

Aus der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes  
Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin  
Direktor: Prof. Dr. Jörn M. Schattenberg

# **Transiente Elastographie in der internistischen Notfallaufnahme: Erhöhte Lebersteifigkeit als Outcome-Prädiktor für den Krankenhausaufenthalt**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)  
der Medizinischen Fakultät der  
Universität des Saarlandes

**2025**

vorgelegt von:  
Marius Dieter Freiherr von Martial  
geb. am: 22.02.1990 in Troisdorf, Deutschland

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>                                           | <b>5</b>  |
| <b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>                                             | <b>5</b>  |
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>                                           | <b>7</b>  |
| <b>1 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>                                                | <b>8</b>  |
| 1.1 Deutsche Zusammenfassung.....                                            | 8         |
| 1.2 Summary.....                                                             | 10        |
| <b>2 EINLEITUNG .....</b>                                                    | <b>12</b> |
| 2.1 Notaufnahme als erste Anlaufstelle des Gesundheitssystems .....          | 12        |
| 2.2 Ursachen erhöhter Lebersteifigkeit und ihre Folgen.....                  | 13        |
| 2.2.1 Leberfibrose .....                                                     | 13        |
| 2.2.2 Herzinsuffizienz.....                                                  | 14        |
| 2.2.3 Weitere Ursachen erhöhter Lebersteifigkeit.....                        | 15        |
| 2.3 Diagnostische Methoden zur Bestimmung der Leberfibrose.....              | 15        |
| 2.3.1 Invasive Diagnostik: Leberbiopsie – der „Goldstandard“ .....           | 15        |
| 2.3.2 Nicht-invasive Diagnostik.....                                         | 16        |
| 2.3.2.1 Klinische Untersuchung.....                                          | 16        |
| 2.3.2.2 Laborchemische Parameter und Scores.....                             | 16        |
| 2.3.2.3 Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie ..... | 17        |
| 2.3.2.4 Transiente Elastographie.....                                        | 17        |
| 2.4 Kostenstruktur im Krankenhaus .....                                      | 19        |
| 2.5 Zielsetzung und Fragestellung .....                                      | 20        |
| <b>3 PATIENTEN UND METHODEN.....</b>                                         | <b>21</b> |
| 3.1 Studiendesign .....                                                      | 21        |
| 3.2 Studienpopulation .....                                                  | 21        |
| 3.2.1 Einschlusskriterien .....                                              | 21        |
| 3.2.2 Ausschlusskriterien .....                                              | 21        |
| 3.3 Studienablauf.....                                                       | 22        |

|          |                                                                                             |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.4      | Transiente Elastographie.....                                                               | 22        |
| 3.5      | Datenerhebung .....                                                                         | 25        |
| 3.6      | Primärer Endpunkt Krankenhauserlös .....                                                    | 25        |
| 3.7      | Sekundäre Endpunkte .....                                                                   | 25        |
| 3.7.1    | DRG-Entgelt.....                                                                            | 25        |
| 3.7.2    | Krankenhausverweildauer .....                                                               | 27        |
| 3.7.3    | Weitere Endpunkte: Behandlung Intensivstation, stationäre Aufnahme.....                     | 28        |
| 3.8      | Statistische Analyse .....                                                                  | 28        |
| <b>4</b> | <b>ERGEBNISSE.....</b>                                                                      | <b>30</b> |
| 4.1      | Patientencharakteristika .....                                                              | 30        |
| 4.2      | Assoziationen der Elastographie-Befunde mit verschiedenen<br>Patientencharakteristika ..... | 34        |
| 4.3      | Assoziation zwischen LS und Endpunkten .....                                                | 37        |
| 4.3.1    | Primärer Endpunkt Krankenhauserlös .....                                                    | 37        |
| 4.3.2    | Sekundäre Endpunkte .....                                                                   | 41        |
| 4.3.2.1  | DRG-Entgelt.....                                                                            | 41        |
| 4.3.2.2  | Krankenhausverweildauer .....                                                               | 45        |
| 4.3.2.3  | Stationäre Aufnahme .....                                                                   | 48        |
| 4.3.2.4  | Behandlung auf der Intensivstation .....                                                    | 48        |
| <b>5</b> | <b>DISKUSSION .....</b>                                                                     | <b>50</b> |
| 5.1      | Zusammenfassung und Einordnung der wichtigsten Ergebnisse .....                             | 50        |
| 5.2      | Stärken der Studie .....                                                                    | 53        |
| 5.3      | Limitationen der Studie .....                                                               | 54        |
| 5.4      | Implikationen für die Klinik.....                                                           | 55        |
| 5.5      | Perspektiven .....                                                                          | 55        |
| <b>6</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                                                           | <b>57</b> |
| <b>7</b> | <b>VERÖFFENTLICHUNG.....</b>                                                                | <b>69</b> |
| <b>8</b> | <b>DANKSAGUNG .....</b>                                                                     | <b>70</b> |

|           |                                                       |           |
|-----------|-------------------------------------------------------|-----------|
| <b>9</b>  | <b>LEBENS LAUF .....</b>                              | <b>71</b> |
| <b>10</b> | <b>ANHANG.....</b>                                    | <b>73</b> |
| 10.1      | Patienteninformation und Einwilligungserklärung ..... | 73        |
| 10.2      | Fragebogen.....                                       | 77        |

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: TE-Untersuchung .....                                                        | 24 |
| Abbildung 2: Display des Fibroscans® 502 Touch .....                                      | 24 |
| Abbildung 3: DRG-Abrechnung am Beispiel einer stationären Patientin .....                 | 27 |
| Abbildung 4: Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Studienteilnehmer .....              | 31 |
| Abbildung 5: Streudiagramm zur Korrelation zwischen LS und Krankenhauserlös .....         | 39 |
| Abbildung 6: Boxplot zum Krankenhauserlös in Abhängigkeit von $LS \geq 9,1$ kPa .....     | 39 |
| Abbildung 7: Zusammenhang zwischen LS und adjustiertem Krankenhauserlös .....             | 40 |
| Abbildung 8: Streudiagramm zur Korrelation zwischen LS und DRG-Entgelt .....              | 43 |
| Abbildung 9: Zusammenhang zwischen LS und adjustiertem DRG-Entgelt .....                  | 44 |
| Abbildung 10: Streudiagramm zur Korrelation zwischen LS und Krankenhausverweildauer ..... | 46 |
| Abbildung 11: Zusammenhang zwischen LS und adjustierter Krankenhausverweildauer .....     | 47 |

## TABELLENVERZEICHNIS

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Patientencharakteristika der Studienkohorte .....                                                                          | 32 |
| Tabelle 2: Korrelationen der LS mit verschiedenen Patientencharakteristika .....                                                      | 34 |
| Tabelle 3: Vergleich verschiedener Patientencharakteristika in Abhängigkeit von $LS \geq 9,1$ kPa .....                               | 35 |
| Tabelle 4: Korrelationen der Leberverfettung mit verschiedenen Patientencharakteristika ...                                           | 36 |
| Tabelle 5: Odds ratios für klinische und laborchemische Parameter in Abhängigkeit von $LS \geq 9,1$ kPa bzw. $LS \geq 13,0$ kPa ..... | 37 |
| Tabelle 6: Einflussfaktoren auf den Krankenhauserlös .....                                                                            | 38 |
| Tabelle 7: Kovariablen Krankenhauserlös .....                                                                                         | 41 |
| Tabelle 8: Einflussfaktoren auf das DRG-Entgelt .....                                                                                 | 42 |
| Tabelle 9: Kovariablen DRG-Entgelt .....                                                                                              | 44 |
| Tabelle 10: Einflussfaktoren auf die Krankenhausverweildauer .....                                                                    | 45 |
| Tabelle 11: Kovariablen Krankenhausverweildauer .....                                                                                 | 47 |
| Tabelle 12: Odds ratios zur stationären Behandlung .....                                                                              | 48 |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 13: Odds ratios zur Behandlung auf der Intensivstation ..... | 49 |
|----------------------------------------------------------------------|----|

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|          |                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| AASLD    | Association for the Study of Liver Diseases                                      |
| ALD      | Alkoholische Lebererkrankungen                                                   |
| ALT      | Alanin-Aminotransferase                                                          |
| AP       | Alkalische Phosphatase                                                           |
| APRI     | AST-Thrombozyten Ratio-Index                                                     |
| AST      | Aspartat-Aminotransferase                                                        |
| BMI      | Body-Mass-Index                                                                  |
| CAP      | Controlled Attenuation Parameter                                                 |
| CLD      | Chronische Lebererkrankungen                                                     |
| CT       | Computertomographie                                                              |
| dB       | Dezibel                                                                          |
| DRG      | Diagnosis Related Groups                                                         |
| FIB-4    | Fibrosis-4 Index                                                                 |
| Gamma-GT | Gamma-Glutamyltransferase                                                        |
| HCC      | Hepatozelluläres Karzinom                                                        |
| ICD      | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| IQR      | Interquartile Range                                                              |
| KI       | Konfidenzintervall                                                               |
| kPa      | Kilopascal                                                                       |
| LS       | Lebersteifigkeit                                                                 |
| MRT      | Magnetresonanztomographie                                                        |
| MTS      | Manchester-Triage-System                                                         |
| NAFLD    | Nichtalkoholische Fettlebererkrankung                                            |
| OPS      | Operationen- und Prozedurenschlüssel                                             |
| OR       | Odds ratio                                                                       |
| SD       | Standard deviation                                                               |
| τ        | Tau                                                                              |
| TE       | Transiente Elastographie                                                         |

# **1 ZUSAMMENFASSUNG**

## **1.1 Deutsche Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Die Notaufnahme wird zunehmend zur ersten Anlaufstelle für Patienten mit verschiedensten Beschwerden. Dies macht sie zu dem entscheidenden Ort, um relevante Informationen über den Patienten zu erhalten und somit auch den Verlauf des Krankenhausaufenthaltes planen und prognostizieren zu können. Die transiente Elastographie ermöglicht eine nicht-invasive Quantifizierung der Lebersteifigkeit und der Leberverfettung. Zahlreiche Studien belegen die hohe Leistungsfähigkeit der transienten Elastographie in Bezug auf das Vorhandensein und den Verlauf einer Leberfibrose. Die vorliegende Arbeit untersucht, inwieweit die mittels transientser Elastographie ermittelte Lebersteifigkeit einen Prädiktor für den Krankenhauserlös (primärer Endpunkt), das DRG (Diagnosis Related Groups)-Entgelt, die Krankenhausverweildauer, die stationäre Aufnahme und eine intensivmedizinische Behandlung (jeweils sekundäre Endpunkte) bei nicht-elektiv vorgestellten Patienten darstellt.

### **Patienten und Methoden**

In diese prospektive Kohortenstudie wurden zufällig ausgewählte Patienten eingeschlossen, die sich jeweils in der internistischen Notaufnahme des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar vorstellten. Einschlusskriterien waren hämodynamisch stabile Patienten ab 18 Jahren, die eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben hatten und eine Nahrungskarenz sowie eine Trinkmengenbeschränkung auf maximal 200 ml für jeweils mindestens zwei Stunden eingehalten hatten. Alle Teilnehmer unterzogen sich einer transienten Elastographie. Zusätzlich erfolgte die Erhebung klinischer, laborchemischer und ökonomischer Parameter. Die Ergebnisse wurden sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen, mit vorheriger Auswahl von Kovariablen zur Reduktion möglicher Störfaktoren, verglichen.

### **Ergebnisse**

Von den 214 Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten (Teilnahmerate 96,4 %), konnten insgesamt 200 Patienten (33,5 % Frauen und 66,5 % Männer) mit einem medianen Alter von 69 Jahren (IQR: 58,0; 79,0) in die endgültige Analyse eingeschlossen werden. Die mittels transientser Elastographie gemessene mediane Lebersteifigkeit betrug 5,5 kPa, wobei 19,5 % der Patienten Werte  $\geq 9,1$  kPa und 12,0 % Werte von 13,0 kPa oder mehr aufwiesen. Der mediane Erlös des Krankenhauses unter Berücksichtigung ambulanter und stationärer Patienten betrug 728,00 € (IQR: 38,00; 3.754,70), während das mediane DRG-Entgelt für stationäre Patienten 3.664,10 € (IQR: 2.462,50; 5.858,40) betrug. Wie in vorherigen



Studien gezeigt, korrelierten das Vorliegen einer Leberzirrhose ( $p < 0,001$ ) sowie auch die Höhe der Laborparameter Aspartat-Aminotransferase ( $p = 0,002$ ) und Kreatinin ( $p = 0,019$ ) positiv mit der Lebersteifigkeit. In den univariaten Modellen waren sowohl der primäre Endpunkt Krankenhauserlös ( $p < 0,001$ ) als auch die sekundären Endpunkte DRG-Entgelt ( $p = 0,021$ ), Krankenhausverweildauer ( $p < 0,001$ ) und die stationäre Aufnahme ( $p < 0,001$ ) positiv mit der Lebersteifigkeit korreliert. Bezüglich Lebersteifigkeit und einer intensivmedizinischen Behandlung zeigte sich keine Korrelation. Unterteilt nach den gängigen Lebersteifigkeits-Cut-offs, zeigte sich, dass Patienten mit einer Lebersteifigkeit  $\geq 9,1$  kPa signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Krankenhauserlöse generierten als solche mit einer Lebersteifigkeit  $< 9,1$  kPa. Darüber hinaus wiesen Patienten mit einer Lebersteifigkeit  $\geq 9,1$  kPa signifikant ( $p = 0,045$ ) häufiger eine Herzinsuffizienz auf als Patienten mit einer Lebersteifigkeit  $< 9,1$  kPa. In den multivariaten Analysen zeigte sich, dass die Lebersteifigkeit auch nach Adjustierung für wichtige Kovariablen positiv linear mit dem Krankenhauserlös und dem DRG-Entgelt assoziiert war. Die Krankenhausverweildauer wies eine signifikante nicht-lineare Beziehung zur Lebersteifigkeit auf.

### **Schlussfolgerungen**

Die transiente Elastographie ist ein leicht zugängliches Screening-Instrument, das dazu beitragen könnte, Patienten mit einem höheren Bedarf an Gesundheitsressourcen bereits in der Notaufnahme zu identifizieren. Dies könnte eine bessere Planung des weiteren Krankenhausaufenthaltes sowohl aus klinischer als auch aus ökonomischer Sicht ermöglichen. Die frühzeitige Risikostratifizierung hat das Potenzial, die Ressourcenallokation zu optimieren und die klinischen Prozesse effizienter zu gestalten, was zu einer verbesserten Patientenversorgung führen könnte.

## **1.2 Summary**

### **Background**

The emergency department is increasingly becoming the first point of contact for patients with various complaints. This makes it the crucial place to obtain relevant information about the patients and thus enables the hospital to plan and predict the course of hospitalisation. Transient elastography enables non-invasive quantification of liver stiffness and fatty liver. Numerous studies have demonstrated the high accuracy of transient elastography with regard to the presence and progression of liver fibrosis. This study investigates the extent to which liver stiffness determined by transient elastography is a predictor of hospital revenue (primary endpoint), DRG (Diagnosis Related Groups) charges, duration of hospital stay, inpatient admission and intensive care treatment (secondary endpoints in each case) in non-elective patients.

### **Patients and methods**

This prospective cohort study included randomly selected patients who presented to the internal medicine emergency department of Saarland University Hospital, Homburg/Saar. Inclusion criteria were hemodynamically stable patients (age 18 years or older) who provided written informed consent and who had adhered to a food restriction and a fluid restriction of a maximum of 200 ml for at least two hours each. All participants underwent transient elastography. In addition, clinical, laboratory and economic parameters were recorded. The results were compared using univariate and multivariate analyses, with prior selection of covariates to reduce possible confounding factors.

### **Results**

Overall, 214 patients agreed to participate in the study (participation rate 96.4 %). In total, 200 patients (33.5 % women and 66.5 % men) with a median age of 69 years (IQR: 58.0; 79.0) were included in the final analysis. The median liver stiffness measured by transient elastography was 5.5 kPa, with 19.5 % of patients having values of  $\geq 9.1$  kPa and 12.0 % having values of 13.0 kPa or more. The median revenue of the hospital, taking into account outpatients and inpatients, was € 728.00 (IQR: 38.00; 3,754.70), while the median DRG charge for inpatients was € 3,664.10 (IQR: 2,462.50; 5,858.40). As shown in previous studies, the presence of liver cirrhosis ( $p < 0.001$ ) as well as the laboratory parameters aspartate aminotransferase ( $p = 0.002$ ) and creatinine ( $p = 0.019$ ) correlated positively with liver stiffness. In the univariate models, both the primary endpoint hospital revenue ( $p < 0.001$ ) and the secondary endpoints DRG charge ( $p = 0.021$ ), duration of hospital stay ( $p < 0.001$ ) and inpatient admission ( $p < 0.001$ ) correlated positively with liver stiffness. There was no correlation between liver stiffness and intensive care treatment. When categorising according

to the common liver stiffness cut-offs, patients with a liver stiffness  $\geq 9.1$  kPa generated significantly ( $p < 0.001$ ) higher hospital revenue than those with a liver stiffness  $< 9.1$  kPa. In addition, patients with liver stiffness  $\geq 9.1$  kPa were significantly ( $p = 0.045$ ) more likely to present with heart failure than patients with liver stiffness  $< 9.1$  kPa. The multivariate analyses showed that liver stiffness was positively linearly associated with hospital revenue and DRG charges even after adjustment for important covariates. Duration of hospital stay, on the other hand, showed a significant non-linear relationship with liver stiffness.

## **Conclusions**

Transient elastography is an easily accessible screening tool that can help identify patients with a higher need for healthcare resources right at the time of their presentation at the emergency department. This could enable better planning of further hospitalization, both from a clinical and economic perspective. Early risk stratification has the potential to optimise resource allocation and make clinical processes more efficient, which may lead to improved patient care.

## 2 EINLEITUNG

### 2.1 Notaufnahme als erste Anlaufstelle des Gesundheitssystems

Die frühzeitige Planung des Krankenhausaufenthaltes stellt einen relevanten Aspekt im Verlauf der Patientenversorgung dar. Je früher Informationen über den zu erwartenden Krankheitsverlauf und hieraus resultierenden Ressourcenbedarf gewonnen werden können, desto besser kann der Krankenhausaufenthalt sowohl aus klinischer als auch aus ökonomischer Sicht geplant werden.

Die Notaufnahme entwickelt sich zunehmend zur zentralen ersten Anlaufstelle für Patienten<sup>1</sup> mit akuten und chronischen Erkrankungen, unabhängig von der Ausprägung der Beschwerden [1,10,78,94,96]. Schätzungsweise 18,6 % der in Deutschland gesetzlich Versicherten werden mindestens einmal im Jahr im Rahmen der ambulanten Notfallversorgung behandelt [61]. Dabei ist das Spektrum der in der Notaufnahme behandelten Krankheitsbilder äußerst vielfältig und umfasst akut lebensbedrohliche Krankheiten wie das akute Koronarsyndrom, Intoxikationen oder Lungenarterienembolien ebenso wie vergleichsweise leichtere Erkrankungen wie Erkältungen oder harmlose Schmerzzustände [10,62,63]. Die meisten Krankenhäuser verfügen über eine Notaufnahme, die in der Regel durchgehend geöffnet ist [6]. Koordiniert werden das große Patientenaufkommen und die zunehmende Anspruchshaltung der Patienten einer Notaufnahme durch ein Triage-System. Gemeint ist damit der Prozess zur schnellen Sortierung und Priorisierung von Patienten zum Zeitpunkt der Ankunft in der Notaufnahme [34]. Durch die Einstufung der Patienten nach Dringlichkeit kann das medizinische Fachpersonal sicherstellen, dass lebensbedrohliche und schwerwiegende Fälle schnellstmöglich behandelt werden. Es existieren verschiedene Triage-Systeme. Das Universitätsklinikum des Saarlandes verwendet das Manchester-Triage-System (MTS). Das MTS ist ein weit verbreitetes und anerkanntes Triage-System, das weltweit in vielen Kliniken und Notaufnahmen eingesetzt wird. Die Einschätzung der Behandlungsdringlichkeit erfolgt durch eine Pflegekraft mit spezieller Schulung und umfangreicher Erfahrung. Diese verwendet ein standardisiertes, farbkodiertes fünfstufiges Schema, um Symptome zu bewerten [112]. Nach erfolgter Triage und entsprechender Untersuchungs- und Diagnostikdurchführung, erfolgt die Entscheidung über die weitere Behandlung. Je nach medizinischer Indikation und Dringlichkeit wird entweder eine stationäre Aufnahme zur weiteren Überwachung und Therapie veranlasst oder aber mit entsprechenden Empfehlungen eine ambulante Entlassung

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit bei Personenbezeichnungen die männliche Form verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung anderer Geschlechter. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter.

des Patienten vorgenommen. Darüber hinaus kann in einigen Fällen, insbesondere wenn bestimmte spezialisierte Behandlungsressourcen oder -kapazitäten im aufnehmenden Krankenhaus nicht verfügbar sind, eine Verlegung in eine spezialisierte Einrichtung oder ein anderes Krankenhaus erforderlich sein.

Die Entscheidung für oder gegen eine stationäre Aufnahme bzw. eine Verlegung basiert auf einer Reihe von Kriterien, einschließlich der Erkrankungsschwere, der erforderlichen Überwachungsintensität und -kapazität sowie der Verfügbarkeit entsprechender personeller und infrastruktureller Ressourcen.

## **2.2 Ursachen erhöhter Lebersteifigkeit und ihre Folgen**

Spezifische Diagnostik hinsichtlich der Lebersteifigkeit (LS) gehört derzeit nicht zum Standardprocedere des Aufnahmeprozesses in der Notaufnahme. Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass eine erhöhte LS auch für den allgemeinen Behandlungsverlauf der Patienten relevant ist [66]. Eine erhöhte LS kann durch verschiedene pathologische Zustände verursacht werden, die jeweils unterschiedliche klinische Auswirkungen haben.

### **2.2.1 Leberfibrose**

Die häufigste Ursache einer erhöhten LS ist die Leberfibrose, die unabhängig von ihrer Ätiologie auch als wichtigster prognostischer Marker für chronische Lebererkrankungen gilt. Die Leberfibrose zeichnet sich durch eine gesteigerte Anhäufung extrazellulärer Matrixproteine, einschließlich Kollagen, in der Leber aus und führt so zu einer fortschreitenden Vernarbung der Leber und einer konsekutiven Verschlechterung der Organfunktion [8,36]. Häufig wird die Leberfibrose nach Desmet und Scheuer [28] in die folgenden Stadien unterteilt: F0 (keine Fibrose), F1 (minimale Vernarbung), F2 (mäßige Fibrose mit Septen), F3 (schwere Fibrose mit reichlich Septen), F4 (Zirrhose). Anders als ursprünglich angenommen, weiß man heute, dass die Leberfibrose keinen irreversiblen Zustand des Lebergewebes darstellt, sondern einer potenziellen Möglichkeit der Regeneration unterliegt [68]. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, schreitet die Vernarbung fort, was zur Substitution des Leberparenchyms durch Bindegewebe und zur Entwicklung einer Zirrhose mitsamt ihren Komplikationen führt [39], die schließlich auch die Lebenserwartung der Patienten erheblich verkürzt. Zu den häufigsten Komplikationen zählen die Entwicklung von Aszites, das hepatorenale Syndrom, die hepatische Enzephalopathie, die portale Hypertension, Ösophagusvarizenblutungen und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) [8,9].

Lebererkrankungen zählen zu den häufigen Diagnosen in deutschen Kliniken, so wurden beispielsweise im Jahr 2021 bundesweit 87.439 Fälle von Zirrhose registriert (ICD10-Klassifizierung: K70-77) [101]. Weltweit gehört die Zirrhose mit all ihren Komplikationen zu den

Hauptursachen für Morbidität und Mortalität [98], was sich auch in den häufigsten Todesursachen von Männern und Frauen widerspiegelt [42,53].

Lebererkrankungen gelten als äußerst komplex, sie werden nicht nur durch verschiedene genetische, sondern auch durch Umweltfaktoren mitbestimmt [79,107,117]. Ätiologisch zählen die alkoholischen Lebererkrankungen (ALD), die nichtalkoholischen Fettleberkrankheiten (NAFLD), die chronisch viralen Hepatitiden sowie Autoimmunerkrankungen zu den häufigsten Ursachen einer Leberfibrose [98]. Mit einer derzeit vermuteten Prävalenz von 23-25 % nimmt die NAFLD schon heute einen hohen Stellenwert ein. Für die Zukunft wird ein noch weiterer, starker Anstieg der NAFLD-Fälle prognostiziert [32,118]. Definiert wird die NAFLD als eine Steatose bei der in mindestens 5 % der Hepatozyten eine Lipidakkumulation vorliegt und die nicht auf einen erhöhten Alkoholkonsum (20 Gramm pro Tag für Männer bzw. 10 Gramm pro Tag für Frauen), einen viralen Infekt oder andere spezifische Ätiologien zurückzuführen ist [12]. Auch ohne signifikante Fibrose ist das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms bei Vorliegen einer NAFLD erhöht [7]. Genaue Zahlen über die Inzidenz leberfibrotischer Erkrankungen und ihrem gemeinsamen Endstadium, der Zirrhose, sind schwierig zu ermitteln, da die Erkrankungen weitestgehend symptomlos verlaufen, somit häufig übersehen werden und erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden [45,52,69]. So bleibt ein großer Teil der Patienten mit Zirrhose unentdeckt, bis sie aufgrund von Komplikationen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung symptomatisch ins Krankenhaus eingeliefert werden [115].

Zu den ersten Symptomen gehören häufig unspezifische Symptome wie vermehrte Müdigkeit, zunehmender Juckreiz oder ein Druckgefühl im rechten Unterbauch. Eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglicht es in manchen Fällen, durch eine angemessene Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung das Fortschreiten der Zirrhose zu verhindern und sogar eine Rückbildung zu erreichen. Beispiele dafür sind die Anwendung antiviraler Therapien bei Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus-induzierten Zirrhosen [24,48,90] oder die immunsuppressive Therapie bei der Autoimmunhepatitis [25].

### **2.2.2 Herzinsuffizienz**

Von der klassischen Zirrhose zu unterscheiden, ist die ebenfalls zu einer erhöhten Lebersteifigkeit führende Zirrhose des Herzens, auch kardiale Zirrhose oder Cirrhose Cardiaque genannt. Diese resultiert aus einer chronischen Störung der rechten Herzkammer, welche im Verlauf zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann. Die Pumpleistung des Herzens ist durch die Rechtsherzinsuffizienz vermindert, was einen Rückstau des Blutes in den zuführenden Venen zur Folge hat. Hierdurch steigt der Druck in den Lebervenen, was wiederum zu einer Leberstauung und langfristig zu Umbau- und Vernarbungsprozessen im

Lebergewebe bis hin zur Entwicklung einer Zirrhose führen kann [86]. Sie verläuft in der Regel langsamer als andere Formen der Zirrhose, die Symptome können denen der klassischen Zirrhose jedoch ähneln. Die Therapie fokussiert sich primär auf die Behandlung der Herzinsuffizienz. Durch die Verbesserung der Herzfunktion kann der Blutfluss zur Leber optimiert und das Fortschreiten der Lebererkrankung verlangsamt werden [71].

Neben der chronischen Herzinsuffizienz kann auch eine akute Herzinsuffizienz oder eine kardiale Dekompensation zu einer Erhöhung der LS führen. Im Gegensatz zur chronischen Herzinsuffizienz, die zu langfristigen, strukturellen Veränderungen in der Leber führt, kann ein plötzlicher Anstieg des zentralvenösen Drucks infolge einer akuten Herzinsuffizienz zu einer raschen Zunahme der LS führen [73]. Dieser Anstieg der LS ist in der Regel reversibel, wenn die zugrunde liegende kardiale Dekompensation effektiv behandelt wird [23].

### **2.2.3 Weitere Ursachen erhöhter Lebersteifigkeit**

Im Verlauf einer akuten Hepatitis kommt es häufig zu einer Erhöhung der LS, die fälschlicherweise den Verdacht auf eine Zirrhose erwecken kann [20,88]. Nach Abklingen der Entzündung normalisiert sich die LS jedoch wieder [2]. Auch bei cholestatischen Lebererkrankungen, zum Beispiel bei extrahepatischen Gallengangsobstruktionen, kann eine erhöhte LS beobachtet werden, die sich in der Regel nach erfolgreicher Gallendrainage wieder normalisiert [26,72]. Zu den weiteren seltenen Lebererkrankungen, die zu einer erhöhten LS führen können, zählt beispielsweise die Leberamyloidose [51].

## **2.3 Diagnostische Methoden zur Bestimmung der Leberfibrose**

### **2.3.1 Invasive Diagnostik: Leberbiopsie – der „Goldstandard“**

Eine erhöhte LS kann ein Hinweis auf das Vorliegen einer Leberfibrose sein. Die präzise Bestimmung des Ausmaßes der Leberfibrose ist sowohl für die Diagnosestellung als auch für die Einschätzung des zukünftigen Krankheitsverlaufs von großer Wichtigkeit [74]. Ein frühzeitiges Erkennen fibrotischer Veränderungen der Leber ermöglicht eine rechtzeitige und adäquate Therapie.

Die Leberbiopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung des Lebergewebes gilt seit Langem als Goldstandard in der Diagnostik fibrotischer Umbauvorgänge [85]. Jedoch ist die Leberbiopsie eine invasive Untersuchung und damit mit Risiken für den Patienten verbunden [109]. Zu den wichtigsten Komplikationen zählen Schmerzen, Nachblutungen, Verletzungen umliegender Organe (Gallenblase, Lunge, Niere) und Infektionen [108]. Die Mortalität liegt bei circa 0,01 – 0,1 % [103]. Eine Leberfibrosierung ist ein progredienter Prozess, der sich nicht homogen über das gesamte Lebergewebe verteilt, möglicherweise werden bei einer

Leberbiopsie also nicht-repräsentative Areale punktiert. Eine Studie von Regev et al. [82] ergab hierzu, dass bei 33 % der Patienten eine Diskrepanz bezüglich des Fibrosestadiums von rechtem und linkem Leberlappen vorliegt, bei 45 % kommt es sogar zu unterschiedlichen Befunden bei zweifacher Punktion des gleichen Leberareals („sampling error“). Insgesamt ist die Leberbiopsie zwar ein geeignetes Instrument zur Diagnosestellung bei einem bestimmten Patientenkollektiv, ihr Einsatz zur Diagnostik und Verlaufskontrolle einer Leberfibrose ohne weitere Leber-Grunderkrankung sollte aber aufgrund des invasiven Charakters und entsprechender potenzieller Nachteile der Methode kritisch hinterfragt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Notwendigkeit einer stationären Überwachung nach erfolgter Punktion zu erwähnen, die eine zusätzliche ökonomische Belastung darstellt. Zudem gilt es etwaige Kontraindikationen, wie Gefäßanomalien, Blutgerinnungsstörungen, akute Infekte oder auch Schwangerschaften, zu beachten [14]. Das Komplikationsrisiko sowie mögliche Verlaufskontrollen zählen zu den häufigsten Gründen, aus denen Patienten auf die Durchführung einer Leberbiopsie verzichten und sie ablehnen [18].

## **2.3.2 Nicht-invasive Diagnostik**

### **2.3.2.1 Klinische Untersuchung**

Am Anfang einer jeden Diagnostik steht neben einer ausführlichen Anamnese die klinische Untersuchung, welche häufig bereits richtungsweisend sein kann. Neben unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Übelkeit, Abgeschlagenheit oder Gewichtsverlust lassen das Auftreten äußerlicher Erscheinungen wie Ikterus, Lacklippen und Lackzunge, Weißnägel, Palmar- und Plantarerythem, Spider naevi, Caput medusae und Gynäkomastie auf einen Leberschaden hindeuten. Der prognostische Wert dieser Symptome hinsichtlich Schweregrad oder Verlauf ist jedoch unterschiedlich und nicht gut gesichert [75]. Darüber hinaus treten die genannten Krankheitssymptome üblicherweise erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf. Zur alleinigen Diagnostik zwecks Diagnosestellung einer Leberfibrose ist eine reine klinische Untersuchung nicht ausreichend.

### **2.3.2.2 Laborchemische Parameter und Scores**

Zu den wichtigsten Laborparametern zählen die Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT) und die alkalische Phosphatase (AP). Diese liefern häufig ein erstes Verdachtsmoment auf eine möglicherweise schwerwiegendere Erkrankung der Leber und sind oft ein Zufallsbefund im Rahmen von Routine-Blutentnahmen [9,29]. Darüber hinaus existieren mehrere nicht-invasive Scores zur Erkennung einer Leberfibrose, die aufgrund ihres einfachen Aufbaus häufig in der klinischen Praxis eingesetzt werden. Erwähnenswert sind der Fibrosis-4-Index (FIB-4) und der AST-



Thrombozyten-Ratio-Index (APRI). Der FIB-4 wird aus dem Alter des Patienten, AST, ALT und Thrombozyten berechnet und ist besonders geeignet, um das Risiko einer signifikanten Fibrose abzuschätzen. Ein niedriger Wert weist auf eine geringe Wahrscheinlichkeit des Bestehens einer fortgeschrittenen Fibrose hin, während ein hoher Wert auf das mögliche Vorliegen einer signifikanten Fibrose hinweist [106]. APRI verwendet die Werte für AST und Thrombozyten, um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Fibrose zu beurteilen. Ein höherer APRI-Wert ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Fibrose verbunden [114].

### **2.3.2.3 Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie**

Den Standard im klinischen Alltag und die am meisten verwendete Methode zur Leberdiagnostik, stellt nach wie vor die Sonographie als nicht-invasives Verfahren dar [76]. Die Untersuchung ist schnell durchführbar, kostengünstig, es besteht keine Strahlenbelastung und in den meisten klinischen Einrichtungen sind Ultraschallgeräte vorhanden. Typische sonomorphologische Manifestationen einer Zirrhose sind eine unregelmäßige oder knotige Leberoberfläche, eine inhomogene, grobschollige Echotextur des Leberparenchyms sowie Größen- und Konturveränderungen. Zudem können Zeichen einer portalen Hypertension wie Aszites oder Splenomegalie als Komplikationen einer Zirrhose nachgewiesen werden [70,95]. Zu den Nachteilen zählt neben der Abhängigkeit des sonographischen Befundes vom Untersucher auch eine fehlende Quantifizierung der Untersuchungsergebnisse. Dies limitiert eine objektivierbare Verlaufskontrolle chronischer Lebererkrankungen.

Weitere bildgebende Verfahren zur Erkennung einer Leberfibrose sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Leberstruktur-Veränderungen und mit Kontrastmitteln auch Gefäßanomalien kann die CT nachweisen, sie ist aber weniger sensitiv für frühe Fibrose-Stadien [50,59,80]. Demgegenüber bietet die MRT eine höhere Sensitivität und Spezifität, insbesondere durch fortgeschrittene Techniken wie die MR-Elastographie und diffusionsgewichtete Bildgebung, die eine detaillierte Darstellung von Steifigkeit und Gewebestruktur der Leber ermöglichen [64]. Aufgrund der besseren Bildqualität und der geringeren Strahlenbelastung wird die MRT häufig bevorzugt. Wegen der Komplexität, der Kosten und dem Zeitaufwand ist diese Diagnostik jedoch nicht für den Screening-Einsatz in der Notaufnahme geeignet.

### **2.3.2.4 Transiente Elastographie**

Die transiente Elastographie (TE) ist ein seit 2003 existierendes Ultraschall-basiertes Untersuchungsverfahren zur simultanen nicht-invasiven Quantifizierung von Leberverfettung und LS [91]. Die Leberverfettung wird als Controlled Attenuation Parameter (CAP) angegeben

und kann Werte bis 400 dB/m annehmen [91]. Nach einer Metaanalyse von Karlas et al. [57] deuten Werte von > 248 dB/m auf eine leichte, Werte > 268 dB/m auf eine moderate und Werte > 280 dB/m auf eine schwere Steatosis hepatis hin. Die Messung der LS kann Werte bis 75,0 kPa annehmen. Medianwerte  $\geq 9,1$  kPa können auf eine Leberfibrose hindeuten [97], Medianwerten  $\geq 13,0$  kPa lassen eine Zirrhose vermuten [37,89]. Durch die Quantifizierung der Leberverfettung und -steifheit dient die TE insbesondere der Verlaufsbeurteilung der Fibrose bei Patienten, die an einer chronischen Lebererkrankung leiden oder deren Therapieerfolg, beispielsweise bei Therapie einer Hepatitis C, evaluiert wird.

In diversen Studien konnte die TE als diagnostisches Instrument überzeugen. Fraquelli et al. [35] zeigten eine gute Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit der TE-Ergebnisse. Mehrere Studien und Metaanalysen bestätigten die hohe Aussagekraft und starke Performance der Elastographie bei der Leberfibrose [17,33,38,110]. Bisher nur vereinzelt durchgeführte Untersuchungen an vermeintlich gesunden Probanden geben zudem Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz stiller Lebererkrankungen in der Allgemeinbevölkerung [16,87]. Darüber konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte LS (> 8 kPa) bei Aufnahme auf eine medizinische Station mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität (20,8 %) assoziiert ist [66].

Der Vorteil der TE gegenüber einer Leberbiopsie besteht darin, dass ein wesentlich größeres Areal untersucht werden kann. Im Vergleich zur Probenvariabilität der Leberbiopsie, bei der etwa 1/50.000 des Lebergewebes beurteilt wird, erfasst die TE etwa 1/500 der Leber [31]. Der Nachteil besteht darin, dass die TE das Fibrose-Ausmaß nicht direkt misst, sondern indirekt über die LS angibt. Die TE kann durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt werden, die die LS, unabhängig von der Fibrose, erhöhen. So wird die TE auch durch Stauungszustände beeinflusst. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter LS und Herzinsuffizienz inklusive einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ungünstigere Outcomes konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden [23,66,99]. Die Erhöhung der LS bei Herzinsuffizienz ist auf den Rückstau des Blutes in die Leber zurückzuführen. Somit kann eine (insbesondere chronische) Herzinsuffizienz indirekt über die TE erfasst werden [44,49,73]. Studien zeigen außerdem, dass die Ergebnisse der LS-Messung auch Hinweise über den Funktionszustand anderer Organe liefern können. Chan et al. [19] fanden beispielsweise heraus, dass eine erhöhte LS mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung verbunden ist. Jung et al. [54] stellten bei Patienten mit nachgewiesener NAFLD eine signifikante Korrelation zwischen einer fortgeschrittenen Leberfibrose und einem höheren Risiko für eine chronische Nierenerkrankung fest. Weitere zu erhöhten LS-Werten führende Ursachen der TE sind in Kapitel 2.2.3 aufgeführt. Es ist zu beachten, dass eine Nichteinhaltung der Nahrungskarenz die LS-Werte deutlich ansteigen lassen kann, was eine Nüchternheit vor der Untersuchung zwingend erforderlich macht [11].

Zusammenfassend liefert die TE wertvolle diagnostische Informationen über die LS, muss aber immer sorgfältig im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Informationen bewertet werden.

## **2.4 Kostenstruktur im Krankenhaus**

Um die für diese Studie relevanten Kostenaspekte einer Krankenhausbehandlung besser zu verstehen, ist es hilfreich, die verschiedenen Kostenbestandteile eines Krankenhauses zu analysieren. Diese setzen sich wie folgt zusammen:

- Personalkosten (Gehälter für ärztliches und nichtärztliches Personal, Fort- und Weiterbildungskosten)
- Sachkosten (medizinischer Bedarf, Geräte, Gebäudekosten, Verwaltungskosten, Versicherungen, Lebensmittel)
- Sonstige Kosten (Zinsen, Steuern, Forschung, Ausbildungskosten, Qualitätsmanagement) [102]

Um die finanzielle Stabilität eines Krankenhauses zu gewährleisten, müssen die anfallenden Kosten durch die erzielten Erlöse gedeckt werden. Der größte Teil der Krankenhauserlöse stammt aus der Vergütung der erbrachten medizinischen Leistungen, wobei das DRG-System (DRG = Diagnosis Related Groups) eine entscheidende Rolle spielt. Dabei erhalten die Krankenhäuser pauschalisierte Vergütungen für Behandlungsfälle, die sich an der Diagnose und dem entsprechenden Behandlungsaufwand orientieren. Diese Pauschalen sollen die durchschnittlichen Behandlungskosten decken und gleichzeitig Anreize für eine effiziente Behandlung setzen. Die Krankenhäuser sind bestrebt, die Behandlungskosten im Rahmen der pauschalisierten Vergütung zu halten [15].

Neben den stationären Patienten, die über DRGs vergütet werden, ist auch die Vergütung ambulanter Fälle relevant. Eine gut strukturierte ambulante Notfallversorgung entlastet den stationären Bereich und kann zur Kostenreduktion beitragen. Das Vergütungssystem für ambulante Patienten wurde in den letzten Jahren durch verschiedene Reformen angepasst, zum Beispiel durch neue Notfallpauschalen, die die Art der Behandlung und den zunehmenden Aufwand und die steigende Komplexität bei der Versorgung von Notfallpatienten berücksichtigen [77]. Während zum Zeitpunkt der Datenerhebung zur vorliegenden Studie die Kosten für ambulant behandelte Patienten im Krankenhaus in der Regel höher waren als die durch Pauschalgebührensätze generierten Entgelte [40,81], trägt inzwischen auch der ambulante Sektor zur Kostendämpfung bei [60].

Finanzielle Prognosen ermöglichen ein effektives Erlösmanagement im Krankenhaus und gewährleisten die finanzielle Stabilität sowie langfristige Operabilität.

## **2.5 Zielsetzung und Fragestellung**

Während die Effektivität der transienten Elastographie (TE) in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Leberfibrose sowie vereinzelt auch als Screening-Instrument bereits in Studien nachgewiesen wurde, fehlen bislang spezifische Forschungsdaten zur Anwendung der TE in der internistischen Notaufnahme zur Vorhersage des klinischen und ökonomischen Verlaufs von der Aufnahme bis zur Entlassung.

In dieser Studie wird daher untersucht, inwieweit die Messung der TE einen prädiktiven Wert für den Krankenhauserlös (primärer Endpunkt), für das DRG-Entgelt, die Krankenhausverweildauer, die stationäre Aufnahme und die intensivmedizinische Behandlung (jeweils sekundäre Endpunkte) bei nicht-elektiven Patienten liefert. Zusätzlich werden die Ergebnisse der TE-Untersuchungen mit gängigen Laborparametern sowie mit epidemiologischen und klinischen Patientendaten verglichen, die mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben wurden.

## **3 PATIENTEN UND METHODEN**

### **3.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine Kohortenstudie, die in der internistischen Notaufnahme des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar durchgeführt wurde. Nach dem Zufallsprinzip wurden hämodynamisch stabile Patienten, die zwischen 09:00 und 16:00 Uhr in der Notaufnahme vorstellig wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, als potenzielle Teilnehmer für diese freiwillige Studie in Betracht gezogen. Dies schloss sowohl ambulante als auch später hospitalisierte Patienten mit ein. Im Studienzeitraum von Dezember 2018 bis Mai 2019 wurden an insgesamt 50 Tagen an durchschnittlich drei Tagen pro Woche Untersuchungen mittels TE durchgeführt.

Im weiteren Verlauf wurden der primäre und die sekundären Endpunkte (Outcomes) erhoben. Der Zusammenhang zwischen der TE und den Endpunkten wurde mittels statistischer Analyse herausgearbeitet.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kennziffer: 184/18) genehmigt und in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Sämtliche Daten der Patienten wurden in anonymisierter Form protokolliert. Die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten war Voraussetzung für die Untersuchung.

### **3.2 Studienpopulation**

Von den insgesamt 222 zur Studienteilnahme angefragten Patienten gaben 214 ihr Einverständnis zur Teilnahme und wurden somit mittels TE in der Notaufnahme untersucht. Das Patientenkollektiv resultierte aus der Erfüllung folgender Ein- und Ausschlusskriterien:

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

- Hämodynamisch stabile Patienten der internistischen Notfallaufnahme des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg
- Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten
- Nahrungskarenz und Trinkmengenbeschränkung auf maximal 200 ml für jeweils mindestens zwei Stunden [3]
- Alter  $\geq 18$  Jahre

#### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

- Schwangerschaft

- Aszites
- Fehlende Einverständniserklärung

### **3.3 Studienablauf**

Nach erfolgter mündlicher Erläuterung zu Ablauf und Hintergrund der Studie wurden den teilnehmenden Patienten eine schriftliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung ausgehändigt (siehe Anhang 10.1).

Im Anschluss an die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang 10.2) folgende anthropometrische und biografische Lifestyle-Faktoren erfragt:

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Häufigkeit sportlicher Betätigung
- Alkoholkonsum (Häufigkeit pro Woche und Anzahl alkoholischer Getränke pro Tag)
- Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2
- Dauermedikation
- Vorliegen einer bekannten Zirrhose

Im Anschluss an die Befragung mittels des Fragebogens wurde die TE durchgeführt und die Ergebnisse (LS in kPa und CAP in dB/m) als Marker für eine verhärtete bzw. verfettete Leber erfasst. Laborparameter (AST, ALT, Thrombozyten, Kreatinin) sowie Daten zu den entstandenen Kosten und dem Verlauf des Krankenhausaufenthaltes wurden den elektronischen Patientenakten entnommen. Die Blutentnahmen für die in die Studie miteinbezogenen Laborparameter wurden durch die Mitarbeiter der internistischen Notaufnahme im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme vorgenommen. Die TE wurde während des normalen Betriebes in der Notaufnahme durch den Doktoranden durchgeführt.

### **3.4 Transiente Elastographie**

Die Untersuchungen mittels TE wurden mit dem Fibroscan® 502 Touch, einem Gerät der französischen Firma Echosens (Paris), durchgeführt. Die Patienten befanden sich für die Untersuchung mit freiem Oberkörper in Rückenlage, und der Untersucher positionierte sich auf der rechten Seite des Bettes. Der rechte Arm des liegenden Patienten wurde hinter dessen Kopf gelegt, und die rechte Körperseite wurde zum Untersucher hingestreckt. Die Ultraschallsonde wurde senkrecht zur Körperoberfläche auf Höhe des Xiphoidfortsatzes in der

mittleren Axillarlinie platziert, und die Erfassung einer Messung erfolgte durch Drücken des Knopfes am Handgerät (siehe Abbildung 1).

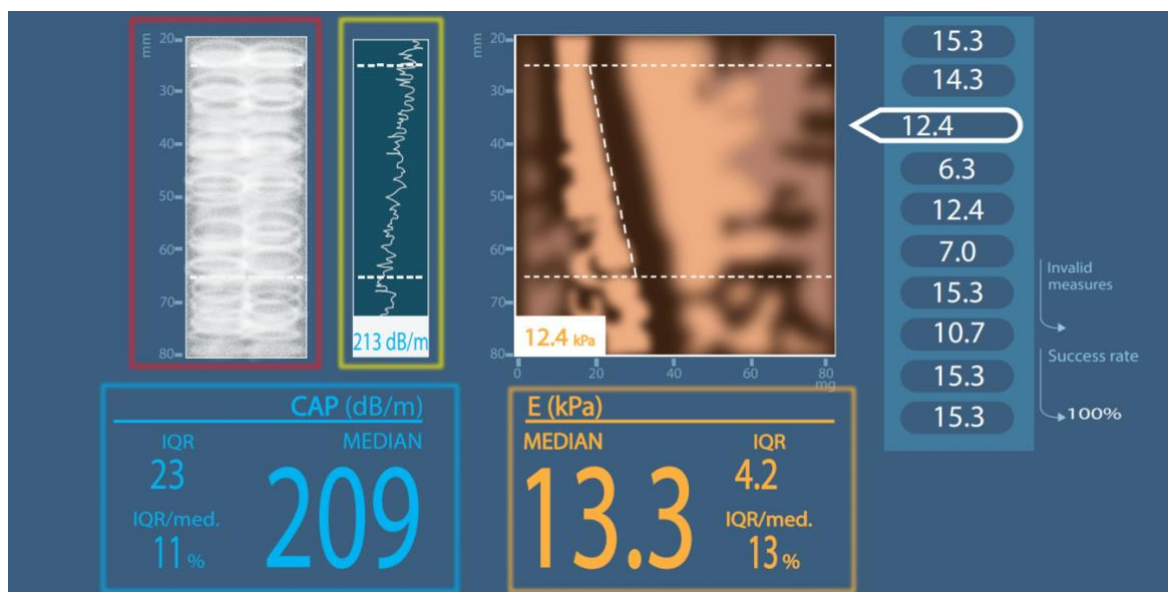
Auf dem 17-Zoll-Touchscreen-Display (siehe Abbildung 2), welches eine detaillierte Darstellung der Untersuchungsergebnisse sowie der relevanten Patientendaten ermöglicht, werden der aktuell gemessene Wert der LS und Leberverfettung, der Median der bisherigen Messungen, der IQR-Wert und die Anzahl der bisher gültigen und ungültigen Versuche dargestellt. Zudem werden der TM-Modus, der A-Modus und ein Elastogramm dargestellt [100]. Letzteres zeigt den Deformationsgrad bzw. die Steifigkeit des Lebergewebes. Durch den TM- und A-Modus wird die korrekte Position der Ultraschallsonde vor dem Lebergewebe kontrolliert. Der TM-Modus (Time Motion Mode, in Abbildung 2 rot umrandet) stellt die Ultraschallamplitude in einer zweidimensionalen Farbskala als Funktion von Zeit und Tiefe dar. Er visualisiert Atembewegungen und Inhomogenität des Lebergewebes in einem Bereich von 20-80 mm unter der Haut. Der A-Modus (Amplitudenmodus, in Abbildung 2 gelb umrandet) stellt die Amplitude der Ultraschallwellen als Funktion der Eindringtiefe in einer eindimensionalen Grafik dar. Dies ermöglicht die Identifizierung der Leberkapsel und die Positionierung des Messvolumens. Durch die kombinierte Nutzung beider Modi kann ein geeigneter Messbereich innerhalb des Leberparenchyms lokalisiert werden, der frei von störenden Strukturen wie beispielsweise Gefäßen ist. Ein möglichst homogenes Bild im TM-Modus und ein gerader Linienverlauf im A-Modus sind anzustreben [89]. Können keine gültigen Messungen erfasst werden, muss die Position des Patienten leicht verändert werden. Pro Patienten wurden mindestens zehn und maximal zwölf gültige Messungen durchgeführt, aus denen letzten Endes der Median der LS und des Fettgehalts ermittelt wurde. Messungen wurden bei einer Erfolgsrate von  $\geq 60\%$  und einem Interquartilsbereich der LS-Messung von  $\leq 30\%$  als valide angesehen [13].

Zum Zeitpunkt der Einführung der Technologie standen mit der S-Sonde für Kinder und der M-Sonde für Erwachsene zwei Sonden zur Messung der LS zur Verfügung. Da die M-Sonde bei adipösen Patienten zu hohen Ausfallraten neigte [27], wurde 2010 eine XL-Sonde eingeführt. Ebenfalls seit 2010 ist es möglich, neben der Messung der LS, auch den CAP-Wert für die Leberverfettung zu bestimmen [91]. War diese neue Technologie damals nur für die M-Sonde möglich, ist es seit 2016 auch möglich, eine Steatosis hepatis mit der XL-Sonde zu quantifizieren [92]. Im Rahmen unserer Erhebung stand neben der Standard-M-Ultraschallsonde auch die XL-Sonde zur Verfügung. Insgesamt wurde bei 98 % ( $n = 196$ ) die M-Sonde und bei 2 % ( $n = 4$ ) der Untersuchungen die XL-Sonde verwendet. Die Erhebung von LS und Leberverfettung erfolgt simultan. Die Quantifizierung der Leberverfettung erfolgt durch die Messung der Schallabschwächung, welche als Controlled Attenuation Parameter (CAP) angegeben wird. Die Angabe erfolgt in dB/m [91]. Die Messung der LS erfolgt anhand

der vom Elastizitätsmodul der Leber abhängigen Ausbreitungsgeschwindigkeit des Schalls und wird in kPa angegeben [97].



**Abbildung 1: TE-Untersuchung**



**Abbildung 2: Display des Fibroscans® 502 Touch**

Quelle: Hari A (2022) <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112822> [47]



### **3.5 Datenerhebung**

Der elektronischen Patientenakte wurden folgende Parameter entnommen:

- Laborparameter (ALT, AST, Kreatinin, Thrombozyten)
- Krankenhausverweildauer
- DRG-Entgelt
- Informationen zur Behandlung auf der Intensivstation
- Aufnahmediagnose

### **3.6 Primärer Endpunkt Krankenhauserlös**

Der Krankenhauserlös setzt sich aus den erzielten Erlösen ambulanter und stationärer Patienten zusammen. Zum Untersuchungszeitpunkt wurde für jeden ambulanten Patienten, der über die Notaufnahme vorstellig wurde, am Universitätsklinikum des Saarlandes eine Pauschale von 38 € abgerundet. Diese Pauschale war zu dieser Zeit in ähnlicher Höhe auch in anderen Einrichtungen üblich [81].

Patienten gelten als stationär und werden dementsprechend über DRG abgerechnet, sobald ihr Krankenhausaufenthalt die Mitternachtsgrenze überschreitet. Daten zum DRG-Entgelt der einzelnen Patienten wurden nach der Entlassung aus der elektronischen Patientenakte entnommen. Es ist anzumerken, dass der Krankenhauserlös zwar die Grundlage für die wirtschaftliche Aktivität eines Krankenhauses darstellt, jedoch keinen Gewinn widerspiegelt. Dieser ergibt sich erst nach Abzug aller (unter anderem in 2.4 genannten) betrieblichen Aufwendungen.

Der Krankenhauserlös als primärer Endpunkt wurde gewählt, da dieser die gesamte Patientenkohorte umfasst und somit den Zusammenhang zwischen der Diagnostik mittels TE und ökonomischen Aspekten der Behandlung abbildet.

### **3.7 Sekundäre Endpunkte**

#### **3.7.1 DRG-Entgelt**

Zwecks Bewertung der Erlöse stationärer Patienten wurde das deutsche DRG-System (German Diagnosis Related Groups, kurz G-DRG-System; auf Deutsch: Deutsche diagnosebezogene Fallgruppen) verwendet [83]. Hierbei handelt es sich um ein pauschaliertes ökonomisch-medizinisches Patientenklassifikationssystem, über das voll- und teilstationäre Leistungen nach § 17b des Krankenhausfinanzierungsgesetzes in Deutschland vergütet werden. Das Krankenhausentgeltgesetz, das Krankenhausfinanzierungsgesetz und die Fallpauschalenvereinbarung der Selbstverwaltungspartner regeln die Vergütung darüber

hinaus im Detail [15]. Eine G-DRG ist eine diagnosebezogene Fallgruppierung, die jeweils verschiedene Behandlungsfälle mit ähnlichem ökonomischem Aufwand homogen zusammenfasst und sich aus einem vierstelligen Code zusammensetzt [43]. Dieser Code beinhaltet das Organsystem, die Behandlung und den Schweregrad [83]. Grundsätzlich werden komplexere Behandlungsfälle besser vergütet als weniger komplexe Fälle. Bei der computergestützten Einstufung (Grouper) zu einer bestimmten Fallgruppierung werden die folgenden Parameter berücksichtigt:

- Hauptdiagnose (Hauptgrund für die Veranlassung des stationären Krankenhausaufenthaltes)
- Nebendiagnosen (zusätzliche Erkrankungen zur Hauptdiagnose)
- Prozeduren (z.B. Operationen oder Endoskopien)
- Alter
- Geschlecht
- Geburtsgewicht (bei Neugeborenen)
- Aufnahmegrund
- Verweildauer
- Beatmungstunden
- Entlassungsgrund (z.B. nach Hause, in ein Pflegeheim oder in die Reha) [113]

Die Diagnosen werden über ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) kodiert, und die Prozeduren werden über OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) kodiert [43]. Jeder DRG ist ein entsprechendes Relativgewicht zugeordnet, das jährlichen Veränderungen unterliegt. Unterdurchschnittlich aufwändige Fälle haben ein Relativgewicht kleiner als 1,0 und überdurchschnittlich aufwändige Fälle ein Relativgewicht größer als 1,0. Multipliziert man dieses Relativgewicht mit dem in Euro ausgedrückten landesspezifischen Basisfallwert, erhält man schließlich den DRG-Preis für den Behandlungsfall. Der Basisfallwert ist in jedem Bundesland verschieden, variiert jährlich und betrug 2018 im Saarland 3.478,50 € [113].

Abbildung 3 zeigt ein Beispiel einer 93-jährigen Patientin aus der Studienkohorte. Die Patientin wurde am 24.10.2018 in die Notaufnahme aufgenommen und am Folgetag, dem 25.10.2018, entlassen. Diese kurze Verweildauer von 20,62 Stunden, die über Mitternacht hinausgeht, klassifiziert den Aufenthalt als stationäre Behandlung. Der Patientenfall wird unter dem DRG-Code F62D klassifiziert, welcher für Herzinsuffizienz und Schock ohne komplizierende Diagnose und ohne schwere begleitende Erkrankung kodiert. Der zugewiesene MDC-Code (Hauptdiagnosekategorie) ist 05, der Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems umfasst. Das Relativgewicht beträgt 0,229. Die Tatsache, dass das Relativgewicht unter 1,0

liegt, deutet darauf hin, dass es sich um einen weniger komplexen und somit weniger ressourcenintensiven Fall handelt. Da keine weiteren Zuschläge anfallen, sind Grundpreis und DRG-Entgelt identisch. Durch die Multiplikation von Basisfallwert und Relativgewicht ergibt sich für diesen Fall ein DRG-Entgelt von 797,61 € ( $3.478,50 \text{ €} \times 0,229$ ).

Es ist zu erwähnen, dass das zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültige G-DRG-System im Rahmen des Pflegepersonal-Stärkungsgesetzes (PpSG) vom 11. Dezember 2018 zum 1. Januar 2020 in das „aG-DRG-System“ überführt wurde. Im Zuge dessen wurde ein wesentlicher Kostenbestandteil, die „Pflege am Bett“, aus dem DRG-System herausgenommen. Das Präfix „a“ steht für „ausgegliedert“. Mit dieser Änderung wurde der Pflegeerlöskatalog eingeführt, der die Kosten für die „Pflege am Bett“ gesondert vergütet und der Sicherung der Pflegequalität, unabhängig von der Fallpauschale, dient. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland schätzungsweise 19 bis 22 Millionen stationäre Fälle in Krankenhäusern behandelt, die das aG-DRG-System als Vergütungsgrundlage nutzen [83].

| Diagnosis Related Groups |                                                                |                                      |                                                                  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| DRG-Code                 | <input type="checkbox"/> F62D                                  | Herzinsuffizienz und Schock ohne ... | DRG-Katalog <input type="checkbox"/> DJ G-DRG Katalog Vers. 2018 |
| MDC-Code                 | <input type="text" value="05"/>                                | Krankheiten und Störungen des ...    | MDC-Katalog <input type="text" value="MD"/> MDC                  |
| Schweregrad              | <input type="text" value="0 = keine CC"/>                      |                                      | Bewertungsrel. <input type="text" value="0,22900"/>              |
| Coding-Info              | <input type="text" value="3M Kodip Suite G-DRG Version 2018"/> |                                      | codiert am <input type="text" value="26.10.2018"/>               |
| DRG-Bemerkung            | <input type="text"/>                                           |                                      |                                                                  |

| Falldaten      |                                        |             |                                                                                           |
|----------------|----------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Beatmungsdauer | <input type="text" value="0"/> Stunden | Aufnahmegr. | <input type="text" value="01"/> <input type="text" value="07"/> vollstationär/Notfall     |
| Gewicht        | <input type="text" value="0,000"/>     | EntlGrund   | <input type="text" value="01"/> <input type="text" value="9"/> Beh.reg.been/keine Angaben |

| Kennzahlen für DRG F62D |                                                                           |                 |                                                                                           |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| uGVD (Tage)             | <input type="text" value="0"/> am <input type="text"/>                    | Akt. Verw.dauer | <input type="text" value="20,62"/> h am <input type="text" value="25.10.2018"/> entlassen |
| mVWD (Tage)             | <input type="text" value="1"/> am <input type="text" value="24.10.2018"/> | Zuschlag (Tage) | <input type="text" value="0"/>                                                            |
| oGVD (Tage)             | <input type="text" value="0"/> am <input type="text"/>                    | Versorgungsart  | <input type="text" value="Hauptabteilung"/>                                               |
| Basis BewR              | <input type="text" value="0,229"/>                                        | Grundpreis      | <input type="text" value="797,61"/> EUR                                                   |
| Normallieger            | <input type="text" value="0,000"/>                                        | Zuschlag        | <input type="text" value="0,00"/> EUR                                                     |
| Effektive BewR          | <input type="text" value="0,229"/>                                        | Σ DRG-Entgelt   | <input type="text" value="797,61"/> EUR                                                   |

**Abbildung 3: DRG-Abrechnung am Beispiel einer stationären Patientin**

### 3.7.2 Krankenhausverweildauer

Die Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte entnommen. Patienten, die nicht über Mitternacht hinaus in der Notaufnahme oder auf einer Station des Universitätsklinikums waren (das heißt Aufnahme- und Entlassungsdatum waren identisch), wurden als ambulante Patienten mit einer Verweildauer von einem Tag deklariert. Bei den stationären Patienten, zu

denen alle Patienten gehören, die über Mitternacht hinaus im Universitätsklinikum in Behandlung waren, errechnet sich die Verweildauer aus Aufnahme- und Entlassungsdatum.

### **3.7.3 Weitere Endpunkte: Behandlung Intensivstation, stationäre Aufnahme**

Daten zu weiteren Endpunkten wurden ebenfalls der elektronischen Patientenakte entnommen. Alle Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthaltes mindestens einen Tag intensivmedizinisch behandelt wurden, sind in der Kategorie „Behandlung Intensivstation“ aufgeführt. Die Kategorie „stationäre Aufnahme“ umfasst die 106 stationär aufgenommenen Patienten.

## **3.8 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mit Stata (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 18.0 MP. College Station, TX: StataCorp LLC) durchgeführt. Verteilungen von kontinuierlichen Variablen wurden mittels Median und Interquartilsrange (interquartil range, IQR) oder arithmetischem Mittel und Standardabweichung (standard deviation, SD) beschrieben, je nach Normalverteilung (überprüft mit Shapiro-Wilk-Test); kategoriale Variablen wurden mittels absoluten und relativen Zahlen in den verschiedenen Gruppen dargestellt. Unterschiede zwischen Gruppen einer kontinuierlichen Variablen (z.B. LS-Werte) wurden mittels Kruskal-Wallis-Test (mit paarweisem Wilcoxon-Rangsummen-Test als Post-hoc-Test) evaluiert. Kategoriale Variablen zwischen Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.

Korrelationen wurden mittels Kendalls Tau-B ( $\tau$ ), im folgenden Kendalls Tau (Stata's ktau-Befehl), beschrieben. Im Vergleich zu Spearman's Korrelationskoeffizient bietet Kendalls Tau Vorteile (z.B. bessere Approximation bei kleiner Fallzahl, einfachere Interpretation) [4]. Für Kendalls Tau wurden die folgenden Werte zur Interpretation herangezogen: Betrag 0,1-0,3 entspricht einem schwachen Zusammenhang, 0,3-0,5 einem moderaten Zusammenhang und  $> 0,5$  einem starken Zusammenhang. Ein 95 % Konfidenzintervall (KI) für Tau wurde mittels Bootstrapping Befehl (mit 400 Replikationen) generiert.

Um den Zusammenhang zwischen dem primären Outcome Krankenhauserlös respektive sekundären Outcomes (DRG-Entgelt, Krankenhausverweildauer, stationäre Aufnahme, Behandlung auf der Intensivstation) und der Exposition LS (samt Binärisierungen) zu untersuchen, wurden sowohl univariate als auch multivariate Regressionsmodelle durchgeführt. Die linearen Regressionen wurden mittels Regressionskoeffizienten, 95 % KI sowie p-Wert beschrieben.

In der univariaten Analyse wurde der isolierte Einfluss jeder einzelnen unabhängigen Variablen auf die verschiedenen Outcomes betrachtet, ohne potenzielle Einflüsse anderer Variablen zu berücksichtigen. Die hierzu berechneten Koeffizienten quantifizieren die Stärke und Richtung

des Einflusses der unabhängigen Variablen auf das jeweilige Outcome. Ein positiver Koeffizient zeigt, dass eine Erhöhung der Variablen zu einem Anstieg des Outcomes führt. Bei den multivariaten Modellen wurden potenzielle Kovariablen in das Modell eingefügt, um den unabhängigen Einfluss der LS auf die Outcomes Krankenhauserlös, DRG-Entgelt und Krankenhausverweildauer zu untersuchen.

Schließlich wurden Regressionen mit schrittweiser Vorwärtsselektion (Kriterium:  $p < 0,05$ ) durchgeführt. Um auch einen nicht-linearen Zusammenhang zu untersuchen, wurde ein multivariates, fraktionales Polynommodell (Stata's mfp-Befehl) für den primären und die sekundären Endpunkte durchgeführt, welches neben nicht-linearen Verläufen auch eine Kovariablenauswahl durchführt. P-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant definiert. Bei dieser explorativen Arbeit erfolgte keine p-Wert-Korrektur für multiples Testen.

## 4 ERGEBNISSE

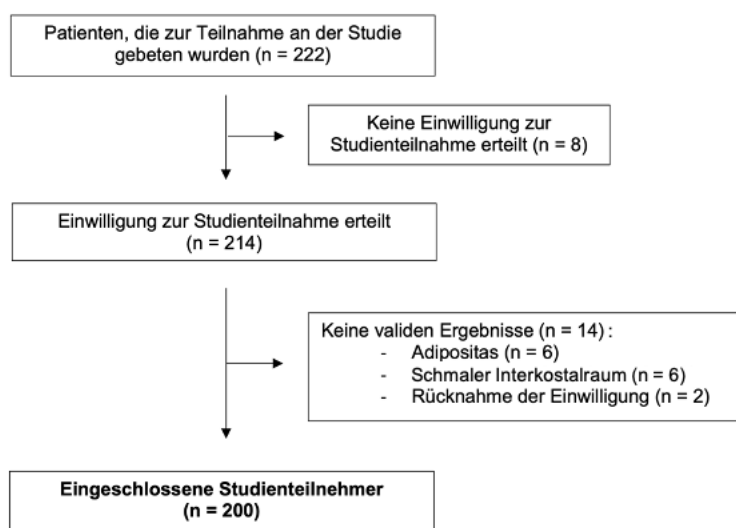
### 4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 222 Patienten zur Teilnahme an der Studie angefragt, 214 gaben ihr Einverständnis und wurden in der Notaufnahme mittels TE untersucht. Dies entspricht einer Teilnehmerrate von 96,4 %. Von diesen 214 Patienten konnten 14, überwiegend aufgrund erschwerter Untersuchungsbedingungen, nicht in die Studie eingeschlossen werden (siehe Abbildung 4). Somit wurden 200 von 214 Patienten, davon 67 Frauen (33,5 %) und 133 Männer (66,5 %), in die endgültige Analyse einbezogen. Der Zeitaufwand für die Aufklärung, Befragung und Untersuchung mittels TE belief sich pro Patienten auf etwa zehn Minuten. Die durchschnittliche Zeit für eine einzelne TE-Untersuchung pro Patienten betrug  $4,0 \pm 1,9$  Minuten.

Tabelle 1 fasst die Patientencharakteristika zusammen. Das mediane Alter war 69 Jahre (IQR: 58,0; 79,0) und der durchschnittliche BMI war  $26,2 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ . 178 Patienten (89 %) gaben an, regelmäßig Medikamente einzunehmen. Der Anteil der Patienten, die regelmäßig Sport trieben, war mit 11,5 % relativ gering, während 65,0 % angaben, überhaupt keinen Sport zu treiben. Hinsichtlich des Alkoholkonsums zeigte sich, dass ein erheblicher Anteil der Patienten (46,0 %) keinen Alkohol trank, während der Rest der Patienten Alkohol in unterschiedlicher Häufigkeit konsumierte. 18,0 % der Patienten litten an Diabetes mellitus Typ 2. Fünf Patienten (2,5 %) berichteten, dass bei ihnen in der Vergangenheit die Diagnose einer Leberzirrhose gestellt worden sei. Die Laborwerte zeigten eine mediane ALT von 24 U/l (IQR: 18,0; 39,5), wobei 21,5 % der Patienten erhöhte Werte aufwiesen. Ähnlich lag der mediane AST-Wert bei 27,5 U/l (IQR: 23,0; 40,0), wobei 21,0 % der Patienten pathologische Werte aufwiesen. Bei 45,5 % der Patienten lagen die Kreatininwerte über 1,1 mg/dl. Die mediane Thrombozytenzahl betrug  $225 \times 10^9/l$ .

Bezüglich der LS lag der mediane LS-Wert bei 5,5 kPa (IQR: 4,1; 8,0), wobei die Mehrheit der Messungen (80,5 %) den Grenzwert für eine Leberfibrose von 9,1 kPa nicht übertritt. Eine kleinere Gruppe (7,5 %) hatte LS-Werte zwischen 9,1 und 12,9 kPa, während 12,0 % Werte von 13,0 kPa oder höher aufwiesen. Der durchschnittliche CAP-Wert lag bei  $249 \pm 67 \text{ dB/m}$ , wobei etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53,5 %) Werte von 248 dB/m oder höher hatten. Die zur Abschätzung der Leberfibrose verwendeten Indizes zeigten einen medianen FIB-4-Wert von 1,81 und einen APRI-Wert von 0,30, was innerhalb der Referenzbereiche liegt. Abschließend werden die Outcomes der Studie dargestellt. Die finanzielle Analyse ergab einen medianen Krankenhauserlös (ambulante und stationäre Patienten eingeschlossen) von 728,00 € (IQR: 38,00; 3.754,70) und ein medianes DRG-Entgelt für stationäre Patienten von

3.664,10 € (IQR: 2.462,50; 5.858,40). Die mediane Verweildauer aller Patienten betrug einen Tag (IQR: 1,0; 7,0), wobei für alle ambulante Patienten ein Tag Verweildauer veranschlagt wurde. Die mediane Verweildauer der 106 stationär aufgenommenen Patienten (53 %) betrug sieben Tage (IQR: 4,0; 14,0). Sofern nicht explizit erwähnt, bezieht sich die Verweildauer im Folgenden immer auf die gesamte Studienkohorte. Während des stationären Aufenthaltes wurden 5 Patienten (2,5 %) intensivmedizinisch behandelt. Kein Patient verstarb während des stationären Aufenthaltes.



**Abbildung 4: Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Studienteilnehmer**

**Tabelle 1: Patientencharakteristika der Studienkohorte**

| <b>PARAMETER</b>                                            |                      |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|
| N (weiblich/männlich)                                       | 200 (67/133)         |
| Alter bei der Untersuchung (Jahre)                          | 69,0 (58,0; 79,0)    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                    | 26,2 ± 4,6           |
| Regelmäßige Medikation (n)                                  | 178 (89,0 %)         |
| Sport                                                       |                      |
| Nie (n)                                                     | 130 (65,0 %)         |
| Gelegentlich (n)                                            | 47 (23,5 %)          |
| Mehrere Male pro Woche (n)                                  | 23 (11,5 %)          |
| Häufigkeit Alkoholkonsum                                    |                      |
| Nie (n)                                                     | 92 (46,0 %)          |
| 1 Mal pro Monat oder weniger (n)                            | 27 (13,5 %)          |
| 2 – 4 Mal pro Monat (n)                                     | 30 (15,0 %)          |
| 2 – 4 Mal pro Woche (n)                                     | 34 (17,0 %)          |
| 4 oder mehr Mal pro Woche (n)                               | 17 (8,5 %)           |
| Anzahl alkoholischer Getränke* pro Alkoholkonsum-Tag        |                      |
| 1 – 2 (n)                                                   | 93 (46,5 %)          |
| 3 – 4 (n)                                                   | 10 (5,0 %)           |
| 5 – 6 (n)                                                   | 2 (1,0 %)            |
| 7 – 9 (n)                                                   | 2 (1,0 %)            |
| ≥ 10 (n)                                                    | 1 (0,5 %)            |
| Diabetes mellitus Typ 2 bekannt (n)                         | 36 (18,0 %)          |
| Aufnahmediagnose akute oder chronische Herzinsuffizienz (n) | 19 (9,5 %)           |
| <b>LABORWERTE</b>                                           |                      |
| ALT (U/l)                                                   | 24,0 (18,0; 39,5)    |
| ALT ≥ 35/50 U/l (n)**                                       | 43 (21,5 %)          |
| AST (U/l)                                                   | 27,5 (23,0; 40,0)    |
| AST ≥ 35/50 U/l (n)**                                       | 42 (21,0 %)          |
| Kreatinin (mg/dl)                                           | 1,0 (0,8; 1,4)       |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl (n)                                   | 91 (45,5 %)          |
| Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)                           | 225,0 (182,5; 275,5) |



| <b>LS</b>                                                    |                                  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| LS (kPa)                                                     | 5,5 (4,1; 8,0)                   |
| LS Gruppen                                                   |                                  |
| < 9,1 kPa (n)                                                | 161 (80,5 %)                     |
| 9,1 – 12,9 kPa (n)                                           | 15 (7,5 %)                       |
| ≥ 13,0 kPa (n)                                               | 24 (12,0 %)                      |
| LS ≥ 9,1 kPa (n)                                             | 39 (19,5 %)                      |
|                                                              |                                  |
| <b>CAP</b>                                                   |                                  |
| CAP (dB/m)                                                   | 249 ± 67                         |
| CAP < 248 dB/m (n)                                           | 93 (46,5 %)                      |
| CAP ≥ 248 dB/m (n)                                           | 107 (53,5 %)                     |
| CAP ≥ 268 dB/m (n)                                           | 90 (45,0 %)                      |
| CAP ≥ 280 dB/m (n)                                           | 69 (34,5 %)                      |
|                                                              |                                  |
| <b>INDIZES</b>                                               |                                  |
| FIB-4                                                        | 1,81 (1,23; 2,71)                |
| APRI                                                         | 0,30 (0,22; 0,48)                |
|                                                              |                                  |
| <b>OUTCOME</b>                                               |                                  |
| Krankenhauserlös (€)                                         | 728,00<br>(38,00; 3.754,70)      |
| Stationäre Behandlung (n)                                    | 106 (53,0 %)                     |
| DRG-Entgelt (€) (für die 106 stationären Patienten)          | 3.664,10<br>(2.462,50; 5.858,40) |
| Krankenhausverweildauer aller Patienten (Tage)               | 1,0 (1,0; 7,0)                   |
| Krankenhausverweildauer der 106 stationären Patienten (Tage) | 7,0 (4,0; 14,0)                  |
| Behandlung Intensivstation (n)                               | 5 (2,5 %)                        |

\* Alkoholisches Getränk entspricht 0,33 l Bier/0,25 l Wein/0,02 l Spirituosen, berechnet pro Tag des Alkoholkonsums.

\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.

Je nach Normalitätstest (Shapiro-Wilk) werden Median (IQR) bzw. Mittelwert (SD) für kontinuierliche Variablen angegeben (sofern nicht anders bezeichnet).

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; APRI, AST-Thrombozyten Ratio-Index; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; CAP, Controlled Attenuation Parameter; DRG, Diagnosis Related Groups; FIB-4, Fibrosis-4 Index; LS, Lebersteifigkeit.

## 4.2 Assoziationen der Elastographie-Befunde mit verschiedenen Patientencharakteristika

In Tabelle 2 ist die LS mit verschiedenen Patientencharakteristika, einschließlich klinischer und laborchemischer Parameter, korreliert. Das Vorliegen einer Zirrhose korrelierte signifikant mit der LS ( $\tau = 0,215$ ; 95 % KI: 0,12; 0,31;  $p < 0,001$ ). Signifikant korreliert war die LS auch mit den Laborwerten AST ( $\tau = 0,149$ ; 95 % KI: 0,06; 0,24;  $p = 0,002$ ) und Kreatinin ( $\tau = 0,112$ ; 95 % KI: 0,02; 0,21;  $p = 0,019$ ) sowie mit der Verweildauer im Krankenhaus (0,228; 95 % KI: 0,13; 0,33;  $p < 0,001$ ) und einer stationären Aufnahme ( $\tau = 0,225$ ; 95 % KI: 0,12; 0,33;  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus waren sowohl der Krankenhauserlös ( $\tau = 0,222$ ; 95 % KI: 0,13; 0,32;  $p < 0,001$ ) als auch das erzielte DRG-Entgelt ( $\tau = 0,131$ ; 95 % KI: 0,02; 0,24;  $p = 0,021$ ) für die 106 stationär aufgenommenen Patienten signifikant mit der LS assoziiert.

**Tabelle 2: Korrelationen der LS mit verschiedenen Patientencharakteristika**

| Parameter                         | Korrelationskoeffizient (Kendalls Tau-B) | 95 % KI      | p-Wert            |
|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Alter (Jahre)                     | 0,096                                    | - 0,01; 0,20 | 0,067             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 0,017                                    | - 0,08; 0,11 | 0,723             |
| Diabetes mellitus Typ 2           | 0,043                                    | - 0,08; 0,16 | 0,485             |
| Herzinsuffizienz                  | 0,088                                    | - 0,04; 0,22 | 0,175             |
| Zirrhose                          | 0,215                                    | 0,12; 0,31   | <b>&lt; 0,001</b> |
| ALT (U/l)                         | 0,015                                    | - 0,09; 0,12 | 0,073             |
| AST (U/l)                         | 0,149                                    | 0,06; 0,24   | <b>0,002</b>      |
| Kreatinin (mg/dl)                 | 0,112                                    | 0,02; 0,21   | <b>0,019</b>      |
| Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l) | - 0,43                                   | - 0,13; 0,46 | 0,342             |
| CAP (dB/m)                        | 0,015                                    | - 0,08; 0,11 | 0,748             |
| Krankenhausverweildauer (Tage)    | 0,228                                    | 0,13; 0,33   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Stationäre Behandlung             | 0,225                                    | 0,12; 0,33   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Behandlung Intensivstation        | 0,064                                    | - 0,03; 0,16 | 0,181             |
| DRG-Entgelt (€)*                  | 0,131                                    | 0,02; 0,24   | <b>0,021</b>      |
| Krankenhauserlös (€)              | 0,222                                    | 0,13; 0,32   | <b>&lt; 0,001</b> |

\* für  $n = 106$  Patienten.

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; CAP, Controlled Attenuation Parameter; DRG, Diagnosis Related Groups; KI, Konfidenzintervall.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

Tabelle 3 vergleicht verschiedene Patientencharakteristika in Bezug auf den LS-Cut-off von 9,1 kPa. Von den 19 Patienten (9,5 %), die sich mit der führenden Aufnahmediagnose einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz in der Notaufnahme vorstellten, hatten sieben eine  $LS \geq 9,1$  kPa, was 17,9 % aller Patienten mit einer  $LS \geq 9,1$  kPa entspricht. Die Analyse zeigte, dass Patienten mit einer  $LS \geq 9,1$  kPa signifikant häufiger eine Herzinsuffizienz aufwiesen als Patienten mit einer  $LS < 9,1$  kPa ( $p = 0,045$ ).

Zudem wiesen Patienten mit einer  $LS \geq 9,1$  kPa im Vergleich zu denen mit einer  $LS < 9,1$  kPa einen höheren Krankenhauserlös ( $p < 0,001$ ), eine längere Verweildauer ( $p < 0,001$ ) und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer stationären Aufnahme ( $p = 0,003$ ) auf.

**Tabelle 3: Vergleich verschiedener Patientencharakteristika in Abhängigkeit von  $LS \geq 9,1$  kPa**

| Parameter                          | Gesamt                           | $LS < 9,1$ kPa                | $LS \geq 9,1$ kPa                | p-Wert            |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Anzahl (n)                         | 200                              | 161                           | 39                               |                   |
| Krankenhauserlös (€)               | 728,00<br>(38,00; 3754,70)       | 38,00<br>(38,00; 3420,30)     | 3124,20 (38,00;<br>6095,20)      | <b>&lt; 0,001</b> |
| Stationäre Aufnahme (n)            | 106 (53,0 %)                     | 77 (47,8 %)                   | 29 (74,4 %)                      | <b>0,003</b>      |
| DRG-Entgelt (€)*                   | 3664,10<br>(2462,50;<br>5858,40) | 3664,10<br>(2462,50; 5294,20) | 3890,50<br>(2957,10;<br>6349,50) | 0,092             |
| Krankenhausverweildauer (Tage)     | 1,0<br>(1,0; 7,0)                | 1,0 (1,0; 7,0)                | 7,0 (1,0; 14,0)                  | <b>&lt; 0,001</b> |
| Behandlung auf Intensivstation (n) | 5 (2,5 %)                        | 4 (2,5 %)                     | 1 (2,6 %)                        | 0,977             |
| Herzinsuffizienz (n)               | 19 (9,5 %)                       | 12 (7,5 %)                    | 7 (17,9 %)                       | <b>0,045</b>      |

\* für  $n = 106$  Patienten.

Je nach Normalitätstest (Shapiro-Wilk) werden Median (IQR) für kontinuierliche Variablen angegeben (sofern nicht anders bezeichnet), p-Wert-Ermittlung anhand des Wilcoxon-Rangsummentests. P-Werte zeigen Tests zwischen den Kohorten  $< 9,1$  bzw.  $\geq 9,1$  kPa.

Abkürzungen: DRG, Diagnosis Related Groups; LS, Lebersteifigkeit.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass erhöhte CAP-Werte signifikant mit dem BMI ( $\tau = 0,357$ ; 95 % KI: 0,26; 0,45;  $p < 0,001$ ), dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 ( $\tau = 0,124$ ; 95 % KI: 0,02; 0,23;  $p = 0,021$ ) und einer Behandlung auf der Intensivstation ( $\tau = 0,121$ ; 95 % KI: 0,02; 0,22;  $p = 0,017$ ) korrelierten. Ein Zusammenhang erhöhter CAP-Werte mit der Verweildauer, einer stationären Aufnahme, dem DRG-Entgelt oder dem Krankenhauserlös konnte nicht gezeigt werden.

**Tabelle 4: Korrelationen der Leberverfettung mit verschiedenen Patientencharakteristika**

| Parameter                         | Korrelationskoeffizient (Kendalls Tau-B) | 95 % KI      | p-Wert            |
|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Alter (Jahre)                     | 0,041                                    | - 0,05; 0,17 | 0,394             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 0,357                                    | 0,26; 0,45   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Diabetes mellitus Typ 2           | 0,124                                    | 0,02; 0,23   | <b>0,021</b>      |
| Herzinsuffizienz                  | - 0,071                                  | - 0,18; 0,03 | 0,179             |
| Zirrhose                          | - 0,009                                  | - 0,14; 0,17 | 0,892             |
| ALT (U/l)                         | 0,032                                    | - 0,07; 0,14 | 0,550             |
| AST (U/l)                         | - 0,016                                  | - 0,12; 0,09 | 0,771             |
| Kreatinin (mg/dl)                 | - 0,061                                  | - 0,15; 0,03 | 0,196             |
| Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l) | - 0,032                                  | - 0,13; 0,69 | 0,530             |
| Krankenhausverweildauer (Tage)    | - 0,009                                  | - 0,11; 0,09 | 0,866             |
| Stationäre Behandlung             | 0,054                                    | - 0,06; 0,16 | 0,341             |
| Behandlung Intensivstation        | 0,121                                    | 0,02; 0,22   | <b>0,017</b>      |
| DRG-Entgelt (€)*                  | - 0,084                                  | - 0,22; 0,05 | 0,218             |
| Krankenhauserlös (€)              | 0,017                                    | - 0,08; 0,11 | 0,738             |

\* für n = 106 Patienten.

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; DRG, Diagnosis Related Groups; KI, Konfidenzintervall.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

In Tabelle 5 werden die Odds Ratios (OR) für klinische und laborchemische Parameter in Bezug auf die LS verglichen. Erhöhte ALT-Werte zeigten eine signifikante Assoziation mit einer LS  $\geq 9,1$  kPa (OR: 2,55; 95 % KI: 1,18; 5,49; p = 0,017) und einer LS  $\geq 13,0$  kPa (OR: 3,81; 95 % KI: 1,56; 9,27; p = 0,003). Für AST war die Beziehung noch stärker, mit einer OR von 4,89 für eine LS  $\geq 9,1$  kPa und 9,20 für eine LS  $\geq 13,0$  kPa, beide mit p-Werten < 0,001. Kreatinin > 1,1 mg/dl war nur bei einer LS  $\geq 9,1$  kPa häufiger zu beobachten (OR: 2,95; 95 % KI: 1,41; 6,17; p = 0,004).

**Tabelle 5: Odds ratios für klinische und laborchemische Parameter in Abhängigkeit von LS  $\geq 9,1$  kPa bzw. LS  $\geq 13,0$  kPa**

| Parameter                         | LS $\geq 9,1$ kPa |             |                   | LS $\geq 13,0$ kPa |             |                   |
|-----------------------------------|-------------------|-------------|-------------------|--------------------|-------------|-------------------|
|                                   | OR                | 95 % KI     | p-Wert            | OR                 | 95 % KI     | p-Wert            |
| BMI $\geq 26,0$ kg/m <sup>2</sup> | 0,93              | 0,46; 1,89  | 0,844             | 1,04               | 0,44; 2,45  | 0,930             |
| ALT $\geq 35/50$ U/l**            | 2,55              | 1,18; 5,49  | <b>0,017</b>      | 3,81               | 1,56; 9,27  | <b>0,003</b>      |
| AST $\geq 35/50$ U/l**            | 4,89              | 2,28; 10,51 | <b>&lt; 0,001</b> | 9,20               | 3,66; 23,14 | <b>&lt; 0,001</b> |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl             | 2,95              | 1,41; 6,17  | <b>0,004</b>      | 2,19               | 0,91; 5,28  | 0,080             |

\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit; OR, Odds Ratio.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

### 4.3 Assoziation zwischen LS und Endpunkten

#### 4.3.1 Primärer Endpunkt Krankenhauserlös

##### Univariate Analyse

In Tabelle 6 wird der Einfluss verschiedener Parameter auf den Krankenhauserlös analysiert. Basierend auf den berechneten Koeffizienten, zeigt die Tabelle, wie stark und in welche Richtung diese Parameter den erzielten Erlös beeinflussen. Eine erhöhte LS war signifikant mit einem Anstieg des Krankenhauserlöses assoziiert. Konkret führte eine LS  $\geq 9,1$  kPa zu einem geschätzten Mehrerlös von 2.491,06 € (95 % KI: 1.070,90; 3.911,22; p = 0,001), während eine LS  $\geq 13,0$  kPa mit einem Anstieg um 2.823,21 € (95 % KI: 1.084,62; 4.561,80; p = 0,002) verbunden war. Die Behandlung männlicher Patienten führte zu einem geschätzten Mehrerlös von 1.531,50 € (95 % KI: 322,79; 2.740,20; p = 0,013) im Vergleich zu weiblichen Patienten. Zudem führte jedes zusätzliche Lebensjahr zu einer geschätzten Erlössteigerung von 38,00 € (95 % KI: 1,17; 74,83; p = 0,043). Regelmäßige körperliche Betätigung war hingegen mit einem signifikanten Erlösrückgang von 995,32 € (95 % KI: -1.821,01; -169,63; p = 0,018) verbunden. Patienten mit Typ 2 Diabetes oder Herzinsuffizienz erzielten signifikant höhere Erlöse mit einer geschätzten Erhöhung von 2.426,56 € (95 % KI: 957,23; 3.895,89; p = 0,001) bzw. 2.566,34 € (95 % KI: 623,25; 4.509,43; p = 0,010). Die Diagnose einer Zirrhose war in dieser Kohorte nicht mit einer signifikanten Änderung der Erlöse verbunden (p = 0,882). AST  $\geq 35/50$  U/l war mit höheren Einnahmen von 1.716,67 € (95 % KI: 314,60; 3.118,74; p = 0,017) assoziiert. Ebenso wiesen Patienten mit Serumkreatininwerten > 1,1 mg/dl einen geschätzten Mehrerlös von 1.821,24 € (95 % KI: 686,02; 2.956,47; p = 0,002) auf. Die

Verweildauer ging pro zusätzlichem Tag mit einem geschätzten Erlösanstieg von 386,00 € (95 % KI: 336,71; 435,29;  $p < 0,001$ ) einher. Außerdem ließ sich feststellen, dass eine stationäre Aufnahme an sich zu einer geschätzten signifikanten Erhöhung des Erlöses um 4.776,91 € (95 % KI: 3.828,44; 5.725,37;  $p < 0,001$ ) führte.

**Tabelle 6: Einflussfaktoren auf den Krankenhauserlös**

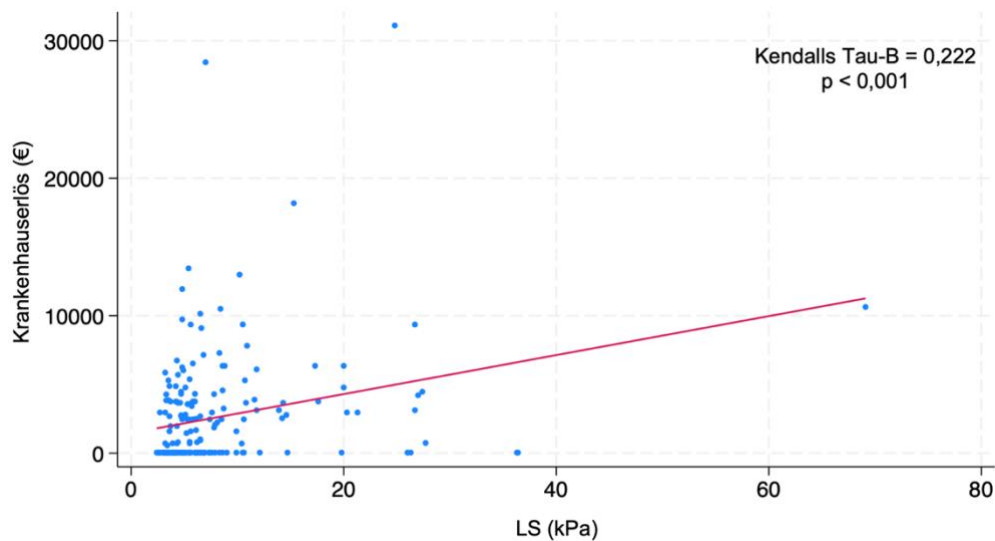
| Parameter                                      | Koeffizient | 95 % KI              | p-Wert            |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------|-------------------|
| LS $\geq 9,1$ kPa                              | 2.491,06    | 1.070,90; 3.911,22   | <b>0,001</b>      |
| LS $\geq 13,0$ kPa                             | 2.823,21    | 1.084,62; 4.561,80   | <b>0,002</b>      |
| Geschlecht (männlich)                          | 1.531,50    | 322,79; 2.740,20     | <b>0,013</b>      |
| Alter (pro zusätzlichem Jahr)                  | 38,00       | 1,17; 74,83          | <b>0,043</b>      |
| BMI $\geq 26,0$ kg/m <sup>2</sup>              | 1.081,85    | - 72,92; 2.236,62    | 0,066             |
| Sport mehrmals pro Woche                       | - 995,32    | - 1.821,01; - 169,63 | <b>0,018</b>      |
| Diabetes mellitus Typ 2                        | 2.426,56    | 957,23; 3.895,89     | <b>0,001</b>      |
| Herzinsuffizienz                               | 2.566,34    | 623,25; 4.509,43     | <b>0,010</b>      |
| Zirrhose                                       | - 278,85    | - 3.989,91; 3.432,20 | 0,882             |
| ALT $\geq 35/50$ U/l**                         | 663,72      | - 743,60; 2.071,04   | 0,353             |
| AST $\geq 35/50$ U/l**                         | 1.716,67    | 314,60; 3.118,74     | <b>0,017</b>      |
| Kreatinin $> 1,1$ mg/dl                        | 1.821,24    | 686,02; 2.956,47     | <b>0,002</b>      |
| Thrombozyten ( $10^9/l$ )                      | 6,25        | 0,46; 12,96          | 0,068             |
| Krankenhausverweildauer (pro zusätzlichem Tag) | 386,00      | 336,71; 435,29       | <b>&lt; 0,001</b> |
| Stationäre Behandlung                          | 4.776,91    | 3.828,44; 5.725,37   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Behandlung Intensivstation                     | 1.925,47    | - 1.775,97; 5.626,91 | 0,306             |

**\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.**

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit.

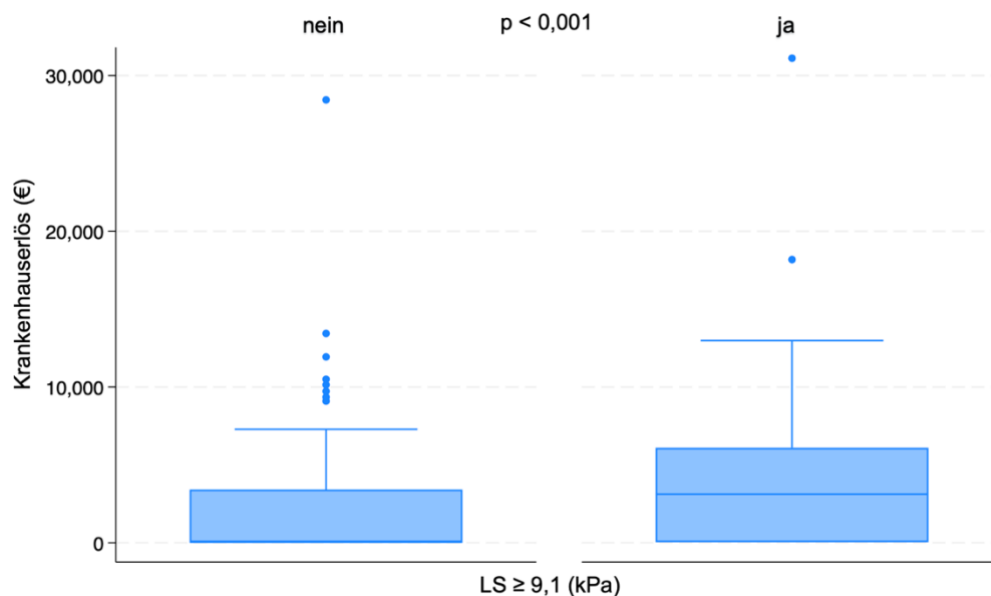
Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

Abbildung 5 veranschaulicht den positiven linearen Trend zwischen der LS und dem Krankenhauserlös, welcher signifikant ist ( $\tau = 0,222$ ; 95 % KI: 0,13; 0,32;  $p < 0,001$ ). Mit zunehmender LS stieg tendenziell auch der Krankenhauserlös.



**Abbildung 5: Streudiagramm zur Korrelation zwischen LS und Krankenhausl s**

Aus Tabelle 3 geht hervor, dass der mediane Krankenhausl s bei Patienten mit einer LS  $\geq 9,1$  kPa 3.124,20   (IQR: 38,00; 6.095,20) betrug, während er bei Patienten mit einer LS < 9,1 kPa nur 38,00   (IQR: 38,00; 3.420,30) betrug. Hierbei handelt es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied (< 0,001), der in einem Boxplot in Abbildung 6 dargestellt ist.

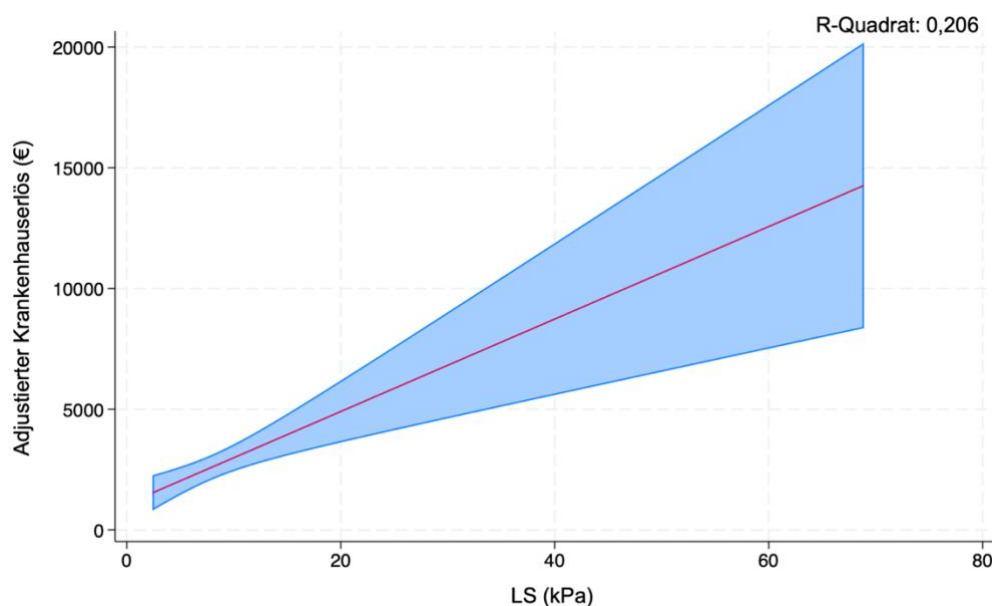


**Abbildung 6: Boxplot zum Krankenhausl s in Abhängigkeit von LS  $\geq 9,1$  kPa**

## Multivariate Analyse

Abbildung 7 zeigt den Zusammenhang zwischen der LS und dem adjustierten Krankenhausl s unter Berücksichtigung der in Tabelle 7 aufgeführten Kovariablen. Die Regressionsgerade zeigt den positiven linearen Trend zwischen der LS und dem Krankenhausl s.

Das männliche Geschlecht (Koeffizient: 1.443,29; 95 % KI: 278,77; 2.607,81;  $p = 0,015$ ), das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 (Koeffizient: 2.427,46; 95 % KI: 1.042,13; 3.812,80;  $p < 0,001$ ), die Höhe der Thrombozyten im Blut (Koeffizient: 8,83; 95 % KI: 2,14; 14,62;  $p = 0,009$ ) sowie das Vorliegen einer Zirrhose gingen als signifikante Kovariablen in die Analyse mit ein. Insgesamt zeigt die Analyse, dass unabhängig von der Kovariablenauswahl, eine höhere LS signifikant mit höheren Krankenhausl sen assoziiert war, was durch den positiven Koeffizienten der LS ausgedrückt wird (Koeffizient: 191,50; 95 % KI: 95,04; 287,96;  $p < 0,001$ ). Mit anderen Worten, jeder Anstieg der LS um 1 kPa führte zu einem geschätzten Anstieg des Krankenhausl ses um 191,50  . Die Anpassung des Modells wird durch das adjustierte R-Quadrat von 0,206 beschrieben, was bedeutet, dass etwa 21 % der Variabilität der Krankenhausl se durch die im Modell berücksichtigten Variablen erklärt werden können.



**Abbildung 7: Zusammenhang zwischen LS und adjustiertem Krankenhausl s**



**Tabelle 7: Kovariablen Krankenhauserlös**

| Parameter                         | Koeffizient | 95 % KI              | p-Wert            |
|-----------------------------------|-------------|----------------------|-------------------|
| LS (kPa)                          | 191,50      | 95,04; 287,96        | <b>&lt; 0,001</b> |
| Geschlecht (männlich)             | 1.443,29    | 278,77; 2.607,81     | <b>0,015</b>      |
| Alter (Jahre)                     | 14,35       | - 22,08; 50,79       | 0,438             |
| BMI $\geq$ 26,0 kg/m <sup>2</sup> | 540,95      | - 527,82; 1.609,72   | 0,319             |
| Diabetes mellitus Typ 2           | 2.427,46    | 1.042,13; 3.812,80   | <b>&lt; 0,001</b> |
| Herzinsuffizienz                  | 952,88      | - 891,62; 2.797,37   | 0,309             |
| Zirrhose                          | - 5.050,16  | - 9.441,99; - 658,32 | <b>0,024</b>      |
| ALT $\geq$ 35/50 U/l**            | - 992,48    | - 2.679,91; 694,96   | 0,247             |
| AST $\geq$ 35/50 U/l**            | 1.256,04    | - 498,28; 3.010,36   | 0,159             |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl             | 523,05      | - 668,09; 1.714,20   | 0,387             |
| Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l) | 8,38        | 2,14; 14,62          | <b>0,009</b>      |

\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

## 4.3.2 Sekundäre Endpunkte

### 4.3.2.1 DRG-Entgelt

#### Univariate Analyse

Tabelle 8 zeigt den Einfluss verschiedener Parameter auf das DRG-Entgelt. Im Gegensatz zu Tabelle 6 bezieht sich die Analyse nur auf die via DRG-Entgelt vergüteten 106 stationär aufgenommenen Patienten. Beim Vergleich der Tabellen fällt auf, dass verschiedene Parameter (LS  $\geq$  9,1 kPa, LS  $\geq$  13,0 kPa, männliches Geschlecht, Alter, Herzinsuffizienz, AST  $\geq$  35/50 U/l, Kreatinin > 1,1 mg/dl) zwar in beiden Tabellen mit einer höheren Vergütung assoziiert waren, jedoch nur in Bezug auf den Krankenhauserlös und nicht auf das DRG-Entgelt signifikant sind. Regelmäßige körperliche Aktivität ging mit einer signifikanten Reduktion des DRG-Entgelts einher (Koeffizient: - 1.462,42; 95 % KI: - 2.878,51; - 46,32; p = 0,043). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 war mit einem signifikanten Anstieg des DRG-Entgelts assoziiert (Koeffizient: 2.269,33; 95 % KI: 190,45; 4.348,21; p = 0,033).

**Tabelle 8: Einflussfaktoren auf das DRG-Entgelt**

| Parameter                                      | Koeffizient | 95 % KI              | p-Wert            |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------|-------------------|
| LS $\geq$ 9,1 kPa                              | 1.823,56    | - 168,94; 3.816,06   | 0,072             |
| LS $\geq$ 13,0 kPa                             | 2.302,30    | - 58,52; 4.663,12    | 0,056             |
| Geschlecht (männlich)                          | 1.762,94    | - 231,62; 3.757,50   | 0,083             |
| Alter (pro zusätzlichem Jahr)                  | 1,32        | - 66,19; 68,83       | 0,969             |
| BMI $\geq$ 26,0 kg/m <sup>2</sup>              | 1.246,14    | - 542,26; 3.034,53   | 0,170             |
| Sport mehrmals pro Woche                       | - 1.462,42  | - 2.878,51; - 46,32  | <b>0,043</b>      |
| Diabetes mellitus Typ 2                        | 2.269,33    | 190,45; 4.348,21     | <b>0,033</b>      |
| Herzinsuffizienz                               | 772,36      | - 1.681,68; 3.226,40 | 0,534             |
| Zirrhose                                       | 889,57      | - 5.739,20; 7.518,35 | 0,791             |
| ALT $\geq$ 35/50 U/l**                         | - 559,64    | - 2.559,52; 1.440,24 | 0,580             |
| AST $\geq$ 35/50 U/l**                         | 466,97      | - 1.496,20; 2.430,14 | 0,638             |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl                          | 1.309,65    | - 492,81; 3.112,11   | 0,153             |
| Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)              | 11,99       | 1,85; 22,13          | <b>0,021</b>      |
| Krankenhausverweildauer (pro zusätzlichem Tag) | 317,50      | 237,64; 397,36       | <b>&lt; 0,001</b> |
| Behandlung Intensivstation                     | - 386,02    | - 4.641,02; 3.868,98 | 0,858             |

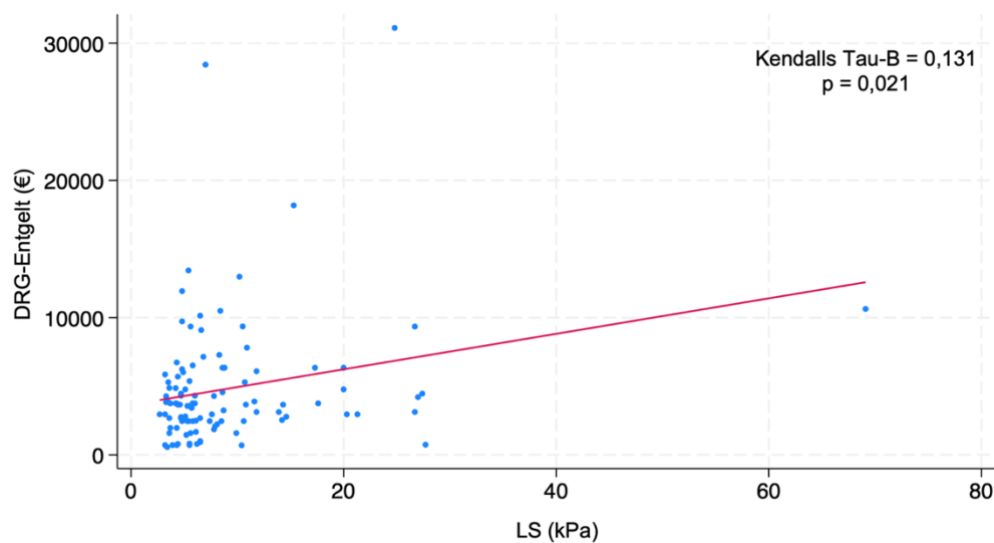
**\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.**

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

Abbildung 8 stellt die positive Korrelation zwischen LS und dem für die 106 stationären Patienten ermittelten DRG-Entgelt ( $\tau = 0,131$ ; 95 % KI: 0,02; 0,24;  $p = 0,021$ ) im Streudiagramm dar. Mit steigender LS erhöhen sich die DRG-Entgelte.

Anders als in Abbildung 6 für den Krankenhauserlös illustriert, unterschied sich das mediane DRG-Entgelt der Patienten mit einer LS  $\geq$  9,1 kPa von 3.890,50 € (IQR: 2.957,10; 6.349,50) zwar von dem der Patienten mit einer LS < 9,1 kPa, das 3.664,10 € (IQR: 2.462,50; 5.294,20) betrug, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,092$ , siehe Tabelle 3).

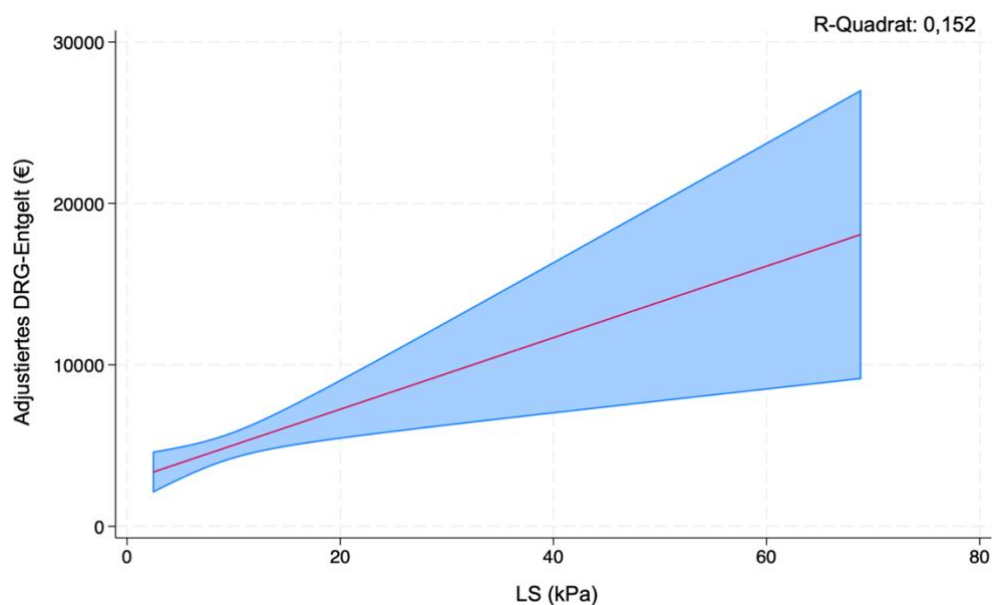


**Abbildung 8: Streudiagramm zur Korrelation zwischen LS und DRG-Entgelt**

### **Multivariate Analyse**

Abbildung 9 visualisiert den Einfluss der LS auf das adjustierte DRG-Entgelt. Tabelle 9 listet die verwendeten Kovariablen auf. Eine signifikante Erhöhung des DRG-Entgelts wurde durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 (Koeffizient: 2.370,37; 95 % KI: 333,58; 4.407,16;  $p = 0,023$ ) sowie durch höhere Thrombozytenzahlen (Koeffizient: 13,13; 95 % KI: 3,32; 22,93;  $p = 0,009$ ) erzielt. Im Gegensatz zum Krankenhauserlös hatte das männliche Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Analyse.

Die Analyse verdeutlicht, dass eine höhere LS signifikant mit höherem DRG-Entgelt assoziiert war (Koeffizient: 221,65; 95 % KI: 72,37; 370,93;  $p = 0,004$ ). Das bedeutet, dass jede Einheit kPa-Erhöhung in der LS mit einer geschätzten Erhöhung des DRG-Entgelts um 221,65 € verbunden war. Das adjustierte R-Quadrat beträgt 0,152.



**Abbildung 9: Zusammenhang zwischen LS und adjustiertem DRG-Entgelt**

**Tabelle 9: Kovariablen DRG-Entgelt**

| Parameter                         | Koeffizient | 95 % KI              | p-Wert       |
|-----------------------------------|-------------|----------------------|--------------|
| LS (kPa)                          | 221,65      | 72,37; 370,93        | <b>0,004</b> |
| Geschlecht (männlich)             | 1.848,45    | - 113,45; 3.810,35   | 0,064        |
| Alter (Jahre)                     | - 12,40     | - 78,28; 53,49       | 0,710        |
| BMI $\geq 26,0$ kg/m <sup>2</sup> | 566,68      | - 1.192,05; 2.325,42 | 0,524        |
| Diabetes mellitus Typ 2           | 2.370,37    | 333,58; 4.407,16     | <b>0,023</b> |
| Herzinsuffizienz                  | - 341,01    | - 2.729,26; 2.047,25 | 0,777        |
| Zirrhose                          | - 7.783,00  | - 16.391,97; 825,96  | 0,076        |
| ALT $\geq 35/50$ U/l**            | - 1.422,59  | - 4.025,45; 1.180,27 | 0,281        |
| AST $\geq 35/50$ U/l**            | 362,91      | - 2.250,64; 2.976,47 | 0,783        |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl             | 451,60      | - 1.400,25; 2.303,46 | 0,629        |
| Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l) | 13,13       | 3,32; 22,93          | <b>0,009</b> |

**\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.**

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

#### 4.3.2.2 Krankenhausverweildauer

##### Univariate Analyse

Die Analyse der Einflussfaktoren auf die Krankenhausverweildauer aller 200 eingeschlossenen Patienten (siehe Tabelle 10) zeigt, dass eine  $LS \geq 9,1$  kPa (Koeffizient: 5,64; 95 % KI: 2,96; 8,33;  $p < 0,001$ ) und eine  $LS \geq 13,0$  kPa (Koeffizient: 4,97; 95 % KI: 1,63; 8,32;  $p = 0,004$ ) mit einer längeren Verweildauer assoziiert war. Eine signifikante Reduktion der Krankenhausverweildauer wurde durch regelmäßige sportliche Betätigung erreicht (Koeffizient: - 1,87; 95 % KI: - 3,46; - 0,29;  $p = 0,020$ ). Das Vorliegen eines Diabetes Typ 2 erhöhte die Verweildauer um geschätzt knapp 5 Tage (95 % KI: 1,81; 7,44;  $p = 0,001$ ). Erhöhte Laborwerte (ALT, AST, Kreatinin) waren jeweils signifikant mit einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert.

**Tabelle 10: Einflussfaktoren auf die Krankenhausverweildauer**

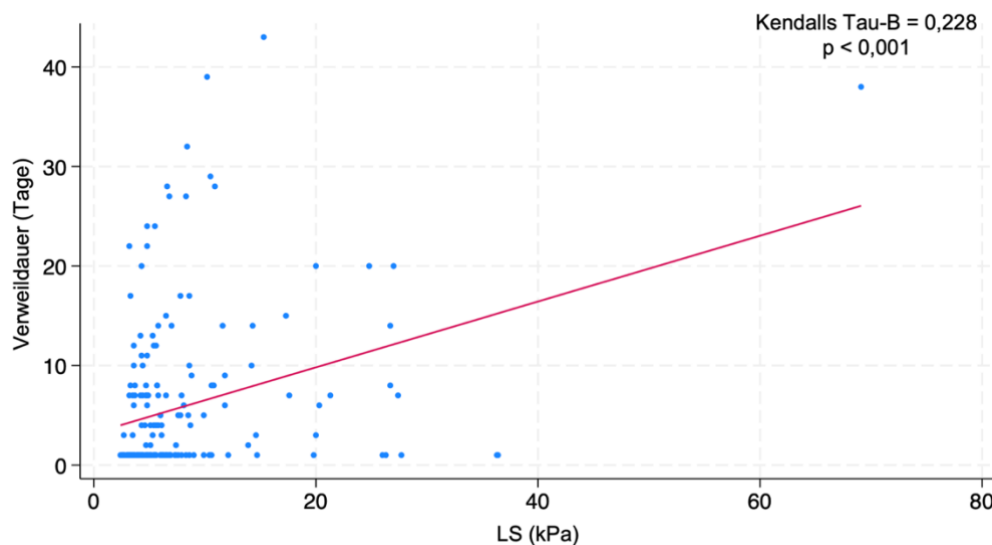
| Parameter                         | Koeffizient | 95 % KI        | p-Wert            |
|-----------------------------------|-------------|----------------|-------------------|
| $LS \geq 9,1$ kPa                 | 5,64        | 2,96; 8,33     | <b>&lt; 0,001</b> |
| $LS \geq 13,0$ kPa                | 4,97        | 1,63; 8,32     | <b>0,004</b>      |
| Geschlecht (männlich)             | 2,27        | - 0,06; 4,59   | 0,057             |
| Alter (pro zusätzlichem Jahr)     | 0,07        | - 0,00; 0,14   | 0,053             |
| $BMI \geq 26,0$ kg/m <sup>2</sup> | 1,09        | - 1,14; 3,31   | 0,336             |
| Sport mehrmals pro Woche          | - 1,87      | - 3,46; - 0,29 | <b>0,020</b>      |
| Diabetes mellitus Typ 2           | 4,63        | 1,81; 7,44     | <b>0,001</b>      |
| Herzinsuffizienz                  | 2,09        | - 1,68; 5,87   | 0,275             |
| Zirrhose                          | 2,68        | - 4,42; 9,77   | 0,458             |
| $ALT \geq 35/50$ U/l**            | 2,70        | 0,02; 5,37     | <b>0,048</b>      |
| $AST \geq 35/50$ U/l**            | 4,76        | 2,12; 7,40     | <b>&lt; 0,001</b> |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl             | 4,01        | 1,86; 6,17     | <b>&lt; 0,001</b> |
| Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l) | 0,00        | - 0,01; 0,01   | 0,954             |
| Stationäre Behandlung             | 9,04        | 7,21; 10,86    | <b>&lt; 0,001</b> |
| Behandlung Intensivstation        | 2,88        | - 4,21; 9,98   | 0,424             |

\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

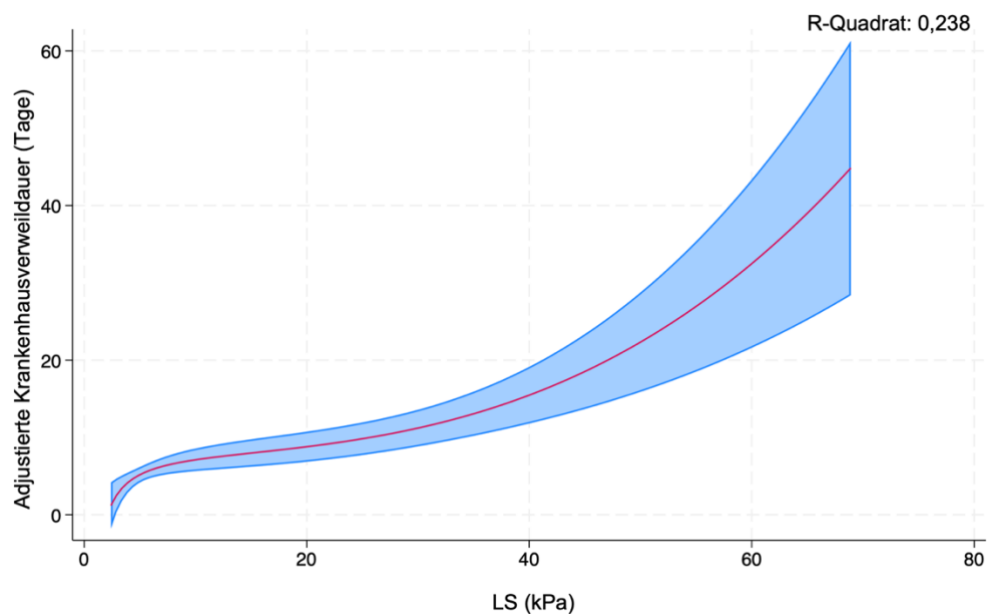
Abbildung 10 illustriert die signifikante Korrelation der LS mit der Krankenhausverweildauer ( $r = 0,228$ ; 95 % KI: 0,13; 0,33;  $p < 0,001$ ). Beim Vergleich der medianen Verweildauer von Patienten mit einer  $LS \geq 9,1$  kPa und Patienten mit einer  $LS < 9,1$  kPa zeigte sich, dass die Verweildauer bei Patienten mit einer  $LS \geq 9,1$  bei sieben Tagen (IQR: 1,0; 14,0) lag, während sie bei Patienten mit einer  $LS < 9,1$  kPa bei einem Tag (IQR: 1,0; 7,0) lag, wobei es sich um einen signifikanten Zusammenhang handelte ( $p < 0,001$ , siehe Tabelle 3).



**Abbildung 10: Streudiagramm zur Korrelation zwischen LS und Krankenhausverweildauer**

### Multivariate Analyse

Die adjustierte Krankenhausverweildauer wurde unter Berücksichtigung der in Tabelle 11 aufgeführten Kovariablen als nicht lineare Beziehung modelliert und in Abbildung 11 dargestellt. Die beiden LS-Koeffizienten, welche durch Transformation von LS entstanden sind ( $LS(1) = \frac{10}{LS} - 1,28$  und  $LS(2) = \left(\frac{LS}{10}\right)^3 - 0,48$ ), sind beide signifikant von null verschieden ( $LS(1)$ : Koeffizient: -1,83; 95 % KI: - 3,07; - 0,60;  $p = 0,004$  und  $LS(2)$ : Koeffizient: 0,11; 95 % KI: 0,06; 0,16;  $p < 0,001$ ). Die Abbildung zeigt den kombinierten Effekt von  $LS(1)$  und  $LS(2)$ . Bei niedrigen LS-Werten zeigte sich ein geringer Anstieg der Verweildauer, während ab etwa 30 kPa eine exponentielle Zunahme der Verweildauer zu beobachten war. Andere signifikante Kovariablen für die Krankenhausverweildauer waren das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 (Koeffizient: 4,86; 95 % KI: 2,25; 7,46;  $p < 0,001$ ) und eine Zirrhose (Koeffizient: -9,77; 95 % KI: -17,63; -1,91;  $p = 0,015$ ). Das adjustierte R-Quadrat beträgt 0,238.



**Abbildung 11: Zusammenhang zwischen LS und adjustierter Krankenhausverweildauer**

**Tabelle 11: Kovariablen Krankenhausverweildauer**

| Parameter                         | Koeffizient | 95 % KI         | p-Wert            |
|-----------------------------------|-------------|-----------------|-------------------|
| LS (1) (kPa)                      | -1,83       | - 3,07; - 0,60  | <b>0,004</b>      |
| LS (2) (kPa)                      | 0,11        | 0,06; 0,16      | <b>&lt; 0,001</b> |
| Geschlecht (männlich)             | 2,11        | - 0,08; 4,31    | 0,059             |
| Alter (Jahre)                     | 0,03        | - 0,04; 0,09    | 0,464             |
| BMI $\geq 26,0$ kg/m <sup>2</sup> | - 0,05      | - 2,06; 1,97    | 0,963             |
| Diabetes mellitus Typ 2           | 4,86        | 2,25; 7,46      | <b>&lt; 0,001</b> |
| Herzinsuffizienz                  | - 0,79      | - 4,21; 2,64    | 0,651             |
| Zirrhose                          | - 9,77      | - 17,63; - 1,91 | <b>0,015</b>      |
| ALT $\geq 35/50$ U/l**            | - 1,17      | - 4,34; 2,00    | 0,465             |
| AST $\geq 35/50$ U/l**            | 3,34        | 0,08; 6,61      | <b>0,045</b>      |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl             | 1,79        | - 0,45; 4,04    | 0,116             |
| Thrombozyten ( $10^9/l$ )         | 0,00        | - 0,01; 0,01    | 0,658             |

\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

#### 4.3.2.3 Stationäre Aufnahme

Wie in Tabelle 2 bereits dargestellt, bestand eine signifikante Korrelation von LS und einer stationären Aufnahme ( $\tau = 0,225$ ; 95 % KI: 0,12; 0,33;  $p < 0,001$ ). Von den 106 stationär aufgenommenen Patienten (53 %) hatten 29 eine  $LS \geq 9,1$  kPa (27,4 %) und 18 sogar eine  $LS \geq 13,0$  kPa (17,0 %). Tabelle 12 zeigt, dass alle Patienten, die stationär behandelt wurden, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für erhöhte LS-, ALT-, AST- und Kreatinin-Werte sowie für das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 aufwiesen. Für den BMI ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen.

**Tabelle 12: Odds ratios zur stationären Behandlung**

| Parameter                         | Stationäre Behandlung |            |              |
|-----------------------------------|-----------------------|------------|--------------|
|                                   | OR                    | 95 % KI    | p-Wert       |
| $LS \geq 9,1$ kPa                 | 3,16                  | 1,45; 6,92 | <b>0,004</b> |
| $LS \geq 13$ kPa                  | 3,00                  | 1,14; 7,91 | <b>0,026</b> |
| $BMI \geq 26,0$ kg/m <sup>2</sup> | 1,42                  | 0,81; 2,49 | 0,221        |
| $ALT \geq 35/50$ U/l**            | 2,46                  | 1,19; 5,06 | <b>0,015</b> |
| $AST \geq 35/50$ U/l**            | 3,63                  | 1,67; 7,89 | <b>0,001</b> |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl             | 2,65                  | 1,49; 4,72 | <b>0,001</b> |
| Diabetes mellitus Typ 2           | 2,33                  | 1,08; 5,04 | <b>0,032</b> |

\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit; OR, Odds Ratio.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

#### 4.3.2.4 Behandlung auf der Intensivstation

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten LS und der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung bestand nicht ( $p = 0,181$ ). Die in Tabelle 13 dargestellten Odds Ratios zeigen die Wahrscheinlichkeiten für eine Intensivstationsaufenthalt in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen und laborchemischen Parametern. Eine  $LS \geq 13$  kPa zeigte zwar eine Tendenz zur Erhöhung der Odds, jedoch ohne Signifikanz ( $p = 0,583$ ). Ein  $BMI \geq 26,0$  kg/m<sup>2</sup> erhöhte die Wahrscheinlichkeit leicht mit einer OR von 1,21, was signifikant war (95 % KI: 1,00; 1,47;  $p = 0,046$ ).



**Tabelle 13: Odds ratios zur Behandlung auf der Intensivstation**

| Parameter                         | Behandlung Intensivstation |             |              |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------|--------------|
|                                   | OR                         | 95 % KI     | p-Wert       |
| LS $\geq$ 9,1 kPa                 | 1,03                       | 0,11; 9,51  | 0,977        |
| LS $\geq$ 13 kPa                  | 1,87                       | 0,20; 17,46 | 0,583        |
| BMI $\geq$ 26,0 kg/m <sup>2</sup> | 1,21                       | 1,00; 1,47  | <b>0,046</b> |
| ALT $\geq$ 35/50 U/l**            | 0,91                       | 0,10; 8,37  | 0,934        |
| AST $\geq$ 35/50 U/l**            | 0,94                       | 0,10; 8,63  | 0,956        |
| Kreatinin > 1,1 mg/dl             | 0,29                       | 0,03; 2,66  | 0,274        |
| Diabetes mellitus Typ 2           | 1,14                       | 0,12; 10,54 | 0,906        |

**\*\* Grenzwerte für Frauen und Männer.**

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; LS, Lebersteifigkeit; OR, Odds Ratio.

Die signifikanten p-Werte wurden fett gedruckt.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Zusammenfassung und Einordnung der wichtigsten Ergebnisse

Das Ziel dieser Studie bestand darin, den prädiktiven Wert der mittels TE gemessenen LS für den Verlauf des Krankenhausaufenthaltes zu untersuchen. Die Ergebnisse belegen, dass eine erhöhte LS ein verlässlicher Prädiktor für den weiteren Krankenhausverlauf ist. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten LS und dem primären Endpunkt, dem Krankenhauserlös, sowie den jeweiligen sekundären Endpunkten DRG-Entgelt, Krankenhausverweildauer und stationärer Aufnahme festgestellt werden.

Die starke Performance der TE in klinischen Fragestellungen, insbesondere bei der Verlaufskontrolle einer Leberfibrose und -zirrhose, wurden bereits hinreichend in Studien und Metaanalysen publiziert [17,33,38,110]. Vor allen Dingen im fortgeschrittenen Stadium der Fibrose (F3 und F4) hat sich die TE als äußerst exakte Methode erwiesen. Dies wird auch durch eine Metaanalyse von Malik et al. [67] bestätigt, die über 20.000 Patienten mit bekannter chronischer Lebererkrankung untersuchte und zeigte, dass die Genauigkeit der TE mit der einer Leberbiopsie vergleichbar ist.

TE-Untersuchungen oder -Screenings der Allgemeinbevölkerung bzw. bei vermeintlich gesunden Probanden, liegen bisher nur vereinzelt vor und konzentrierten sich meist nur auf das Vorhandensein von Lebererkrankungen. In einer großen Studie untersuchten Caballería et al. [16] in Spanien 3.076 zufällig ausgewählte Personen im Alter von 18 bis 75 Jahren aus dem Register der primären Gesundheitsversorgung auf eine erhöhte LS, wobei 5,8 % eine LS von  $\geq 8,0$  kPa und 3,6 % eine LS von  $\geq 9,0$  kPa aufwiesen. Bei 92 Personen wurde anschließend eine Leberbiopsie durchgeführt, wobei bei einem Cut-off von 8,0 kPa bei 45 % und bei einem Cut-off von 9,0 kPa bei 65 % eine signifikante Fibrose (F2) nachgewiesen werden konnte. Roulot et al. [87] stellten in einer in Frankreich durchgeführten Studie bei 1.190 Personen im Alter von mindestens 45 Jahren, die sich zur Vorsorgeuntersuchung vorstellten, bei 7,5 % eine LS  $> 8$  kPa und bei 0,76 % eine LS von  $> 13$  kPa fest. Von 27 Personen, bei denen anschließend eine Leberbiopsie durchgeführt wurde, wurde bei 26 Personen eine Leberfibrose festgestellt.

Diese Studienergebnisse deuten darauf hin, dass ein großer Anteil Lebererkrankungen in der Allgemeinbevölkerung asymptomatisch und daher unentdeckt bleiben. Dies unterstreicht die Relevanz einer frühzeitigen Detektion der mit der Leberfibrose einhergehenden erhöhten LS. In den letzten Jahren haben sich prädiktive Anwendungen zur klinischen Entscheidungsfindung zunehmend etabliert, wobei die TE einen besonderen Stellenwert einnimmt. Zahlreiche Studien haben nachgewiesen, dass eine erhöhte LS ein wichtiger

Indikator für verschiedene klinische Patienten-Outcomes ist [23,66,97,99].

Obwohl bekannt ist, dass Erkrankungen, die mit einer erhöhten LS einhergehen, eine erhebliche finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellen [93], wurden die direkten ökonomischen Auswirkungen auf den Krankenhausverlauf und die potenzielle Nutzung der Vorhersagekraft der TE bzgl. dieser Aspekte bislang nicht umfassend untersucht. In Europa sind Lebererkrankungen nach den ischämischen Herzkrankheiten mittlerweile die zweithäufigste Ursache für den Verlust an Erwerbstätigkeitsjahren [58]. In den USA ist die Zahl der zirrrosebedingten Krankenhauseinweisungen und die damit verbundenen jährlichen Gesundheitsausgaben auf ein Niveau gestiegen, das über dem der Herzinsuffizienzpatienten liegt [5,105]. Zu den erheblichen direkten medizinischen Kosten für die Behandlung chronischer Lebererkrankungen zählen Ausgaben für Arzneimittel, Krankenhausaufenthalte, die ambulante Versorgung und das Management von Komplikationen bei fortgeschrittener Zirrhose. Nach einer Modellierungsstudie für NAFLD in Deutschland werden die jährlichen direkten Kosten pro Patient auf 354 € geschätzt, was zu Ausgaben von 4,3 Milliarden € in ganz Europa führt [119]. Vor diesem Hintergrund wird die TE als ein potenziell kosteneffektives Screening-Instrument betrachtet. Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse von sechs unabhängigen internationalen Kohorten von Serra-Burrielad et al. [97] bestätigten in diesem Zusammenhang, dass die TE als Screening-Instrument insbesondere in einem frühen Fibrosestadium ( $\geq F2$ ) eine kosteneffektive Diagnostik darstellt, die sich sogar potenziell kosteneinsparend auswirken kann. Im Gegensatz zu anderen Studien hebt diese Untersuchung explizit den prädiktiven klinischen und ökonomischen Wert einer in der internistischen Notaufnahme durchgeführten TE-Untersuchung für den weiteren Krankenhausaufenthalt nach nicht-elektiver Vorstellung hervor, unabhängig davon, ob eine Lebererkrankung vorliegt oder nicht.

Als zentrales Ergebnis dieser Studie zeigt sich eine signifikante Assoziation des primären Endpunktes, dem Krankenhauserlös, mit der Höhe der LS ( $p < 0,001$ ). Dieser Zusammenhang bleibt auch nach Adjustierung für wichtige Kovariablen in der multivariaten Analyse signifikant bestehen ( $p < 0,001$ ), was die Unabhängigkeit der LS als Prädiktor für den weiteren Krankenhausverlauf unterstreicht. Wie in Abbildung 7 illustriert, nimmt die Unsicherheit der Schätzung bezüglich des Krankenhauserlöses in der multivariaten Analyse mit steigender LS zu, was auf eine größere Variabilität der Daten in diesem Bereich hinweist. Diese Variabilität könnte darauf hindeuten, dass andere, nicht erfasste Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen oder dass die LS in bestimmten klinischen Szenarien eine unterschiedliche prognostische Relevanz hat. Interessanterweise zeigt sich beim Vergleich mit dem DRG-Entgelt als einem der sekundären Endpunkte, dass ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit der LS sowohl in der univariaten ( $p = 0,021$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p = 0,004$ ) besteht, dieser

jedoch in der multivariaten Analyse schwächer ausgeprägt ist als bei Betrachtung des Krankenhauserlöses (adjustiertes R-Quadrat DRG-Entgelt: 0,152 vs. adjustiertes R-Quadrat Krankenhauserlös: 0,206).

Eine mögliche Erklärung für die verhältnismäßig niedrigen R-Quadrat-Werte ist die natürliche Variabilität und Komplexität der Krankenhausdaten, die durch die im Modell berücksichtigten Variablen nicht vollständig erfasst werden können. Der niedrigere R-Quadrat-Wert für das DRG-Entgelt im Vergleich zum Krankenhauserlös könnte auf die stärkere Standardisierung der DRG-Abrechnung zurückzuführen sein.

Eine wichtige weitere Erkenntnis dieser Studie ist, dass eine erhöhte LS signifikant mit einer längeren Krankenhausverweildauer ( $p < 0,001$ ) sowie einer höheren Wahrscheinlichkeit einer stationären Aufnahme ( $p < 0,001$ ) verbunden ist. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch darin, dass Patienten mit einer  $LS \geq 9,1$  kPa im Vergleich zu jenen mit einer  $LS < 9,1$  kPa sowohl eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine stationäre Aufnahme hatten als auch eine längere Krankenhausverweildauer aufwiesen ( $p = 0,003$  bzw.  $p < 0,001$ ). Auch wenn sich die Cut-off-Werte leicht unterscheiden, sind diese Erkenntnisse konsistent mit den Ergebnissen einer prospektiven Kohortenstudie von Lindvig et al. [66]. Dort wurde bei 212 Patienten, die mit akuten Beschwerden in das Universitätsklinikums Odense in Dänemark eingeliefert und stationär aufgenommen wurden, eine TE-Messung zur Bestimmung der LS durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass die mediane Krankenhausverweildauer bei Patienten mit einer  $LS > 8$  kPa (5 Tage) signifikant länger im Vergleich zu Patienten mit einer  $LS \leq 8$  kPa (3 Tage) war. Die Zunahme der Krankenhausverweildauer in der univariaten Analyse von 5,64 Tagen bei einer  $LS \geq 9,1$  kPa und 4,97 Tagen bei einer  $LS \geq 13,0$  kPa zeigt, dass eine erhöhte LS signifikant mit der Verweildauer assoziiert ist. Ein zusätzlicher Effekt und somit prognostischer Nutzen bei Wahl eines höheren Cut-off-Wertes von  $LS \geq 13,0$  kPa scheint jedoch nicht vorzuliegen.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse verdeutlichen den komplexen Zusammenhang zwischen LS und Krankenhausverweildauer. Um diesen nicht-linearen Zusammenhang adäquat darzustellen, wurde die Beziehung durch zwei Transformationsvariablen, LS (1) und LS (2), modelliert, wie in Abbildung 11 dargestellt wird. LS-Werte bis etwa 20 kPa waren mit minimalen Änderungen der Verweildauer verbunden, was darauf hindeutet, dass geringfügig erhöhte LS-Werte in diesem Bereich nicht unbedingt mit einem höheren Krankheitswert verbunden sind. Bei höheren LS-Werten zeigte sich hingegen eine deutlich erhöhte Verweildauer, was auf die Komplexität und Schwere der Erkrankung und damit auf eine intensivere und längere Behandlung hindeutet. Die größere Unsicherheit (breites Konfidenzintervall) bei höheren LS-Werten könnte durch die geringe Anzahl von Patienten mit sehr hohen LS-Werten begründet sein und deutet darauf hin, dass weitere Untersuchungen

bzw. mehr Daten in diesem Bereich hilfreich wären.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Lindvig et al. [66], die über eine 30-Tage-Mortalität von 20,8 % bei Patienten mit einer LS > 8 kPa im Vergleich zu 3,7 % bei Patienten mit einer LS ≤ 8 kPa berichteten, verstarb in unserer Studie keiner der 106 hospitalisierten Patienten während des stationären Aufenthaltes. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt darin, dass für die vorliegende Studie nur hämodynamisch stabile Patienten rekrutiert wurden, die in der Lage waren, eine schriftliche Einverständniserklärung zu unterzeichnen.

Eine weitere bemerkenswerte Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass Patienten mit Herzinsuffizienz eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine LS ≥ 9,1 kPa aufwiesen als Patienten ohne Herzinsuffizienz ( $p = 0,045$ ). Dieser Befund steht im Einklang mit früheren Studien, wie etwa der von Soloveva et al. [99], im Rahmen derer festgestellt wurde, dass ein LS-Wert von > 13 kPa bei Aufnahme und von ≥ 5 kPa bei Entlassung signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ungünstige Outcomes bei Patienten mit Herzinsuffizienz korreliert. In einer kleineren Studie von Colli et al. [23] an 27 hospitalisierten Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und ohne bekannte Lebererkrankung zeigte sich bei Aufnahme eine mediane LS von 8,8 kPa, wobei 21 % sogar eine LS von > 13,01 kPa aufwiesen. Zum Entlassungszeitpunkt verringerte sich die mediane LS unter Therapie der Herzinsuffizienz signifikant auf 7,20 kPa. Interessanterweise verblieben jene Patienten mit LS > 13,01 kPa nicht länger im Krankenhaus als andere Patienten, was sich nicht mit unseren Ergebnissen zur Krankenhausverweildauer bei erhöhter LS deckt. Ein Grund hierfür könnte die relativ kleine Studienkohorte in der Studie von Colli et al. sein.

Zuletzt zeigte sich in dieser Studie die bereits vorbeschriebene Assoziation zwischen einer erhöhten LS und einer Erhöhung der Laborparameter AST und Kreatinin [65,111], was die Bedeutung der TE als ergänzendes diagnostisches Instrument unterstreicht. In diesem Zusammenhang sei zu bemerken, dass selbst bei nachgewiesener fortgeschrittener Leberfibrose die Transaminasen-Aktivitäten normal sein können [41].

Die mit der TE gemessenen CAP-Werte als Maß für die Leberverfettung zeigten eine signifikante Korrelation mit einer intensivmedizinischen Behandlung ( $p = 0,017$ ), einem der sekundären Outcomes, während für die übrigen Outcomes keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden konnten.

## **5.2 Stärken der Studie**

Diese Studie zeichnet sich durch ihr prospektives Design aus.

Ein wesentlicher methodischer Vorteil war die einfache Handhabung des Fibroscans, der ohne nennenswerte Risiken eingesetzt werden konnte. Die schnelle Einsatzbereitschaft innerhalb von ca. zwei Minuten nach Anschluss an das Stromnetz ermöglichte eine zügige Durchführung

der Untersuchungen.

Anders als in vielen früheren Studien zur TE, die sich oft auf spezielle Patientengruppen wie bereits bekannte Lebergeschädigte Personen konzentrierten [30,67,70], untersuchte diese Studie eine sehr heterogene und unselektierte Patientengruppe in einer internistischen Notaufnahme. Sofern die Einschlusskriterien erfüllt waren, wurde jeder Patient, unabhängig von seinem Krankheitsbild, als potenzieller Studienteilnehmer berücksichtigt, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse erhöht und eine realistische Abbildung der gesamten Patientenpopulation ermöglicht.

Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Studien besteht darin, dass diese Untersuchung, soweit bekannt, die erste ihrer Art ist, die klinische und ökonomische Aspekte des Krankenhausverlaufs sowohl von ambulanten als auch stationären Patienten kombiniert.

### **5.3 Limitationen der Studie**

Die Aussagekraft der Studie ist durch die relativ geringe Patientenzahl ( $n = 200$ ) eingeschränkt. Größere Studienpopulationen könnten zu robusteren Ergebnissen führen.

Eine spezifische Schwäche, die sich aus der relativ geringen Patientenzahl ergibt, ist die potenzielle Verzerrung der Resultate durch zufällige Schwankungen innerhalb der Daten. Dies wird besonders am Beispiel der Patienten mit bekannter Zirrhose deutlich. Drei von insgesamt fünf Patienten mit vorab diagnostizierter Zirrhose lehnten eine stationäre Aufnahme nach der TE-Diagnostik auf eigenen Wunsch ab. Damit verblieben nur noch zwei Patienten für die stationäre Analyse, was in der multivariaten Analyse zu einer negativen Assoziation des Vorhandenseins einer Zirrhose mit dem Krankenhauserlös und der Krankenhausverweildauer führte. Dies könnte auch erklären, warum der Koeffizient für die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit  $LS \geq 13,0$  kPa im Vergleich zu jenen mit  $LS \geq 9,1$  kPa leicht abnahm (5,64 Tage vs. 4,97 Tage). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur allgemeinen Annahme, dass Lebererkrankungen mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate, höheren Behandlungskosten und einem häufig ungünstigen Krankheitsverlauf verbunden sind [46].

Zudem könnte die fehlende signifikante Korrelation zwischen der LS und der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung durch die begrenzte Fallzahl dieser Kohorte in der vorliegenden Studie bedingt sein.

Weiterhin beruht die Studie teilweise auf Informationen aus den durch die Patienten ausgefüllten Fragebögen. Die Genauigkeit hängt also von der Richtigkeit der Selbstausskunft der Patienten ab, beispielsweise wurden die Patienten nicht erneut gewogen oder Angaben zu vorbestehenden Vorerkrankungen nicht verifiziert.

Zuletzt fielen einige Patienten bereits vor der Untersuchung aus dem Raster, da eine Nahrungskarenz und Trinkmengenbeschränkung von mindestens 120 Minuten für die

Durchführung der TE erforderlich war. Diese Einschränkung reduziert die Option, die TE konsequent bei allen Patienten in der regulären Notfall-Triage zu integrieren.

#### **5.4 Implikationen für die Klinik**

Die Implementierung der TE als leicht zugängliches diagnostisches Instrument in der Notaufnahme bietet bedeutende Vorteile, die über die reine Beurteilung der LS im Rahmen der Leberdiagnostik hinausgehen. Wie in der Veröffentlichung von Kaddu et al. [55] gezeigt, ist die TE problemlos in der Notaufnahme durchführbar. Als effizientes Screening-Instrument ermöglicht die TE die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Bedarf an intensiver medizinischer Versorgung, wodurch sie sowohl zur Entwicklung optimierter Behandlungsstrategien als auch zur Verbesserung der klinischen Effizienz durch eine gezielte Ressourcenallokation beitragen kann.

Um diese Vorteile in der Praxis zu realisieren, könnte die TE als standardisierte Anwendung im Rahmen der durch das Klinikpersonal durchgeführten Triage integriert werden. Die daraus resultierenden Informationen wären sowohl für das klinische Personal als auch für das Medizincontrolling von Bedeutung. Eine gezielte Schulung des medizinischen Personals sowie die Sensibilisierung der Patienten könnten die Akzeptanz und die Anwendungshäufigkeit der TE im klinischen Alltag weiter erhöhen.

Obwohl die Anschaffung eines Fibroscans eine anfängliche Investition erfordert, wird diese durch den Nutzen gerechtfertigt. Die Diagnostik ermöglicht präzisere Vorhersagen zu anfallenden Kosten, der Notwendigkeit stationärer Aufnahmen sowie längerer Krankenhausverweildauern. Abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung und der Struktur des Gesundheitssystems kann bereits ein einziger zusätzlicher Tag im Krankenhaus erhebliche Kosten verursachen. In dieser Studie wurde diesbezüglich festgestellt, dass die zusätzlichen Kosten pro Tag im Rahmen des primären Endpunktes Krankenhauserlös geschätzt 386,00 € ( $p < 0,001$ ) betrugen. Auch bei stationären Patienten, die über das DRG-Entgelt abgerechnet wurden, zeigten sich signifikante Mehrkosten von geschätzten 317,50 € pro Behandlungstag ( $p < 0,001$ ).

#### **5.5 Perspektiven**

Die Erweiterung der TE-Diagnostik neben der Leber auf weitere Organe gewinnt zunehmend an Bedeutung. Besonders die Messung der Milzsteifigkeit mittels TE hat sich in der nicht-invasiven Einschätzung der portalen Hypertonie und damit verbundener Komplikationen bereits als valide Methode etabliert [21,22,116]. Rigamonti et al. [84] konnten in einer Studie an 420 Personen, in der ein milzspezifisches TE-Modul [104] verwendet wurde, zeigen, dass die Milzsteifigkeit nicht nur Hinweise auf eine portale Hypertension und deren Folgen liefert,

sondern auch eine hohe Reproduzierbarkeit aufweist, selbst bei gesunden Probanden. Ergänzend zeigte sich in einer Studie von Karagiannakis et al. [56], dass die Messung der Milzsteifigkeit bezüglich der Bestimmung einer portalen Hypertonie der Messung der LS mit TE überlegen ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Messung der Milzsteifigkeit eine schlechte Prognose bei Zirrhose prädiziert.

Es wäre denkbar, die Ergebnisse der Steifigkeitsmessung verschiedener Organe, einschließlich der Leber, im Rahmen eines Screenings zusammenzutragen, möglicherweise in Form eines Scores, um so die prädiktive Aussagekraft der TE weiter zu erhöhen.

Bereits mehrfach publiziert [23,66,99] und in dieser Studie erneut aufgezeigt, ist die Assoziation einer erhöhten LS mit einer Herzinsuffizienz. Derzeit gehört die TE jedoch nicht zum Standardprozedere einer kardiologischen Diagnostik. Zukünftige Studien sollten daher evaluieren, inwieweit die TE in die Routine einer kardiologischen Diagnostik integriert werden könnte.

Um das volle Potenzial der TE als prädiktives Screening-Instrument zu evaluieren, sind weitere Studien mit größeren Studienpopulationen erforderlich. Insbesondere könnten Patienten aus Notaufnahmen verschiedener Fachdisziplinen rekrutiert werden, um die durch die Leitstelle und den Rettungsdienst bereits erfolgte Vorselektion im Patienten-Verteilungsprozess zu minimieren. Besonders wertvoll wären Follow-Up-Studien, in denen Patienten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus weiter beobachtet werden, um die prognostische Genauigkeit der TE weiter zu spezifizieren und ihren Nutzen in verschiedenen klinischen Szenarien besser zu verstehen. Solche Studien könnten auch Vergleiche mit anderen diagnostischen Verfahren wie Sonographie oder Transaminasenmessungen umfassen.

Da die Kosten- und Abrechnungsmodelle in Krankenhäusern komplex sind und einem ständigen Wandel unterliegen, sind zusätzliche Untersuchungen notwendig, um die in dieser Studie nachgewiesenen signifikante Korrelationen zwischen der LS und finanziellen Kennzahlen (DRG-Entgelt und Krankenhauserlös) weiter zu validieren. Hierfür wären insbesondere Studien von Relevanz, welche den finanziellen Nutzen einer routinemäßigen TE-Untersuchung im Setting der Notfallaufnahme adäquat quantifizieren. Des Weiteren wäre es erforderlich, die Auswirkungen der Implementierung der TE in den Klinikalltag auf die Effizienz des Krankenhausbetriebs bzw. die Kosten-Nutzen-Bilanz zu untersuchen. Auf lange Sicht könnten diese Erkenntnisse dazu beitragen, Leitlinien und Abrechnungsstrategien zu entwickeln, die sowohl den wirtschaftlichen Druck auf Krankenhäuser reduzieren als auch die Qualität der Patientenversorgung nachhaltig verbessern können.



## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. AQUA-Institut (2019) Instrumente und Methoden zur Ersteinschätzung von Notfallpatienten. Bestandsaufnahme und Konzeptentwicklung für die kassenärztliche Notfallversorgung [Internet]. Abgerufen am 5. September 2019. Verfügbar unter: [https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua\\_de/Projekte/676\\_Ersteinschaetzung\\_Notfallpatienten/Projektbericht\\_Ersteinschaetzung\\_von\\_Notfallpatienten.pdf](https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/676_Ersteinschaetzung_Notfallpatienten/Projektbericht_Ersteinschaetzung_von_Notfallpatienten.pdf)
2. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M (2007) Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 47:380–384
3. Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, Piazzolla V, Badea R, Laffi G, Marra F, Mangia A, Pinzani M (2013) Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology* 58:65–72
4. Arndt S, Turvey C, Andreasen NC (1999) Correlating and predicting psychiatric symptom ratings: Spearman's  $r$  versus Kendall's tau correlation. *J Psychiatr Res* 33:97–104
5. Asrani SK, Kouznetsova M, Ogola G, Taylor T, Masica A, Pope B, Trotter J, Kamath P, Kanwal F (2018) Increasing Health Care Burden of Chronic Liver Disease Compared With Other Chronic Diseases, 2004–2013. *Gastroenterology* 155:719-729.e4
6. Augurzky B, Beivers A, Straub N (2014) Mit Helikopter und Telemedizin für eine Notfallversorgung der Zukunft [Internet]. Abgerufen am 5. September 2019. Verfügbar über: <https://www.econstor.eu/bitstream/10419/106197/1/814208002.pdf>
7. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH (2012) Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 56:1384–1391
8. Bataller R, Brenner DA (2005) Liver fibrosis. *J Clin Invest* 115:209–218
9. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A (2004) Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 53:744–749
10. Berchet C (2015) Emergency Care Services: Trends, Drivers and Interventions to Manage the Demand [Internet]. Abgerufen am 31. Mai 2023. Verfügbar unter: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/emergency-care-services\\_5jrts344crns-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/emergency-care-services_5jrts344crns-en)
11. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abrales JG, García-Pagan JC,

Bosch J (2013) Effect of Meal Ingestion on Liver Stiffness in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension. PLOS ONE 8:e58742

12. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F (2013) The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatol 58:593–608

13. Boursier J, Zarski J-P, de Ledinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, Bertrais S, Calès P, Multicentric Group from ANRS/HC/EP23 FIBROSTAR Studies (2013) Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. Hepatol Baltim Md 57:1182–1191

14. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001) Liver biopsy. N Engl J Med 344:495–500

15. Bundesministerium für Gesundheit (2024) Krankenhausfinanzierung [Internet]. Abgerufen am 2. August 2024. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krankenhausfinanzierung.html>

16. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, de la Ossa N, Díaz A, Expósito C, Miranda D, Sánchez C, Prats RM, Urquizu M, Salgado A, Alemany M, Martínez A, Majeed I, Fabrellas N, Graupera I, Planas R, Ojanguren I, Serra M, Torán P, Caballería J, Ginès P (2018) High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc 16:1138-1145.e5

17. Cassinotto C, Boursier J, de Lédighen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, Hiriart J-B, Michalak S, Bail BL, Cartier V, Mouries A, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Vergniol J, Aubé C (2016) Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. Hepatol Baltim Md 63:1817–1827

18. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C (1999) Pain experienced during percutaneous liver biopsy. Hepatol Baltim Md 30:1529–1530

19. Chan Y-J, Chang S-S, Wu JL, Wang S-T, Yu C-S (2022) Association between liver stiffness measurement by transient elastography and chronic kidney disease. Medicine (Baltimore) 101:e28658

20. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR (2007) Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. J Viral Hepat 14:360–369

21. Colecchia A, Montrone L, Scafoli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G,

- Schiumerini R, Turco L, Di Biase AR, Mazzella G, Marzi L, Arena U, Pinzani M, Festi D (2012) Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 143:646–654
22. Colecchia A, Marasco G, Taddia M, Montrone L, Eusebi LH, Mandolesi D, Schiumerini R, Di Biase AR, Festi D (2015) Liver and spleen stiffness and other noninvasive methods to assess portal hypertension in cirrhotic patients: a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27:992–1001
23. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, Barbarini M, Bonino F, Prati D (2010) Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* 257:872–878
24. Cornberg M, Protzer U, Dollinger M, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig W, Manns M (2007) Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus (HBV) Infection: The German Guidelines for the Management of HBV Infection. *Z Für Gastroenterol* 45:1281–1328
25. Czaja AJ (2016) Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 10:177
26. Darweesh SK, Zayed N, Atef M, Ramzy E, Yousry A, Musa S (2021) Increased liver stiffness by transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with extrahepatic cholestasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 33:1097–1103
27. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V (2010) Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 30:1043–1048
28. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ (1994) Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatol Baltim Md* 19:1513–1520
29. Deutsche Leberstiftung (2024) Leberwerte – ein einfacher Bluttest gibt erste Hinweise [Internet]. Abgerufen am 2. Mai 2024. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-leberstiftung.de/presse/pressemappe/diagnose/leberwerte/>
30. Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N (2014) Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 20:12031–12038
31. Erhardt A, Lörke J, Vogt C, Poremba C, Willers R, Sagir A, Häussinger D (2006) Transiente Elastografie zur Diagnose der Leberzirrhose. *Dtsch Med Wochenschr* 131(49):2765-9.

32. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ (2018) Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 67:123–133
33. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado (2015) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 63:237–264
34. Fernandes CMB, Tanabe P, Gilboy N, Johnson LA, McNair RS, Rosenau AM, Sawchuk P, Thompson DA, Travers DA, Bonalumi N, Suter RE (2005) Five-level triage: a report from the ACEP/ENA Five-level Triage Task Force. *J Emerg Nurs JEN Off Publ Emerg Dep Nurses Assoc* 31:39–50; quiz 118
35. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M (2007) Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 56:968–973
36. Friedman SL (2008) Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 134:1655–1669
37. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E (2008) Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 134:960–974
38. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L (2016) Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13:402–411
39. Garcia-Tsao G (2001) Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 120:726–748
40. Gassen A (2016) Vorschläge zur Entlastung der Notfallambulanzen, Pressegespräch [Internet]. Abgerufen am 14. Juli 2024. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/2016-12-02\\_PG\\_ambulante\\_Notfallversorgung.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/2016-12-02_PG_ambulante_Notfallversorgung.pdf)
41. Gawrieh S, Wilson LA, Cummings OW, Clark JM, Loomba R, Hameed B, Abdelmalek MF, Dasarathy S, Neuschwander-Tetri BA, Kowdley K, Kleiner D, Doo E, Tonascia J, Sanyal A, Chalasani N, NASH Clinical Research Network (2019) Histologic Findings of Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Have Normal Aminotransferase Levels. *Am J Gastroenterol* 114:1626–1635
42. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators (2015) Global, regional, and

national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 385:117–171.

43. GKV-Spitzenverband (2020) Fragen und Antworten zu DRG [Internet]. Abgerufen am 29. Januar 2021. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg\\_system/fragen\\_und\\_antworten\\_drg/fragen\\_und\\_antworten\\_drg.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/fragen_und_antworten_drg/fragen_und_antworten_drg.jsp)
44. Goncalvesova E, Kovacova M (2018) Heart failure affects liver morphology and function. What are the clinical implications? *Bratisl Med J* 119:98–102
45. Graudal N, Leth P, Mårbjerg L, Galløe AM (1991) Characteristics of cirrhosis undiagnosed during life: a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies. *J Intern Med* 230:165–171
46. Gu W, Hortlik H, Erasmus H-P, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, Ferstl P, Schulz M, Peiffer K-H, Queck A, Sauerbruch T, Brol MJ, Rohde G, Sanchez C, Moreau R, Arroyo V, Zeuzem S, Welsch C, Trebicka J (2022) Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Health Eur* 12:100240
47. Hari A (2022) Ultrasound-Based Diagnostic Methods: Possible Use in Fatty Liver Disease Area. *Diagnostics* 12:2822
48. Hofmann WP, Sarrazin C, Zeuzem S (2012) Current Standards in the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* 109(19): 352-8.
49. Hopper I, Kemp W, Porapakham P, Sata Y, Condon E, Skiba M, Farber L, Porapakham P, Williams TJ, Menahem S, Roberts S, Krum H (2012) Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography. *Eur J Heart Fail* 14:621–627
50. Ito K, Mitchell DG (2004) Imaging Diagnosis of Cirrhosis and Chronic Hepatitis. *Intervirology* 47:134–143
51. Janssens F, Spahr L, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Bihl F (2010) Hepatic amyloidosis increases liver stiffness measured by transient elastography. *Acta Gastro-Enterol Belg* 73:52–54
52. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H (2010) Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 51:1675–1682
53. Jepsen P (2014) Comorbidity in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 20:7223–7230

54. Jung C-Y, Ryu GW, Kim HW, Ahn SH, Kim SU, Kim BS (2022) Advanced liver fibrosis measured by transient elastography predicts chronic kidney disease development in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 65:518–527
55. Kaddu-Mulindwa D, von Martial M, Thiel-Bodenstaff A, Lesan V, Ewen S, Mahfoud F, Lammert F, Krawczyk M (2022) Liver stiffness as surrogate parameter in emergency assessment for inpatient health care utilization. *PLOS ONE* 17:e0266069
56. Karagiannakis DS, Stefanaki K (2023) Spleen stiffness: a predictive factor of dismal prognosis in liver cirrhosis. *Clin J Gastroenterol* 16:121–129
57. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han K-H, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan W-K, Wong VW-S, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart J-B, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL-H, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand J (2017) Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 66:1022–1030
58. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, Pryke R, Hutchinson SJ, Sangro B, Martin NK, Cecchini M, Dirac MA, Belloni A, Serra-Burriel M, Ponsioen CY, Sheena B, Lerouge A, Devaux M, Scott N, Hellard M, Verkade HJ, Sturm E, Marchesini G, Yki-Järvinen H, Byrne CD, Targher G, Tur-Sinai A, Barrett D, Ninburg M, Reic T, Taylor A, Rhodes T, Treloar C, Petersen C, Schramm C, Flisiak R, Simonova MY, Pares A, Johnson P, Cucchetti A, Graupera I, Lionis C, Pose E, Fabrellas N, Ma AT, Mendive JM, Mazzaferro V, Rutter H, Cortez-Pinto H, Kelly D, Burton R, Lazarus JV, Ginès P, Buti M, Newsome PN, Burra P, Manns MP (2022) The EASL–Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *The Lancet* 399:61–116
59. Kim MY (2014) Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol* 20:4300
60. Klauber J, Wasem J, Beivers A, Mostert C, Scheller-Kreinsen D, (2024) Krankenhaus-Report 2024: Strukturreform. Springer Berlin Heidelberg
61. Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J Krankenhaus-Report 2016. 21
62. Lackner CK, Wendt M, Ahnefeld FW, Koch B (2009) Von der Rettungskette zum akutmedizinischen Netzwerk: Welche Versorgungsstrukturen braucht unsere Gesellschaft? *Notf Rettungsmedizin* 12:25–31
63. Lane BH, Mallow PJ, Hooker MB, Hooker E (2020) Trends in United States emergency

department visits and associated charges from 2010 to 2016. *Am J Emerg Med* 38:1576–1581

64. Lefebvre T, Wartelle-Bladou C, Wong P, Sebastiani G, Giard J-M, Castel H, Murphy-Lavallée J, Olivie D, Ilinca A, Sylvestre M-P, Gilbert G, Gao Z-H, Nguyen BN, Cloutier G, Tang A (2019) Prospective comparison of transient, point shear wave, and magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis. *Eur Radiol* 29:6477–6488

65. Lemmer P, Rohr LC, Henning M, Bulut K, Manka P, Canbay A, Sowa J-P (2024) Liver Stiffness Determined by Transient Elastography Is a Simple and Highly Accurate Predictor for Presence of Liver Cirrhosis in Clinical Routine. *Dig Dis* 42:265–275

66. Lindvig K, Mössner BK, Pedersen C, Lillevang ST, Christensen PB (2012) Liver stiffness and 30-day mortality in a cohort of patients admitted to hospital. *Eur J Clin Invest* 42(2):146-52

67. Malik P, Pillai S, Agarwal K, Abdelwahed S, Bhandari R, Singh A, Chidharla A, Patel K, Singh P, Manaktala P, Rabbani R, Koritala T, Gupta S (2022) Diagnostic Accuracy of Elastography and Liver Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res* 15:232–239

68. Manning DS, Afdhal NH (2008) Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 134:1670–1681

69. Marcellin P, Kutala BK (2018) Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 38 Suppl 1:2–6

70. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X (2011) Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatol Baltim Md* 53:325–335

71. Mendelson A (2024) Cardiac Cirrhosis – Radiology In Plain English [Internet]. Abgerufen am 2. Mai 2024. Verfügbar unter: <https://radiologyinplainenglish.com/cardiac-cirrhosis/>.

72. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S (2008) Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 48:1718–1723

73. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, Pöschl G, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S (2010) Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 52:206–210

74. National Institutes of Health (2002) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002.

75. Niederau C, Lange S, Frühauf M, Thiel A (2008) Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 28:659–666
76. Obika M, Noguchi H (2012) Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res* 2012:145754
77. Pin M, Kegel M, Dietz-Wittstock M, Dormann P (2022) Entwicklung der Notfallversorgung in Deutschland. Springer Berlin Heidelberg
78. Pines JM, Hilton JA, Weber EJ, Alkemade AJ, Al Shabanah H, Anderson PD, Bernhard M, Bertini A, Gries A, Ferrandiz S, Kumar VA, Harjola V-P, Hogan B, Madsen B, Mason S, Ohlén G, Rainer T, Rathlev N, Revue E, Richardson D, Sattarian M, Schull MJ (2011) International perspectives on emergency department crowding. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med* 18:1358–1370
79. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR (2000) Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md* 31:828–833
80. Procopet B, Berzigotti A (2017) Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep* 5:79–89
81. Prokop A, Prokop J (2017) Ambulante Notfallversorgung an den Kliniken – können und wollen wir uns das leisten? *Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie* 142:241–243
82. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, Feng Z-Z, Reddy KR, Schiff ER (2002) Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 97:2614–2618
83. Reimbursement Institute (2020) DRG - Diagnosis Related Group - einfach erklärt mit Video und Schaubild [Internet]. Abgerufen am 30. Januar 2021. Verfügbar unter: <https://reimbursement.institute/glossar/drg/>
84. Rigamonti C, Cittone MG, Manfredi GF, Sorge A, Moia R, Patriarca A, Donato MF, Gaidano G, Pirisi M, Fraquelli M (2022) High reproducibility of spleen stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography with a spleen-dedicated module. *Hepatol Commun* 6:3006–3014
85. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases (2009) Liver biopsy. *Hepatol Baltim Md* 49:1017–1044



86. Rodriguez Ziccardi M, Pendela VS, Singhal M (2023) Cardiac Cirrhosis. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Verfügbar unter: <https://www.statpearls.com>
87. Roulot D, Costes J-L, Buyck J-F, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M (2011) Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 60:977–984
88. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D (2007) Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 47:592–595
89. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Zioli M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R (2003) Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 29:1705–1713
90. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann U, Schirmacher P, Schmidt H, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP), Deutsche Leberstiftung, Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V., Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS), Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ), Robert Koch-Institut (2018) S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“: AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Für Gastroenterol* 56:756–838
91. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V (2010) Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 36:1825–1835
92. Sasso M, Audière S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouillères O, Fournier C, Golsztejn O, Prince S, Menu Y, Sandrin L, Miette V (2016) Liver Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter (CAP) Measured with the XL Probe of the FibroScan: A Pilot Study Assessing Diagnostic Accuracy. *Ultrasound Med Biol* 42:92–103
93. Scalone L, Fagiuoli S, Ciampichini R, Gardini I, Bruno R, Pasulo L, Lucà MG, Fusco F,

- Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG (2015) The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *BMJ Open Gastroenterol* 2:e000025
94. Scherer M, Lühmann D, Kazek A, Hansen H, Schäfer I (2017) Patients Attending Emergency Departments. *Dtsch Arztebl Int* 114: 645-52.
  95. Schmidt G, Görg C, Herausgeber (2008) *Kursbuch Ultraschall: Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV*. 5. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
  96. Schmiedhofer M, Möckel M, Slagman A, Frick J, Ruhla S, Searle J (2016) Patient motives behind low-acuity visits to the emergency department in Germany: a qualitative study comparing urban and rural sites. *BMJ Open* 6:e013323
  97. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, Neil Guha I, Fabrellas N, Arslanow A, Expósito C, Hernández R, Lai-Hung Wong G, Harman D, Darwish Murad S, Krag A, Pera G, Angeli P, Galle P, Aithal GP, Caballeria L, Castera L, Ginès P, Lammert F, investigators of the LiverScreen Consortium (2019) Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol* 71:1141–1151
  98. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Nouredin M (2016) Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatol Baltim Md* 64:1969–1977
  99. Soloveva A, Kobalava Z, Fudim M, Ambrosy AP, Villevalde S, Bayarsaikhan M, Garmash I, Naumenko M (2019) Relationship of Liver Stiffness With Congestion in Patients Presenting With Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail* 25:176–187
  100. Stakhiv O (2017) Was sollten Sie über FibroScan der Leber wissen [Internet]. Abgerufen am 22. April 2024. Verfügbar unter: <https://de.bimedis.com/latest-news/browse/570/was-sollten-sie-ueber-fibroscan-der-leber-wissen>
  101. Statistisches Bundesamt (2022) Leberkrankheiten in Deutschland bis 2021 [Internet]. Abgerufen am 1. Juni 2023. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/150960/umfrage/leberkrankheiten-in-deutschland-seit-2000/>.
  102. Statistisches Bundesamt (2022) Kostennachweis der Krankenhäuser [Internet]. Abgerufen am 3. Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/kostennachweis-krankenhaeuser-2120630217004.pdf?blob=publicationFile>
  103. Stauber R (2009) Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen

Hepatopathien. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 7 (4), 12-1. 9

104. Stefanescu H, Marasco G, Calès P, Fraquelli M, Rosselli M, Ganne-Carriè N, de Ledinghen V, Ravaoli F, Colecchia A, Rusu C, Andreone P, Mazzella G, Festi D (2020) A novel spleen-dedicated stiffness measurement by FibroScan® improves the screening of high-risk oesophageal varices. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 40:175–185

105. Stepanova M, De Avila L, Afendy M, Younossi I, Pham H, Cable R, Younossi ZM (2017) Direct and Indirect Economic Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15:759-766.e5

106. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S. Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M, APRICOT Clinical Investigators (2006) Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43:1317–1325

107. Tanaka A, Quaranta S, Mattalia A, Coppel R, Rosina F, Manns M, Gershwin ME (1999) The tumor necrosis factor-alpha promoter correlates with progression of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 30:826–829

108. Tannapfel A, Dienes H-P, Lohse AW (2012) The Indications for Liver Biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 109(27-28): 477-83

109. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberger W, Brackmann HH, Sauerbruch T, Spengler U (2003) Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 67:138–145

110. Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fialla AD, Trebicka J, Krag A (2016) Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Gastroenterology* 150:123–133

111. Thong VD, Quynh BTH (2021) Correlation of Serum Transaminase Levels with Liver Fibrosis Assessed by Transient Elastography in Vietnamese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Gen Med Volume* 14:1349–1355

112. Universitätsklinikum des Saarlandes (2023) Zentrale Notaufnahme am UKS - Informationen für Patienten [Internet]. Abgerufen am 1. Juni 2023. Verfügbar unter: [https://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken\\_institute/zna\\_zentrale\\_notaufnahme\\_am\\_uks/informationen\\_fuer\\_patienten](https://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zna_zentrale_notaufnahme_am_uks/informationen_fuer_patienten)

113. Verband der Ersatzkassen e.V. (2024) Landesbasisfallwerte (LBFW) nach dem Krankenhausentgeltgesetz [Internet]. Abgerufen am 28. April 2024. Verfügbar unter: <https://www.vdek.com/vertragspartner/Krankenhaeuser/landesbasisfallwerte.html>
114. Wai C (2003) A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38:518–526
115. Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, Ferguson J, Forton D, Foster G, Gilmore SI, Hickman M, Hudson M, Kelly D, Langford A, Lombard M, Longworth L, Martin N, Moriarty K, Newsome P, O'Grady J, Pryke R, Rutter H, Ryder S, Sheron N, Smith T (2014) Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *The Lancet* 384:1953–1997
116. Xu X, Liu J, Zhu Y, Rui F, Wu C, Li J (2024) Spleen stiffness measurement as a non-invasive assessment in patients with portal hypertension. *eGastroenterology* 2:e100031
117. Yamauchi M, Maezawa Y, Mizuhara Y, Ohata M, Hirakawa J, Nakajima H, Toda G (1995) Polymorphisms in alcohol metabolizing enzyme genes and alcoholic cirrhosis in Japanese patients: A multivariate analysis. *Hepatology* 22:1136–1142
118. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatol Baltim Md* 64:73–84
119. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R (2016) The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease

## 7 VERÖFFENTLICHUNG

Teile dieser Arbeit wurden als wissenschaftliche Originalarbeit veröffentlicht.

Dominic Kaddu-Mulindwal, **Marius von Martial**, Angela Thiel-Bodenstaff, Vadim Lesan, Sebastian Ewen, Felix Mahfoud, Frank Lammert, Marcin Krawczyk (2022)

*Liver stiffness as surrogate parameter in emergency assessment for inpatient health care utilization. PLOS ONE, 17(4), e0266069.*

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266069>

## 8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Volkswirt Frank Lammert für die Überlassung des Themas und seine fachkundige Begleitung. Ich danke ihm besonders dafür, dass er stets für mich erreichbar war, was mir während der gesamten Arbeit immer ein großes Maß an Sicherheit gegeben hat.

Herrn Prof. Dr. med. Marcin Jan Krawczyk danke ich für seine engagierte Betreuung und die wertvollen Anregungen.

Meinem Vater Frank von Martial und meinem guten Freund Jakob Stögbauer danke ich für ihre unermüdliche Unterstützung. Sie standen mir mit Rat und Tat zur Seite und waren in dieser intensiven Zeit eine große Stütze.

Der unvergleichliche Optimismus und die fast tägliche Ermutigung meines alten Freundes Prof. Dr. med. Dipl.-Math. Martin Müller, PhD MSc haben mir die Fertigstellung dieser Arbeit erheblich erleichtert. Besonders seine Mithilfe bei der statistischen Analyse und seine bestärkenden Worte haben mir in herausfordernden Momenten sehr geholfen. Dafür danke ich ihm von Herzen.

Meinen Geschwistern Rascha, Simon und Lorenz danke ich, dass sie mir immer das Gefühl gegeben haben, alles erreichen zu können. Lena, Arne und Herrn Dr. Nicolai Karl danke ich für ihre tiefe Freundschaft und den Beistand während der Schreibzeit.

Die Arbeit widme ich meiner Mutter Suha von Martial, deren unendliche Liebe und Fürsorge mich seit über 34 Jahren durch alle Höhen und Tiefen des Lebens trägt.

## **9 LEBENSLAUF**

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





## 10 ANHANG

### 10.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung



**UKS**  
Universitätsklinikum  
des Saarlandes

**Klinik für Innere Medizin II -  
Gastroenterologie, Hepatologie,  
Endokrinologie, Diabetologie  
und Ernährungsmedizin**

#### Patienteninformation für die Studie

**Transiente Elastographie bei Patienten der internistischen Notfallaufnahme: Erhöhte  
Lebersteifigkeit als Outcome-Prädiktor**

#### Durchführendes Zentrum:

Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes

#### Verantwortliche:

- ☐ Prof. Dr. med. Frank Lammert
- ☐ OÄ Dr. med. Angela Thiel
- ☐ cand. med. M. Freiherr von Martial

#### Kontakttelefonnummer:

06841 – 1623577 (Studienkoordination)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, sich für eine neue, nichtinvasive Messung **zur Evaluation der Leberfibrose (Vernarbung) und Leberverfettung** mittels **transienter Elastographie (FibroScan®)** zur Verfügung zu stellen. Im Gegensatz zum bisherigen Goldstandard zur Gewinnung von Lebergewebe, der Leberpunktion, ist diese Untersuchung praktisch risikofrei. Die Elastographie basiert auf einer Ultraschalluntersuchung, eine Strahlenbelastung ist nicht vorhanden. Mit einem Zeitaufwand von etwa **fünf Minuten** ist sie rasch durchführbar. Die Leberverfettung wird durch die zunehmende Schallabschwächung quantifiziert und als Controlled Attenuation Parameter (CAP) angegeben. Die Lebersteifigkeit (LS) wird anhand der Ausbreitungsgeschwindigkeit des Schalls ermittelt und wird in Kilopascal (kPa) ausgedrückt (je härter das Gewebe, desto höher die Werte). Insgesamt werden in

diese Studie **200 Patienten**<sup>1</sup> in unserem Klinikum über einen Zeitraum von ca. **drei Monaten** eingeschlossen. Für Sie ist die Studie mit der Erfassung einiger weniger klinischer und epidemiologischer Daten (Erhebung mit standardisiertem Fragebogen) und der Elastographie-Untersuchung beendet. Sämtliche Daten werden pseudonymisiert. Ein Rückschluss auf einzelne Patienten aus der Datenbank wird nicht möglich sein.

**Ziel dieser Studie** ist die Erfassung erhöhter Lebersteifigkeit und Leberverfettung bei Patienten der internistischen Notfallaufnahme. Hierzu werden die Ergebnisse der Elastographie-Untersuchung mit Laborparametern und den aus dem Fragebogen ermittelten Daten verglichen. Des Weiteren soll untersucht werden, inwieweit sich Werte erhöhter Lebersteifigkeit auf den weiteren Krankheitsverlauf und Krankenhausaufenthalt auswirken. Die Blutentnahmen werden durch die ärztlichen Mitarbeiter der internistischen Notfallaufnahme vorgenommen. Die transiente Elastographie wird durch den Doktoranden (Marius von Martial) durchgeführt. Ihre persönlichen Daten werden streng vertraulich behandelt und im Rahmen der Studie pseudonymisiert.

#### **Nutzen und Risiko**

Mit dieser Untersuchung haben Sie die Chance, auf einfache und schnelle Weise Auskunft über die Beschaffenheit ihrer Leber zu erlangen. Sollten wir bei Ihnen Werte feststellen, die für ihre Gesundheit von erheblicher Bedeutung sind und die nicht durch bereits diagnostizierte oder bestehende Erkrankungen zu erklären sind, leiten wir die Daten mit Ihrer Einverständnis an einen dafür zuständigen Arzt weiter. Eine entsprechende Diagnostik und Therapie wird dann am Universitätsklinikum des Saarlandes eingeleitet. Diese Untersuchung mittels Elastographie zählt derzeit noch nicht zum Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen.

#### **WICHTIG**

**Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit die Teilnahme an der Studie widerrufen. Hieraus entstehen Ihnen keinerlei Nachteile! Selbstverständlich werden die von Ihnen gesammelten Daten durch den Rückzug Ihres Einverständnisses gelöscht.**

---

<sup>1</sup> Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.



## Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik für Innere Medizin II - Gastroenterologie, Hepatologie,  
Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin  
Direktor: Prof. Dr. F. Lammert

### Einwilligungserklärung

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Patienten ausgehändigt.

Ich \_\_\_\_\_,  
(Vorname, Nachname)

geboren am \_\_\_\_\_,

erkläre, dass ich die Probanden-/ Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung:

**Transiente Elastographie bei Patienten der internistischen Notfallaufnahme: Erhöhte  
Lebersteifigkeit als Outcome-Prädiktor**

und diese Einwilligungserklärung erhalten habe.

- ☐ Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert. Ich weiß, dass durch eine Nichtteilnahme keinerlei Nachteile für mich entstehen.
- ☐ Ich erteile die Genehmigung zur Einsicht in vorhandene Patientenunterlagen in der Klinik durch den verantwortlichen Studienarzt und durch den Doktoranden.
- ☐ Ich bin damit einverstanden, dass der verantwortliche Studienarzt und der Doktorand Informationen zu meinem weiteren klinischen Krankheitsverlauf (Outcome, Verweildauer), sowie den für meinen Krankenhausaufenthalt erfassten Diagnosis Related Groups (DRG) aus meinen Patientendaten und dem Krankenhausinformationssystem entnimmt.
- ☐ Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Krankheitsdaten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben

werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.

- ☐ Für den Fall, dass die Untersuchung Erkenntnisse hervorbringt, die für meine Gesundheit von erheblicher Bedeutung sind, stimme ich einer Kontaktaufnahme durch die zuständige Einrichtung des Universitätsklinikums des Saarlandes zu.
- ☐ Ich bin mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise **einverstanden und willige ein, an der Studie teilzunehmen**. Dies bestätige ich mit meiner Unterschrift.

|       |            |           |
|-------|------------|-----------|
| _____ | den, _____ | _____     |
| (Ort) | (Datum)    | (Patient) |

|       |            |            |
|-------|------------|------------|
| _____ | den, _____ | _____      |
| (Ort) | (Datum)    | (Prüfarzt) |

## 10.2 Fragebogen

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Alter? \_\_\_\_\_

Größe? \_\_\_\_\_ cm

Gewicht? \_\_\_\_\_ Kg

**Sind Sie seit mindestens 2 Stunden nüchtern?**

Ja

Nein

**Wie häufig treiben Sie Sport?**

Nie

gelegentlich

mehrmals in der Woche

**Wie oft nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?**

Nie

1 x im Monat oder weniger

2 – 4 x im Monat

2 – 4 x in der Woche

4 x oder mehr die Woche

**Wenn Sie alkoholische Getränke zu sich nehmen, wie viel trinken Sie dann typischerweise an einem Tag?**

[Ein alkoholisches Getränk (= Standardgetränk) entspricht 0,33 Liter Bier/0,25 Liter Wein oder Sekt/0,02 Liter Spirituosen]

1 oder 2

3 oder 4

5 oder 6

7 – 9

10 oder mehr

**Ist Diabetes mellitus Typ II bei Ihnen bekannt?**

Ja

Nein

**Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?**

Ja

Nein

**Ist eine Leberzirrhose bei Ihnen bekannt?**

Nein

Ja, welche:

Tag der Promotion: 13.10.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Lammert  
Prof. Dr. Matthias Glanemann