppendorf
Pipettenspitzen	Sarstedt
Präzisionswischtücher Kimtech science	Kimberly-Clark Professional

#### PCR

TaqMan 7500 fast	Applied Biosystem
96 PCR Platte	Sarstedt
MicroAMP Optical Adhesive Film	Applied Biosystem
Mastermix Invitrogen Platinum qPCR	Invitrogen
Sonden VIC und FAM	Applied Biosystem
Primer	MWG Bioctech
Aqua bedest. "LiChrosolv"	Merck
Assay <i>PNPLA3</i> , rs738409, p.I148M, Assay-ID: C_7241_10	TaqMan® SNP Assays (Thermo Fisher Scientific Japan, Tokyo: Catalogue No. 4351379
Assay <i>MBOAT7</i> , rs641738, p.G17E, Assay-ID: C_8716820_10	TaqMan® SNP Assays (Thermo Fisher Scientific Japan, Tokyo: Catalogue No. 4351379

### 3.6.2 Bestimmung von Konzentration und Reinheit

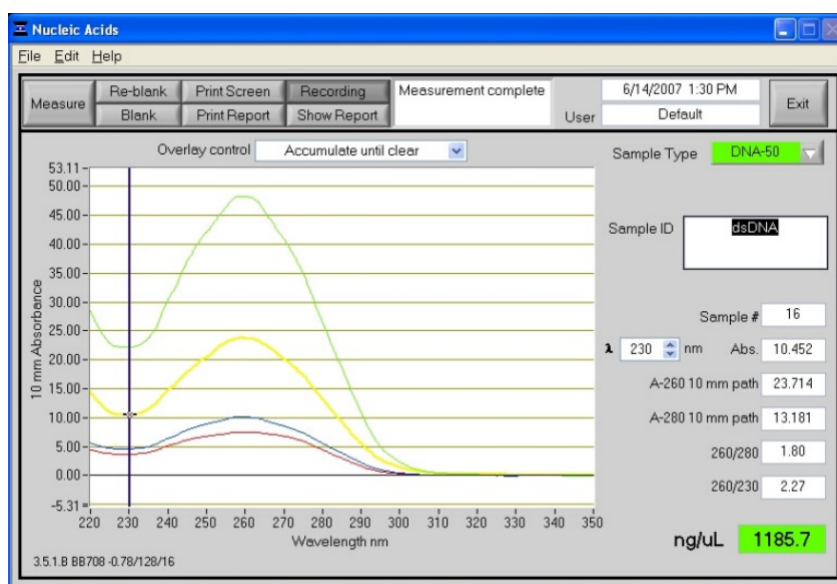
Mithilfe des NandoDrop ND-1000 Spektralphotometers und der zugehörigen Software wird die Konzentration der extrahierten DNA bestimmt. Ein Bildschirmausschnitt während einer Messung ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Ein entscheidender Vorteil dieser Methode ist das geringe Probenvolumen, das zur Durchführung benötigt wird. Die asservierte, eingefrorene DNA wird zunächst aufgetaut und kurz durchmischt. Nach Reinigung des Messplatzes wird eine Probe des AE-Puffers (Bestandteil des QIAamp DNA Mini Kit) pipettiert und als Leerwertmessung registriert. Nach Reinigung der Messfläche werden dann je 1,1  $\mu$ l der Patientenproben aufpipettiert und die Messreihe gestartet. Das Verfahren nutzt die unterschiedlichen Absorptionsmaxima möglicher Probenbestandteile und insbesondere das Absorptionsmaximum von Nukleinsäuren bei 260nm, um Konzentration und Reinheit der gewonnenen DNA zu bestimmen. Bei dieser Wellenlänge wird die optische Dichte (Extinktion) mithilfe der Apparatur und der zugehörigen Software bestimmt. Aus dem proportionalen Verhältnis zwischen Extinktion und DNA-Konzentration lässt sich diese über folgenden Zusammenhang berechnen:

$$E_{260} = 1 \text{ entspricht } 50 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \text{ DNA} \quad (3.2)$$

Um neben der Quantität auch die Qualität der Probe beurteilen zu können, erfolgt die Extinktionsmessung zusätzlich bei einer Wellenlänge von 280nm, welche dem Absorptionsmaximum von Proteinen entspricht. Organische Substanzen können bei einer Wellenlänge von 230nm detektiert werden. Setzt man die gemessenen Extinktionswerten zueinander ins Verhältnis, kann eine Aussage über die Reinheit der DNA getroffen werden. Für die Reinheit einer DNA Probe gelten hierbei die Grenzwerte

$$\frac{A_{260}}{A_{280}} = 1,8 - 2,0 \text{ und } \frac{A_{260}}{A_{230}} \geq 2$$

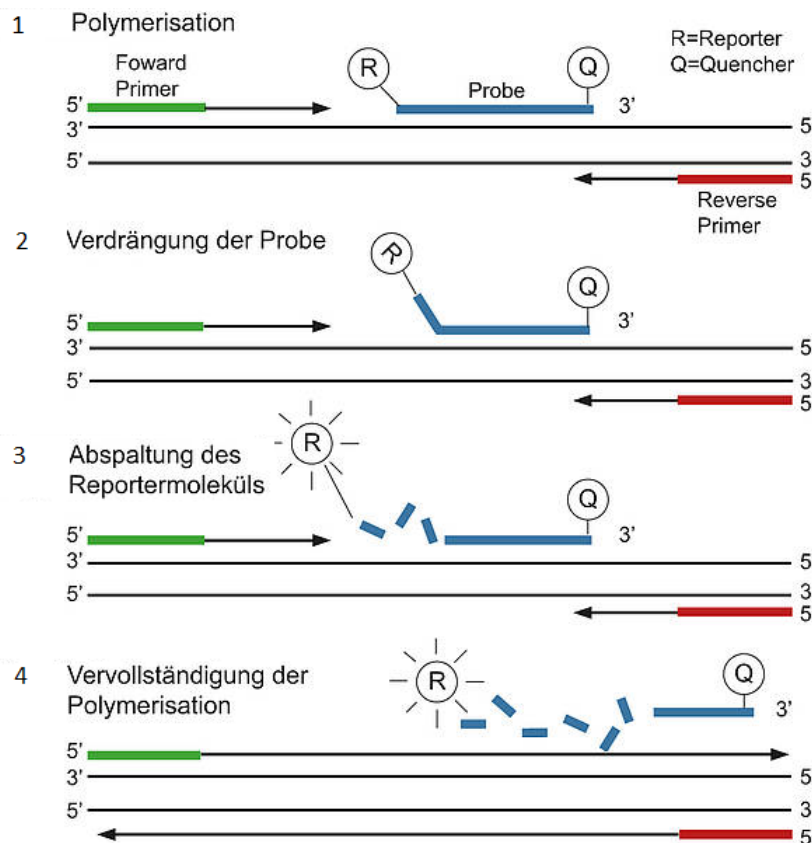
Liegen Verunreinigungen der Proben durch Proteine oder organische Substanzen vor, werden erhöhte Absorptionswerte bei den entsprechenden Wellenlängen gemessen, wodurch der berechnete Quotient insgesamt kleiner ausfällt. Für Kontaminationen mit Proteinen würde man beispielsweise für den Quotienten  $\frac{A_{260}}{A_{280}}$  einen Wert  $\leq 1,8$  erwarten.



**Abbildung 3.2: Extinktionsmessung verschiedener DNA Proben bei 230 nm. Bildschirmsicht der Software NanoDrop.** Die X-Achse zeigt die Wellenlänge  $\lambda$  in nm. Auf der y-Achse ist die Absorption bei 10 mm Bandbreite aufgetragen. Die senkrechte Gerade markiert die Absorption der DNA-Proben bei 230 nm. Die genauen Messdaten inklusive Quotientenbestimmung werden im Fenster am rechten Bildrand angezeigt. (Bildquelle: NanoDrop 1000 Spectrophotometer V3.8 User's Manual)

### 3.6.3 DNA-Amplifizierung

Die quantitative real-time PCR (polymerase chain reaction) ist ein Verfahren, mit dem Genprodukte amplifiziert und detektiert werden können. Damit die Kettenreaktion starten kann, werden ein Vor- und ein Rückwärtsprimer sowie zwei Taqman-Sonden zum Reaktionsgemisch zugefügt. Die Sonden sind an ihrem 5'-Ende mit einem Reporter-Farbstoff (VIC oder FAM) und an ihrem 3'-Ende mit einem Minor Groove Binder (MGB) und einem nicht fluoreszierenden Quencher markiert. Die Sonde bindet sequenzspezifisch an den zu analysierenden komplementären DNA-Strang. Durch die räumliche Nähe von Reporter und Quencher kann der energiereichere Reporter Energie an den energetisch ärmeren Quencher abgeben. Durch diesen als FRET (Flourescence Resonance Energy Transfer) bezeichneten Vorgang werden Floureszenzsignale unterdrückt. Durch die 5'-3' Exonuklease-Aktivität der DNA-Polymerase wird die Sonde zur Synthetisierung des Gegenstrangs von ihrem 5'Ende her gespalten. Die Trennung des Reporter- vom Quencher-Farbstoff erzeugt ein verstärktes Floureszenzsignal des Reporters, da ein Energietransfer zwischen Reporter und Quencher nun nicht mehr möglich ist. Dieses Signal kann am Ende jedes Extensionsschritts in jedem Zyklus detektiert werden und steigt proportional zur Menge des synthetisierten PCR-Produkts an. Neben der Quantifizierung der DNA können mithilfe der Taqman-Assays auch Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) nachgewiesen werden. Hierzu wird die Methode der allelischen Diskriminierung eingesetzt. Ein SNP beschreibt den Austausch eines Nukleotids innerhalb der c-DNA durch ein anderes Nukleotid. Infolgedessen codiert die veränderte Sequenz für eine andere Aminosäure. Dies kann mit Funktionseinbußen des synthetisierten Proteins einhergehen. Die zuvor aus Vollblut extrahierte DNA wurde auf die Mutation rs738409 im *PNPLA3* Gen untersucht. Durch die Mutation entsteht ein Austausch von Cytosin durch Guanin an Position 444 der c-DNA (c.444C > G),



**Abbildung 3.3: Funktionsweise der quantitativen TaqMan Real-Time PCR.**

In dem ersten Schritt (1) erfolgt die Polymerisation der DNA-Probe. Eine spezifische Sonde ist an den komplementären DNA-Strang angebunden. Am 5' Ende ist ein Reporter(R)-, am 3' Ende ein Quencher(Q)-Farbstoff angelagert. Ein Fluoreszenzsignal wird durch die räumliche Nähe der Farbstoffe unterdrückt. Die Taq-Polymerase synthetisiert den Gegenstrang, löst dadurch die Sonde vom DNA-Strang und baut sie ab (2). Das Reportermolekül wird abgespalten und räumlich vom Quencher getrennt, wodurch ein Fluoreszenzsignal detektiert werden kann (3). Im letzten Schritt (4) wird die Polymerisation schließlich vervollständigt.

was eine Isoleucin-zu-Methionin-Mutation im Protein an Position 148 (p.I148M) zur Folge hat. Außerdem wurde die DNA auf das Vorliegen der Mutation rs641738 im *MBOAT7* Gen überprüft. Aus einem Einzelnukleotidpolymorphismus mit dem Austausch von Guanin durch Adenin an Position 50 (c.50G > A) resultiert ein Aminosäureaustausch von Glycin durch Glutaminsäure an Position 17 (p.G17E). Die Folge ist eine verminderte Transkription von *MBOAT7*.

### 3.7 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse der erhobenen Daten wurde die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 24) verwendet. Qualitative dichotome Variablen wurden mit 1 (trifft nicht zu) oder 2 (trifft zu) kodiert. Bei mehreren Ausprägungsformen einer qualitativen Variable wurde die Bedeutung der einzelnen Ziffern in der Variablenansicht der Software definiert. Die Ergebnisdarstellung der deskriptiven Statistik erfolgte für qualitative Variablen als Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit als Prozentangabe. Bei der Analyse quantitativer Variablen wurden jeweils der Median und der Interquartilsabstand (IQR 25%-75%) in der Ergebnisdarstellung angegeben.

Zur statistischen Analyse wurden verschiedene Testverfahren verwendet. Um Unterschiede zwischen zwei Gruppen herauszuarbeiten, wurde bei der Analyse qualitativer Variablen der  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Bei der Untersuchung quantitativer Variablen wurde der T-Test bei unabhängigen Stichproben angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $<0.05$  festgelegt. Die jeweils errechnete Signifikanz wurde in der tabellarischen Ergebnisdarstellung als p-Wert mit aufgeführt.

Um den Einfluss der PPI-Einnahme in Abhängigkeit von bestimmten Genvarianten zu untersuchen, wurde die Gesamtkohorte nach den Genotypen stratifiziert und in je zwei Subkohorten (Wildtyp vs Risikoallel) aufgeteilt. Der Vergleich und die graphische Darstellung der Überlebensraten zwischen den beiden Subgruppen in Abhängigkeit von der Zeit erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Die Überlebensraten geben an, bei wievielen Patienten ein spezielles Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch nicht eingetreten ist. Dieses Ereignis wurde in dieser Studie als Tod eines Patienten oder die Durchführung einer Lebertransplantation definiert. Die Kaplan-Meier-Methode findet insbesondere bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen, wie sie auch innerhalb der vorliegenden Studie auftreten, Anwendung. Das Verfahren legt Zeitintervalle bis zum Eintreten des Ereignisses fest. Sobald ein Patient verstirbt, wird ein neues Zeitintervall bestimmt. Für jeden Patienten wird die Wahrscheinlichkeit errechnet, dieses Zeitintervall zu überleben, sofern das Ereignis nicht schon vor Beginn des Zeitintervalls eingetreten ist. Das Produkt dieser Wahrscheinlichkeiten ergibt dann eine Schätzung der Gesamtwahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben. Studienteilnehmer, bei welchen das beschriebene Ereignis innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht aufgetreten ist, fließen als sogenannte zensierte Fälle trotzdem in die Datenauswertung mit ein. Zum Vergleich der Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen wurde der Log-Rank Test verwendet. Bei einem p-Wert  $<0.05$  wurde hier von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen.

Zur Schätzung des Einflusses von bestimmten Variablen auf die Überlebenszeit der Patienten wurde zunächst eine univariate Cox-Regression durchgeführt. Dieser Test wurde sowohl für die Gesamtkohorte, als auch nach vorheriger Selektion von Patienten mit bestimmtem Genotyp durchgeführt. Mithilfe der univariaten Cox-Regression lässt sich der Einfluss der einzelnen Variablen auf die Überlebenszeit schätzen. Diese Schätzung erfolgt durch die Bestimmung der Hazard Ratio. Die Hazard ist ein Maß für die Sterberate einer Patientengruppe. Die Hazard Ratio setzt die Sterberaten zweier Gruppen ins Verhältnis. Sie gibt somit den Faktor an, um den sich die Sterberate in der einen Gruppe im Vergleich zur anderen unterscheidet. In der univariaten Analyse werden die überprüften Merkmale jeweils als unabhängig voneinander betrachtet. Parameter, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Effekt auf die Überlebensraten ausübten, wurden dann in ein multivariates Cox-Regressionsmodell integriert.

Die Verwendung eines solchen Regressionsmodells setzt ein über die Zeit konstantes Hazard Ratio voraus. Diese Bedingung ist dann gegeben, wenn sich das Ereignisrisiko in einer Gruppe proportional zum Ereignisrisiko der anderen Gruppe verhält. Vereinfacht lässt sich diese Voraussetzung anhand der Kaplan-Meier Kurve überprüfen. Eine Proportionalität ist dann anzunehmen, wenn einer der Graphen konstant oberhalb des anderen verläuft. Die Graphen kreuzen sich also nicht. Mit der multivariaten Cox-Regression gelingt es dann, gleichzeitig den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf die Überlebensraten zu untersuchen. Abhängige Variablen werden schrittweise aus dem Modell ausgeschlossen, sodass im letzten Schritt nur noch von anderen unabhängige Parameter mit signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben aufgelistet werden. Mithilfe des Cox-Regressionsmodells kann somit eine Schätzung des Einflusses der PPI-Einnahme als unabhängiger Einflussfaktor auf die Überlebenszeit, adjustiert für die anderen Einflussgrößen des Regressionsmodells, erfolgen.

# Ergebnisse

## 4.1 Gesamtkohorte

### 4.1.1 Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von Januar 2014 bis Februar 2018 wurden insgesamt 998 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten befanden sich während dieses Zeitraumes in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums in Homburg (n=790) oder in der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums in Halle (n=208) in Behandlung. Die Daten wurden zum Studieneinschluss und anschließend während der ambulanten Vorstellung (mindestens alle 6 Monate) zur Verlaufsbeobachtung der Leberzirrhose oder bei Komplikationen, die eine stationäre Behandlung erforderlich machten, erfasst.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 661 (66,2%) Männern und 337 (33,8%) Frauen zusammen. Das Alter der Patienten im Gesamtkollektiv lag im Mittel bei 61 (53-68) Jahren. Die verschiedenen Ätiologien der Leberzirrhose und deren Verteilung sind in Tabelle 4.1 dargestellt. Die Anzahl an Patienten mit

**Tabelle 4.1: Ätiologien der Leberzirrhose in der Gesamtkohorte**

Ätiologie	Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Alkohol	537	53.8
Hepatitis C	137	13.7
Kryptogene Ursache	102	10.2
NASH	75	7.5
Andere Ursachen	42	4.2
Autoimmunhepatitis	33	3.3
Hepatitis B	29	2.9
PSC	17	1.7
Hämochromatose	14	1.4
PBC	10	1.0
Morbus Wilson	2	0.2
Gesamt	998	100

der jeweiligen Ätiologie ist als absolute Häufigkeit angegeben. In der dritten Spalte sind die relativen Häufigkeiten in Prozent aufgeführt. Die Hauptursache für die Entstehung einer Leberzirrhose war in etwa der Hälfte der Fälle die Leberschädigung durch übermäßigen chronischen Alkoholkonsum gefolgt von der Hepatitis C Infektion mit etwa 14%. Bei ungefähr 10% der Studienteilnehmer konnte keine

klare Ursache gefunden werden (Kryptogene Leberzirrhose). 7,5% der Leberzirrhosen konnten auf eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) zurückgeführt werden.

Wichtige labordiagnostische und klinische Parameter zum Studieneinschluss sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst. In der zweiten Spalte ist jeweils die Anzahl (N) der Patienten angegeben, für die eine Information für den untersuchten Parameter vorlag. Dahinter ist für qualitative Variablen die absolute Häufigkeit (ohne Einheit) und in Klammern die relative Häufigkeit in Prozent aufgeführt. Für quantitative Parameter ist der Median und in Klammern der Interquartilsabstand (IQR 25%-75%) angegeben.

**Tabelle 4.2: Labordiagnostische und klinische Parameter zum Studieneinschluss**

Parameter	(N=)	
Kreatinin (mg/dl)	982	0.9 (0.8-1.2)
Gesamtbilirubin (mg/dl)	996	1.2 (0.7-2.3)
Albumin (g/dl)	976	36 (30-41)
INR	988	1.2 (1.1-1.4)
MELD-Score	974	11.0 (8.0-15.0)
Child-Pugh-Score	774	7 (5-9)
Transiente Elastographie	611	34 (19.4-56.1)
Milzgröße	871	13 (11.3-15.0)
Bakterielle Infektionen	998	342 (34.3)
Diabetes mellitus	998	320 (32.1)
Ösophagusvarizen	989	510 (51.6)
HRS	998	67 (6.7)
PPI-Einnahme	987	700 (70.9)

#### 4.1.2 Genotypisierung für *PNPLA3* und *MBOAT7*

Bei insgesamt 984 Patienten konnte DNA aus entnommenem EDTA-Blut isoliert und auf die Varianten rs738409 im *PNPLA3* Gen und bei 924 Patienten auf die Risikovariante rs641738 im *MBOAT7* Gen untersucht werden. Für 14 Patienten erfolgte keine Genotypisierung des *PNPLA3* Gens. Bei 74 Patienten erfolgte keine Genotypisierung des *MBOAT7* Gens. Die Häufigkeit der jeweiligen Risikovarianten ist in Tabelle 4.3 dargestellt.

#### 4.1.3 PPI-Einnahme

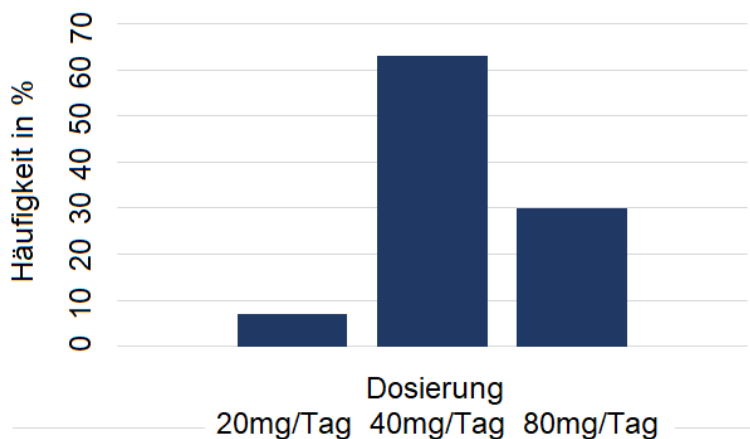
Von den 700 Patienten, die zum Studieneinschluss mit PPI therapiert wurden, lag bei 380 (54%) Patienten eine Information über den verabreichten Wirkstoff vor. Von diesen 380 Patienten erhielten 358 (94,2%) Pantoprazol. Die Verteilung der Tagesdosierung ist in Abbildung 4.1 dargestellt. Von den üb-



**Tabelle 4.3: Häufigkeiten der Mutationen im *PNPLA3*- und *MBOAT7* Gen**

		Häufigkeit	Prozent
Risikoallel (rs738409) im <i>PNPLA3</i> Gen	Nein	441	44.8
	Ja	543	55.2
	Gesamt	984	100
Ausprägung des <i>PNPLA3</i> Gens	Wildtyp	441	44.8
	Heterozygot	395	40.1
	Homozygot	148	15.0
	Gesamt	984	100
Risikoallel (rs641738) im <i>MBOAT7</i> Gen	Nein	266	28.8
	Ja	658	71.2
	Gesamt	924	100
Ausprägung des <i>MBOAT7</i> Gens	Wildtyp	266	28.8
	Heterozygot	461	49.9
	Homozygot	197	21.3
	Gesamt	924	100

rigen 5,8% wurden 21 Patienten (5,5%) mit den Wirkstoffen Omeprazol oder Esomeprazol therapiert. Ein Patient (0,3%) erhielt Lansoprazol.



**Abbildung 4.1: Tagesdosierung von Pantoprazol**

#### 4.1.4 Follow-up

Bei 851 Patienten erfolgte ein Follow-up, wobei der durchschnittliche Beobachtungszeitraum 10 Monate betrug. Bei 147 Patienten war es nach Studieneinschluss nicht möglich, ein Follow-up der Daten zu erheben, da sich die Patienten nicht mehr zu den Terminen vorgestellt hatten. Neben dem Verster-

ben endete auch nach einer Lebertransplantation die weitere Nachbeobachtung des Patienten innerhalb der Studie. Tabelle 4.4 gibt einen Überblick über die innerhalb des Beobachtungszeitraums erhobenen Patientendaten.

**Tabelle 4.4: Parameter im Follow-up**

Parameter	N=	Häufigkeit	Prozent
Bakterielle Infektion	834	192	23.0
Dekompensation	834	388	46.5
Aszites	834	188	22.5
Ikterus	834	148	17.7
Varizenblutung	834	24	2.9
Hepatische Enzephalopathie	834	121	14.5
Lebend	851	670	78.7
Tod	851	141	16.6
Transplantation	851	40	4.7

#### 4.1.5 Univariate Cox-Regression

Um den Einfluss einzelner Variablen auf die Überlebenszeit bei Leberzirrhose zu untersuchen, wurde mithilfe der Cox-Regression eine univariate Analyse durchgeführt. Zunächst wurden potenzielle Parameter ausgewählt, die die Prognose bei Leberzirrhose unabhängig von anderen Faktoren beeinflussen. Hierzu wurden die möglichen Prognosefaktoren anhand der Literatur zusammengetragen und bezüglich ihrer Evidenz beurteilt. Tabelle 4.5 gibt einen Überblick über die potenziell prognostischen Parameter bei Leberzirrhose, die aus einer Übersichtsarbeit von insgesamt 118 Studien stammt [10]. Die Analyse mittels univariater Cox-Regression erfolgte analog der in Tabelle 4.5 aufgelisteten Parametern. Da in unserer digitalen Patientenakte nur selten eine Information zum HVPG vorlag, wurde dieser Parameter nicht in unsere Auswertung mit einbezogen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4.6 aufgeführt. Die Zeitspanne in Wochen zwischen Studieneinschluss und Erhebung des Follow-ups wurde in der Analyse als Beobachtungszeitraum festgelegt. Als Zielvariable wurde das transplantationsfreie Überleben bzw. der Tod eines Patienten definiert. Tabellarisch wird der Einfluss der Parameter auf das Gesamtüberleben (OAS) mithilfe der Hazard Ratio (HR), dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall (95% KI) und dem p-Wert beschrieben. Hierbei stellten sich in der Gesamtkohorte die Parameter weibliches Geschlecht, PPI-Einnahme, Child-Pugh-Score, Albumin, Bilirubin, MELD-Score, Hepatische Enzephalopathie, INR, Kreatinin, Aszites, Thrombozytenzahl, Varizen, Milzgröße, HCC, Dekompensation und eine alkoholische Lebererkrankung als Prädiktoren für das transplantationsfreie Überleben heraus.

**Tabelle 4.5: Einflussvariablen auf die Prognose bei Leberzirrhose**

Einflussvariable	Erläuterung
<b>Patientencharakteristika</b>	
Alter	in 27/80 (34%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Geschlecht	in 9/68 (13%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
<b>Leberinsuffizienz</b>	
Child-Pugh-Score	in 42/67 (63%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Albumin	in 31/79 (39%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Bilirubin	in 29/81 (36%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
MELD-Score	in 6/8 (75%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Hepatische Enzephalopathie	in 24/70 (34%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
INR	in 19/75 (25%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Kreatinin	in 5/32 (16%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
<b>Portale Hypertension</b>	
Aszites	in 24/62 (39%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Thrombozytenzahl	in 7/33 (21%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Varizen	in 9/36 (25%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Milzgröße	in 2/17 (12%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
<b>Leberinflammation</b>	
AST	in 4/40(10%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
ALT	Kein signifikanter Parameter
GGT	in 2/2 (100%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
<b>Hepatische Komplikationen</b>	
HCC	in 6/9 (67%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Dekompensation	in 2/2 (100%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
<b>Ätiologie der Leberzirrhose</b>	
Alkoholische Ätiologie	in 1/48 (2%) der Studien unter den 5 signifikantesten Parametern
Hepatitis C	Kein signifikanter Parameter

#### 4.1.6 Multivariate Cox-Regression

Mithilfe der multivariaten Cox-Regression wurde geprüft, welche Parameter unabhängig von weiteren Faktoren die Überlebensdauer der Patienten beeinflussen. Hierzu wurden die Parameter, die sich

**Tabelle 4.6: Univariate Cox-Regression in der Gesamtkohorte**

Einflussvariable	HR	95% KI	p-Wert
Patientencharakteristika			
Alter	1.00	0.99-1.02	0.54
Geschlecht	1.42	1.02-1.96	<b>0.04</b>
PPI-Einnahme	0.56	0.38-0.83	<b>0.004</b>
Leberinsuffizienz			
Child-Pugh-Score	1.44	1.34-1.55	<b>&lt;0.001</b>
Albumin	0.90	0.88-0.92	<b>&lt;0.001</b>
Bilirubin	1.10	1.08-1.12	<b>&lt;0.001</b>
MELD-Score	1.17	1.14-1.19	<b>&lt;0.001</b>
Hepatische Enzephalopathie	0.40	0.29-0.55	<b>&lt;0.001</b>
INR	2.79	2.37-3.29	<b>&lt;0.001</b>
Kreatinin	1.37	1.26-1.50	<b>&lt;0.001</b>
Portale Hypertension			
Aszites	0.38	0.28-0.51	<b>&lt;0.001</b>
Thrombozytenzahl	1.00	1.00-1.00	<b>0.03</b>
Varizen	0.059	0.43-0.80	<b>0.001</b>
Milzgröße	1.05	0.99-1.11	<b>0.01</b>
Leberinflammation			
AST	1.00	1.00-1.00	0.09
ALT	1.00	0.10-1.00	0.75
GGT	1.00	1.00-1.00	0.82
Hepatische Komplikationen			
HCC	1.41	1.09-1.82	<b>0.01</b>
Dekompensation	0.25	1.18-1.36	<b>&lt;0.001</b>
Ätiologie der Leberzirrhose			
Alkoholische Ätiologie	0.70	0.51-2.05	<b>0.02</b>
Hepatitis C	1.31	0.82-2.09	0.25

in der univariaten Analyse als signifikante Einflussvariablen herausstellten, in das multivariate Modell aufgenommen. Da die Variablen Albumin, Bilirubin, HE, INR, Kreatinin und Aszites im berechneten

MELD- bzw. Child-Pugh-Score enthalten sind, wurden sie nicht einzeln in die multivariate Analyse mit aufgenommen. Der letzte Schritt der multivariaten Cox-Regression ist in Tabelle 4.7 dargestellt. Als signifikante Einflussvariablen auf die Überlebensdauer verblieben der MELD-Score (HR: 1.16, 95%KI: 1.12-1.19, p-Wert:<0.001), die Entstehung eines HCCs im Follow-up (HR: 1.78, 95%KI 1.29-2.45, p-Wert: <0.001) und die Dekompensation im Follow-up (HR: 0.41, 95%KI: 0.27-0.63, p-Wert: <0.001).

**Tabelle 4.7: Multivariate Cox-Regression in der Gesamtkohorte**

Einflussvariable	df	OR	95,0%Konfidenzintervall für OR	Signifikanz
MELD-Score	1	1.16	1.12-1.19	<b>&lt;0.001</b>
HCC	1	1.78	1.29-2.45	<b>&lt;0.001</b>
Dekompensation	1	0.41	0.27-0.63	<b>&lt;0.001</b>

## 4.2 Vergleich der Subkohorten: Einfluss der PPI-Einnahme

Um mögliche negative Effekte von PPI zu überprüfen, wurde der Subkohorte ohne PPI-Einnahme die Patientengruppe mit PPI-Einnahme gegenübergestellt. Es wurden verschiedene Parameter herangezogen, um die beiden Untergruppen miteinander vergleichen zu können. Eine Übersicht über die erhobenen Parameter und die zugehörigen statistischen Analyseergebnisse gibt Tabelle 4.8.

Für qualitative Variablen sind jeweils absolute Häufigkeit und in Klammern die relative Häufigkeit in Prozent angegeben. Für quantitative Variablen sind jeweils der Median und in Klammern der Interquartilsabstand aufgeführt.

Das Durchschnittsalter der Patienten ohne PPI-Einnahme lag bei 60 (53-68) Jahren, bei Patienten mit PPI-Einnahme lag es bei 61 (54-68) Jahren und war damit in den beiden Subgruppen annähernd identisch (p-Wert=0.50). Die Häufigkeit der untersuchten Genvarianten waren in beiden Subkohorten etwa gleich verteilt. Das Stadium der Leberzirrhose war bei Patienten unter PPI Therapie bereits fortgeschrittener, was aus einem signifikant höheren Kreatinin (ohne PPI-Einnahme: 0.88 (0.73-1.05), mit PPI-Einnahme: 0.97 (0.76-1.31), p-Wert<0.001), niedrigerem Albumin (ohne PPI-Einnahme: 39 (33-44), mit PPI-Einnahme: 34 (29-40), p-Wert <0.001) und den daraus errechneten Werte des MELD- (ohne PPI-Einnahme: 10 (8-14), mit PPI-Einnahme: 12 (9-15), p-Wert <0.001) und Child-Pugh-Scores (ohne PPI-Einnahme: 6 (5-8), mit PPI-Einnahme: 8 (6-9), p-Wert <0.001) hervorging. Bezüglich des Gesamtbilirubins zeigte sich ein Trend in Richtung erhöhter Bilirubinwerte bei Patienten mit PPI-Einnahme (ohne PPI-Einnahme: 1.1 (0.6-2.0), mit PPI-Einnahme: 1.3 (0.7-2.3), p-Wert: 0.07). Außerdem kam es unter PPI-Einnahme signifikant häufiger zur Dekompensation der Leberzirrhose. Ein statistisch relevanter Unterschied ergab sich hierbei für die Dekompensation in Form einer hepatischen Enzephalopathie. Für die Ausbildung von Aszites, dem Auftreten eines Ikterus oder einer Varizenbluten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen gefunden werden.

In der mit PPI therapierten Gruppe verstarben während des Beobachtungszeitraumes mit 114 Patienten (16.3) annähernd doppelt so viele Patienten wie in der Vergleichsgruppe. Unter PPI Therapie trat der

Endpunkt Tod/Transplantation mit  $p = 0.001$  hochsignifikant häufiger auf. Um PPI assoziierte Kom-

**Tabelle 4.8: Vergleich der Subkohorten: mit/ohne PPI-Einnahme. Die Werte sind als Median und IQR (25%-75%) bei quantitativen Werten oder als Häufigkeiten und Prozent bei qualitativen Werten angeben.**

Parameter	PPI Therapie (Nein)	PPI-Therapie (Ja)	p-Wert
Alter	60 (53-68)	61 (54-68)	0.50
<i>PNPLA3</i> Risikoallel	156 (54.7)	378 (54.9)	1.00
<i>MBOAT7</i> Risikoallel	197 (72.5)	541 (70.7)	0.69
Child-Pugh-Score	6 (5-8)	8 (6-9)	<b>&lt;0.001</b>
MELD-Score	10 (8-14)	12 (9-15)	<b>&lt;0.001</b>
Kreatinin	0.88 (0.73-1.05)	0.97 (0.76-1.31)	<b>&lt;0.001</b>
Bilirubin	1.1 (0.6-2.0)	1.3 (0.7-2.3)	0.07
Albumin	39 (33-44)	34 (29-40)	<b>&lt;0.001</b>
INR	1.16 (1.05-1.36)	1.20 (1.09-1.36)	0.14
Bakterielle Infektionen	32 (14.0)	159 (26.7)	<b>&lt;0.001</b>
Harnwegsinfekt	14 (6.1)	65 (10.9)	<b>0.035</b>
Pulmonale Infektion	11 (4.8)	54 (9.1)	<b>0.044</b>
SBP	5 (2.2)	33 (5.5)	<b>0.041</b>
Clostridium difficile Infektion	0 (0.0%)	4 (0.5)	0.58
Sepsis	7 (3.1)	38 (6.4)	0.06
Infektion mit unbekanntem Fokus	5 (2.2)	30 (5.0)	0.08
Andere Infektionen	14 (6.1)	59 (9.9)	0.10
Dekompensation	91 (39.7)	290 (48.5)	<b>0.024</b>
Aszites	45 (19.7)	143 (24.0)	0.20
Ikterus	34 (14.8)	114 (19.2)	0.16
Varizenblutung	5 (2.2)	18 (3.0)	0.64
Hepatische Enzephalopathie	23 (10.0)	97 (16.3)	<b>0.027</b>
Tod	24 (8.4)	114 (16.3)	<b>&lt;0.001</b>
Transplantation	7 (2.4)	33 (4.7)	0.11

plikationen und mögliche Unterschiede diesbezüglich innerhalb der Subgruppen mit und ohne Vorhandensein eines *PNPLA3* Risikoallels zu untersuchen, erfolgte eine Selektion nach dem *PNPLA3* Genotyp. Anschließend wurden in Abhängigkeit von der PPI-Einnahme verschiedene Komplikationen untersucht.

In Tabelle 4.9 sind für die einzelnen Parameter jeweils die Odds Ratio (OR), das zugehörige 95% Konfidenzintervall (95% KI) und der p-Wert angegeben. Unter den PPI-assoziierten Komplikationen ergab

**Tabelle 4.9: PPI assoziierte Komplikationen bei Trägern des Risikoallels (rs738409) im *PNPLA3* Gen (hetero-oder homzygote Ausprägung)**

<i>PNPLA3</i>	Wildtyp			Risikoallel		
	OR	95%KI	p-Wert	OR	95%KI	p-Wert
Bakterielle Infektion	2.23	1.23-4.05	<b>0.007</b>	2.20	1.23-3.93	<b>0.007</b>
Harnwegsinfektion	2.20	0.89-5.46	0.09	1.95	0.84-4.52	0.14
Pulmonale Infektion	1.82	0.67-4.96	0.27	2.14	0.87-5.26	0.13
SBP	3.33	0.75-14.77	0.11	2.09	0.60-7.28	0.30
Sepsis	3.33	0.75-14.77	0.11	1.73	0.64-4.66	0.38
Andere Infektion	1.42	0.65-3.11	0.46	2.15	0.81-5.72	0.15
Dekompensation (im FU)	1.52	0.95-2.44	0.10	1.39	0.92-2.10	0.14
Hepatische Enzephalopathie	1.92	0.86-4.29	0.11	1.81	0.97-3.37	0.066
Tod	5.31	1.87-15.08	<b>&lt;0.001</b>	1.44	0.84-2.47	0.20

sich nur für Bakterielle Infektionen ein ähnliches Risiko bei Patienten mit (Odds ratio [OR] 2,20; 95% CI 1,23 - 3,93; p=0,007) und ohne (OR 2,23; 95% KI 1,23 - 4,05; p=0,007) *PNPLA3*-Risikoallel. Unter den Trägern des *PNPLA3* Wildtyps verstarben Patienten unter PPI Therapie signifikant häufiger als Patienten, die keine PPI einnahmen (OR 5.31; 95% KI 1.87-15.08; <0.001). Dieser Unterschied konnte bei Patienten mit *PNPLA3* Risikoallel nicht nachgewiesen werden (OR 1.44; KI 0.84-2.47;  $p = 0.20$ ).

### 4.3 Vergleich der Subkohorten: Einfluss des Risikoallels (rs641738) im *MBOAT7*-Gen

Um Effekte der *MBOAT7* Risikovariante rs641738 auf den Verlauf der Leberzirrhose zu untersuchen, wurde die Gesamtkohorte in zwei Untergruppen aufgeteilt. Träger der Risikovariante in hetero- oder homozygoter Ausprägung wurden den Trägern des Wildtyps gegenübergestellt. In beiden Gruppen lag eine ähnliche Altersverteilung der Patienten vor. In der statistischen Analyse konnten insbesondere für die Parameter Bakterielle Infektionen, Dekompensation und Tod keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Analyseergebnisse sind in Tabelle 4.10 dargestellt.

**Tabelle 4.10: Vergleich der Subkohorten: Träger des Risikoallels rs641738 (hetero-oder homozygot) vs Träger der Wildtyp-Variante des *MBOAT7* Gens. Die Werte sind als Median und IQR (25%-75%) bei quantitativen Werten oder als Häufigkeiten und Prozent bei qualitativen Werten angegeben.**

Parameter	Wildtyp	Risikoallel	p-Wert
Alter	61 (55-70)	60 (53-68)	0.21
Child-Pugh-Score	7 (6-9)	7 (5-9)	0.74
MELD-Score	11 (9-15)	11 (8-15)	0.33
Bakterielle Infektionen	53 (24.4)	129 (23.6)	0.85
Harnwegsinfekt	19 (8.8)	58 (10.6)	0.51
Pulmonale Infektion	22 (10.1)	39 (7.1)	0.18
SBP	12 (5.5)	21 (3.8)	0.33
Sepsis	13 (5.6)	30 (5.5)	0.86
Infektion mit unbekanntem Fokus	7 (3.2)	22 (4.0)	0.68
Andere Infektionen	18 (8.3)	46 (8.4)	1.00
Dekompensation	101 (46.3)	253 (46.1)	1.00
Aszites	52 (24.0)	111 (10.3)	0.28
Ikterus	45 (20.7)	91 (16.6)	0.21
Varizenblutung	6 (2.8)	14 (2.6)	0.81
Hepatische Enzephalopathie	33 (15.2)	79 (14.4)	0.82
Tod	41 (15.4)	84 (12.8)	0.34
Transplantation	12 (4.5)	26 (4.0)	0.72



### 4.3.1 Univariate Cox-Regression

Die Gesamtkohorte wurde nach dem Vorhandensein der Variante im *MBOAT7* Gen in zwei Subgruppen aufgeteilt. Der Einfluss ausgewählter Parameter auf das Überleben der jeweiligen Subgruppe ist in Tabelle 4.11 dargestellt. Die Parameter weibliches Geschlecht (aHR: 2.29, 95% KI: 1.17-4.47, p-Wert: 0.02), die Thrombozytenzahl (aHR: 0.99, 95%KI: 0.99-1.00, p-Wert: 0.003) und der AST-Spiegel im Serum (aHR: 1.01, 95%KI 1.003-1.007, p-Wert: <0.001) zeigten ausschließlich bei Trägern des Wildtyps ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Die Entwicklung eines HCC im Follow-up war nur bei Trägern des Risikoallels mit einer verminderten Überlebensrate assoziiert (aHR: 1.51, 95%KI: 1.11-2.06, p-Wert: 0.01). Alle anderen untersuchten Parameter beeinflussten das Überleben der Patienten unabhängig von der genetischen Ausprägung im *MBOAT7* Gen in ähnlicher Weise, wobei sich die labordiagnostischen Parameter Kreatinin (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 1.28, 95%KI: 1.06-1.54, p-Wert: 0.01, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 1.40, 95%KI: 1.26-1.56, p-Wert: <0.001), Albumin (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 0.88, 95%KI: 0.84-0.92, <0.001, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 0.90, 95%KI: 0.88-0.93, p-Wert: <0.001), Bilirubin (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 1.11, 95%KI: 1.07-1.15, p-Wert: <0.001, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 1.11, 95%KI: 1.08-1.13, p-Wert: <0.001), INR (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 2.49, 96%KI: 1.84-3.37, p-Wert: <0.001, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 6.59, 4.63-9.38, p-Wert: <0.001) sowie die Einnahme von PPI (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 0.45, 95%KI: 0.21-0.95, p-Wert: 0.04, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 0.62, 95%KI: 0.38-1.00, p-Wert: 0.049) in der statistischen Analyse als signifikante Variablen herausstellten. In beiden Untergruppen zeigten außerdem die errechneten Child-Pugh- (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 1.50, 95%KI: 1.28-1.75, p-Wert: <0.001, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 1.46, 95%KI: 1.33-1.60, p-Wert: <0.001) und MELD-Scores (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 1.18, 95%KI: 1.13-1.22, p-Wert: <0.001, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 1.17, 95%KI: 1.14-1.20, p-Wert: <0.001) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Entwicklung einer HE im Follow-up war sowohl in der Wildtyp- (aHR: 0.36, 95%KI: 0.20-0.66, p-Wert: 0.001) als auch in der Risikoallel-Gruppe (aHR: 0.41, 95%KI: 0.41, 95%KI: 0.27-0.63, p-Wert: <0.001) mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert. Außerdem ergab die Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Aszites und einer erhöhten Gesamtmortalität in beiden Untergruppen (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 0.35, 95%KI: 0.20-0.61, p-Wert: <0.001, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 0.41, 95%KI: 0.28-0.62, p-Wert: <0.001). Das Vorhandensein von Varizen zum Studieneinschluss ging in beiden Untergruppen mit einer erhöhten Mortalität einher (Träger des *MBOAT7* Wildtyps: aHR: 0.41, 95%KI: 0.22-0.77, p-Wert: 0.006, Träger des *MBOAT7* Risikoallels: aHR: 0.67, 95%KI: 0.45-1.00, p-Wert: 0.049).

### 4.3.2 Multivariate Cox-Regression

Um zu prüfen, welche der Parameter die Überlebenszeit unabhängig von anderen Faktoren beeinflusst, wurde eine multivariate Cox-Regression durchgeführt. Um mögliche Unterschiede zwischen Trägern der Wildtyp-Variante und Trägern des Risikoallels herauszufiltern, wurden die Parameter in die multivariate Cox-Regression aufgenommen, die sich in der univariaten Analyse als signifikante Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit herausstellten. Die Parameter Kreatinin, Albumin, Bilirubin, INR, Aszi-

**Tabelle 4.11: Univariate Cox-Regression: Träger der Wildtyp-Variante vs Träger des Risikoallels rs641738 (hetero-oder homozygot) des *MBOAT7* Gens.**

Einflussvariable	Wildtyp			Risikoallel		
	OAS			OAS		
	HR	95%KI	p-Wert	HR	95%KI	p-Wert
Alter	0.99	0.97-1.02	0.57	1.00	0.99-1.03	0.37
Geschlecht	2.29	1.17-4.47	<b>0.02</b>	1.16	0.78-1.73	0.47
PPI-Einnahme	0.45	0.21-0.95	<b>0.04</b>	0.62	0.38-1.00	<b>0.049</b>
Leberinsuffizienz						
Child-Pugh-Score	1.50	1.28-1.75	<b>&lt;0.001</b>	1.46	1.33-1.60	<b>&lt;0.001</b>
Kreatinin	1.28	1.06-1.54	<b>0.01</b>	1.40	1.26-1.56	<b>&lt;0.001</b>
Albumin	0.88	0.84-0.92	<b>&lt;0.001</b>	0.90	0.88-0.93	<b>&lt;0.001</b>
Bilirubin	1.11	1.07-1.15	<b>&lt;0.001</b>	1.11	1.08-1.13	<b>&lt;0.001</b>
MELD-Score	1.18	1.13-1.22	<b>&lt;0.001</b>	1.17	1.14-1.20	<b>&lt;0.001</b>
Hepatische Enzephalopathie	0.36	0.20-0.66	<b>0.001</b>	0.41	0.27-0.63	<b>&lt;0.001</b>
INR	2.49	1.84-3.37	<b>&lt;0.001</b>	6.59	4.63-9.38	<b>&lt;0.001</b>
Portale Hypertension						
Aszites	0.35	0.20-0.61	<b>&lt;0.001</b>	0.41	0.28-0.62	<b>&lt;0.001</b>
Thrombozytenzahl	0.99	0.99-1.00	<b>0.003</b>	0.998	0.996-1.001	0.18
Varizen	0.41	0.22-0.77	<b>0.006</b>	0.67	0.45-1.00	<b>0.049</b>
Milzgröße	1.06	0.96-1.18	0.26	1.06	0.98-1.14	0.14
Leberinflammation						
AST	1.01	1.003-1.007	<b>&lt;0.001</b>	1.001	0.999-1.002	0.47
ALT	1.00	0.997-1.003	0.84	1.00	0.999-1.002	0.70
GGT	1.00	0.999-1.001	0.96	1.000	0.999-1.000	0.72
Hepatische Komplikationen						
HCC	1.25	0.76-2.06	0.34	1.51	1.11-2.06	<b>0.01</b>
Dekompensation	0.35	0.19-0.65	<b>0.001</b>	0.23	0.15-0.37	<b>&lt;0.001</b>
Ätiologie der Leberzirrhose						
Alkoholische Ätiologie	0.62	0.35-1.13	1.12	0.82	0.54-1.16	0.24
Hepatitis C	0.93	0.43-1.97	0.84	1.68	0.87-3.22	0.12

**Tabelle 4.12: Multivariate Cox-Regression: Träger der Wildtyp-Variante des *MBOAT7* Gens.**

Einflussvariable	OR	95,0%Konfidenzintervall für OR	Signifikanz
Child-Pugh-Score	1.39	1.07-1.81	<b>0.01</b>
MELD-Score	1.22	1.11-1.35	<b>0.001</b>

**Tabelle 4.13: Multivariate Cox-Regression: Träger der Risikoallelvariante des *MBOAT7* Gens.**

Einflussvariable	OR	95,0%Konfidenzintervall für OR	Signifikanz
Thrombozytenzahl	1.00	1.00-1.01	<b>0.03</b>
MELD-Score	1.23	1.16-1.30	<b>0.001</b>

tes, Hepatische Enzephalopathie wurden nicht zusätzlich in die Analyse mit aufgenommen, da sie im MELD- bzw. Child-Pugh-Score enthalten sind. Die multivariate Cox-Regression wurde mit den Einflussvariablen Geschlecht, PPI-Einnahme, Child-Pugh-Score, MELD-Score, Thrombozytenzahl, AST, und HCC durchgeführt. Im letzten Schritt der multivariaten Cox-Regression verblieben bei den Trägern der Wildtyp-Variante des *MBOAT7* Gens nur der Child-Pugh- (aHR: 1,39, 95%KI: 1.07-1.81, p-Wert: 0.01) und MELD-Score (aHR: 1.22, 1.11-1.35, p-Wert: <0.001) als unabhängige Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit. Tabelle 4.12 zeigt den letzten Schritt der multivariaten Cox-Regression für die Träger der Wildtyp-Variante. Bei den Trägern des Risikoallels waren der MELD-Score (aHR:1.23, 95%KI: 1.16-1.30, p-Wert: <0.001) und die Thrombozytenzahl (1.00, 95%KI: 1.00-1.01, p-Wert: 0.03) signifikante Einflussvariablen auf das Gesamtüberleben. Der letzte Schritt der multivariaten Cox-Regression ist in Tabelle 4.13 abgebildet.

### 4.3.3 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Mithilfe der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in Abhängigkeit von der PPI-Einnahme einschätzen. Das Endereignis der Analyse wurde als Versterben oder Transplantation des Patienten definiert. Die Auswertung wurde zunächst für die Träger der Wildtypvariante des *MBOAT7* Gens und im Anschluss für die Träger der *MBOAT7* Risikovarianten durchgeführt. Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse sind in Abbildung 4.2 dargestellt. Auf der X-Achse sind die Anzahl der Wochen des Follow-up Zeitraumes aufgeführt. Auf der Y-Achse ist das kumulative Überleben aufgetragen. Um die Kaplan-Meier Kurven innerhalb der jeweiligen Gruppe miteinander zu vergleichen, wurde der Log-Rank-Test angewendet. Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet. Die Analyseergebnisse sind in Tabelle 4.14 und in Tabelle 4.15 dargestellt. In der Überlebenszeit Analyse nach Kaplan-Meier zeigte sich sowohl bei den Trägern des *MBOAT7* Wildtyps (Log-rank=0.032) als auch bei den Trägern der *MBOAT7* Risikovarianten (Log-rank=0.046) eine signifikant verkürzte Überlebenszeit bei Einnahme von PPI.

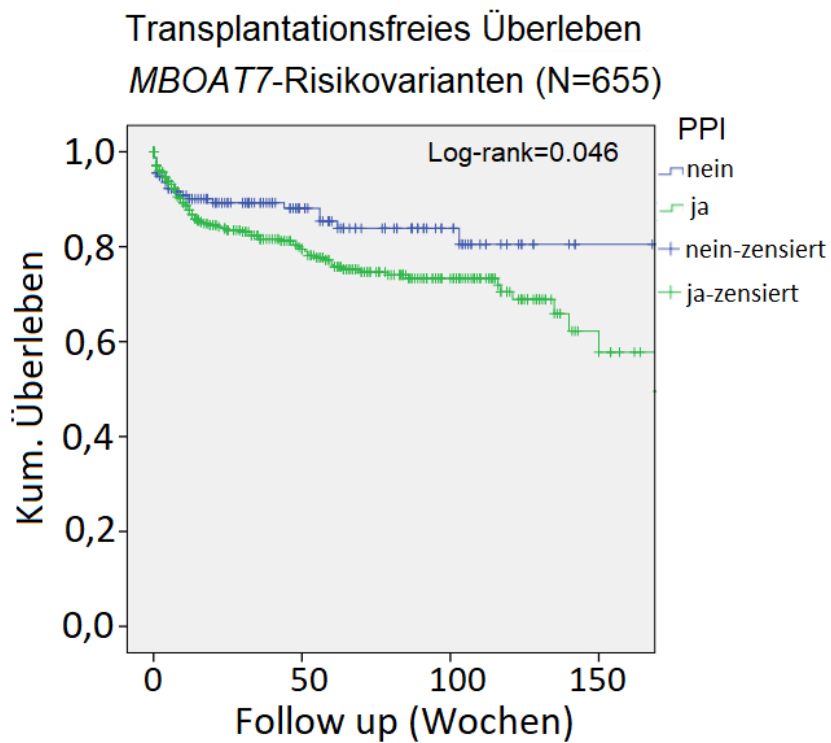
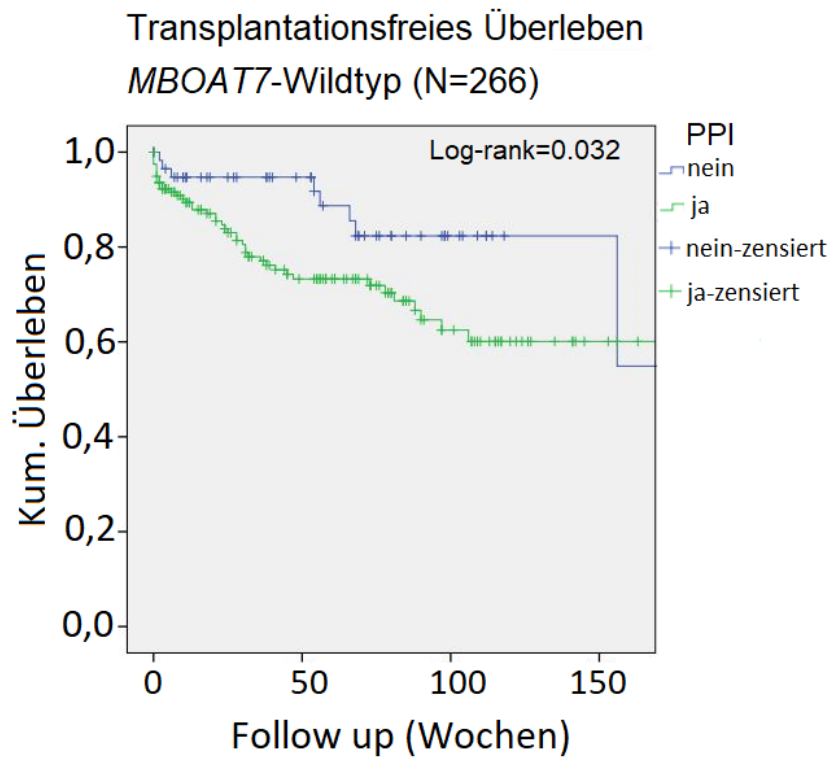


Abbildung 4.2: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

**Tabelle 4.14: Log-Rank Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die PPI Einnahme bei Trägern des *MBOAT7* Wildtyps**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank(Mantel-Cox)	4.603	1	0.032

**Tabelle 4.15: Log-Rank Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die PPI Einnahme bei Trägern der *MBOAT7* Risikovarianten**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank(Mantel-Cox)	3.965	1	0.046

#### 4.4 Vergleich der Subkohorten: Einfluss des Risikoallels rs738409 im *PNPLA3*-Gen

Um den Einfluss der Risikovariante rs738409 im *PNPLA3* Gen auf den Verlauf der Leberzirrhose zu untersuchen, wurde die Gesamtkohorte in zwei Untergruppen aufgeteilt. Patienten mit hetero- oder homozygoter Ausprägung der Risikovariante im *PNPLA3* Gen bildeten eine Gruppe. Diese wurden mit den Trägern des Wildtyps im *PNPLA3* Gen verglichen. Im Durchschnitt waren die Patienten der beiden Gruppen gleich alt (*PNPLA3*-Wildtyp: 60 (53-68), *PNPLA3*-Risikoallel: 61 (54-68), p-Wert:0.23). Unter den Trägern des *PNPLA3*-Wildtyps nahmen 310 (70.6%) PPI ein. Unter den Trägern des Risikoallels wurden 387 (70.8%) mit PPI therapiert. PPI wurden also in beiden Subkohorten in ungefähr gleicher Häufigkeit eingenommen (p=1.00). Die Patienten waren in ihrem Krankheitsstadium im Durchschnitt ähnlich weit fortgeschritten, was sich in einem identischen MELD- (*PNPLA3* Wildtyp und *PNPLA3*-Risikoallel: 11 (8-15), p-Wert: 0.35) und Child-Pugh-Score (*PNPLA3* Wildtyp und *PNPLA3*-Risikoallel: 7 (5-9), p-Wert: 0.28) abbildet. Ein Trend zeigte sich bei der höheren Zahl an Dekompensationen im Follow-up bei Trägern der Risikovariante (*PNPLA3* Wildtyp: 154 (42.8), *PNPLA3*-Risikoallel: 229 (49.4), p-Wert 0.07). Beim Vorliegen einer homo- oder heterozygoten *PNLPLA3* Risikovariante konnte eine signifikant höhere Sterblichkeit festgestellt werden (*PNPLA3* Wildtyp: 50 (11.3), *PNPLA3*-Risikoallel: 88 (16.2), p-Wert: 0.034). Einen Überblick über die statistischen Analyseergebnisse gibt Tabelle 4.16.

**Tabelle 4.16: Vergleich der Subkohorten: Träger des Risikoallels rs738409 (hetero-oder homozygot) vs Träger der Wildtyp-Variante des *PNPLA3* Gens. Die Werte sind als Median und IQR (25%-75%) bei quantitativen Werten oder als Häufigkeiten und Prozent bei qualitativen Werten angegeben.**

Parameter	Wildtyp	Risikoallel	p-Wert
Alter	60 (53-68)	61 (54-68)	0.23
PPI Einnahme	310 (70.6)	387 (70.8)	1.00
Child-Pugh-Score	7 (5-9)	7 (5-9)	0.28
MELD-Score	11 (8-15)	11 (8-15)	0.35
Bakterielle Infektionen	91 (25.3)	98 (21.3)	0.18
Harnwegsinfekt	37 (10.3)	42 (9.1)	0.63
Pulmonale Infektion	27 (7.5)	39 (8.5)	0.70
SBP	18 (5.0)	19 (4.1)	0.61
Sepsis	18 (5.0)	28 (6.1)	0.54
Infektion mit unbekanntem Fokus	20 (5.6)	14 (3.0)	0.08
Andere Infektionen	40 (11.1)	32 (6.9)	<b>0.046</b>
Dekompensation	154 (42.8)	229 (49.4)	0.07
Aszites	78 (21.7)	107 (23.2)	0.61
Ikterus	67 (18.6)	79 (17.1)	0.58
Varizenblutung	6 (1.7)	17 (3.7)	0.09
Hepatische Enzephalopathie	45 (12.5)	75 (16.3)	0.14
Tod	50 (11.3)	88 (16.2)	<b>0.034</b>
Transplantation	19 (4.3)	21(3.9)	0.75

#### 4.4.1 Univariate Cox-Regression

Die Gesamtkohorte wurde nach dem Vorhandensein eines Risikoallels im *PNPLA3* Gen stratifiziert. In einer univariaten Cox-Regression wurde der Einfluss der in Tabelle 4.17 aufgeführten Parameter auf das Gesamtüberleben (OAS) untersucht. Während die Variablen Child-Pugh Score (Träger des Wildtyps: aHR: 1.40, 95%KI:1.24-1.57, p-Wert: <0.001, Träger des Risikoallels: aHR: 1.47, 95%KI:1.33-1.61, p-Wert: <0.001, ), Kreatinin (Träger des Wildtyps: aHR: 1.35, 95%KI:1.15-1.56, p-Wert: <0.001, Träger des Risikoallels: aHR: 1.37, 95%KI:1.23-1.53, p-Wert: <0.001), Albumin (Träger des Wildtyps: aHR: 0.91, 95%KI: 0.88-0.94, p-Wert: <0.001, Träger des Risikoallels: aHR: 0.89, 95%KI: 0.86-0.92, p-Wert: <0.001), Bilirubin (Träger des Wildtyps: aHR: 1.11, 95%KI: 1.08-1-14, p-Wert: <0.001, Trä-

ger des Risikoallels: aHR: 1.10, 95%KI: 1.08-1.13, p-Wert: <0.001), INR (Träger des Wildtyps: aHR: 5.78 95%KI: 3.54-9.44, p-Wert: <0.001, Träger des Risikoallels: aHR: 2.61, 95%KI: 2.13-3.19, p-Wert: <0.001), Aszites im Follow-up (Träger des Wildtyps: aHR: 0.38, 95%KI: 0.23-0.62, p-Wert<0.001, Träger des Risikoallels: aHR: 0.39, 95%KI: 0.26-0.58, p-Wert: <0.001) und Dekompensation im Follow-up (Träger des Wildtyps: aHR: 0.29, 95%KI: 0.17-0.50, p-Wert: <0.001, Träger des Risikoallels: aHR: 0.24, 95%KI: 0.15-0.39, p-Wert: <0.001) die Überlebensraten in beiden Gruppen gleichermaßen signifikant beeinflussten, wurde der negative Effekt von PPI-Einnahme auf das Gesamtüberleben ausschließlich bei Patienten mit *PNPLA3* Wildtyp Variante beobachtet (aHR: 0.34, 95%KI: 0.19-0.76, p-Wert: 0.007). Beim Vorliegen eines Risikoallels im *PNPLA3* Gen veränderte die Einnahme von PPI die Überlebensrate der Patienten nicht signifikant (aHR: 0.74, 95%KI: 0.46-1.18, p-Wert: 0.20). Eine Hepatische Enzephalopathie im Follow-up wirkte sich nur bei Trägern des Risikoallels negativ auf die Überlebenszeit aus (aHR: 0.31, 95%KI: 0.20-0.46, p-Wert: <0.001). Bei Trägern der Wildtyp-Variante wurde hingegen kein negativer Effekt auf das Gesamtüberleben beobachtet (aHR: 0.67, 95%KI: 0.36-1.23, p-Wert: 0.19). Beim Vorliegen des *PNPLA3* Wildtyps war die Milzgröße ein signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebensrate (aHT: 1.09, 95%KI: 1.01-1.18, p-Wert: 0.02). Dieser Effekt konnte bei Trägern der Risikovariante nicht nachgewiesen werden (aHT: 1.00, 95%KI: 0.92-1.08, p-Wert: 0.94). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen AST -Spiegel und dem Gesamtüberleben zeigte sich in der Gruppe mit Risikoallel (aHR: 1.002, 95%KI: 1.001-1.003, p-Wert: 0.002). In der Wildtyp Gruppe konnte keine Assoziation zwischen AST-Wert und Gesamtüberleben beobachtet werden (aHR: 1.00, 95%KI: 0.999-1.001, p-Wert: 0.81). Die Entstehung eines HCC im Follow-up war nur bei Trägern des Risikoallels mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (aHR: 1.46, 95%KI: 1.08-1.98, p-Wert: 0.015). Bei Vorhandensein der Wildtyp Variante wurde kein Zusammenhang gefunden (aHR: 1.21, 95%KI: 0.75-1.96, p-Wert: 0.43.).

### 4.4.2 Multivariate Cox-Regression

Um die Abhängigkeit der Variablen untereinander in die statistische Auswertung mit einzubeziehen, wurden die Parameter in ein multivariates Regressionsmodell integriert.

Um mögliche Unterschiede zwischen Trägern der Wildtyp-Variante und Trägern des Risikoallels herauszufiltern, wurden die Parameter in die multivariate Cox-Regression aufgenommen, die sich in der univariaten Analyse als signifikante Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit herausstellten. Die Parameter Kreatinin, Albumin, Bilirubin, INR, Aszites, Hepatische Enzephalopathie wurden nicht zusätzlich in die Analyse mit aufgenommen, da sie im MELD- bzw. Child-Pugh-Score enthalten sind. In der multivariaten Cox-Regression verblieben bei den Trägern der Wildtyp-Allele PPI-Einnahme (adjustierte Hazard Ratio [aHR] 0.48; 95% Konfidenzintervall [KI] 0.23 - 0,96; p=0.039) und MELD-Score (aHR 1.17; 95% KI 1.13 - 1.22; p<0,001), bei den Trägern der *PNPLA3*-Risikovariante nur der MELD-Score (aHR 1,16; 95% KI 1.13 - 1.19; p<0.001) als unabhängige Prädiktoren des transplantationsfreien Überlebens. Der letzte Schritt der multivariaten Cox-Regression ist in Tabelle 4.18 und dargestellt.

**Tabelle 4.17: Univariate Cox-Regression: Träger der Wildtyp-Variante vs Träger des Risikoallels rs738409 (hetero-oder homozygot) des *PNPLA3* Gens.**

Einflussvariable	Wildtyp			Risikoallel		
	OAS			OAS		
	HR	95%KI	p-Wert	HR	95%KI	p-Wert
Alter	1.01	0.98-1.03	0.66	1.01	0.99-1.02	0.61
Geschlecht	0.70	0.41-1.17	0.17	1.34	0.88-2.03	0.17
PPI-Einnahme	0.34	0.19-0.76	<b>0.007</b>	0.74	0.46-1.18	0.20
Leberinsuffizienz						
Child-Pugh-Score	1.40	1.24-1.57	<b>&lt;0.001</b>	1.47	1.33-1.61	<b>&lt;0.001</b>
Kreatinin	1.35	1.15-1.56	<b>&lt;0.001</b>	1.37	1.23-1.53	<b>&lt;0.001</b>
Albumin	0.91	0.88-0.94	<b>&lt;0.001</b>	0.89	0.86-0.92	<b>&lt;0.001</b>
Bilirubin	1.11	1.08-1.14	<b>&lt;0.001</b>	1.10	1.08-1.13	<b>&lt;0.001</b>
MELD-Score	1.18	1.14-1.22	<b>&lt;0.001</b>	1.16	1.13-1.89	<b>&lt;0.001</b>
Hepatische Enzephalopathie	0.67	0.36-1.23	0.19	0.31	0.20-0.46	<b>&lt;0.001</b>
INR	5.78	3.54-9.44	<b>&lt;0.001</b>	2.61	2.13-3.19	<b>&lt;0.001</b>
Portale Hypertension						
Aszites	0.38	0.23-0.62	<b>&lt;0.001</b>	0.39	0.26-0.58	<b>&lt;0.001</b>
Thrombozytenzahl	1.00	1.00-1.00	0.14	0.998	0.995-1.00	0.10
Varizen	0.42	0.24-0.72	0.002	0.73	0.49-1.08	0.11
Milzgröße	1.09	1.01-1.18	<b>0.02</b>	1.00	0.92-1.08	0.94
Leberinflammation						
AST	1.00	0.999-1.001	0.81	1.002	1.001-1.003	<b>0.002</b>
ALT	1.00	0.997-1.002	0.56	1.001	0.999-1.002	0.36
GGT	1.00	0.999-1.001	0.65	1.00	1.00-1.00	0.98
Hepatische Komplikationen						
HCC	1.21	0.75-1.96	0.43	1.46	1.08-1.98	<b>0.015</b>
Dekompensation	0.29	0.17-0.50	<b>&lt;0.001</b>	0.24	0.15-0.39	<b>&lt;0.001</b>
Ätiologie der Leberzirrhose						
Alkoholische Ätiologie	0.83	0.51-1.34	0.44	0.67	0.45-1.00	<b>0.05</b>
Hepatitis C	1.22	0.60-2.46	0.59	1.3	0.70-2.43	0.41



**Tabelle 4.18: Multivariate Cox-Regression: Träger der Wildtyp-Variante des *PNPLA3* Gens.**

Einflussvariable	OR	95,0%Konfidenzintervall für OR	Signifikanz
PPI-Einnahme	0.48	0.23-0.96	<b>0.039</b>
MELD-Score	1.17	1.13-1.22	<b>0.001</b>

**Tabelle 4.19: Multivariate Cox-Regression: Träger der Risikovariante des *PNPLA3* Gens.**

Einflussvariable	OR	95,0%Konfidenzintervall für OR	Signifikanz
MELD-Score	1.16	1.13-1.19	<b>0.001</b>

#### 4.4.3 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Um nun die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in Abhängigkeit von dem Faktor PPI-Einnahme zu schätzen, wurde die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier verwendet. Als Endpunkt wurde Tod oder Transplantation eines Patienten festgelegt. Die Analyse wurde für die Träger des *PNPLA3* Wildtyps und für Träger der Risikoallele jeweils separat durchgeführt. Die berechneten Wahrscheinlichkeiten sind in einer Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abbildung 4.3 dargestellt. Auf der X-Achse sind die Anzahl der Wochen des Follow-up Zeitraumes aufgeführt. Auf der Y-Achse ist das kumulative Überleben aufgetragen. Hier zeigte sich ein signifikant verkürztes Überleben bei PPI-Einnahme bei Patienten ohne *PNPLA3*-Risikovariante (Log-rank  $p=0.005$ ), wohingegen bei Patienten mit Nachweis einer Risikovariante in *PNPLA3* keine signifikant verkürzte transplantationsfreie Überlebenszeit bei PPI-Einnahme vorlag (Log-rank  $p=0.20$ ). Anschließend wurde der Log Rank Test durchgeführt, um die Überlebensraten innerhalb der genetischen Subgruppen miteinander vergleichen zu können. Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Es zeigte sich nur bei den Trägern des *PNPLA3* Wildtyps ein bei PPI-Einnahme signifikant verkürztes Überleben (Log Rank= $0.005$ ). Bei den Trägern der *PNPLA3* Risikovariante konnte kein signifikanter Einfluss der PPI-Einnahme auf die Überlebensrate gefunden werden. Die Tabellen 4.20 und 4.21 zeigen die genauen Ergebnisse des Log Rank Tests.

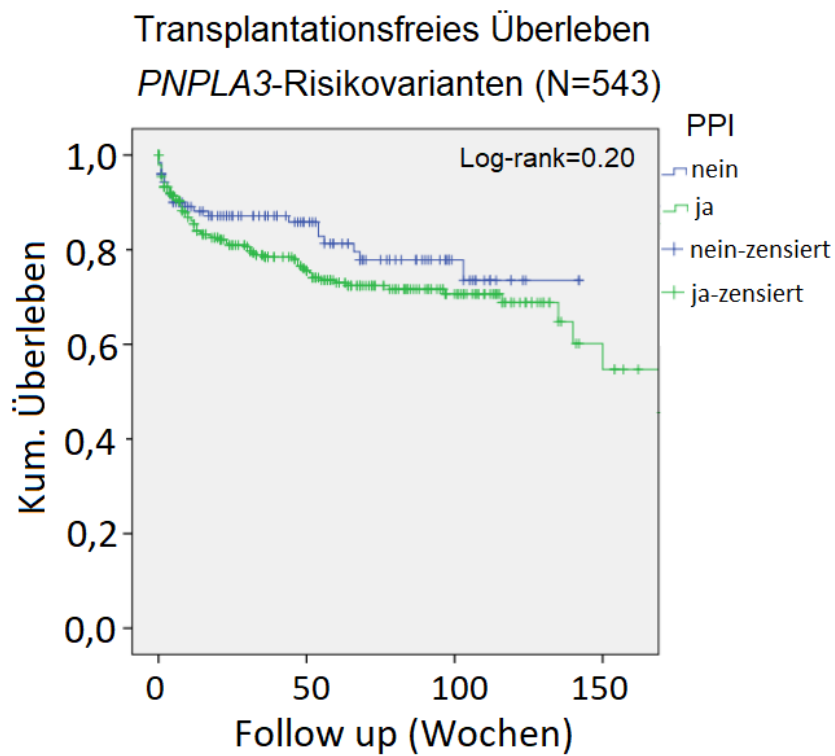
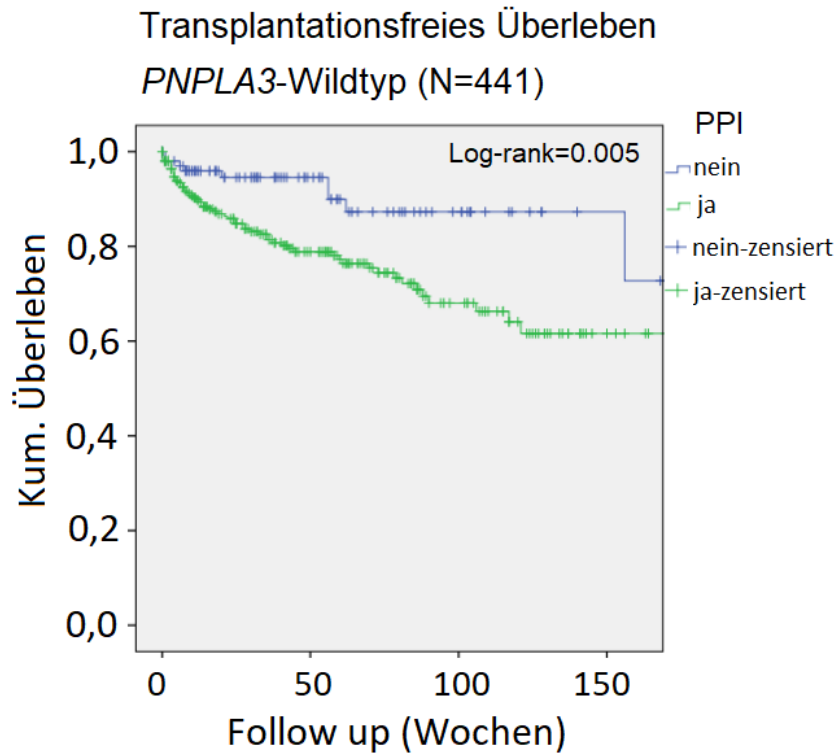


Abbildung 4.3: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

**Tabelle 4.20: Log-Rank Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die PPI Einnahme bei Trägern des *PNPLA3* Wildtyps**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	7,984	1	0.005

**Tabelle 4.21: Log-Rank Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die PPI Einnahme bei Trägern der *PNPLA3* Risikovariante**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	1.653	1	0.20

## Diskussion

Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind, werden häufig mit PPI therapiert. Ein bestätigter Nutzen der PPI-Einnahme liegt einer Metaanalyse zufolge bei Patienten mit Leberzirrhose für die Therapie mit PPI nach Varizenblutung und nach endoskopischer Bandligatur vor [83, 138]. Viele Patienten werden darüber hinaus aufgrund epigastrischer Beschwerden symptomatisch mit PPI behandelt. Einige Studien weisen auf negative Effekte von PPI bei zirrhotischen Patienten hin. Es wird auf eine Assoziation zwischen der Einnahme von PPI und dem Risiko der Entstehung einer SBP sowie der Ausbildung einer HE aufmerksam gemacht [114, 118, 121]. Inwiefern die Einnahme von PPI das Gesamtüberleben zirrhotischer Patienten beeinflusst, ist bis auf wenige Studien weitgehend unerforscht [82]. In einer Studie wurden insgesamt 485 Patienten mit Leberzirrhose prospektiv beobachtet. Zum Studienbeginn wurden neben der PPI Einnahme weitere Laborparameter erfasst. In der multivariaten Cox-Regression war die PPI Einnahme (aHR 2,33; 95% KI 1.26 - 4.30; p=0.007) neben MELD-Score, HCC und hepatischer Dekompensation ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität der Patienten.

In einigen Studien wurde bereits der Zusammenhang zwischen der Entstehung und dem Progress chronischer Lebererkrankungen und dem Vorliegen bestimmter Genvarianten als mögliche Risikofaktoren untersucht. Im Fokus stehen hier vor allem die Risikovariante rs738409 im *PNPLA3* Gen sowie die Risikovariante rs641738 im *MBOAT7* Gen, deren Funktion ebenfalls Gegenstand zahlreicher Arbeiten ist [43,44,54–56]. Ob das Vorhandensein dieser Risikovarianten möglicherweise die schädlichen Effekte von PPI, das Auftreten von Komplikationen im Rahmen einer Leberzirrhose oder das Gesamtüberleben dieser Patienten moduliert, wurde erstmals in unserer Studie untersucht.

### 5.1 Die Bedeutung von Genvarianten bei Leberzirrhose

In unsere Studie wurden 998 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen. Diese Patienten wurden aus den Universitätskliniken in Homburg (N=790) und Halle (N=208) rekrutiert. Die Patienten waren größtenteils europäischer Herkunft. Von den 998 Studienteilnehmern nahmen insgesamt 700 (70%) PPI ein. Bei 984 Patienten (98.6%) konnte der Genotyp der *PNPLA3* Variante bestimmt werden. Die Genotypisierung ergab 441 Patienten (44.8%) mit Wildtyp-Variante, 395 Patienten (40.1%) mit heterozygoter und 148 Patienten (15.0%) mit homozygoter Ausprägung der Risikovariante. Die Verteilung der Allelfrequenzen stimmt mit den Ergebnissen einer Studie überein, in der eine Gruppe von 483 Patienten kaukasischer Ethnizität mit Leberzirrhose bezüglich des *PNPLA3* Gens genotypisiert wurde. In dieser Studie waren insgesamt 38.4% Träger des *PNPLA3* Wildtyps. Bei 45.6% lag die Genvariante in heterozygoter und bei 19.7% in homozygoter Ausprägung vor [139]. In der Allgemeinbevölkerung hingegen beträgt die Allelfrequenz der Mutation von Personen mit europäischen Wurzeln etwa 23%, unter Personen mit hispanischer Herkunft 49% und mit afrikanischer oder afroamerikanischer Herkunft etwa 17% [48]. Der SNP rs738409 im *PNPLA3* Gen ist mit der Entstehung einer NAFLD assoziiert [39]. Beim Vorliegen der Mutation wird bei einer NAFLD die Progression zur Fibrose und Zirrhose begünstigt [50, 51]. Die Mutation fördert die Ausbildung der Leberzirrhose bei erhöhtem Alkoholkonsum und führt bei alkoholischer Zirrhose signifikant häufiger zur Ausbildung eines HCC [52]. Die Risikovari-

ante ist mit einer verkürzten Überlebenszeit bei alkoholischer Hepatitis assoziiert [53]. Zudem scheint sie das Risiko für Dekompensationen und die Mortalität bei portaler Hypertension signifikant zu erhöhen [49]. In unserer Studie wurde untersucht, ob der SNP im *PNPLA3* Gen den Krankheitsverlauf und das Gesamtüberleben bei Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie negativ beeinflusst. Beim Vorliegen der Risikovariante zeigte sich in unserer Analyse eine signifikant höhere Mortalität als bei Trägern der *PNPLA3* Wildtyp-Variante.

Bei 924 Patienten (92.6%) konnte die Genotypisierung des *MBOAT7* Variante erfolgreich durchgeführt werden. Bei 226 Patienten (28.8%) lag die Wildtyp-Variante des *MBOAT7* Gens vor. 461 Patienten (49.9%) waren Träger eines Risikoallels und bei 197 Patienten (21.3%) lag eine homozygote Ausprägung der Risikoallele vor. In einer osteuropäischen Patientenkohorte mit 334 Leberzirrhosepatienten war die Verteilung der *MBOAT7* Genvarianten vergleichbar mit den Daten aus unserer Studie. Bei 69 Patienten (31.4%) lag die Wildtyp-Variante vor. Bei 160 Patienten (47.9%) lag die Mutation in heterozygoter, und bei 105 Patienten (20.1%) in homozygoter Ausprägung vor [64]. In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Allelfrequenz von rs641738 bei Kaukasiern 83%, bei hispanischer Abstammung 67% und bei Afroamerikanern 65% [48].

Das *MBOAT7* Gen wurde bisher vor allem im Zusammenhang mit der Entwicklung einer NAFLD und deren Progression betrachtet [55]. Der SNP rs641738 begünstigt das Fortschreiten zur Steatohepatitis und Fibrosierung bei chronischer Lebererkrankung. Laut einer Studie kommt es beim Vorliegen des SNP und Alkoholabusus häufiger zur Entwicklung einer Zirrhose [40]. Da in unsere Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen bereits eine Leberzirrhose vorlag, konnten hierzu keine Analysen durchgeführt werden. Inwiefern die Risikovariante des Gens den Schweregrad bei bestehender Leberzirrhose und Komplikationen im Rahmen der Erkrankung beeinflusst, wurde bisher nicht erforscht. Bezüglich Schwere der Lebererkrankung bestand kein Unterschied zwischen Träger des *MBOAT7* Wildtyps und der Risikovariante. Denn MELD- und Child-Pugh-Score waren in beiden Gruppen identisch. Auch hinsichtlich bakterieller Infektionen oder hepatischer Dekompensationen unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander. Der SNP hatte in unserer Patientenkohorte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es konnte kein Unterschied zwischen Trägern der Wildtyp-Variante und des Risikoallels bezüglich der Überlebensrate festgestellt werden.

## 5.2 PPI Therapie bei Leberzirrhose

Bei 987 (98.9%) der Probanden unserer prospektiven Studie lag zum Studieneinschluss ein digitaler Medikamentenplan und somit eine Information über eine PPI Therapie vor. Von diesen Patienten nahmen 700 (70,9%) PPI ein. Dieses Ergebnis stimmt in etwa mit den Daten anderer Studien überein und bestätigt, dass PPI bei Leberzirrhose sehr häufig eingenommen werden [82, 140]. Die Indikation für die PPI-Einnahme konnte über unsere digitale Patientenakte nur für einen kleinen Teil der Patientenkohorte ermittelt werden, sodass eine weitere Differenzierung der negativen Auswirkungen von PPI in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation nicht möglich war. In einer Studie des Universitätsklinikums in Frankfurt wurde die Indikation der PPI-Einnahme mit erfasst. Mehr als 50% der Patienten wurden aufgrund abdomineller Beschwerden ohne akutes Blutungsereignis mit PPI therapiert [82].

Für die Entstehungsmechanismen der Nebenwirkungen durch die PPI-Einnahme bei Leberzirrhose gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Die Verminderung der Säureproduktion führt zur bakteriellen Überwucherung des Dünndarms und beeinträchtigt die Darmperistaltik [121]. Außerdem beeinflussen sie die Funktion des Immunsystems [37]. Wie schon zuvor beschrieben entwickelten sich auch in unserer Patientenkohorte unter PPI-Therapie signifikant häufiger bakterielle Infektionen [114]. Vorherige Studien weisen auf ein vermehrtes Auftreten von SBPs und Infektionen mit *Clostridium difficile* bei Leberzirrhose und PPI-Einnahme hin [33, 119]. Während beim Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne PPI-Einnahme in unserer Studie kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung einer *Clostridium difficile* Colitis nachgewiesen werden konnte, zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl von SBPs bei Patienten mit PPI-Einnahme. Harnwegsinfektionen und Pulmonale Infektionen traten ebenfalls signifikant häufiger unter PPI-Therapie auf. Unsere Ergebnisse bestätigen außerdem, dass die Einnahme von PPI mit der Entstehung einer HE assoziiert ist [121]. Inwieweit PPIs die Überlebensdauer beeinflussen, wurde bereits untersucht. Allerdings ist die Studienlage hierzu nicht einheitlich. Eine monozentrische Studie mit insgesamt 272 Patienten zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme bei Leberzirrhose und erhöhter Mortalität [82], während eine retrospektive Studie mit 404 Patienten mit Leberzirrhose keine Assoziation zwischen PPI -Einnahme und verminderter Überlebensdauer ergab [115]. In unserer Studie wurde erstmals eine Untersuchung zum möglichen Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und Mortalität bei Leberzirrhose anhand einer großen Gesamtkohorte von insgesamt 998 Patienten aus zwei Zentren durchgeführt. Patienten mit PPI-Einnahme zeigten in der univariaten Cox-Regression eine signifikant kürzere Überlebensdauer. Patienten mit höherem MELD-Score und somit fortgeschrittener Leberzirrhose wurden häufiger mit PPI therapiert. Die PPI-Einnahme war in unserer Studie wie auch in der Arbeit von Dultz et al. signifikant mit einem höheren MELD-Score assoziiert [82]. Somit kann man annehmen, dass Patienten mit höherem Meld- und Child-Pugh-Score aufgrund der fortgeschrittenen Lebererkrankung ohnehin ein höheres Risiko haben, zu versterben. In der multivariaten Cox-Regression zur Gesamtkohorte verblieben dementsprechend nur der MELD-Score, die Entstehung eines HCCs im Follow-up, sowie die Entwicklung einer hepatischen Dekompensation im Follow-up als unabhängige Einflussparameter auf die Überlebenszeit.

### 5.3 PPI Therapie bei Leberzirrhose und Vorliegen genetischer Risikovarianten

Vorherige Studien haben sich mit negativen Effekten der PPI-Therapie auf den Krankheitsverlauf bei Leberzirrhose und auf das Gesamtüberleben beschäftigt. Auch der Einfluss bestimmter Risikovarianten auf die Überlebensdauer bei Leberzirrhose wurde untersucht. Unsere Studie betrachtet erstmals, inwieweit der negative Effekt von PPI bei Leberzirrhose von Genvarianten im *PNPLA3*- und im *MBOAT7* Gen abhängt.

Es zeigte sich sowohl in der Gruppe mit Wildtyp-Variante im *MBOAT7* Gen als auch in der Gruppe mit Risikovariante des *MBOAT7* Gens eine erhöhten Mortalität bei PPI-Einnahme. Die PPI-Einnahme scheint also unabhängig von der Risikovariante im *MBOAT7* Gen mit einer verminderten Überlebensrate assoziiert zu sein. Als unabhängige Einflussvariablen auf das transplantationsfreie Überleben stellten sich

in der multivariaten Cox-Regression bei Trägern des Wildtyps nur der MELD-Score und Child-Pugh-Score heraus. Bei Trägern der Risikovariante verblieben MELD-Score und die Thrombozytenzahl als unabhängige Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.

In der univariaten Cox-Regression zeigten Träger der Wildtyp-Variante des *PNPLA3* Gens bei PPI-Einnahme eine signifikant kürzere Überlebenszeit als Patienten mit Wildtyp ohne PPI-Einnahme. Wie auch in der Gesamtkohorte hatten PPI-Einnehmer einen signifikant höheren Child-Pugh-Score. Trotzdem waren die PPI-Einnahme und der MELD-Score in der multivariaten Cox-Regression unabhängige Risikofaktoren, sodass die PPI Therapie die Prognose bei Leberzirrhose zu verschlechtern scheint. Bei Trägern der *PNPLA3* Risikovariante hatte die PPI-Einnahme keinen Effekt auf die Mortalität der Patienten. Lediglich der MELD-Score verblieb in der multivariaten Cox-Regression als unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit der Patienten. Zusammenfassend hat unsere Arbeit erstmals anhand einer großen prospektiven Studie gezeigt, dass der negative Effekt von PPI abhängig ist von einer häufigen Genvariante im *PNPLA3* Gen, wohingegen Varianten im *MBOAT7* Gen den negativen Effekt von PPI nicht zu beeinflussen scheinen.

Patienten mit Leberzirrhose werden sehr häufig mit PPI behandelt. In unserer Studie erhielten 70% der Patienten PPI. In vorherigen Studien werden ähnlich hohe Zahlen angegeben [82]. Möglicherweise haben Patienten, die PPI einnehmen, eine fortgeschrittenere Lebererkrankung, die zu mehr abdominellen Beschwerden führt. Die Notwendigkeit von PPI sollte aufgrund des möglichen Nebenwirkungsprofils kritisch geprüft werden. PPI werden in der Leber über Cytochrom CYP450 metabolisiert und über die Niere ausgeschieden [87]. Während eine Niereninsuffizienz den Abbau von PPI kaum beeinflusst, steigt das Risiko für die Akkumulation von PPI mit zunehmender Leberinsuffizienz deutlich an [74]. Zusätzlich sollte auf die Interaktion mit anderen Medikamenten geachtet werden, die über CYP450 verstoffwechselt werden. Da es aktuell noch keine genauen Empfehlungen für Dosisanpassungen gibt, ist eine Vielzahl von Patienten möglicherweise mit PPI überdosiert. Unsere Studie konnte zwar zeigen, dass die PPI-Einnahme mit einer erhöhten Mortalität beim Vorliegen bestimmter Genvarianten assoziiert ist, dennoch kann und darf die PPI-Einnahme nicht als Ursache für ein geringeres Überleben angenommen werden. Es ist zu beachten, dass die Indikation von PPI bei Leberzirrhose aufgrund möglicher negativer Effekte kritisch geprüft werden sollte.

## Literaturverzeichnis

- [1] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593–608.
- [2] Niederau C. Epidemiologie der Leberzirrose. *Hepatitis&more* 2011;1:4–11.
- [3] Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69:718–735.
- [4] Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:85–91.
- [5] Sivanathan V, Kittner J M, Sprinzl M F, et al. Ätiologie und Komplikationen der Leberzirrhose: Daten eines deutschen Zentrums. *Dtsch Med Wochenschr (1946)* 2014;139:1758–1762.
- [6] Zhou W C, Qiao L, Zhang Q B. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:7312–7324.
- [7] Lin M, Wang Y, Zhang F, et al. Liver cirrhosis caused by chronic budd-chiari syndrome. *Medicine* 2017;96:e7425.
- [8] Schuppan D, Afdhal N H. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2008;371:838–851.
- [9] Anthony P P, Ishak K G, Nayak N C, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the world health organization. *J Clin Pathol* 1978;31:395–414.
- [10] D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [11] The european association for the study of the liver. easl clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
- [12] Tsochatzis E A, Bosch J, Burroughs A K. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2014;383:1749–1761.
- [13] Al-Busafi S A, Farag A, McNabb-Baltar J, et al. Clinical manifestations of portal hypertension. *Int J Hepatol* 2012;2012:203794.
- [14] Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.
- [15] Bosch J, Abraldes J G, Berzigotti A, et al. The clinical use of hvpg measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:573–582.
- [16] Bismuth M, Cadranel J F, Funakoshi N, et al. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:8–22.



- [17] Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterology Report* 2017;5:138–147.
- [18] Rahimi R S, Rockey D C. Hepatic encephalopathy: how to test and treat. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:265–271.
- [19] Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: Definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs* 2019;79:5–9.
- [20] Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57:1156–1165.
- [21] Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int* 2018;12:135–147.
- [22] Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38:69–89.
- [23] Zhao R, Lu J, Shi Y, et al. Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis. *J Int Med Res* 2018;46:1138–1145.
- [24] Merli M, Angeloni S, Nicolini G, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266–272.
- [25] Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, et al. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110:126–32, I.
- [26] Chavez-Tapia N C, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509–518.
- [27] Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim M K, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the international club of ascites (ica) consensus document. *J Hepatol* 2019;71:811–822.
- [28] Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* 2008;84:662–670.
- [29] Egerod Israelsen M, Gluud L L, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:236–243.
- [30] Shah N, Kowalski A, Silva R G, et al. Hepatorenal syndrome. *Dis Mon* 2016;62:364–375.
- [31] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the easl special conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310–1324.
- [32] Fernández J, Gómez J, Navasa M, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.

- [33] Wiest R, Geuking M, Lawson M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197–209.
- [34] Maslennikov R, Ivashkin V, Pavlov C. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2018;12:567–576.
- [35] Song D S. Spontaneous bacterial peritonitis. *Korean J Gastroenterol* 2018;72:56–63.
- [36] Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:S1–S12.
- [37] Gao B, Jeong W I, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008;47:729–736.
- [38] Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:574–581.
- [39] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in *pnpla3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461–1465.
- [40] Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A genome-wide association study confirms *PNPLA3* and identifies *TM6SF2* and *MBOAT7* as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet* 2015;47:1443–1448.
- [41] Huang Y, He S, Li J Z, et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of *PNPLA3*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7892–7897.
- [42] Pirazzi C, Motta B M, Valenti L, et al. *PNPLA3* has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet* 2014;23:4077–4085.
- [43] Lake A C, Li J L, Sun Y, et al. Expression, regulation, and triglyceride hydrolase activity of adiponutrin family members. *J Lipid Res* 2005;46:2477–2487.
- [44] Kienesberger P C, Lass A, Oberer M, et al. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S63–8.
- [45] Baulande S, Lasnier F, Lucas M, et al. Adiponutrin, a transmembrane protein corresponding to a novel dietary- and obesity-linked mRNA specifically expressed in the adipose lineage. *J Biol Chem* 2001;276:33336–33344.
- [46] Bruschi F V, Claudel T, Tardelli M, et al. *PNPLA3* expression and its impact on the liver: current perspectives. *Hepat Med* 2017;9:55–66.
- [47] He S, Li J Z, McPhaul C, et al. A sequence variation (i148m) in *PNPLA3* associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem* 2010;285:6706–6715.

- [48] Herta T, Berg T, Fischer J. Genetik metabolischer und viraler Lebererkrankungen. *Der Gastroenterologe* 2017;12:16–31.
- [49] Mandorfer M, Scheiner B, Stättermayer A F, et al. Impact of patatin-like phospholipase domain containing 3 rs738409 g/g genotype on hepatic decompensation and mortality in patients with portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:451–459.
- [50] Krawczyk M, Lammert F, et al. PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:369–379.
- [51] Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Porcari A, et al. The PNPLA3 rs738409 c g polymorphism is associated with the risk of progression to cirrhosis in nafld patients. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51:967–973.
- [52] Atkinson S R, McQuillin A, Way M J, et al. Homozygosity for rs738409:g in pnpla3 is associated with increased mortality following an episode of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2017; 67:120–127.
- [53] Trépo E, Degré D, Gustot T, et al. Common polymorphism in the pnpla3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011;55:906–912.
- [54] Thabet K, Asimakopoulos A, Shojaei M, et al. Mboat7 rs641738 increases risk of liver inflammation and transition to fibrosis in chronic hepatitis c. *Nat Commun* 2016;7:12757.
- [55] Mancina R M, Dongiovanni P, Petta S, et al. The mboat7-tmc4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of european descent. *Gastroenterology* 2016; 150:1219–1230.e6.
- [56] Gijón M A, Riekhof W R, Zarini S, et al. Lysophospholipid acyltransferases and arachidonate recycling in human neutrophils. *J Biol Chem* 2008;283:30235–30245.
- [57] Thabet K, Chan H L Y, Petta S, et al. The membrane-bound o-acyltransferase domain-containing 7 variant rs641738 increases inflammation and fibrosis in chronic hepatitis b. *Hepatology* 2017; 65:1840–1850.
- [58] Serini S, Merendino N, Piccioni E, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids as inducers of apoptosis: implications for cancer. *Apoptosis* 2009;14:135–152.
- [59] Guicciardi M E, Gores G J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut* 2005; 54:1024–1033.
- [60] Balboa M A, Balsinde J, Pérez R. Amplification mechanisms of inflammation: paracrine stimulation of arachidonic acid mobilization by secreted phospholipase a2 is regulated by cytosolic phospholipase a2-derived hydroperoxyeicosatetraenoic acid. *J Immunol* 2003;171:989–994.
- [61] Smagris E, BasuRay S, Gilyard S, et al. Inactivation of TM6SF2, a gene defective in fatty liver disease, impairs lipidation but not secretion of very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 2016; 291:10659–10676.

- [62] Kahali B, Daly A K, Liu Y L, et al. Tm6sf2: catch-22 in the fight against nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease? *Gastroenterology* 2015;148:679–684.
- [63] Liu Y L, Burt A D, Reeves H L, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309.
- [64] Basyte-Bacevice V, Skieceviciene J, Valantiene I, et al. TM6SF2 and MBOAT7 gene variants in liver fibrosis and cirrhosis. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- [65] Su W, Liu Y, Mao Z, et al. Role of HSD17B13 in the liver physiology and pathophysiology. *Mol Cell Endocrinol* 2019;489:119–125.
- [66] Abul-Husn N S, Cheng X, Li A H, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med* 2018;378:1096–1106.
- [67] Yang J, Nahon P, Trépo E, et al. A 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13 variant protects from hepatocellular carcinoma development in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2019;70:231–240.
- [68] Schneider C V, Gross A, Hamesch K, et al. Liver phenotypes of european adults heterozygous or homozygous for pi\*z variant of aat (pi\*mz vs pi\*zz genotype) and noncarriers. *Gastroenterology* 2020;159:534–548.e11.
- [69] Strnad P, Buch S, Hamesch K, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin pi\*z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut* 2019;68:1099–1107.
- [70] Hamesch K, Mandorfer M, Pereira V M, et al. Liver fibrosis and metabolic alterations in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency caused by the pi\*zz mutation. *Gastroenterology* 2019;157:705–719.e18.
- [71] Ye Q, Qian B X, Yin W L, et al. Association between the HFE C282Y, H63D polymorphisms and the risks of non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An updated systematic review and meta-analysis of 5,758 cases and 14,741 controls. *PloS one* 2016;11:e0163423.
- [72] Juzėnas S, Kupčinskis J, Valantienė I, et al. Association of HFE gene C282Y and H63D mutations with liver cirrhosis in the lithuanian population. *Medicina (Kaunas)* 2016;52:269–275.
- [73] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2–3.
- [74] Lodato F, Di Girolamo M, Azzaroli F, et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol* 2008;14:2980–2985.
- [75] PharmaWiki. Protonenpumpen-Inhibitoren, 11.10.2020.
- [76] Freedberg D E, Kim L S, Yang Y X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the american gastroenterological association. *Gastroenterology* 2017;152:706–715.

- [77] Viani F, Dorta G. Langzeitergebnisse der konservativen Behandlung der Refluxösophagitis. *Ther Umsch* 2001;58:146–150.
- [78] Mössner J. The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:477–483.
- [79] Leandro G, Franceschi M, Pilotto A, et al. Prevention of acute nsaid-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001;46:1924–1936.
- [80] Barkun A N, Almadi M, Kuipers E J, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med* 2019;171:805–822.
- [81] Chey W D, Howden C W, Leontiadis G I, et al. Acg clinical guideline: Treatment of helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212–239.
- [82] Dultz G, Piiper A, Zeuzem S, et al. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:459–466.
- [83] Shaheen N J, Schmitz S M, Stuart E, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005;41:588–594.
- [84] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14:179.
- [85] Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites. *PloS one* 2014;9:e110503.
- [86] Merli M, Di Gregorio V, Lucidi C, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:362–369.
- [87] Weersink R A, Bouma M, Burger D M, et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1806–1820.
- [88] Verbeeck R K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147–1161.
- [89] Schubert M L, Peura D A. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008;134:1842–1860.
- [90] Fiocca R, Attwood S E, Mastracci L, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the lotus trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:959–971.

- [91] Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:697–710.
- [92] Imhann F, Bonder M J, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740–748.
- [93] Leonard J, Marshall J K, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047–56; quiz 2057.
- [94] Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:225–233.
- [95] Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011;56:931–950.
- [96] Kwok C S, Anibueze C I, Arthur A K, et al. Risk of clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011–1019.
- [97] Blank M L, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014;86:837–844.
- [98] Antoniou T, Hollands S, Macdonald E M, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3:E166–71.
- [99] Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis* 2016;48:851–859.
- [100] Yang Y X, Metz D C. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010; 139:1115–1127.
- [101] Quamme G A. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:230–235.
- [102] Leontiadis G I, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12:414–423.
- [103] Wright M J, Gaffney-Stomberg E, Sullivan R R, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2010;25:2205–2211.
- [104] Attwood S E, Ell C, Galmiche J P, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the sopran and lotus studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1162–1174.
- [105] Vestergaard P, Mosekilde L, Rejnmark L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76–83.

- [106] Targownik L E, Lix L M, Metge C J, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319–326.
- [107] Targownik L E, Leung S, Lix L M, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896–904.
- [108] Lam J R, Schneider J L, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013;310:2435–2442.
- [109] McColl K E L. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 2:S5–9.
- [110] Venerito M, Röhl F W, Varbanova M, et al. Oxyntic gastric atrophy in helicobacter pylori gastritis is distinct from autoimmune gastritis. *Journal of clinical pathology* 2016;69:677–685.
- [111] Fillion K B, Chateau D, Targownik L E, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2014; 63:552–558.
- [112] Eom C S, Jeon C Y, Lim J W, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310–319.
- [113] Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:607–613.
- [114] Horvath A, Bashir M, Rainer F, et al. Protonenpumpenhemmer bei Leberzirrhose: Einfluss auf Dysbiose, Darmpermeabilität, Inflammation und Mortalität. *Z Gastroenterol* 2017;55:e28–e56.
- [115] Cole H L, Hayes P C, Pennycook S. The impact of proton pump inhibitor therapy on patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1213–1223.
- [116] Brandl K, Schnabl B. Is intestinal inflammation linking dysbiosis to gut barrier dysfunction during liver disease? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:1069–1076.
- [117] Bajaj J S, Heuman D M, Zadvornova Y, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1130–1134.
- [118] Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:235–242.
- [119] Yan D, Chen Y B, Huang Y D, et al. Risk factors for clostridium difficile infection in cirrhotic patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:237–241.



- [120] Yoshida N, Tanaka Y, Yoshikawa T, et al. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors–inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 Suppl 1:74–81.
- [121] Dam G, Vilstrup H, Watson H, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016;64:1265–1272.
- [122] Tsai C F, Chen M H, Wang Y P, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology* 2017;152:134–141.
- [123] Hung T H, Lee H F, Tseng C W, et al. Effect of proton pump inhibitors in hospitalization on mortality of patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis but no active gastrointestinal bleeding. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:353–359.
- [124] de Roza M A, Kai L, Kam J W, et al. Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology* 2019;25:4933–4944.
- [125] Labenz C, Kostev K, Galle P R, et al. Proton pump inhibitor use is associated with a variety of infections in patients with liver cirrhosis. *Medicine* 2020;99:e23436.
- [126] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the american association for the study of liver diseases and the european association for the study of the liver. *Hepatology* 2014;60:715–735.
- [127] Kircheis G, Timmermann L, Wettstein M, et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357–366.
- [128] Moog G. Hepatische Enzephalopathie – Flimmer-Frequenz-Analyse als Angelpunkt für eine strukturierte Behandlung. *Z Gastroenterol* 2015;53:611–612.
- [129] Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund T E. European association of urology. guidelines on urological infections 2015;.
- [130] Ewig S, Max K, Moritz P. S3 leitlinie behandlung von erwachsenen patienten mit ambulant erworbener pneumonie – update 2021 2021;44.
- [131] European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
- [132] Brunkhorst F M, Weigand M, Mo P, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge 2018;1.124.
- [133] Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:723–731.



- [134] Rockey D C. Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008;134:8–14.
- [135] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J M, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713.
- [136] Kamath P S, Kim W R. The model for end-stage liver disease (meld). *Hepatology* 2007;45:797–805.
- [137] Child C G, Turcotte J G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1–85.
- [138] Lin L, Cui B, Deng Y, et al. The efficacy of proton pump inhibitor in cirrhotics with variceal bleeding: A systemic review and meta-analysis. *Digestion* 2020;1–11.
- [139] Falletti E, Cmet S, Fabris C, et al. Pnpla3 rs738409c/g polymorphism in cirrhosis: relationship with the aetiology of liver disease and hepatocellular carcinoma occurrence. *Liver Int* 2011; 31:1137–1143.
- [140] Kalaitzakis E, Björnsson E. Inadequate use of proton-pump inhibitors in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:512–518.

## **Publikationen**

### **Originalarbeiten**

Reichert MC, Schneider C, Casper M, Greinert R, Grünhage F, Wienke A, Zipprich A, Lammert F, Ripoll C (2021): Isolated Bacterial Infection Without Decompensation has No Impact on Survival of Compensated Patients. *Liver International* 41:1370-1378

### **Abstracts**

Schneider C, Liebe R, Vandieken E, Casper M, Appenrodt B, Greinert R, Zipprich A, Ripoll C, Lammert F, Reichert MC (2019): Negativer Effekt von Protonenpumpeninhibitoren bei Leberzirrhose ist abhängig von häufigen Genvarianten. *Der Internist* 60:S1-S69

Reichert MC, Schneider C, Casper M, Greinert R, Grünhage F, Zipprich A, Lammert F, Ripoll C (2019): Isolated Bacterial Infection Without Decompensation has No Impact on Survival of Compensated Patients. *Hepatology* 70:188-1382

Reichert MC, Merkel M, Schneider C, Greinert R, Zipprich A, Speer T, Ripoll C, Lammert F (2019): Genotype-Stratified Lipid Profiles in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatology* 70:188-1382

### **Posterbeiträge**

Schneider C, Liebe R, Vandieken E, Casper M, Appenrodt B, Greinert R, Zipprich A, Ripoll C, Lammert F, Reichert MC (2019): Negativer Effekt von Protonenpumpeninhibitoren bei Leberzirrhose ist abhängig von häufigen Genvarianten.

125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 05.05.2019

### **Kongressbeiträge**

Aufnahme in die Young Investigator Award Session, 125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 05.05.2019

## Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Dr. Matthias Reichert für die exzellente Betreuung und Unterstützung während dieser Arbeit, für anregende Diskussionen, Motivation und konstruktive Kritik bedanken. Jede Phase dieser Arbeit wurde durch ihn mit steter Verfügbarkeit bei Fragen, mit großen Bemühungen, wertvollen Ratschlägen sowie mit viel Zeit und Geduld intensiv und professionell begleitet. Sein kompetenter Rat und seine freundliche Unterstützung haben ganz entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Dankbar anerkennen möchte ich außerdem seine Bereitschaft, sein kompetentes fachliches Wissen an mich weiterzugeben und mir auch praktische Einblicke in die klinischen Hintergründe dieser Arbeit zu gewähren.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Marcin Krawczyk und Herrn Prof. Dr. Frank Lammert für die freundliche Unterstützung und Begleitung während dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern im Labor der Gastroenterologie unter Dr. Susanne Weber danke ich für die kompetente Arbeit und die Einführung in die laborchemischen Verfahren zur Gendiagnostik.

Friederike Reuner für die Beantwortung zahlreicher Fragen und die Bereitstellung der Labordaten.

Frau Dr. Cristina Ripoll für die freundliche Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Daten des Universitätsklinikums in Halle.

Meiner Vorgängerin Dr. Edith Vandieken für die geduldige Einarbeitung in die Datenerhebung sowie für die zahlreichen Anregungen.

Herrn Armin Schweitzer für die schnelle und komplikationslose Bereitstellung des Posterdrucks.

Meinen Eltern Ursula und Bernhard Schneider, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mich auf meinem Weg unterstützend begleitet haben.

Großer Dank gilt meinem Bruder Michael Schneider für die Auseinandersetzung mit technischen Problemen aller Art, für Ausdauer, Ruhe, Geduld, für jeden anderen unterstützenden Beistand und seine außerordentliche Begabung, die meinen größten Respekt verdient und mir die Fertigstellung dieser Arbeit unendlich erleichterte.

# **Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

---

Unterschrift