

Die Rolle der nicht-selektiven Betablockertherapie bei Patienten, die eine automatisierte Niedrig-Fluss Aszitespumpe erhalten haben

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Rebecca Marie Wagner

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jonel Trebicka
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Sven Klaschik

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.11.2023

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Allgemeine Innere Medizin
Gastroenterologie / Hepatologie / Portale Hämodynamik
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Meinen Eltern und meiner Schwester

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	13
1.2.1	Studiendesign und Patienten	13
1.2.2	Methoden	14
1.2.2.1	Konventionelle Echokardiographie	14
1.2.2.2	Statistische Analysen	14
1.3	Ergebnisse	15
1.3.1	Allgemeine Merkmale der Patienten bei Studienbeginn	15
1.3.2	Überlebensanalyse	17
1.4	Diskussion	22
1.5	Zusammenfassung	26
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	27
2.	Veröffentlichung	38
	Abstract	38
	Introduction	38
	Patients and Methods	39
	Results	40
	Discussion	40
	References	41
3.	Danksagung	44

Abkürzungsverzeichnis

A	Spätdiastolische maximale Füllungsgeschwindigkeit
ACLF	Acute-on-chronic liver failure (Akut-auf-chronisches Leberversagen)
Alfapumpe	Automated low-flow ascites pump (Automatisierte-Niedrig-Fluss-Aszitespumpe)
E	Frühdiastolische maximale Füllungsgeschwindigkeit
E'	Frühdiastolische maximale Mitralanulusgeschwindigkeit
EF	Ejection Fraction (Ejektionsfraktion)
HR	Hazard Ratio (Risikoquotient)
LV	Left Ventricle (Linker Ventrikel)
LVEF	Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MAD	Mean arterial pressure (Mittlerer arterieller Blutdruck)
MELD	Model for End-stage liver disease (Model für Lebererkrankungen im Endstadium)
NSBB	Non selective beta blocker (Nicht-selektiver Betablocker)
SBP	Spontaneous bacterial peritonitis (Spontan bakterielle Peritonitis)
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt)
TTE	Transthoracal echocardiography (Transthorakale Echokardiographie)
EASL	European Association for the Study of the Liver (Europäische Gesellschaft für Leberforschung)

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium zahlreicher chronischer Schädigungen der Leber dar und ist verbunden mit einer hohen Rate an Komplikationen (Ginès et al., 2021). Neben der viralen Genese, welche aufgrund der neuen Therapieansätze erfreulicherweise einen starken Rückgang aufweist (Castaneda et al., 2021), stellt sowohl die alkoholische als auch die nicht alkoholische Fettlebererkrankung eine zunehmende Ursache für Morbidität und Mortalität in den höher entwickelten Ländern dar (Smith et al., 2019; Tsochatzis et al., 2014; Wiegand und Berg, 2013).

Die alkoholische Lebererkrankung mit 8619 Todesfällen und einer Sterbeziffer von 8,9/100 000 Einwohner im Jahr 2009, stellt die 20 häufigste Todesursache der deutschen Allgemeinbevölkerung dar (Wiegand und Berg, 2013). Die Leberzirrhose ist gekennzeichnet durch irreversible strukturelle Umbauprozesse im Rahmen einer andauernden Schädigung der Hepatozyten, welche zu einem teilweisen oder vollständigen Verlust der Organfunktion führen kann. Anstelle des funktionalen Lebergewebes tritt nutzloses Bindegewebe (Ginès et al., 2021). Die fortschreitende Fibrosierung des Lebergewebes führt im Verlauf zu einem erhöhten hepatischen Gefäßwiderstand und folglich zu einer Stauung des Blutes im portalvenösen System (Iwakiri, 2014; Sauerbruch et al., 2018).

Die daraus resultierende portale Hypertension kann zu verschiedenen Komplikationen führen. Hierzu zählt die Ausbildung von portokavalen Umgehungskreisläufen (Garcia-Tsao und Bosch, 2010; Groszmann et al., 2005; Iwakiri, 2014; Seo, 2018). Der pathophysiologische Nutzen dieser Umgehungskreisläufe ist die Entlastung des portalvenösen Systems (Trebicka, 2017).

Die Angiogeneese und Eröffnung von zuvor kleineren venösen Gefäßen stellen jedoch auch eine Ursache der Komplikationen der fortgeschrittenen Leberzirrhose dar (Bosch, 2007; Fernandez et al., 2004; Groszmann et al., 1971; Iwakiri und Groszmann, 2006; Kovacs und Jensen, 2019; Li, 2021). Kollateralkreisläufe, die in direktem Bezug zu Hohlorganen verlaufen, können zur Ausbildung von Ösophagus- und Magenvarizen

führen (Garcia-Tsao und Bosch, 2010; Iwakiri, 2014; Kovacs und Jensen, 2019). Kollateralen im Bereich des Rektums (Kovacs und Jensen, 2019), sowie des weiteren gastrointestinalen Traktes sind ebenso möglich (Almadi et al., 2011; Helmy et al., 2008). Die Gefahr durch die Varizenbildung liegt in der Blutungsgefahr, welche meist, wenn nicht unmittelbar behandelt, letale Folgen hat (Kovacs und Jensen, 2019; Magaz et al., 2020; Qi et al., 2015). Die primärprophylaktische Behandlung umfasst neben der endoskopischen Therapie (Imperiale und Chalasani, 2001) auch die medikamentöse Therapie mit nicht-selektiven Betablockern (NSBB) (Bosch und Abraldes, 2005; Brûha et al., 2005; D'Amico et al., 1999; Gunarathne et al., 2020; Hayes et al., 1990; Poynard et al., 1991; Robertson und Hayes, 2018). Eine weitere Komplikation des erhöhten Shuntvolumens ist das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie (Riggio et al., 2005; Weissenborn, 2019). Diese ist bedingt durch die fehlende Elimination der Toxine des im Normalfall durch die Leber entgifteten Blutes (Blei und Córdoba, 2001; Lizardi-Cervera et al., 2003). Die medikamentöse Behandlung der hepatischen Enzephalopathie ist durch die Gabe von Laktulose möglich (Dhiman et al., 2000; Flamm, 2018; Gluud et al., 2016; Uribe et al., 1987; Vilstrup et al., 2014; Watanabe et al., 1997).

Laktulose ist ein nicht-resorbierbares Disaccharid, das die Ammoniakrückresorption im Dickdarm senkt. Dies geschieht zum einen durch die abführende Wirkung der Substanz, und zum anderen durch die Bildung eines sauren Milieus im Darm, das die Bakterienurease und somit die Ammoniakproduktion durch Darmbakterien hemmt. (Elwir und Rahimi, 2017; Gerber und Schomerus, 2000; González-Regueiro et al., 2019; Maclayton und Eaton-Maxwell, 2009).

Eine weitere verfügbare Behandlungsmöglichkeit stellt die Gabe von L-Ornithin-L-Aspartat dar. Ein Enzym, das die Toxinelimination ebenfalls steigert (Butterworth und McPhail, 2019).

Bei fehlendem Therapieansprechen der Laktulose-Therapie stellt die Supplementierung von Zink eine weitere supportive Therapie dar (Tuerk und Fazel, 2009). Studien haben belegt, dass Patienten mit einer Leberzirrhose häufig an einem Zink-Mangel leiden (Sengupta et al., 2015). Zink ist ein Spurenelement, das als Cofaktor den enzymatischen Abbau von Harnstoff und die Ammoniakeliminierung unterstützt (González-Regueiro et al., 2019; Marchesini et al., 1996; Takuma et al., 2010).

Bei einem Rezidiv oder Therapieresistenz kann eine medikamentöse Kombinationstherapie mit Laktulose und Rifaximin durchgeführt werden (Flamm, 2018; Maclayton und Eaton-Maxwell, 2009). Bei Rifaximin handelt es sich um ein orales, nicht-systemisches Breitspektrum-Antibiotikum mit einer antibiotischen Wirksamkeit gegenüber grampositiven und gramnegativen Organismen, welches gastrointestinal nicht resorbiert wird (Bass et al., 2010; Caraceni et al., 2021; Huang und DuPont, 2005; Jiang und DuPont, 2005; Scarpignato und Pelosini, 2005).

Eine weitere Folge des erhöhten Shuntvolumens ist die Entwicklung einer hyperdynamischen Kreislaufsituation, an der periphere und splanchnische Gefäße (Lebrec et al., 1980; Møller und Bendtsen, 2018) beteiligt sind, wodurch sich Funktionsstörungen der Niere (hepatorenales Syndroms) (Wong und Blendis, 2001), des Herzens (Møller und Henriksen, 2006) und der Lunge (hepatopulmonales Syndrom) (Fallon und Abrams, 2000) entwickeln können (Sauerbruch et al., 2018). Die Funktionsstörungen der Niere spielen eine wesentliche Rolle in der Ausbildung von Aszites (Adebayo et al., 2019).

Aszites ist eine häufige Komplikation und kennzeichnend für eine Dekompensation der Leberzirrhose (Moore et al., 2003). Man versteht hierunter eine pathologische Ansammlung von Peritonealflüssigkeit aufgrund einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und dadurch bedingten Minderperfusion der Nieren (Bernardi et al., 1994; Jeong, 2018).

Die Therapie gestaltet sich insoweit schwierig, dass der einzige kurative Ansatz des therapieresistenten Aszites nur in der Lebertransplantation liegt (Bai, 2014).

Therapieresistenter Aszites besteht etwa bei 10% der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Dekompensation (Singhal et al., 2012; Reinglas et al., 2016). Eine Behandlung mit Diuretika und einer Natriumrestriktion im Rahmen der Erstmanifestation stellen in diesem Fall keine Therapieoption dar (Neong et al., 2019).

Eine Therapie des refraktären Aszites sind wiederholte großvolumige Parazentesen, was neben der Blutungs- und Infektionsgefahr eine Hospitalisierung mit reduzierter Lebensqualität mit sich bringt (Bureau et al., 2017).

Alternativ können die Patienten mit einem PleurX-Katheter behandelt werden. Hierbei wird durch eine verweilende Peritonealdrainage eine Drainage ohne Hospitalisierung sichergestellt (Solbach et al., 2017; White und Carolan-Rees, 2012). Vorteil gegenüber

einer großvolumigen Parazentese ist, dass es seltener zu Durchblutungs- und Nierenfunktionsstörungen kommt, da der PleurX-Katheter geringere Mengen, dafür jedoch häufiger fördert als die einzeitige großvolumige Parazentese (Solbach et al., 2017). Dafür steigt jedoch das Infektionsrisiko nach 3 Monaten im Vergleich zu den einzelnen Parazentesen rapide an (Reinglas et al., 2016).

Bei endoskopisch nicht stillbaren oder rezidivierenden Varizenblutungen (Strunk und Marinova, 2018) und zur Behandlung des medikamentös nicht therapierbaren Aszites (Azoulay et al., 2001; Franchis, 2015; Sauerbruch et al., 2013; Tripathi et al., 2020; Vizzutti et al., 2020) stellt auch ein transjugulärer intrahepatischer Shunt (TIPS) eine Behandlungsmöglichkeit dar (Iwakiri und Trebicka, 2021; Rossle et al., 1994; Trebicka, 2017). Auch dies ist jedoch kein kurativer Ansatz, sondern ermöglicht ein Bridging bis zur Lebertransplantation (Bai, 2014; Trebicka, 2017).

Das Therapieprinzip des TIPS ist es, eine Shuntverbindung zwischen dem portalvenösen System und einer Lebervene zu etablieren (Rajesh et al., 2020; Rösch et al., 1969; Vizzutti et al., 2020). Ziel ist es den gestiegenen intrahepatischen Widerstand durch einen direkten Abfluss in die Vena cava zu umgehen (Rössle, 2013; Trebicka, 2017).

Diese Therapieform birgt jedoch auch Risiken. Eine der häufigsten Frühkomplikationen nach der TIPS-Anlage ist die bereits erwähnte hepatische Enzephalopathie (Coronado et al., 2020; Patel et al., 2021). Dies ist begründet durch die portosystemische Shuntanlage und der daraus resultierenden Umgehung der Leber (Casadaban et al., 2015; Rajesh et al., 2020). Ein weiterer Grund ist die weiterhin zunehmende Leberfunktionsstörung im Rahmen des zirrhotischen Umbaus der Leber (Casadaban et al., 2015; Garcovich, 2012; Rowley et al., 2018).

Bei der hepatischen Enzephalopathie handelt es sich in den ersten Stufen um eine Beeinträchtigung des täglichen Lebens, die, wenn nicht manifest, teilweise schwer zu detektieren sind. In manifesten Episoden kann jedoch auch ein Koma als akut lebensbedrohlicher Zustand beobachtet werden (Montagnese und Bajaj, 2019; Vilstrup et al., 2014; Weissenborn, 2019).

Kontraindikationen für die TIPS-Anlage sind eine sehr fortgeschrittene Erkrankung der Leber (Child-Pugh >13 Punkte), rezidivierende Episoden einer manifesten hepatischen Enzephalopathie ohne auslösenden Faktor, Herzinsuffizienz, eine unkontrollierbare Koagulopathie und eine vorliegende pulmonale Hypertonie.

Außerdem zählt zu den relativen Kontraindikationen eine Thrombozytopenie kleiner 50000/ μl und eine Hyperbilirubinämie größer 3,0 mg/dl bei Aszites, sowie eine Hyperbilirubinämie größer 5,0 mg/dl bei einer akuten Blutung (Franchis et al., 2022; García-Pagán et al., 2020; Sauerbruch et al., 2013).

Neben den beschriebenen Therapieoptionen der großvolumigen Parazentese mit Albumininfusion, dem verweilenden Peritonealkatheter, der TIPS-Anlage und schlussendlich der Lebertransplantation, ist für die Behandlung dieser Patienten eine automatisierte Niedrig-Fluss-Aszitespumpe (alfapumpVR , Sequana Medical, Belgien) verfügbar (Weil-Verhoeven et al., 2022).

Unter der automatisierten Niedrig-Fluss-Aszitespumpe, kurz Alfapumpe, versteht man ein vollständig implantierbares, programmierbares und durch Induktion wiederaufladbares Pumpensystem, das Aszitesflüssigkeit aus der Peritonealhöhle in die Harnblase pumpt und so die Flüssigkeitselimination im Rahmen der Miktion ermöglicht (Bureau et al., 2017; Stirnimann et al., 2017a; Weil-Verhoeven et al., 2022).

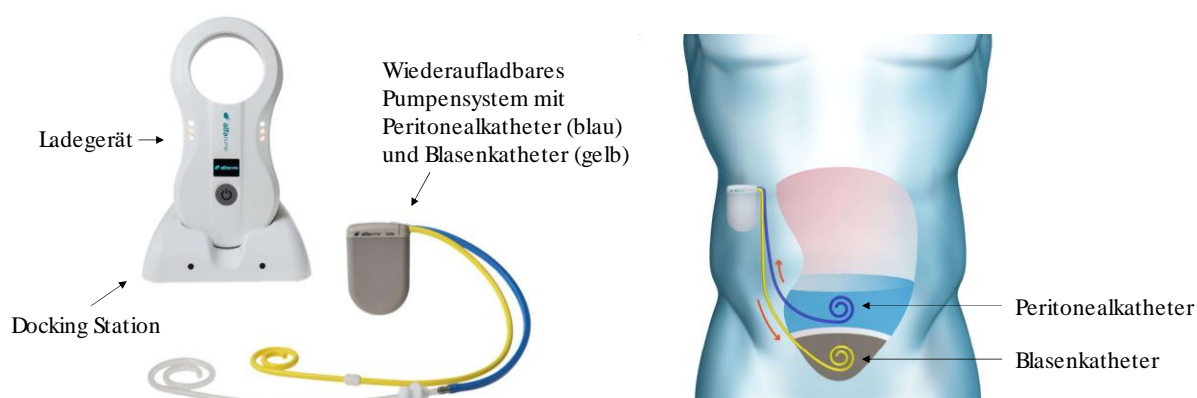


Abb. 1: Alfapumpe: Aufbau und Funktionsweise des Gerätes

Dieses Therapieverfahren führt durch die kontinuierliche Drainage zu einer signifikanten Reduktion der Parazentesehäufigkeit und macht sie im optimalen Fall obsolet (Bureau et al., 2017; Stepanova et al., 2018; Stirnimann et al., 2017b).

Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei diesen Patienten deutlich verbessert werden konnte. Das ist vor allem in der wesentlich niedrigeren

Hospitalisierungsrate zur Parazentese begründet (Bureau et al., 2017; Stepanova et al., 2018; Weil-Verhoeven et al., 2022; Wong et al., 2020).

Auch diese Therapie bringt Komplikationen mit sich. So kommt es durch die Alfapumpenbehandlung zu einer starken Flüssigkeitsverschiebung, welche mit einer ausgeprägten Aktivierung endogener vasokonstriktorischer Systeme und folglich einer Nierenfunktionseinschränkung einhergehen kann (Solà et al., 2017).

Weitere häufige Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Alfapumpenbehandlung auftreten können, umfassen bakterielle Infektionen und Elektrolytentgleisungen (Wong et al., 2020).

Betrachtet man das Kollektiv der Patienten, die mit einer Alfapumpe behandelt werden, so ist klar, dass es sich zumeist um Patienten handelt, welche neben ihrer Lebererkrankung an schwerwiegenden Komorbiditäten leiden. Diese Patienten konnten zumeist nicht mit einem TIPS versorgt werden, da relevante Kontraindikationen bestanden (Wong et al., 2020). Eine Vergleichbarkeit mit anderen Kollektiven ist daher nur schwer möglich.

Bei der Alfapumpe bleibt die portale Hypertension unbehandelt. Der Pfortaderdruck könnte durch NSBB gesenkt werden. Bis jetzt wurde die Rolle der NSBB-Therapie im Rahmen der Entwicklung einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) kontrovers diskutiert. Es zeichnet sich jedoch die protektive Wirksamkeit der NSBB-Therapie bei der Behandlung von Patienten mit weit fortgeschrittener Leberzirrhose ab (Turnes et al., 2006; Senzolo et al., 2009).

In dieser Arbeit wurden Patienten untersucht, die an einer Leberzirrhose erkrankt und mit einer Alfapumpe behandelt wurden. Unsere Hypothese war, dass eine Begleitmedikation mit NSBB einen prognostisch günstigen Effekt in Bezug auf das Überleben in diesem Kollektiv darstellen könnte.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studiendesign und Patienten

Bei der Publikation „Non-selective beta blocker therapy improves survival in patients receiving alfapump©“ (Jansen et al., 2022) handelt es sich um eine retrospektive Studie, die in der Abteilung für Innere Medizin 1 des Universitätsklinikums Bonn, Bonn, Deutschland durchgeführt wurde.

Die Datenerhebung aus den Krankenakten fand im April 2018 statt. Eingeschlossen wurden 17 Patienten (13 Männer) mit Leberzirrhose, die zwischen 2013 und 2016 eine Alfapumpe implantiert bekommen hatten.

Die Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Erhebung ihrer Daten und die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (Nr. 121/14) bewilligt.

Die klinischen Daten wurden von geschultem medizinischen Personal während der Krankenhausaufenthalte erhoben und umfassten neben allgemeinen klinischen Daten eine ausführliche Anamnese, die aktuelle Medikation und eine Blutabnahme zur Bestimmung spezifischer Laborparameter. Zunächst erfolgte eine standardisierte Evaluation, ob die Patienten Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage aufwiesen, wie eine sehr fortgeschrittene Erkrankung (Child-Pugh >13 Punkte), Episoden einer rezidivierenden offenen hepatischen Enzephalopathie ohne erkennbaren auslösenden Faktor, Herzinsuffizienz, eine unkontrollierbare Koagulopathie oder eine vorliegende pulmonale Hypertonie. So folgte die weitere Beurteilung zur Möglichkeit einer Alfapumpen-Implantation.

Ausschlusskriterien für die Implantation einer Alfapumpe umfassten eine vorangegangene SBP, eine aktuell vorliegende Infektion und die klinische Einschätzung bezüglich einer Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als 6 Monaten.

Die Nachsorge erfolgte gemäß der aktuellen EASLD-Richtlinien bezogen auf das Vorgehen bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose.

Der Endpunkt der Studie war der Tod (n=17). Es ist leider zu berichten, dass dieser Endpunkt bei allen Patienten im Rahmen des Beobachtungszeitraumes erreicht wurde.

1.2.2 Methoden

1.2.2.1 Konventionelle Echokardiographie

Bei allen Patienten erfolgten vor der Implantation der Alfapumpe transthorakale 2D-Echokardiographien (TTE) nach standardisierten Einstellungen, um die linksventrikuläre (LV) Funktion und Dimension zu beurteilen.

Die Untersuchung wurde mit einem 2,5-MHz Sektorschallkopf in seitlicher Dekubitus-Lage durchgeführt. Die Bilder wurden mittels der Modi 2D-Graustufen, Farbdoppler und Gewebedoppler aufgenommen.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde in der apikalen 4-Kammer-Ansicht mit der biplanen Simpson-Methode berechnet. Die Mitralflussgeschwindigkeiten wurden ebenfalls in der apikalen 4-Kammer-Ansicht durch die Pulswellen-Doppler-Sonographie beurteilt. Die sonographische Diagnostik umfasste zusätzlich konventionelle Parameter wie die Ejektionsfraktion (EF) und Messwerte wie A, E, E', E:A-Ratio, E:E'-Ratio.

1.2.2.2 Statistische Analysen

Die klinischen Daten wurden retrospektiv erfasst und mit Hilfe der statistischen Analysesoftware SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, veröffentlicht 2013. Armonk, NY: IBM Corp.) evaluiert. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Alle Patientendaten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet und als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die Cox-Regressionsanalyse wurde genutzt, um signifikante unabhängige Prädiktoren für das Überleben zu identifizieren. Die Überlebensraten der beiden Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Mithilfe der Kaplan-Meier-Kurven konnte die kumulative Überlebensrate geschätzt werden. Für die Auswahl der Cut-off-Werte wurden Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen berechnet. Als Endpunkt definierte man das Überleben.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Allgemeine Merkmale der Patienten bei Studienbeginn

Im folgenden möchte ich die Charakteristik unseres Patientenkollektivs vorstellen. Bei den Patienten handelt es sich vor allem um Männer. Weibliche Patienten sind nur durch 4 Teilnehmer repräsentiert worden. Die Patienten wiesen ein Durchschnittsalter von 65 Jahren auf. Neben der Ätiologie der Leberzirrhose wurde auch das Child-Stadium sowie der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) erfasst. Des Weiteren befassten wir uns auch mit den Komplikationen der Leberzirrhose, welche zu einem schlechteren Outcome beitragen. Neben der hepatischen Enzephalopathie wurde auch das Varizenstadium zu Beginn der Studie dokumentiert. Die Evaluation zur Anlage einer Alfapumpe ist äquivalent zur Evaluation der Anlage einer TIPS. Unser Kollektiv wies Kontraindikationen auf, die eine TIPS-Anlage nicht ermöglichten. Diese waren in den meisten Fällen die oben beschriebene hepatische Enzephalopathie. Bei keinem der von uns eingeschlossenen Patienten, wurde vor Implantation der Alfapumpe eine spontan bakterielle Peritonitis dokumentiert. Neben den oben beschriebenen Risikofaktoren erfolgte die systematische Erfassung weiterer klinischer Parameter sowie der medikamentösen Therapie. Leider ist am Ende unserer Studie zu dokumentieren, dass alle Patienten im Rahmen eines Infektgeschehens verstarben. Die Parameter der Charakteristik des Patientenkollektivs finden Sie in Tabelle 1.

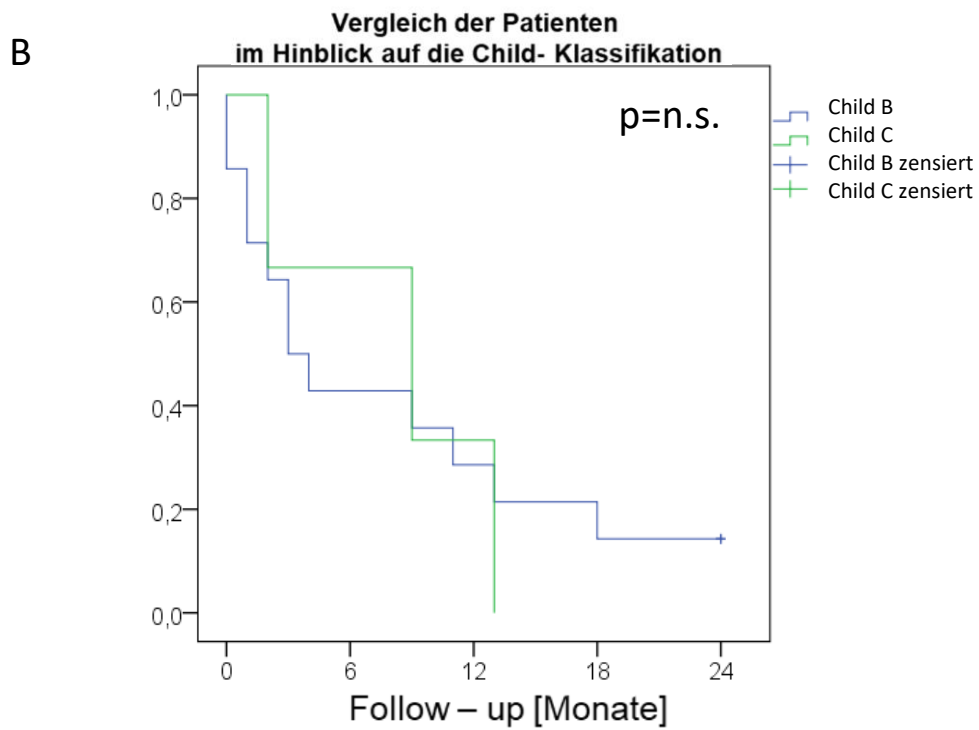
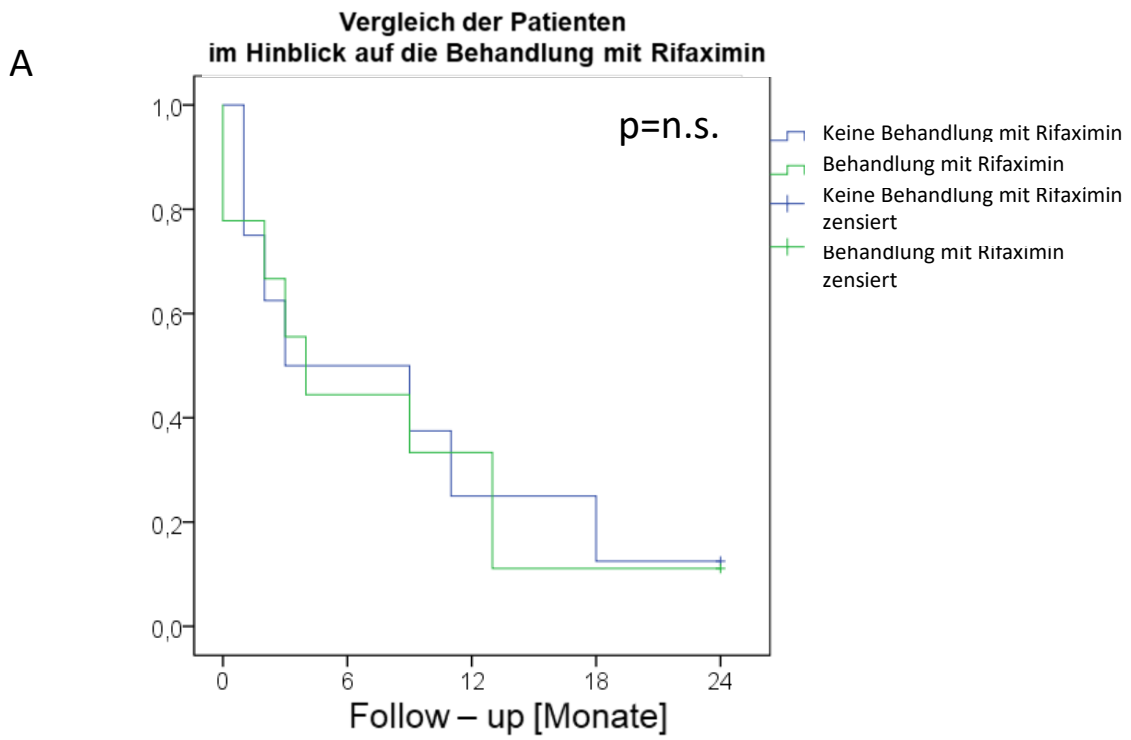
Tab. 1: Eigenschaften der Patienten im Hinblick auf allgemeine Daten, Vorerkrankungen, Laborparameter und medikamentöse Therapie aufgeteilt in eine Gruppe, die mit NSBB behandelt wurde und eine Gruppe, die diese Therapie nicht erhalten hat.

Aus dem englischen nach (Jansen et al., 2022)

Allgemeine Parameter	Gesamtzahl	Behandlung mit NSBB	Keine Behandlung mit NSBB	P
Geschlecht (männlich / weiblich)	13/4	8/2	5/2	n.s
Alter	65 (47-81)	65 (47-79)	65 (49-81)	n.s
Ätiologie (Alkohol / Andere)	10 / 7	5 / 5	5 / 2	n.s
Child – Pugh – Klassifikation (A / B / C)	0 / 14 / 3	0 / 8 / 2	0 / 6 / 1	n.s.
MELD Score	13 (6 – 26)	12 (8 - 22)	13 (6 – 26)	n.s
Varizen (vorhanden/ nicht vorhanden)	11 / 6	10 / 0	1 / 6	0,03
Hepatische Enzephalopathie (vorhanden/ nicht vorhanden)	12 / 5	7 / 3	5 / 2	n.s
Spontane bakterielle Peritonitis vor Alfapumpentherapie	0	0	0	
Diabetes mellitus (vorhanden/ nicht vorhanden)	5 / 12	3 / 7	2 / 5	n.s
COPD (vorhanden/ nicht vorhanden)	1 / 16	1 / 9	0 / 7	n.s
Todesursache (Infektionen/ Andere)	17 / 0	17 / 0	17 / 0	
Laborparameter				
Natrium (mmol / L)	136 (120 – 146)	134 (120 – 146)	136,8 (126 – 144)	n.s
Kalium (mmol / L)	4,1 (3,0-6,0)	4,3 (3,0-6,0)	3,9 (3,4-4,5)	n.s
Kreatinin (mg / dL)	1,5 (0,5-3,9)	1,45 (0,6-2,8)	1,5 (0,5-3,9)	n.s
Harnstoff (mg / dL)	62 (22-126)	65 (22-126)	59,4 (36-122)	n.s
Bilirubin (mg/ dL)	1,7 (0,3-4,7)	1,6 (0,8-2,8)	1,6 (0,3-4,7)	n.s
Gamma – Glutamyltransferase (U/l)	186 (23 – 951)	202 (23 – 543)	173 (43 – 951)	n.s
Alanin – Aminotransferase (U/l)	28 (6-59)	32,7 (17-56)	23,9 (6-59)	n.s
Aspartat – Aminotransferase (U/l)	42 (17-78)	49,7 (37-78)	36,7 (17-59)	0,036
Albumin (g/L)	31,7 (23 – 39,6)	33 (28-39)	30,8 (23-39,6)	n.s
International normalized ratio	1,3 (1-2,1)	1,3 (1-1,9)	1,3 (1-2,1)	n.s
Hämoglobin (g/dL)	9,7 (8-14)	9,3 (7-22,9)	10,4 (7-14)	n.s
Medikamentöse Therapie				
Nicht – selektive – Betablocker (ja / nein)	10/7	10	0	
Rifaximin (ja / nein)	9/8	5/5	4/3	

1.3.2 Überlebensanalyse

Aufgrund der kleinen Fallzahl kann in der Kaplan-Meier-Kurve mit den erhobenen Daten statistisch kein Überlebensvorteil ermittelt werden. Es lässt sich jedoch eine Tendenz erkennen, wonach Patienten, die NSBB einnahmen, ein längeres Überleben zeigten (Abbildung 2). In der Cox- Regressionsanalyse bestätigt sich außerdem, dass neben der Einnahme von NSBB das Kreatinin im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben steht (Tabelle 2).



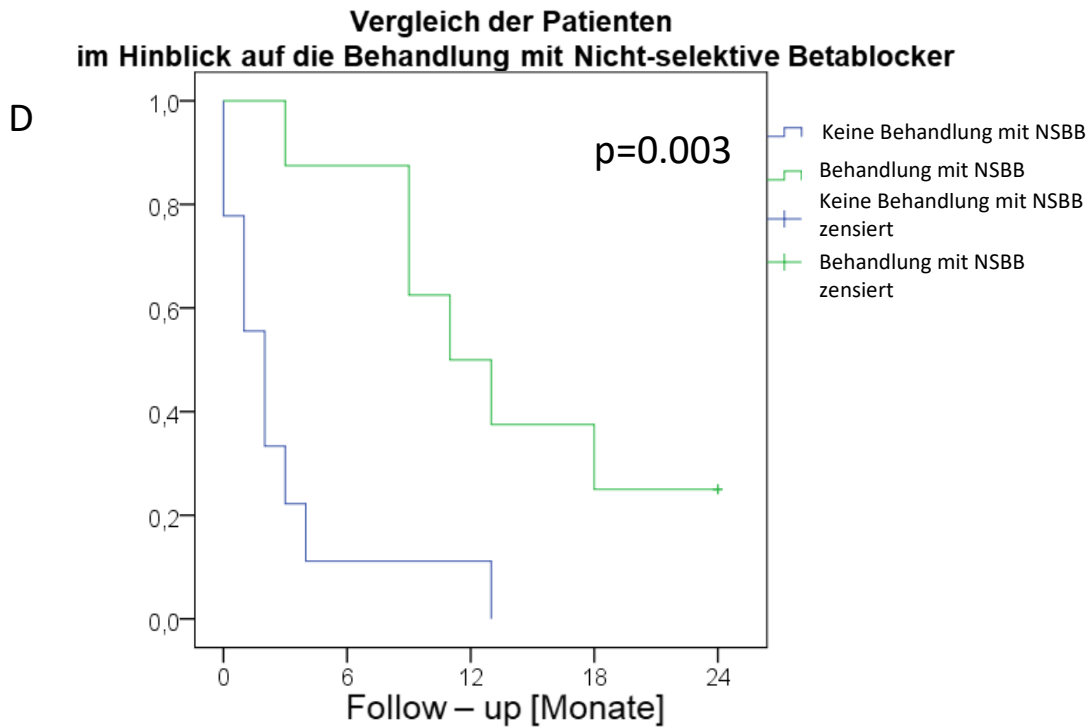
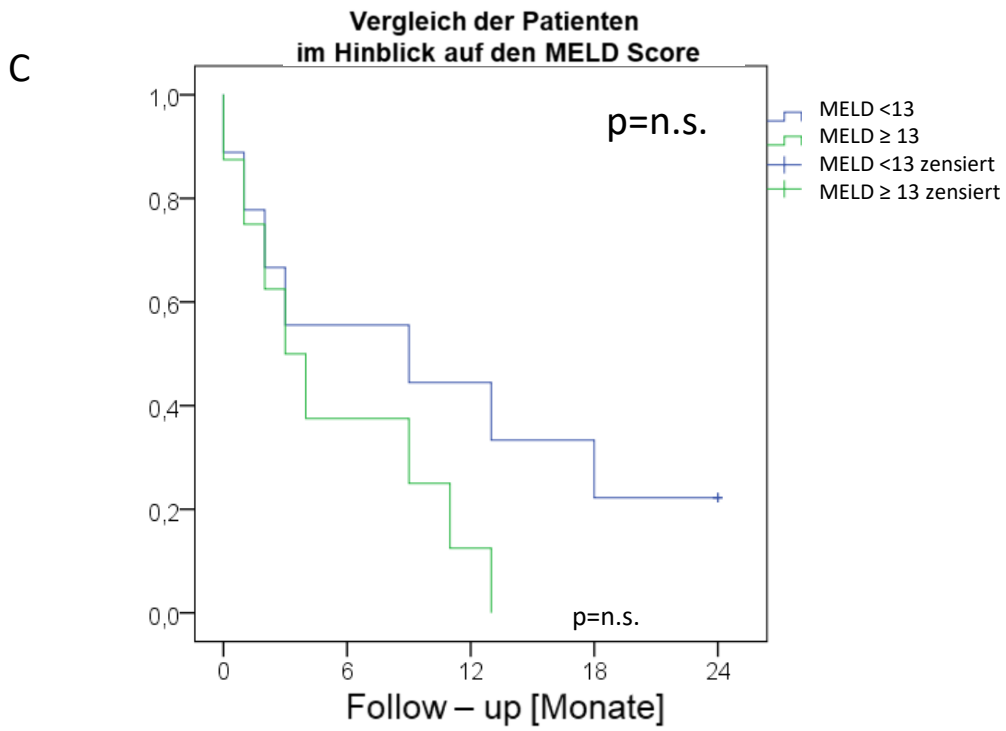


Abb. 2: Die Abbildungen stellen Kaplan – Meier – Kurven dar, die das Überleben von 2 Patientengruppen im Hinblick auf verschiedene Faktoren miteinander vergleichen.

A: Vergleich der Überlebensrate von Patienten, die Rifaximin eingenommen haben gegen Patienten, die diese Therapie nicht erhielten.

B: Vergleich der Überlebensrate von Patienten, die sich im Stadium Child B befanden, gegen Patienten, die sich im Stadium Child C befanden.

C: Vergleich der Überlebensrate von Patienten mit einem MELD Score von < 13 mit Patienten mit einem MELD Score ≥ 13 .

D: Vergleich der Überlebensrate von Patienten, die NSBB eingenommen haben gegen Patienten, die diese Therapie nicht erhielten.

Tab. 2: Einfluss von allgemeinen Daten, Vorerkrankungen, Ergebnisse erhoben in der transthorakalen Echokardiographie, Laborparametern und der medikamentösen Therapie auf die Überlebenszeit. Mittels einer Univariaten Analyse sowie einer Multivariaten Cox- Regressionsanalyse wurden die oben angeführten Daten analysiert. Aus dem englischen nach (Jansen et al., 2022)

Parameter Allgemeine Parameter	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	P	Hazard ratio	95% - Konfidenzintervall		P	Hazard ratio	95% - Konfidenzintervall	
			Unterhalb	Oberhalb			Unterhalb	Oberhalb
Geschlecht	n.s	0,914	0,289	2,888				
Alter	n.s	1,019	0,966	1,074				
Ätiologie	n.s	1,366	0,475	3,933				
Child – Pugh – Klassifikation	n.s	0,944	0,263	3,394				
MELD Score	n.s	1,074	0,982	1,174				
Varizen	n.s	1,748	0,617	4,958				
Hepatische Enzephalopathie	n.s	0,649	0,201	2,099				
Diabetes mellitus	n.s	0,617	0,206	1,850				
COPD	n.s	0,553	0,068	4,511				
Ergebnisse erhoben in der transthorakalen Echokardiographie								
Mitralinsuffizienz	n.s	3,384	0,813	14,085				
Aorteninsuffizienz	n.s	0,836	0,266	2,630				
Aortenstenose	n.s	0,390	0,043	3,498				
Trikuspidalinsuffizienz	n.s	2,312	0,257	20,755				
Ejektionsfraktion	n.s	0,983	0,933	1,034				
Laborparameter								
Natrium	n.s	0,916	0,830	1,012				
Kalium	n.s	1,211	0,410	3,572				
Kreatinin	0,017	2,835	1,209	6,648	0,021	3,049	1,184	7,854
Harnstoff	n.s	1,008	0,990	1,026				
Bilirubin	n.s	1,082	0,717	1,633				
Gamma – Glutamyltransferase	n.s	1,000	0,998	1,002				
Alanin – Aminotransferase	n.s	0,995	0,965	1,026				
Aspartat – Aminotransferase	n.s	1,015	0,983	1,047				
Albumin	n.s	1,005	0,917	1,102				
International normalized ratio	n.s	1,811	0,369	8,899				
Hämoglobin	n.s	0,768	0,572	1,030				
Leukozyten	n.s	0,876	0,732	1,049				
C-reaktives Protein	n.s	0,924	0,846	1,009				
Medikamentöse Therapie								
Nicht – selektive Betablocker	0,006	0,104	0,020	0,530	0,007	0,099	0,018	0,530
Rifaximin	n.s	0,934	0,336	2,597				

1.4 Diskussion

In Zusammenschau der bisher veröffentlichten Studien, ist keine Studie bekannt, die prognostische Marker für ein längeres Überleben nach der Implantation einer Alfapumpe identifizieren konnte.

In dieser Studie wird zum ersten Mal gezeigt, dass Patienten, die eine Alfapumpe erhalten haben, unter einer NSBB-Therapie länger überleben als Patienten, die diese medikamentöse Therapie nicht erhalten.

Der NSBB nimmt in der Therapie der Zirrhose und insbesondere der portalen Hypertension eine wichtige Rolle ein. Seine Wirkung zeigt er durch eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet und einer Senkung des Herzzeitvolumens. Hierdurch wird der portale Druck reduziert und die Progression der portalen Hypertension aufgehalten (Arroyo und Ginès, 1993; Calés et al., 1999; Groszmann et al., 2005; Henriksen et al., 1989; Kang et al., 2021; Møller et al., 1995; Robertson und Hayes, 2018; Zacharias et al., 2018), wodurch auch Komplikationen, wie die Entstehung von Varizen (Seo, 2018) oder Aszites und ihre Folgen reduziert werden können (Abralde et al., 2003; D'Amico et al., 2006; Krag et al., 2012; Senzolo et al., 2009; Villanueva et al., 2019).

Im Rahmen stetiger Forschungen werden laufend neue Erkenntnisse über die Effekte des NSBB gewonnen.

Zunächst kamen Lebrec D. et al. 1980 zu der Erkenntnis, dass Propanolol zur Prävention von Varizenblutungen eingesetzt werden kann (Lebrec et al., 1980).

Einen großen Meilenstein in der Forschung an der Funktion des NSBB setzten darauf Turnes et al., die bereits 2006 zeigten, dass NSBB vor einer SBP bei zirrhatischen Patienten schützen. Eine von Senzolo et al. durchgeführte Metaanalyse, die Daten aus fünf Studien umfasste, bestätigte, dass die Behandlung mit NSBB das Risiko einer SBP senkt (La Mura et al., 2015; Turnes et al., 2006; Senzolo et al., 2009).

Ein Jahr später stellten Sersté et al. dieser Erkenntnis entgegen, dass Patienten, die an einem refraktären Aszites leiden, unter einer Propanolol-Therapie eine erhöhte Mortalität zeigen können (Sersté et al., 2010).

Es ist jedoch anzunehmen, dass dieses Ergebnis darin begründet lag, dass die Patienten, die mit Propanolol behandelt wurden, zu Studienbeginn deutlich kränker waren als die anderen Studienteilnehmer (Garcia-Tsao, 2016).

Seitdem herrschen kontroverse Diskussionen über den Nutzen und das therapeutische Fenster der NSBB-Therapie bei Leberzirrhose.

Hierzu konnten Studien zeigen, dass der Einsatz von NSBB im Anfangsstadium einer Leberzirrhose keinen Einfluss auf das Überleben oder die Bildung von Varizen hat. Stattdessen überwiegen jedoch die Nebenwirkungen des Medikaments deutlich (Groszmann et al., 2005). Mit fortschreitender Zirrhose öffnet sich dann das NSBB-Fenster zur Prävention von Varizenblutungen. Wie bereits oben beschrieben kommt es zur Zunahme des portalen Drucks (Iwakiri, 2014; Sauerbruch et al., 2018) mit den daraus resultierenden Folgen (Varizenbildung und Aszites). In diesem mittleren Stadium ist die zirkulatorische und hämodynamische Funktion noch weitestgehend aufrechterhalten. Somit kann in diesem Stadium eine NSBB-Therapie sinnvoll und effektiv sein (D'Amico et al., 1999; Hayes et al., 1990; Lebrec et al., 1981; Robertson und Hayes, 2018).

Mit weiter fortschreitender Leberzirrhose und zunehmend refraktärem Aszites, schwinden die Kompensationsmechanismen des Körpers, die die hämodynamische Kreislagsituation aufrechterhalten (Krag et al., 2012). Ab diesem Zeitpunkt ist ein NSBB kontraindiziert, da er die Blutzirkulation und damit die Organperfusion weiter verschlechtern würde. Es resultiert ein erhöhtes Risiko für ein hepatorenales Syndrom und Endorganschäden (Krag et al., 2010; Krag et al., 2012; Ruiz-del-Arbol et al., 2005). Wann genau der negative Effekt der Therapie den Nutzen überwiegt und somit das therapeutische Fenster schließt, ist allerdings weiterhin umstritten.

Tergast et. al 2019 setzten sich zum Ziel dies genauer zu untersuchen. Es ließ sich zeigen, dass der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome beim Einsatz von NSBB hat. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einem $MAD \geq 82$ mmHg unabhängig vom Vorliegen einer SBP oder eines Akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) von einer dauerhaften NSBB-Therapie profitieren, da die Einnahme mit einem längeren transplantationsfreien Überleben assoziiert war. Trotz Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren auf das Überleben blieb der Einsatz von NSBB ein positiver prognostischer Faktor, wohingegen ein frühzeitiger Abbruch der Therapie mit einem reduzierten 28-Tage-Überleben ohne Transplantation assoziiert war. (Tergast et al., 2019).

Mookerjee R.P et. al. konnten in der CANONIC-Studie zum ersten Mal zeigen, dass trotz der negativen Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem, wie sie Krag beschrieb, die

dauerhafte Anwendung von NSBB bei einer dekompensierten Leberzirrhose sicher ist und die Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 28 Tagen länger überlebten als Patienten ohne NSBB-Behandlung (Krag et al., 2012; Mookerjee et al., 2016).

Eine Erklärung dafür könnte die antibakterielle und motilitätssteigernde Wirkung des NSBB auf den Darm sein, wodurch die systemische Entzündung verringert wird (Blasco-Algora et al., 2016; Pérez-Paramo et al., 2000; Reiberger et al., 2013; Senzolo et al., 2009; Worlicek et al., 2010).

Vorangegangene Forschungen zu der antientzündlichen Wirkung von NSBB gehen von einem direkten Medikamenteneffekt aus. So erwies sich Esmolol, ein selektiver Beta-1-Blocker, bei der Behandlung von Patienten mit schwerem septischen Schock ohne zugrunde liegende Zirrhose als sicher mit potenziell günstigen Auswirkungen auf die Multiorganfunktion und in Bezug auf die Entzündungsmarker (Suzuki et al., 2005; Xinqiang et al., 2015).

Bezogen auf die längere Lebensdauer verdeutlichten Villanueva et al. in einer weiteren aktuellen Studie, dass NSBB in der Langzeitbehandlung auch das Risiko für Dekompensationen bei kompensierten Leberzirrhosepatienten vor allem durch die Verringerung des Auftretens von Aszites senken können. Somit zeigen die Patienten auch in dieser Studie eine durch den NSBB begünstigte längere Lebensdauer (Villanueva et al., 2019).

Ein hohes Risiko für ein ACLF stellen Infektionen dar (Trebicka et al., 2021).

So auch in unserem Patientenkollektiv (Jansen et al., 2022). Die Ursachen hierfür sind grundsätzlich nicht leicht voneinander zu unterscheiden. Gerade das Einsetzen eines Fremdkörpers, wie der Alfapumpe, erschwert es, eine SBP ohne weiteres von einer anderen bakteriellen Peritonitis zu unterscheiden.

Mandorfer et al. stellten deutlich heraus, dass die Einnahme von NSBB zum Zeitpunkt der Diagnose einer SBP mit einem schlechten Outcome assoziiert ist. Die Analyse hierzu zeigte, dass diese Patienten mehr Episoden eines hepatorenenalen Syndroms und einer akuten Nierenschädigung aufwiesen (Mandorfer et al., 2014).

Es ist jedoch anzunehmen, dass Verzerrungen für diese Ergebnisse ursächlich waren, da sie in darauffolgenden Studien nicht repliziert werden konnten (Mookerjee et al., 2016; Bossen et al., 2016).

Der Studie von Mandorfer et al., ebenfalls entgegen steht eine größere landesweite dänische Studien-Serie von Bang et. al. mit Patienten, die an einer SBP erkrankt waren. Hier wurde deutlich, dass eine Assoziation zwischen der Einnahme von NSBB und einer längeren Lebenszeit besteht. Zudem senkte die Einnahme von NSBB bei Patienten, die an einer schwer dekompensierten Leberzirrhose erkrankt waren, das Risiko, eine SBP zu entwickeln (Bang et al., 2016). Das ist eine wichtige Erkenntnis, die sich auch in unseren Ergebnissen widerspiegelt (Jansen et al., 2022). Es gilt in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die von uns untersuchten Patienten trotz ausgeprägter Dekompensation keine Vorgeschichte einer SBP aufwiesen.

Neben dem protektiven Einfluss der NSBB-Einnahme auf das Überleben, stellte sich auch die Nierenfunktion als wichtiger prognostischer Faktor in unserem Patientenkollektiv heraus.

Hintergründlich ist zu erwähnen, dass es im Rahmen unserer Studie bei der Einnahme von NSBB zu keiner schweren Hypotonie oder schweren akuten Nierenschädigung kam. In den meisten Fällen handelte es sich bei der Todesursache unserer Patienten um ein infektionsbedingtes ACLF. Eine bereits beschriebene Ursache für die Nierenfunktionsverschlechterung ist die durch systemische Inflammation ausgelöste Kreislaufdysregulation (Jansen et al., 2022).

Neben einem verringerten Auftreten einer SBP unter NSBB-Therapie (Jansen et al., 2022) fiel der Blick auch auf die Veränderung der Nierenfunktion bei den Patienten nach Implantation der Alfapumpe.

Unsere Studie schloss Patienten in einem präakuten bis chronischen Stadium des Leberversagens ein, die für eine TIPS-Behandlung ausgeschlossen und alternativ mit einer Alfapumpe behandelt wurden (Jansen et al., 2022). Die Behandlung dieser Patienten mit einer Alfapumpe hat das Ziel häufige großvolumige Parazentesen zu umgehen, indem eine kontinuierliche Ableitung des Aszites von der Bauchhöhle in die Blase erreicht wird (Bureau et al., 2017; Stepanova et al., 2018; Stirnimann et al., 2017b). Es ist offensichtlich, dass hierbei ähnlich wie bei einer Parazentese ein großer Verlust von Flüssigkeit und damit verbunden von Proteinen entsteht. Im Gegensatz zu einer Parazentese ist es aktuell jedoch nicht Standard den Verlust der Proteine durch die Substitution von Albumin zu ersetzen (Stirnimann et al., 2017b). In diesem

Zusammenhang wurde beobachtet, dass mit einer Alfapumpe behandelte Patienten nach einer gewissen Zeit ein akutes Nierenversagen entwickelten. In den ersten sechs Monaten nach der Implantation nahm die Nierenfunktion um etwa 22 ml/min ab (Jansen et al., 2022).

1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass die Therapie mit NSBB einen prognostisch günstigen Marker bei Patienten darstellt, die aufgrund von therapierefraktärem Aszites eine Alfapumpe erhielten.

Im Rahmen der fortgeschrittenen Leberzirrhose stellt die Entwicklung von Aszites eine der lebensbedrohlichsten Komplikationen dieser Erkrankung dar. Des Weiteren ist die Hospitalisierung aufgrund der benötigten Parazentesen mit einer gravierenden Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Die Erstlinientherapie des therapierefraktären Aszites ist die Implantation eines TIPS. Leider weist ein Teil der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose Kontraindikationen auf, welche eine solche Behandlung nicht ermöglichen. Es sind für die Implantation eines TIPS bereits viele klinische und laborchemische Marker untersucht worden, um das geeignete Patientenklientel zu identifizieren, welches von der Anlage eines TIPS profitiert. Auch bezüglich großvolumiger Parazentesen wurden bereits Risikofaktoren ermittelt.

Äquivalente Studien bei Patienten, die mit einer Alfapumpe versorgt wurden, lagen im Vorfeld nicht vor. Wir untersuchten diese Patienten, welche aufgrund von Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage bei der Indikation eines therapierefraktären Aszites mit einer Alfapumpe versorgt wurden. Wir konnten zum ersten Mal in diesem Kollektiv zeigen, dass Patienten, welche eine NSBB-Therapie erhielten, ein verzögertes Auftreten eines infektiionsbedingten ACLF aufwiesen. An dieser Stelle müssen wir jedoch anmerken, dass diese Studie mehrere Einschränkungen hat. Zusätzlich zu ihrem retrospektiven Charakter, ist die Kohorte mit 17 Patienten nicht besonders groß. Außerdem besteht bisher keine leitliniengestützte, standardisierte Nachsorge für dieses Patientenkollektiv. So ist zum Beispiel die Gabe von Albumin nach Implantation einer Alfapumpe zentrums- und behandlerabhängig. Dies verhindert aktuell aus unserer Sicht die multizentrische Untersuchung unserer Fragestellung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass wir unsere anfänglich aufgestellte Hypothese mit dieser Studie bekräftigen konnten. Es konnte gezeigt werden, dass die NSBB-Therapie bei Patienten, die eine Alfapumpe erhalten haben einen prognostisch günstigen Effekt in Bezug auf das Überleben hat.

1.6. Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2003; 37: 902–908

Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory Ascites in Liver Cirrhosis. *The American journal of gastroenterology* 2019; 114: 40–47

Almadi MA, Almessabi A, Wong P, Ghali PM, Barkun A. Ectopic varices. *Gastrointestinal endoscopy* 2011; 74: 380–388

Arroyo V, Ginès P. Mechanism of sodium retention and ascites formation in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1993; 17 Suppl 2: S24-8

Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, Delvart V, Danaoui M, Samuel D, Bismuth H. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2001; 35: 590–597

Bai M. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: An updated meta-analysis. *WJG* 2014; 20: 2704

Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen J-EB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver International* 2016; 36: 1304–1312

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *The New England journal of medicine* 2010; 362: 1071–1081

Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 23–34

Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Alonso S, Gutiérrez M-L, Fernández-Rodríguez C. Non-selective β -blockers in advanced cirrhosis: a critical review of the effects on overall survival and renal function. *BMJ open gastroenterology* 2016; 3: e000104

Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 1968–1976

Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big picture. *Journal of clinical gastroenterology* 2007; 41 Suppl 3: S247-53

Bosch J, Abraldes JG. Variceal bleeding: pharmacological therapy. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 2005; 23: 18–29

Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective β -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology* 2016; 63: 1968–1976

Brůha R, Petrtýl J, Urbánek P, Svestka T, Kaláb M, Marecek Z. Dlouhodobá farmakologická léčba portální hypertenze. *Casopis lekaru ceskych* 2005; 144 Suppl 1: 63–66

Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, McCune A, Vargas V, Simon-Talero M, Cordoba J, Angeli P, Rosi S, MacDonald S, Malago M, Stepanova M, Younossi ZM, Trepte C, Watson R, Borisenko O, Sun S, Inhaber N, Jalan R. Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *Journal of Hepatology* 2017; 67: 940–949

Butterworth RF, McPhail MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs* 2019; 79: 31–37

Calés P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, Abergel A, Bichard P, Raymond JM, Canva-Delcambre V, Vetter D, Valla D, Beauchant M, Hadengue A, Champigneulle B, Pascal JP, Poynard T, Lebrec D. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1999; 11: 741–745

Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, Wit K, Trebicka J, Angeli P, Mookerjee RP, Durand F, Pose E, Krag A, Bajaj JS, Beuers U, Ginès P, Juanola A, Napoleone L, Carol M, Avitabile E, Thu AM, Cervera M, Pérez M, Belén Rubio-Garcia A, Ardiaca A, Vives A, Pich J, Fabrellas N, Zaccherini G, Chiappa MT, Jiménez C, Palacio E, Campion D, Lanzillotti T, Piano S, Nicolao G, Uschner F, Graf_Dirmeier S, Francoz C, Roux O, Esnault V, Helder J, Aban M, Kazankov K, Korenjak M, Kamath P, Abraldes JG, Watson H. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2021; 74: 1660–1673

Casadaban LC, Parvinian A, Minocha J, Lakhoo J, Grant CW, Ray CE, Knuttinen MG, Bui JT, Gaba RC. Clearing the Confusion over Hepatic Encephalopathy After TIPS Creation: Incidence, Prognostic Factors, and Clinical Outcomes. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1059–1066

Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, Tandon K, Zervos XB. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World journal of gastroenterology* 2021; 27: 1691–1715

Coronado WM, Ju C, Bullen J, Kapoor B. Predictors of Occurrence and Risk of Hepatic Encephalopathy After TIPS Creation: A 15-Year Experience. *Cardiovascular and interventional radiology* 2020; 43: 1156–1164

D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611–1624

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475–505

Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, Das G, Ram S, Dilawari JB. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1549–1552

Elwir S, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of clinical and translational hepatology* 2017; 5: 142–151
Fallon MB, Abrams GA. Hepatopulmonary syndrome. *Current gastroenterology reports* 2000; 2: 40–45

Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004; 126: 886–894

Flamm SL. Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy. *The American journal of the medical sciences* 2018; 356: 296–303

Franchis R de. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 743–752

Franchis R de, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2022; 76: 959–974

García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP reports : innovation in hepatology* 2020; 2: 100122

Garcia-Tsao G. Beta blockers in cirrhosis: The window re-opens. *Journal of Hepatology* 2016; 64: 532–534

Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2010; 362: 823–832

Garcovich M. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy: Focusing on gut microbiota. *WJG* 2012; 18: 6693

Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* 2000; 60: 1353–1370

Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* (London, England) 2021; 398: 1359–1376

Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD003044

González-Regueiro JA, La Higuera-de Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Revista de gastroenterología de Mexico* (English) 2019; 84: 195–203

Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 2254–2261

Groszmann RJ, Kotelanski B, Cohn JN. Different patterns of porta-systemic shunting in cirrhosis of the liver studied by an indicator dilution technique. *Acta gastroenterologica Latinoamericana* 1971; 3: 111–116

Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World journal of gastroenterology* 2020; 26: 6111–6140

Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* (London, England) 1990; 336: 153–156

Helmy A, Al Kahtani K, Al Fadda M. Updates in the pathogenesis, diagnosis and management of ectopic varices. *Hepatology international* 2008; 2: 322–334

Henriksen JH, Bendtsen F, Sørensen TI, Støerager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1506–1513

Huang DB, DuPont HL. Rifaximin--a novel antimicrobial for enteric infections. *The Journal of infection* 2005; 50: 97–106

Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2001; 33: 802–807

Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clinics in liver disease* 2014; 18: 281–291

Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2006; 43: S121-31

Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP reports : innovation in hepatology* 2021; 3: 100316

Jansen C*, Wagner RM*, Praktiknjo M, Chang J, Böhling N, Kaczmarek D, Lehmann J, Strassburg CP, Trebicka J. Non-Selective Beta Blocker Therapy Improves Survival in Patients Receiving Alfapump©. *Clinics In Surgery* 2022

Jeong SW. Ascites. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi* 2018; 72: 49–55

Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity--a review. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 67–72

Kang SH, Lee M, Kim MY, Lee JH, Jun BG, Kim TS, Choi DH, Suk KT, Kim YD, Cheon GJ, Kim DJ, Baik SK. The longitudinal outcomes of applying non-selective beta-blockers in portal hypertension: real-world multicenter study. *Hepatology international* 2021; 15: 424–436

Kovacs TOG, Jensen DM. Varices: Esophageal, Gastric, and Rectal. *Clinics in liver disease* 2019; 23: 625–642

Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59: 105–110

Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease: Figure 1. *Gut* 2012; 61: 967–969

La Mura V, Tosetti G, Primignani M, Salerno F. Use of non-selective beta blockers in cirrhosis: the evidence we need before closing (or not) the window. *World journal of gastroenterology* 2015; 21: 2265–2268

Lebrec D, Corbic M, Nouel O, Benhamou J-P. PROPRANOLOL—A MEDICAL TREATMENT FOR PORTAL HYPERTENSION? *The Lancet* 1980; 316: 180–182

Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou J-P. Propranolol for Prevention of Recurrent Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1371–1374

Li H. Angiogenesis in the progression from liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2021; 15: 217–233

Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Annals of hepatology* 2003; 2: 122–130

Maclayton DO, Eaton-Maxwell A. Rifaximin for Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 77–84

Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *Journal of Hepatology* 2020; 72: 774–784

Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, Hagmann M, Blacky A, Ferlitsch A, Sieghart W, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Nonselective β Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients With Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1680-1690.e1

Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1996; 23: 1084–1092

Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *WJG* 2006; 12: 526–538

Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2018; 38: 570–580

Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1917–1925

Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues. *Drugs* 2019; 79: 11–16

Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, Coenraad M, Sperl J, Gines P, Moreau R, Arroyo V, Jalan R. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2016; 64: 574–582

Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2003; 38: 258–266

Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2019; 13: 293–305

Patel RK, Chandel K, Tripathy TP, Mukund A. Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the era of the stent graft - What the interventionists need to know? *European journal of radiology* 2021; 144: 109986

Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, Ortiz-Berrocal J. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2000; 31: 43–48

Poynard T, Calès P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrech D. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1532–1538

Qi X, Jia J, Bai M, Guo X, Su C, García-Pagán JC, Han G, Fan D. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Acute Variceal Bleeding: A Meta-analysis. *Journal of clinical gastroenterology* 2015; 49: 495–505

Rajesh S, George T, Philips CA, Ahamed R, Kumbar S, Mohan N, Mohanan M, Augustine P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. *World journal of gastroenterology* 2020; 26: 5561–5596

Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogelsang H. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2013; 58: 911–921

Reinglas J, Amjadi K, Petrcich B, Momoli F, Shaw-Stiffel T. The Palliative Management of Refractory Cirrhotic Ascites Using the PleurX (©) Catheter. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology* 2016; 2016: 4680543

Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N, Nicolao F, Angeloni S, Masini A, Ridola L, Attili AF, Merli M. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2005; 42: 1158–1165

Robertson M, Hayes P. Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Hepatology international* 2018; 12: 1–5

Rösch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969; 92: 1112–1114

Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau J-M, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein K, Langer M, Gerok W. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt Procedure for Variceal Bleeding. *N Engl J Med* 1994; 330: 165–171

Rössle M. TIPS: 25 years later. *Journal of Hepatology* 2013; 59: 1081–1093

Rowley MW, Choi M, Chen S, Hirsch K, Seetharam AB. Race and Gradient Difference Are Associated with Increased Risk of Hepatic Encephalopathy Hospital Admission After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2018; 8: 256–261

- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, María Milicua J, Jiménez W, Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439–447
- Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The Conservative and Interventional Treatment of the Complications of Liver Cirrhosis. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2013
- Sauerbruch T, Schierwagen R, Trebicka J. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *F1000Res* 2018; 7: 533
- Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 36–66
- Sengupta S, Wroblewski K, Aronsohn A, Reau N, Reddy KG, Jensen D, Te H. Screening for Zinc Deficiency in Patients with Cirrhosis: When Should We Start? *Digestive diseases and sciences* 2015; 60: 3130–3135
- Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burroughs AK. β -Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver International* 2009; 29: 1189–1193
- Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24: 20–42
- Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Valla D, Moreau R, Lebrec D. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017–1022
- Singhal S, Baikati KK, Jabbour II, Anand S. Management of refractory ascites. *American journal of therapeutics* 2012; 19: 121–132
- Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100: 759–770
- Solà E, Sanchez-Cabús S, Rodriguez E, Elia C, Cela R, Moreira R, Pose E, Sánchez-Delgado J, Cañete N, Morales-Ruiz M, Campos F, Balust J, Guevara M, García-Valdecasas JC, Ginès P. Effects of alfapump™ system on kidney and circulatory function in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Transpl* 2017; 23: 583–593
- Solbach P, Höner Zu Siederdisen C, Taubert R, Ziegert S, Port K, Schneider A, Hueper K, Manns MP, Wedemeyer H, Jaeckel E. Home-based drainage of refractory ascites by a permanent-tunneled peritoneal catheter can safely replace large-volume paracentesis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2017; 29: 539–546

Stepanova M, Nader F, Bureau C, Adebayo D, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, McCune A, Vargas V, Simon-Talero M, Cordoba J, Angeli P, Rossi S, MacDonald S, Capel J, Jalan R, Younossi ZM. Patients with refractory ascites treated with alfapump® system have better health-related quality of life as compared to those treated with large volume paracentesis: the results of a multicenter randomized controlled study. *Qual Life Res* 2018; 27: 1513–1520

Stirnimann G, Banz V, Storni F, Gottardi A de. Automated low-flow ascites pump for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2017a; 10: 283–292

Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, Storni F, Banz V, Babatz J, Vargas V, Geier A, Stallmach A, Engelmann C, Trepte C, Capel J, Gottardi A de. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017b; 46: 981–991

Strunk H, Marinova M. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt (TIPS): Pathophysiologische Grundlagen, gegenwärtige Indikationen und Ergebnisse mit Review der Literatur. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2018; 190: 701–711

Suzuki T, Morisaki H, Serita R, Yamamoto M, Kotake Y, Ishizaka A, Takeda J. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Critical care medicine* 2005; 33: 2294–2301

Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010; 32: 1080–1090

Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 696–706

Trebicka J. Emergency TIPS in a Child-Pugh B patient: When does the window of opportunity open and close? 2017; 66: 442–450

Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jansen C, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Jarcuska P, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Shawcross DL, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Danielsen KV, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solé C, Soriano G, Gottardi A de, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Kani HT, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia-Lopez E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Praktiknjo M, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Bernal W, Aguilar F, Clària J, Ponzio P, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Gerbes A, Vargas V, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Moreau R, Angeli P, Jalan R, Arroyo V, Maschmeier M, Semela D, Elkrief L, Elsharkawy A, Tornai T, Tornai I, Altorjay I, Antognoli A, Baldassarre M, Gagliardi M, Bertoli E, Mareso S, Brocca A, Campion D, Saracco GM, Rizzo M, Lehmann J, Pohlmann A, Brol MJ, Chang J, Schierwagen R, Solà E, Amari N, Rodriguez M, Nevens F, Clemente A, Janicko M,

Markwardt D, Mandorfer M, Welsch C, Welzel TM, Ciraci E, Patel V, Ripoll C, Herber A, Horn P, Bendtsen F, Gluud LL, Schaapman J, Riggio O, Rainer F, Moritz JT, Mesquita M, Alvarado-Tapias E, Akpata O, Aamann L, Samuel D, Tresson S, Strnad P, Amathieu R, Simón-Talero M, Smits F, van den Ende N, Martinez J, Garcia R, Rupprechter H, Engelmann C, Özdoğan OC. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2021; 74: 1097–1108

Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Travis S, Armstrong MJ, Tsochatzis EA, Rowe IA, Roslund N, Ireland H, Lomax M, Leithead JA, Mehrzad H, Aspinall RJ, McDonagh J, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. *Gut* 2020; 69: 1173–1192

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2014; 383: 1749–1761

Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Current opinion in gastroenterology* 2009; 25: 136–143

Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101: 506–512

Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, Gil S, Garcia-Ramos G. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1987; 7: 639–643

Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, Bañares R, Morillas RM, Poca M, Peñas B, Augustin S, Abraldes JG, Alvarado E, Torres F, Bosch J. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2019; 393: 1597–1608

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2014; 60: 715–735

Vizzutti F, Schepis F, Arena U, Fanelli F, Gitto S, Aspate S, Turco L, Dragoni G, Laffi G, Marra F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes. *Internal and emergency medicine* 2020; 15: 37–48

Watanabe A, Sakai T, Sato S, Imai F, Ohto M, Arakawa Y, Toda G, Kobayashi K, Muto Y, Tsujii T, Kawasaki H, Okita K, Tanikawa K, Fujiyama S, Shimada S. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1997; 26: 1410–1414

Weil-Verhoeven D, Di Martino V, Stirnimann G, Cervoni JP, Nguyen-Khac E, Thévenot T. Alfapump® implantable device in management of refractory ascites: An update. *WJH* 2022; 14: 1344–1356

Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79: 5–9

White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. *Applied health economics and health policy* 2012; 10

Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt international* 2013; 110: 85–91

Wong F, Bendel E, Sniderman K, Frederick T, Haskal ZJ, Sanyal A, Asrani SK, Capel J, Kamath PS. Improvement in Quality of Life and Decrease in Large-Volume Paracentesis Requirements With the Automated Low-Flow Ascites Pump. *Liver Transpl* 2020; 26: 651–661

Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2001; 34: 1242–1251

Worliczek M, Knebel K, Linde HJ, Moleda L, Schölmerich J, Straub RH, Wiest R. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of *E coli* but not *S aureus* in liver cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 1127–1134

Xinqiang L, Weiping H, Miaoyun W, Wenxin Z, Wenqiang J, Shenglong C, Juhao Z, Hongki Z. Esmolol improves clinical outcome and tissue oxygen metabolism in patients with septic shock through controlling heart rate. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 2015; 27: 759–763

Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gluud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 10: CD011510



Non-Selective Beta Blocker Therapy Improves Survival in Patients Receiving Alfapump®

Jansen C^{1**}, Wagner RM^{1**}, Praktiknjo M², Chang J¹, Böhling N¹, Kaczmarek D¹, Lehmann J¹, Strassburg CP¹ and Trebicka J^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Germany

²Medical Department B, University Clinic Münster, Germany

³European Foundation for Study of Chronic Liver Failure, Spain

*Both authors contributed equally to this work

Abstract

Background: Ascites is the common cause of decompensation in patients with cirrhosis. It has been ascertained that 5% to 10% of patients with end stage liver disease showed in case of compensation the develop of ascites every year. The alfapump® reduces the need for large volume paracentesis and can improve life quality. The aim of our study was to assess the role of the use of Non-Selective Beta-Blocker (NSBB) characteristics and outcomes of patients with cirrhosis receiving alfapump® and to find predictors of a longer life in a palliative concept.

Methods: Seventeen (13 males) patients with liver cirrhosis receiving an alfapump® were included in this case-series. Clinical parameters were assessed before the insertion of the alfapump® and during follow-up. As part of the follow-up, all patients received the standard of care as recommended by European Association for the Study of the Liver and DGVS.

Results: Could generally be identified as the cause of death. If the patients were stratified according to the use of a non-selective beta-blocker, we can see that the group taking non-selective beta blocker had a longer survival. These data to verify previous finding that NSBB in this very high-risk patient may delay infections and improve outcome.

Conclusion: This study suggests a protective effect of NSBB in patients after implantation of an alfapump®. Although confirmation is needed, this may help management of patients receiving the device.

Keywords: Liver; Cirrhosis; Ascites; Alfapump®; Non-selective beta blocker

Introduction

Portal hypertension develops usually during the progression of chronic liver disease and leads to various complications, such as variceal hemorrhage, ascites and hepatorenal syndrome. The Baveno-consensus-conferences over the decades have elaborated on the step-wise prevention and treatment of varices, having especially Non-Selective Beta Blockers (NSBB) and endoscopic band ligations the mainstay of the strategy [1-3]. While over time the numbers of admissions for variceal bleeding have decreased, the most common manifestation of decompensation in cirrhotic patients is ascites, which has increased over time [4].

However, every year [1], 5% to 10% of patients with compensated advanced chronic liver disease develop ascites, which is also associated with a poor prognosis. The two-year mortality rate for this group of patients is 40% to 50% [5]. The insertion of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) reduces portal hypertension and consequently ascites development [6]. However, there is a group of patients with ascites who may have contraindication for TIPS, such as very advanced liver failure, episodes of recurrent overt hepatic encephalopathy without identifiable trigger, heart failure and pulmonary arterial hypertension. Besides TIPS implantation, alternative are repetitive large-volume paracentesis with albumin infusion [7,8], indwelling peritoneal catheters [9], liver transplantation and automated low-flow ascites peritoneal-vesical pump [10-12] (alfapump® VR, Sequana Medical, Belgium).

Patients with refractory ascites, not suitable for TIPS insertion due to contraindications, were evaluated for the implantation of an alfapump®. The alfapump® reduces the need for large volume paracentesis and can improve the quality of life in selected patients [13]. But due to its symptomatic

OPEN ACCESS

*Correspondence:

Christian Jansen, Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Germany,

E-mail: Christian.Jansen@ukbonn.de

Rebecca M Wagner, Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Germany,

E-mail: nc-wagnermi50@netcologne.de

Received Date: 01 Nov 2022

Accepted Date: 21 Nov 2022

Published Date: 25 Nov 2022

Citation:

Jansen C, Wagner RM, Praktiknjo M, Chang J, Böhling N, Kaczmarek D, et al. Non-Selective Beta Blocker Therapy Improves Survival in Patients Receiving Alfapump®. Clin Surg. 2022; 7: 3596.

Copyright © 2022 Jansen C and Wagner RM. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1: Patient characteristic.

General Parameters	All	NSBB	No NSBB	P
Gender (male/female)	13/4	8/2	5/2	n.s
Age	65 (47/81)	65 (47-79)	65 (49-81)	n.s
Etiology (alcohol / other)	7-Oct	5-May	2-May	n.s
Child category (A/B/C)	(0/14/3)	(0/8/2)	0/6/1	n.s
MELD score	13 (6-26)	12/8/2022	13 (6-26)	n.s
varices (present/absent)	(11/6)	10/0	1/6	0.03
Hepatic encephalopathy (present/absent)	(12/5)	7/3	5/2	n.s
Spontaneous bacterial peritonitis before alfapump®	0	0	0	
DM (present/absent)	(5/12)	3/7	2/5	n.s
COPD (present/absent)	(1/16)	1/9	0/7	n.s
Cause of death (infections / others)	(17/0)	(17/0)	(17/0)	
Laboratory Values				
Sodium (mmol/L)	136 (120-146)	134 (120-146)	136.8 (126-144)	n.s
Potassium (mmol/L)	4.1 (3-6)	4.3 (3-6.0)	3.9 (3.4-4.5)	n.s
Creatinine (mg/dL)	1.5 (0.5-3.9)	1.45 (0.6-2.8)	1.5 (0.5-3.9)	n.s
Urea (mg/dL)	62 (22- 126)	65 (22-126)	59.4 (36-122)	n.s
Bilirubin (mg/dL)	1.7 (0.3-4.7)	1.6 (0.8-2.8)	1.6 (0.3-4.7)	n.s
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	186 (23-951)	202 (23-543)	173 (43-951)	n.s
alanine aminotransferase (U/L)	28 (6-59)	32.7 (17-56)	23.9 (6-59)	n.s
Aspartate aminotransferase (U/L)	42 (17-78)	49.7 (37-78)	36.7 (17-59)	0,036
Albumin (g/L)	31.7 (23-39.6)	33 (28-39)	30.8 (23-39.6)	n.s
International normalized ratio	1.3 (1-2.1)	1.3 (1-1.9)	1.3 (1-2.1)	n.s
Hb (g/dL)	9.7 (8-14)	9.3 (7-22.9)	10.4 (7-14)	n.s
Medical Therapy				
Non-selective beta blocker (yes/no)	(10/7)	10	0	
Rifaximin (yes/no)	(9/8)	(5/5)	(4/3)	

nature, does not affect portal hypertension [14]. NSBB, which are controversially discussed in ascites, indeed have been shown to improve overall survival and prevent ascites development and ascites in compensated and decompensated patients [5,15]. Therefore, the aim of our study was to evaluate the role of NSBB in patients receiving an alfapump®.

Patients and Methods

Brief description of the procedure

The alfapump® system is an approved medical product. It consists of three implantable components.

- A subcutaneous pump including a battery that is recharged by induction
- A catheter that suggests the ascites from the peritoneal cavity into the pump
- A catheter as a connection from the pump to the bladder

The alfapump® is implanted using minimally invasive surgical techniques as previously described in detail by Stirnimann et al. [8].

Patients and data collection

In this retrospective study, we enrolled 17 consecutive patients suffering from liver cirrhosis who were admitted to the Department

of Internal Medicine I, University Clinic Bonn, Bonn, Germany, to evaluate the option of a receiving an alfapump® between 2013 and 2016.

The endpoint of the study was defined as dead (n=17). Clinical data of all patients were collected by trained medical personnel during hospital visits and included general clinical data, medical history, medication and laboratory parameters.

Initially, all patients received a standardized evaluation for TIPS insertion. If patients meet exclusion criteria for TIPS, the further evaluation to the alfapump® system was made. The focus beside the operability of the patient was to exclude those with previous spontaneous bacterial peritonitis and current infections. Furthermore, the clinical assessment that the patient has a survival probability of less than 6 months was defined as exclusion criteria. Follow-up care was preceded in accordance with the current European Association for the Study of the Liver guidelines for the management of patients with liver cirrhosis. Patients gave their written consent for the collection of their data. The study was approved by the ethical committee of the University of Bonn in line with the Declaration of Helsinki (No. 121/14).

Statistical analysis

The data were collected retrospectively and evaluated by means of

SPSS statistical analysis software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, released 2013. Armonk, NY: IBM Corp.). P-values <0.05 were statistically significant.

Unless otherwise declared, data were presented as means \pm standard deviation or standard error of the mean and ranges. To compare the survival rates of patients by using the log-rank test, Kaplan-Meier plots were used. Multivariate Cox regression analysis (forward stepwise likelihood quotient) using the significant predictors in the univariate analysis was performed to identify independent predictors of survival. For the selection of cut-off values, Receiver Operating Characteristics (ROC) analysis with survival as endpoint was calculated.

Results

General characteristics of patients at baseline

The clinical characteristics at baseline before an alfapump[®] implantation are presented in Table 1. A total of 13 male and 4 female patients with a mean age of 65 years suffering from liver cirrhosis were included (Table 1). The main etiology of cirrhosis was alcohol-related (10 patients). In most cases TIPS placement was not possible due to hepatic encephalopathy (12 patients). Most of these patients were presented with Child B (14 patients), and 3 patients presented with Child C (Table 1). Median MELD-score (Model for End-Stage Liver Disease) was 13. Varices were present in 11 patients without a history of a bleeding episode. No Patients with history of spontaneous bacterial peritonitis received an alfapump[®].

The cause of death in all patients was an infection with consecutive liver failure. Drug therapies for patients were also recorded. Ten patients received non-selective beta blocker therapy as treatment of esophageal varices; 9 patients received therapy with rifaximin due to hepatic encephalopathy.

Comparisons between the patients receiving or not NSBB

Interestingly, the comparison of the groups shows no significant differences in the groups except for the presence of varices and aspartate aminotransferase. However, this distribution was to be expected, since the stratification characteristic of taking NSBB corresponds to the treatment of these esophageal varices.

Survival Analyses

Infections were the main trigger for decompensation leading to ACLF and death. If the patients were stratified according to the use of a beta blocker, it was found that the group treated with non-selective beta blockers had a longer survival. In univariate time-to-event analysis, lower creatinine and use of a beta blockers were identified to be associated with overall survival (Table 2). In multivariable Cox regression analysis, these parameters are confirmed (Table 2).

Discussion

This study describes that NSBB may be associated with improved outcome in patients after implantation of an alfapump[®]. The role of the beta-blocker in the therapy of cirrhosis and in particular portal hypertension is long and subject to debates. Therefore, new insights into the effects of beta-blockers are the aim in ongoing studies.

Propranolol was first described to decrease portal pressure in the 1980-ies, and showed to be very effective in the prevention of variceal bleeding [16]. The physiological effect of beta blockers is based on the increase resistance to portal blood inflow at the hepatic circulation. Interestingly, NSBB may also protect against spontaneous bacterial

peritonitis and decompensation in cirrhotic patients [15,17-23]. However, reports describe deleterious effect of NSBB in patients with refractory ascites [24], especially if SBP develops [14]. These controversial discussions led to the idea of the therapeutic window, which recommended the administration of beta blockers in the early phase of cirrhosis [25].

In our collective, infections were the trigger for the decompensation with a fast development of sepsis and ACLF. However, the type of infection in patients with implant, are not always clear, since spontaneous bacterial peritonitis cannot be differentiated from secondary bacterial peritonitis.

All our patients have severe portal hypertension and all of them develop ACLF, so per definition are pre-ACLF-patients [26]. The main cause of death in our cohort was development of ACLF triggered by infections, as known to be the most frequent precipitant [27]. It is known that patients with renal failure and circulatory dysfunction develop acute-on-chronic liver failure due to the elevated inflammatory status [28,29]. A sub-analysis of the CANONIC trial showed, that non-selective beta blocker administration improved 28-day survival in patients with acute-on-chronic liver failure [22]. Potential mechanisms could be increased gut motility and reduced bacterial translocation known to be caused by beta-blockade, which in turn may decrease systemic inflammation. Previous studies assume this effect of non-selective beta blockers may represent by a direct drug effect, even in severe septic shock [30].

Furthermore, Tergast et al. [31] reported better survival in 254 patients with acute-on-chronic liver failure under non-selective beta blockers. Non-selective beta blocker use remained a positive prognostic factor after adjusting for potential confounders in a multivariate model, while early interruption of non-selective beta blockers was associated with lower 28-day transplant-free survival [31]. These data may support our finding that NSBB in these very high-risk patients may delay infections and improve outcome.

This study has many limitations such as its retrospective character, small cohort and the selection bias. Still these data suggest a potential useful strategy to decrease portal hypertension in patients with a symptomatic treatment of ascites.

Conclusion

In patients receiving alpha pump implantation, NSBB may be beneficial, although this study requires validation.

Acknowledgment

We thank Nadine Koestlmeier and for the excellent technical support.

Authors Contribution

C.J.: Study concept and design; acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; statistical analysis of data; critical revision of the manuscript for important intellectual content. R.W.: Acquisition of data; drafting of the manuscript; statistical analysis of data; critical revision of the manuscript for important intellectual content. M.P, J.C, N.B, D.K, A.H & J.L.: Acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript. C.S.: Analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; critical revision of the manuscript for important intellectual content; J.T.: Study concept and design; acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript;

Table 2: Univariate time-to-event analysis of collected data and multivariable cox regression analysis (Forward Stepwise Likelihood Quotient) using the variable from univariate analysis to predict outcome.

Parameters	Univariate Analysis				Multivariate Analysis			
	P	Hazard ratio	Confidence interval 95%		P	Hazard ratio	Confidence interval 95%	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Gender	n.s.	0.914	0.289	2.888				
Age	n.s.	1.019	0.966	1.074				
Etiology	n.s.	1.366	0.475	3.933				
Child category	n.s.	0.944	0.263	3.394				
MELD score	n.s.	1.074	0.982	1.174				
varices	n.s.	1.748	0.617	4.958				
Hepatic encephalopathy	n.s.	0.649	0.201	2.099				
DM	n.s.	0.617	0.206	1.85				
COPD	n.s.	0.553	0.068	4.511				
Transthoracic echocardiography Parameters								
Mitral insufficiency	n.s.	3.384	0.813	14.085				
Aortic insufficiency	n.s.	0.836	0.266	2.630				
Aortic stenosis	n.s.	0.39	0.043	3.498				
Tricuspid insufficiency	n.s.	2.312	0.257	20.755				
Ejection fraction	n.s.	0.983	0.933	1.034				
Laboratory Values								
Sodium	n.s.	0.916	0.83	1.012				
Potassium	n.s.	1.211	0.41	3.572				
Creatinine	0.017	2.835	1.209	6.648	0.021	3.049	1.184	7.854
Urea	n.s.	1.008	0.99	1.026				
Bilirubin	n.s.	1.082	0.717	1.633				
Gamma-glutamyl transferase	n.s.	1	0.998	1.002				
alanine aminotransferase	n.s.	0.995	0.965	1.026				
Aspartate aminotransferase	n.s.	1.015	0.983	1.047				
Albumin	n.s.	1.005	0.917	1.102				
International normalized ratio	n.s.	1.811	0.369	8.899				
Hemoglobin	n.s.	0.768	0.572	1.030				
White blood cell	n.s.	0.876	0.732	1.049				
C-reactive protein	n.s.	0.924	0.846	1.009				
Medical Therapy								
Beta Blocker	0.006	0.104	0.02	0.53	0.007	0.099	0.018	0.530
Rifaximin	n.s.	0.934	0.336	2.597				

critical revision of the manuscript for important intellectual content; obtained funding; administrative, technical, and material support; study supervision.

References

- Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122-8.
- Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology*. 2017;66(6):1980-8.
- Franchis R de, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
- Gu W, Hortlik H, Erasmus H-P, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Health Eur*. 2022;12:100240.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397-417.
- Trebicka J. Emergency TIPS in a Child-Pugh B patient: When does the window of opportunity open and close. *J Hepatol*. 2017;66(2):442-50.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.

8. Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(10):981-91.
9. Solbach P, Höner Zu Siederdisen C, Taubert R, Ziegert S, Port K, Schneider A, et al. Home-based drainage of refractory ascites by a permanent-tunneled peritoneal catheter can safely replace large-volume paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(5):539-46.
10. Solbach P, Höner Zu Siederdisen C, Wellhöner F, Richter N, Heidrich B, Lenzen H, et al. Automated low-flow ascites pump in a real-world setting: Complications and outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(9):1082-9.
11. Bellot P, Welker M-W, Soriano G, Schaewen M von, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: A multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol.* 2013;58(5):922-7.
12. Solà E, Sanchez-Cabús S, Rodriguez E, Elia C, Cela R, Moreira R, et al. Effects of alfapump™ system on kidney and circulatory function in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Transpl.* 2017;23(5):583-93.
13. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump™ system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol.* 2017;67(5):940-9.
14. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1680-90.e1.
15. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol.* 2022;77(4):1014-25.
16. Lebec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol--a medical treatment for portal hypertension. *Lancet.* 1980;2(8187):180-2.
17. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2009;137(1):119-28.
18. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, Alvarado E, Miñana J, Puente A, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology.* 2017;65(5):1693-707.
19. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Liver Int.* 2009;29(8):1189-93.
20. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective β -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology.* 2016;63(6):1968-76.
21. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: Mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):78-85.
22. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2016;64(3):574-82.
23. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen J-EB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: A nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int.* 2016;36(9):1304-12.
24. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010;52(3):1017-22.
25. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: Haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut.* 2012;61(7):967-9.
26. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol.* 2020;73(4):842-54.
27. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(5):1097-108.
28. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol.* 2019;10:476.
29. Jansen C, Möller P, Meyer C, Kolbe CC, Bogs C, Pohlmann A, et al. Increase in liver stiffness after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with inflammation and predicts mortality. *Hepatology.* 2018;67(4):1472-84.
30. Liu P, Wu Q, Tang Y, Zhou Z, Feng M. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med.* 2018;36(3):470-4.
31. Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(6):696-706.

Nachtrag: Formatkorrektur Table 1: Patient characteristic. (Jansen et al., 2022)

Allgemeine Parameter	Gesamtzahl	Behandlung mit NSBB	Keine Behandlung mit NSBB	P
Geschlecht (männlich / weiblich)	13/4	8/2	5/2	n.s
Alter	65 (47-81)	65 (47-79)	65 (49-81)	n.s
Ätiologie (Alkohol / Andere)	10 / 7	5 / 5	5 / 2	n.s
Child – Pugh – Klassifikation (A / B / C)	0 / 14 / 3	0 / 8 / 2	0 / 6 / 1	n.s.
MELD Score	13 (6 – 26)	12 (8 - 22)	13 (6 – 26)	n.s
Varizen (vorhanden/ nicht vorhanden)	11 / 6	10 / 0	1 / 6	0,03
Hepatische Enzephalopathie (vorhanden/ nicht vorhanden)	12 / 5	7 / 3	5 / 2	n.s
Spontane bakterielle Peritonitis vor Alfapumpentherapie	0	0	0	
Diabetes mellitus (vorhanden/ nicht vorhanden)	5 / 12	3 / 7	2 / 5	n.s
COPD (vorhanden/ nicht vorhanden)	1 / 16	1 / 9	0 / 7	n.s
Todesursache (Infektionen/ Andere)	17 / 0	17 / 0	17 / 0	
Laborparameter				
Natrium (mmol / L)	136 (120 – 146)	134 (120 – 146)	136,8 (126 – 144)	n.s
Kalium (mmol / L)	4,1 (3,0-6,0)	4,3 (3,0-6,0)	3,9 (3,4-4,5)	n.s
Kreatinin (mg / dL)	1,5 (0,5-3,9)	1,45 (0,6-2,8)	1,5 (0,5-3,9)	n.s
Harnstoff (mg / dL)	62 (22-126)	65 (22-126)	59,4 (36-122)	n.s
Bilirubin (mg/ dL)	1,7 (0,3-4,7)	1,6 (0,8-2,8)	1,6 (0,3-4,7)	n.s
Gamma – Glutamyltransferase (U/l)	186 (23 – 951)	202 (23 – 543)	173 (43 – 951)	n.s
Alanin – Aminotransferase (U/l)	28 (6-59)	32,7 (17-56)	23,9 (6-59)	n.s
Aspartat – Aminotransferase (U/l)	42 (17-78)	49,7 (37-78)	36,7 (17-59)	0,036
Albumin (g/L)	31,7 (23 – 39,6)	33 (28-39)	30,8 (23-39,6)	n.s
International normalized ratio	1,3 (1-2,1)	1,3 (1-1,9)	1,3 (1-2,1)	n.s
Hämoglobin (g/dL)	9,7 (8-14)	9,3 (7-22,9)	10,4 (7-14)	n.s
Medikamentöse Therapie				
Nicht – selektive – Betablocker (ja / nein)	10/7	10	0	
Rifaximin (ja / nein)	9/8	5/5	4/3	

3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Christian Jansen für die hervorragende und motivierende Betreuung und Unterstützung in den letzten Jahren. Die gesamte Zeit über stand er mir stets mit seinem fachlichen Rat und wertvollen, sowie konstruktiven Anregungen zur Seite. Trotz all seiner Arbeit hatte er immer ein offenes Ohr für mich.

Weiter möchte ich mich auch bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. med. Jonel Trebicka für die Überlassung des Promotionsthemas, die Kooperation und die Möglichkeit der Arbeit an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I.

Ich danke auch allen Patientinnen und Patienten, sowie ihren Angehörigen für die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie.

Von ganzem Herzen danke ich vor allem meinen Eltern und meiner Schwester Hannah, die mir während der Erarbeitung meiner Dissertation und während meines ganzen Studiums immer beistanden, mich stets unterstützt haben und jederzeit mit einem offenen Ohr und lieben Worten für mich da waren.