

**Bedeutung der Leberdekompensation für  
kardiovaskuläre Ereignisse bei Leberzirrhose und  
koronarer Herzkrankheit**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Anna Stoltenberg**

aus Hamburg

2026

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Johannes Chang
2. Gutachter: Prof. Dr. Hemmen Sabir

Tag der mündlichen Prüfung: 01.06.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I - Abteilung für  
Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Diabetologie

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Relevanz und Überblick	8
1.2	Leberzirrhose – Definition, Epidemiologie und Verlauf	9
1.2.1	Pathophysiologie und Ätiologie	9
1.2.2	Epidemiologie und Krankheitslast	10
1.2.3	Kompensierte versus dekompenzierte Leberzirrhose	11
1.3	Systemische Auswirkungen und Komplikationen der Leberzirrhose	12
1.3.1	Portale Hypertension und systemische Hämodynamik	12
1.3.2	Aszites und hepatorenales Syndrom	12
1.3.3	Hepatische Enzephalopathie	13
1.3.4	Systemische Inflammation und Multiorganbeteiligung	13
1.3.5	Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)	13
1.4	Prognostische Scores	14
1.5	Leber-Herz-Achse	15
1.5.1	Hämodynamik und kardiales Remodeling	15
1.5.2	Zirrhatische Kardiomyopathie	16
1.6	Koronare Herzkrankheit und kardiovaskuläre Ereignisse	17
1.6.1	Definition und Pathophysiologie	17
1.6.2	Kardiovaskuläre Ereignisse als klinische Endpunkte	17
1.6.3	Epidemiologie und Krankheitslast	18
1.7	Leberzirrhose als Modulator bei bestehender koronarer Herzkrankheit	19
1.8	Forschungslücke und Zielsetzung der Arbeit	21
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>23</b>
2.1	Studiendesign und Endpunkte	23
2.2	Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.3	Definitionen kardiovaskulärer Ereignisse	25

2.4	Ätiologie der Leberzirrhose	26
2.5	Leberbezogene Scores: CTP-Score und MELD-Score	26
2.5.1	Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP-Score)	27
2.5.2	Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score	28
2.6	Statistische Analyse	29
2.6.1	Deskriptive Statistik	29
2.6.2	Regressionsanalysen	29
2.6.3	Aussagekraft der identifizierten Prädiktoren	30
2.6.4	Endpunktanalysen	30
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1	Kardiovaskuläre Ereignisse	31
3.2	Klinische Merkmale und Risikofaktoren	31
3.3	Primärer Endpunkt: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse	34
3.3.1	CTP-basierte Analyse	34
3.3.2	MELD-basierte Analyse	36
3.4	Analyse konkurrierender Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse	37
3.4.1	Kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach CTP-Klasse	37
3.4.2	Kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach MELD-Score	41
3.5	Sekundärer Endpunkt: Mortalität und Todesursachen	44
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
4.1	Zentrale Ergebnisse der Arbeit	47
4.2	Einordnung in den epidemiologischen und klinischen Kontext	47
4.3	Pathophysiologische Verknüpfung von Leberzirrhose und KHK	49
4.4	Bedeutung der Leberfunktionsscores	51
4.5	Methodische Limitationen und Stärken	52
4.6	Klinische Implikationen und Ausblick	54
4.6.1	Leberfunktionsscores als Marker kardiovaskulärer Vulnerabilität	54
4.6.2	Implikationen für die Transplantationsevaluation	55
4.6.3	Prävention, interdisziplinäre Versorgung und zukünftige Forschung	57
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>62</b>

<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>73</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>74</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen (Acute-on-chronic liver failure)
AHA	American Heart Association
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
CK-MB	Kreatinkinase-MB
CLIF-C-AD	CLIF-Konsortium-Akutdekompensation (Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation)
CRP	C-reaktives Protein
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung (Cardiovascular disease)
EASL	European Association for the Study of the Liver
ED	Erstdiagnose
ESC	European Society of Cardiology
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
Hb	Hämoglobin
HE	Hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard Ratio
HRS	Hepatorenales Syndrom
INR	International Normalized Ratio
KAS	Klinikinternes Krankenhausinformationssystem
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LCA	Linke Koronararterie
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
MASH	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis
MELD	Model for End-Stage Liver Disease

NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCA	Rechte Koronararterie
ROC	Receiver Operating Characteristic
SBP	Spontane bakterielle Peritonitis
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Z.n.	Zustand nach

## 1. Einleitung

### 1.1 Relevanz und Überblick

Sowohl die Leberzirrhose als auch die koronare Herzkrankheit (KHK) gehören als chronische Erkrankungen weltweit zu den bedeutendsten Gesundheitsproblemen und sind mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert (Duo et al., 2025; Goh et al., 2025). Aufgrund des demografischen Wandels und der Zunahme metabolischer Risikofaktoren ist in den kommenden Jahren von einer weiteren Zunahme beider Krankheitsentitäten auszugehen (Eckel et al., 2005; Ginès et al., 2021). Das gleichzeitige Vorliegen beider Erkrankungen stellt eine besondere klinische Herausforderung dar, da sich ihre pathophysiologischen Effekte gegenseitig verstärken können und die Prognose der betroffenen Patient\*innen maßgeblich beeinflussen.

Die Leberzirrhose ist als systemische Erkrankung mit ausgeprägten hämodynamischen, metabolischen und immunologischen Veränderungen zu verstehen, die weit über eine isolierte Funktionsstörung der Leber hinausgehen (Engelmann et al., 2021; Ginès et al., 2021). Insbesondere die chronische systemische Inflammation, die splanchnische Vasodilatation mit konsekutiver effektiver Hypovolämie sowie die neurohumorale Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems prägen den Krankheitsverlauf und tragen zur Multiorganbeteiligung bei (Bernardi et al., 2020; Engelmann et al., 2021).

Parallel hierzu stellt die koronare Herzkrankheit die häufigste Ursache kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität weltweit dar und ist durch eine chronisch progrediente Atherosklerose der Koronararterien mit dem Risiko akuter ischämischer Ereignisse gekennzeichnet (Hosen et al., 2020; Khera and Kathiresan, 2017).

In den letzten Jahren hat sich zunehmend das Konzept einer funktionellen Leber-Herz-Achse etabliert, welches die enge bidirektionale Interaktion zwischen hepatischer und kardiovaskulärer Funktion beschreibt (Bernardi et al., 2020; Engelmann et al., 2021). Während kardiale Erkrankungen über venöse Stauung, verminderte Perfusion und inflammatorische Aktivierung sekundäre Leberschäden verursachen können, beeinflusst umgekehrt die Leberzirrhose über hämodynamische Veränderungen, endotheliale

Dysfunktion und systemische Inflammation maßgeblich die kardiale Funktion und das kardiovaskuläre Risiko (Bernardi et al., 2020; Clària et al., 2016).

Diese Interaktion gewinnt insbesondere bei Patient\*innen mit gleichzeitig bestehender Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit an klinischer Bedeutung. In dieser vulnerablen Patientengruppe treffen eine reduzierte myokardiale Reserve, eine eingeschränkte koronare Perfusion und eine proinflammatorische sowie prothrombotische Systemumgebung aufeinander, wodurch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse potenziell erhöht wird (Clària et al., 2016; Khera and Kathiresan, 2017).

Während beide Erkrankungen für sich genommen eine hohe Morbidität und Mortalität aufweisen, ist bislang unzureichend verstanden, wie sich ihre Koexistenz gegenseitig beeinflusst und welche klinischen Konsequenzen sich daraus für die Risikostratifizierung und Therapie ergeben.

Bisher liegen nur begrenzte Daten vor, die den Einfluss des Schweregrades der Leberfunktionsstörung, insbesondere der Leberdekompensation, auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit bestehender koronarer Herzkrankheit systematisch untersuchen. Ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge ist jedoch essenziell, um Hochrisikopatient\*innen frühzeitig zu identifizieren und gezielte präventive sowie therapeutische Strategien ableiten zu können. Beispielsweise ist bekannt, dass eine unentdeckte koronare Herzkrankheit bei Patient\*innen mit dekompensierter, fortgeschrittener Leberzirrhose im Rahmen einer Lebertransplantation als einziger kurativer Therapie mit einem erhöhten Risiko für intraoperative Komplikationen bis hin zum Tod assoziiert ist. Vor diesem Hintergrund ist es von zentraler klinischer Bedeutung zu verstehen, welche Rolle der strukturelle koronare Gefäßschaden im Kontext der Leberzirrhose spielt.

## 1.2 Leberzirrhose – Definition, Epidemiologie und Verlauf

### 1.2.1 Pathophysiologie und Ätiologie

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium chronischer Lebererkrankungen dar und ist durch eine fortschreitende Fibrose, architektonischen Umbau mit Regenerationsknotenbildung sowie einen progressiven Verlust der Leberfunktion gekennzeichnet (Rockey et al., 2015;

Schuppan and Afdhal, 2008). Pathophysiologisch führen chronische Schädigungsreize zu einer Aktivierung hepatischer Sternzellen, vermehrter extrazellulärer Matrixablagerung und vaskulärer Umstrukturierung, was den intrahepatischen Widerstand erhöht und zur Entwicklung einer portalen Hypertension beiträgt (Franchis et al., 2022; Kisseleva and Brenner, 2021).

Die Ätiologie der Leberzirrhose ist heterogen und weist deutliche regionale Unterschiede auf. Zu den häufigsten Ursachen zählen chronischer Alkoholkonsum, chronische Virushepatitiden, insbesondere Hepatitis B und C, metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) sowie autoimmune und cholestatische Lebererkrankungen (Chan et al., 2023; Ginès et al., 2021). Der Begriff MASH ersetzt die frühere Bezeichnung nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und reflektiert die zentrale Rolle metabolischer Risikofaktoren in der Pathogenese dieser Erkrankung (Chan et al., 2023).

Unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie konvergieren die pathophysiologischen Mechanismen der Zirrhose in einem gemeinsamen Endstadium mit portaler Hypertension, systemischer Inflammation und Multiorgandysfunktion (Ginès et al., 2021; Moreau et al., 2013).

### 1.2.2 Epidemiologie und Krankheitslast

Die Leberzirrhose stellt weltweit eine erhebliche Krankheitslast dar. Nach Daten der Global Burden of Disease Study lag die globale Prävalenz der Leberzirrhose im Jahr 2021 bei mehreren zehn Millionen Betroffenen, mit einer steigenden Tendenz in vielen Regionen (Duo et al., 2025). Die altersstandardisierte Inzidenz in Europa wird mit etwa 26 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre angegeben (Moon et al., 2020). In Europa ist die Erkrankung eine der führenden Ursachen leberbedingter Morbidität und Mortalität (Pimpin et al., 2018). Für Deutschland zeigte eine populationsbasierte Analyse einen kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz der Leberzirrhose und zirrhoseassoziiertes Hospitalisierungen zwischen 2005 und 2018 (Gu et al., 2022).

Im Jahr 2019 war die Leberzirrhose für etwa 2,4 % aller weltweiten Todesfälle verantwortlich, was mehr als 1,3 Millionen Todesfällen pro Jahr entspricht (Huang et al., 2023). Die Mortalität ist dabei stark vom Stadium der Erkrankung abhängig und steigt mit

zunehmender Leberdekompensation deutlich an (Angeli et al., 2018; D'Amico et al., 2006).

Insbesondere im Kontext der Leberzirrhose führt die zunehmende Prävalenz metabolischer Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und Dyslipidämie dazu, dass MASH als Ursache der Leberzirrhose weltweit an Bedeutung gewinnt (Sanyal et al., 2024). Parallel hierzu ist eine demografisch bedingte Zunahme älterer Patient\*innen mit multimorbiden Krankheitskonstellationen zu beobachten, was die klinische Komplexität und die gesundheitsökonomische Relevanz der Leberzirrhose weiter erhöht (Ginès et al., 2021).

### 1.2.3 Kompensierte versus dekompenzierte Leberzirrhose

Der klinische Verlauf der Leberzirrhose wird klassisch in ein kompensiertes und ein dekompenziertes Stadium unterteilt. Während Patient\*innen im kompensierten Stadium häufig über längere Zeit eine stabile klinische Situation mit erhaltener Lebensqualität aufweisen, ist das dekompenzierte Stadium hingegen durch das Auftreten klinischer Komplikationen wie Aszites, Varizenblutungen, hepatische Enzephalopathie (HE), spontane bakterielle Peritonitis (SBP) und hepatorenales Syndrom (HRS) gekennzeichnet (Angeli et al., 2018; D'Amico et al., 2006).

Der Übergang vom kompensierten in das dekompenzierte Stadium tritt bei etwa 5–7 % der Patient\*innen pro Jahr auf und ist mit einer abrupten Verschlechterung der Prognose verbunden (D'Amico et al., 2018; Samonakis et al., 2014). Während die mediane Überlebenszeit im kompensierten Stadium noch etwa 10–12 Jahre beträgt, sinkt sie nach Eintritt der Dekompensation auf ungefähr zwei Jahre (D'Amico et al., 2018).

In den letzten Jahren wurde darüber hinaus das akut-auf-chronische Leberversagen (acute-on-chronic liver failure, ACLF) als eigenständiges klinisches Syndrom definiert, das überwiegend durch bakterielle Infektionen getriggert wird und mit ausgeprägter systemischer Inflammation, Multiorganversagen und hoher kurzfristiger Mortalität einhergeht (Moreau et al., 2013; Trebicka et al., 2020). Diese klinischen Stadien reflektieren nicht nur den Schweregrad der hepatischen Funktionsstörung, sondern auch

das Ausmaß systemischer pathophysiologischer Veränderungen, die maßgeblich zur Morbidität und Mortalität der Erkrankung beitragen.

### 1.3 Systemische Auswirkungen und Komplikationen der Leberzirrhose

#### 1.3.1 Portale Hypertension und systemische Hämodynamik

Die portale Hypertension ist der zentrale pathophysiologische Treiber der meisten Komplikationen der Leberzirrhose und entsteht durch eine Kombination aus erhöhtem intrahepatischem Widerstand und gesteigertem portalvenösem Zufluss (Arroyo et al., 2021). Die resultierende splanchnische Vasodilatation führt zu einer relativen arteriellen Hypovolämie und aktiviert kompensatorisch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie das sympathische Nervensystem. In der Folge entwickelt sich eine hyperdynamische Kreislauftsituation mit erhöhtem Herzzeitvolumen und erniedrigtem systemischem Gefäßwiderstand, die langfristig zur kardialen Belastung und zur Progression systemischer Komplikationen beiträgt (Villanueva et al., 2019).

Diese hämodynamischen Veränderungen fördern nicht nur die Entwicklung von Aszites und Varizen, sondern tragen auch zur Dysfunktion anderer Organsysteme bei, insbesondere von Niere, Gehirn und Herz.

#### 1.3.2 Aszites und hepatorenales Syndrom

Aszites ist die häufigste klinische Manifestation der Leberdekompensation und reflektiert die Kombination aus portaler Hypertension mit konsekutiver systemischer Vasodilatation und renaler Natrium- und Wasserretention. Die daraus resultierende effektive arterielle Hypovolämie führt zu einer Einschränkung der renalen Perfusion und glomerulären Filtration und trägt wesentlich zur Entstehung von Aszites sowie zur Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms bei (Fagundes and Ginès, 2012).

Das hepatorenale Syndrom stellt eine schwere renale Komplikation der Leberzirrhose dar und ist durch ein funktionelles, potenziell reversibles Nierenversagen ohne primäre strukturelle Nierenerkrankung gekennzeichnet. Es tritt typischerweise im Kontext fortgeschrittener Leberzirrhose mit ausgeprägter effektiver arterieller Hypovolämie und systemischer Inflammation auf, was zu einer renalen Vasokonstriktion, verminderten renalen Perfusion und Abnahme der glomerulären Filtrationsrate führt, obwohl das

intravasale Volumen insgesamt erhöht sein kann (Angeli et al., 2019; Fagundes and Ginès, 2012). Das Auftreten eines hepato-renalen Syndroms ist mit einer sehr ungünstigen Prognose und einer deutlich erhöhten kurz- und mittelfristigen Mortalität assoziiert (Ginès and Schrier, 2009; Nadim and Garcia-Tsao, 2023).

### 1.3.3 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist eine neuropsychiatrische Komplikation der Leberzirrhose, die durch die Akkumulation neurotoxischer Substanzen wie Ammoniak infolge eingeschränkter hepatischer Clearance und portosystemischer Shunts verursacht wird. Sie manifestiert sich klinisch durch kognitive Störungen, Bewusstseinsveränderungen bis hin zum Koma und ist mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden (Bajaj, 2018). Darüber hinaus ist die hepatische Enzephalopathie mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierung, Stürze und Mortalität assoziiert und reflektiert eine fortgeschrittene systemische Dysregulation (Vilstrup et al., 2014).

### 1.3.4 Systemische Inflammation und Multiorganbeteiligung

Die Leberzirrhose ist durch einen chronischen inflammatorischen Zustand gekennzeichnet, der durch bakterielle Translokation aus dem Darm, endotheliale Dysfunktion und eine gestörte Immunantwort getrieben wird (Trebicka et al., 2020). Diese systemische Inflammation trägt wesentlich zur Progression der Lebererkrankung, zur Destabilisierung der hämodynamischen Regulation und zur Entwicklung klinischer Komplikationen bei. Sie fördert proinflammatorische und prothrombotische Prozesse, verstärkt die endotheliale Dysfunktion und begünstigt die funktionelle Beeinträchtigung mehrerer physiologischer Regulationssysteme (Arroyo et al., 2021). Damit stellt sie ein zentrales Bindeglied zwischen portaler Hypertension, akuter Dekompensation und erhöhter Mortalität dar.

### 1.3.5 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)

Das akut-auf-chronische Leberversagen stellt die schwerste Ausprägung der Leberdekompensation dar und ist durch das gleichzeitige Versagen mehrerer Organsysteme gekennzeichnet. Es tritt typischerweise im Rahmen einer akuten

Dekompensation auf und wird häufig durch bakterielle Infektionen, Blutungen oder Alkoholabusus ausgelöst, die eine ausgeprägte systemische Inflammation induzieren (Arroyo et al., 2021; Trebicka et al., 2020). Das Auftreten eines ACLF ist mit einer sehr hohen kurzfristigen Mortalität assoziiert und ist Ausdruck einer schweren systemischen Entgleisung im Rahmen der fortgeschrittenen Leberzirrhose. Die Beteiligung des kardiovaskulären Systems wird im ACLF-Score durch das Vorliegen eines zirkulatorischen Versagens abgebildet (Moreau et al., 2013).

#### 1.4 Prognostische Scores

Zur Abschätzung des Schweregrades der Lebererkrankung und der damit verbundenen Prognose wurden verschiedene klinische Scores etabliert, von denen der Child-Turcotte-Pugh-(CTP)-Score und der Model for End-Stage Liver Disease-(MELD)-Score die größte klinische Bedeutung haben. Beide Scores werden routinemäßig zur Risikostratifikation von Patient\*innen mit Leberzirrhose eingesetzt und sind eng mit Morbidität, Mortalität und dem Auftreten von Komplikationen assoziiert. Sie wurden historisch durch Pugh et al. (1973) und Kamath et al. (2001) etabliert und spielen bis heute eine zentrale Rolle in der klinischen Risikostratifikation (D'Amico et al., 2018; Ginès et al., 2021; Ruf et al., 2022).

Der CTP-Score kombiniert laborchemische Parameter mit klinischen Manifestationen der Leberdekompensation und ermöglicht dadurch eine stadienbezogene klinische Einordnung der Erkrankung. Der MELD-Score basiert hingegen ausschließlich auf laborchemischen Parametern und erlaubt eine objektive, kontinuierliche Abschätzung des kurzfristigen Mortalitätsrisikos, weshalb er insbesondere zur Priorisierung auf der Lebertransplantationswarteliste etabliert ist.

In den letzten Jahren hat sich darüber hinaus gezeigt, dass diese leberspezifischen Scores nicht nur die hepatische Prognose widerspiegeln, sondern auch mit extrahepatischen Komplikationen und der systemischen Krankheitslast der Leberzirrhose assoziiert sind. In Anbetracht dieser Befunde bilden der CTP-Score und der MELD-Score in der vorliegenden Arbeit die Grundlage für die Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse.

## 1.5 Leber-Herz-Achse

Die Leberzirrhose ist nicht nur eine auf die Leber beschränkte Erkrankung, sondern ein systemisches Syndrom, das über hämodynamische, neurohumorale und inflammatorische Mechanismen zahlreiche Organsysteme beeinflusst, insbesondere das Herz-Kreislauf-System (Franchis et al., 2022; Kaur and Premkumar, 2022). Diese bidirektionale Interaktion wird zunehmend als funktionelle Leber-Herz-Achse verstanden (Kaur and Premkumar, 2022).

### 1.5.1 Hämodynamik und kardiales Remodeling

Ein zentrales hämodynamisches Merkmal der Leberzirrhose ist die ausgeprägte splanchnische und systemische Vasodilatation infolge endothelialer Dysfunktion und vermehrter Freisetzung vasodilatatorischer Mediatoren wie Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid und endogener Cannabinoide (Bátkai et al., 2001; Iwakiri and Groszmann, 2007; Nesci et al., 2024). Die daraus resultierende effektive arterielle Hypovolämie und neurohumorale Aktivierung sind charakteristische Elemente der Zirrhosepathophysiologie und führen zu einem hyperdynamischen Kreislauf. Im Kontext des kardiovaskulären Systems bewirken diese chronischen hämodynamischen Anpassungen eine persistierende Volumen- und Druckbelastung des Herzens und begünstigen strukturelle und funktionelle kardiale Remodelingprozesse (Izzy et al., 2020; Praktiknjo et al., 2020; Turco et al., 2018). Kurzfristig trägt diese zirkulatorische Anpassung zur Aufrechterhaltung der systemischen Organperfusion bei, langfristig kann sie jedoch die kardiale Reserve limitieren und die Vulnerabilität des Myokards gegenüber zusätzlichen Belastungen erhöhen (Møller and Lee, 2018).

Der reduzierte systemische Gefäßwiderstand im Rahmen der hyperdynamischen Zirkulation kann darüber hinaus die periphere Durchblutung einschließlich der koronaren Perfusion funktionell beeinträchtigen. Dies ist insbesondere bei Patient\*innen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder eingeschränkter Koronarreserve klinisch relevant, da kompensatorische hämodynamische Anpassungen hier nur unzureichend greifen und eine myokardiale Minderperfusion begünstigt werden kann (Bolognesi, 2014).

In diesem Kontext stellt die hämodynamisch-neurohumorale Dysregulation bei Leberzirrhose einen zentralen pathophysiologischen Mechanismus der Leber-Herz-

Achse dar und trägt wesentlich zur erhöhten kardiovaskulären Vulnerabilität dieser Patient\*innen bei. Insbesondere bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung und Leberdekompensation könnte die Kombination aus strukturellem Gefäßschaden, eingeschränkter Koronarreserve und chronischer kardialer Belastung das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient\*innen mit bestehender koronarer Herzerkrankung maßgeblich beeinflussen.

Neben diesen Mechanismen tragen inflammatorische Prozesse wesentlich zur Pathophysiologie der Leber-Herz-Achse bei. Die Leberzirrhose ist mit einer chronischen systemischen Inflammation assoziiert, die durch erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-6 und Interleukin-1 $\beta$  gekennzeichnet ist (Franchis et al., 2022; Kaur and Premkumar, 2022). Diese Mediatoren können die myokardiale Kontraktilität beeinträchtigen, endotheliale Dysfunktion verstärken und atherosklerotische Prozesse fördern, wodurch insbesondere bei Patient\*innen mit bestehender koronarer Herzkrankheit die Anfälligkeit für myokardiale Ischämien und andere kardiovaskuläre Ereignisse weiter erhöht wird.

### 1.5.2 Zirrhotische Kardiomyopathie

Als klinisches Korrelat dieser pathophysiologischen Veränderungen gilt die zirrhotische Kardiomyopathie, eine spezifische Form der kardialen Funktionsstörung bei Leberzirrhose, die durch eine verminderte myokardiale Kontraktilitätsreserve unter Belastung, eine diastolische Dysfunktion, elektrophysiologische Veränderungen und eine abgeschwächte  $\beta$ -adrenerge Antwort charakterisiert ist, ohne dass eine primäre strukturelle Herzerkrankung vorliegt (Chayanupatkul and Liangpunsakul, 2014; Izzy et al., 2020; Møller and Henriksen, 2010).

Obwohl die systolische Ruhefunktion häufig erhalten erscheint, ist die kardiale Reserve deutlich eingeschränkt, sodass das Herz in Stresssituationen wie bei Infektionen, Volumenverschiebungen oder metabolischer Belastung nicht adäquat reagieren kann (Izzy et al., 2020; Møller and Lee, 2018). Dies erhöht die Vulnerabilität für akute kardiale Dekompensation, insbesondere im Kontext zusätzlicher hämodynamischer oder inflammatorischer Belastungen. Die Prävalenz der zirrhotischen Kardiomyopathie wird in klinischen Kohorten von Patient\*innen mit Leberzirrhose mit bis zu 40–50 % angegeben

und ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (Isaak et al., 2020; Kaur and Premkumar, 2022; Wiese et al., 2014).

In Kombination mit einer bestehenden koronaren Herzkrankheit ergibt sich dadurch eine besonders vulnerable Konstellation, in der reduzierte myokardiale Reserve, eingeschränkte Koronarperfusion und systemische Inflammation synergistisch zur Auslösung kardiovaskulärer Ereignisse beitragen können. Dieses Zusammenspiel bildet die Grundlage für die in dieser Arbeit untersuchte Hypothese, dass der Schweregrad der Leberfunktionsstörung das kardiovaskuläre Risiko bei Patient\*innen mit bestehender koronarer Herzkrankheit wesentlich moduliert.

## 1.6 Koronare Herzkrankheit und kardiovaskuläre Ereignisse

### 1.6.1 Definition und Pathophysiologie

Die koronare Herzkrankheit ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch die Entwicklung atherosklerotischer Plaques in den epikardialen Koronararterien gekennzeichnet ist und zu einer Einschränkung des koronaren Blutflusses führt. Die Atherosklerose ist ein inflammatorisch getriebener Prozess, der durch Endotheldysfunktion, Lipidakkumulation, Immunzellinfiltration und fibrotische Umbauprozesse geprägt ist. Im Verlauf kann es zur Plaqueruptur und Thrombusbildung kommen, wodurch akute Koronarsyndrome und Myokardinfarkte ausgelöst werden (Knuuti et al., 2020; Libby et al., 2009). Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen Rauchen, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas und körperliche Inaktivität. Diese Faktoren sind in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet und treten insbesondere bei älteren und multimorbiden Patient\*innen häufig in Kombination auf, wodurch das individuelle kardiovaskuläre Risiko weiter steigt (Khera and Kathiresan, 2017).

### 1.6.2 Kardiovaskuläre Ereignisse als klinische Endpunkte

Der Begriff der kardiovaskulären Erkrankungen umfasst ein breites Spektrum pathologischer Veränderungen des Herz- und Gefäßsystems. Hierzu zählen neben der koronaren Herzkrankheit unter anderem akute und chronische Myokardischämien, Herzinsuffizienz, relevante Herzrhythmusstörungen sowie zerebrovaskuläre Ereignisse.

Diese Erkrankungen sind häufig miteinander verknüpft, teilen gemeinsame Risikofaktoren und beeinflussen sich in ihrem klinischen Verlauf gegenseitig.

In klinischen Studien und epidemiologischen Untersuchungen werden kardiovaskuläre Ereignisse als klar definierte Endpunkte verwendet, um Krankheitsverläufe, Therapieeffekte sowie Morbidität und Mortalität vergleichbar abzubilden. Dabei liegt der Fokus in der Regel auf klinisch manifesten Ereignissen mit unmittelbar prognostischer Relevanz, die mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate, funktionellen Einschränkungen und einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht (Knuuti et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit werden kardiovaskuläre Ereignisse als klinisch relevante Endpunkte aus dem oben beschriebenen Spektrum kardiovaskulärer Erkrankungen definiert. Dazu zählen akute ischämische Ereignisse des Myokards, neu auftretende oder dekompensierte Formen der Herzinsuffizienz, symptomatische Herzrhythmusstörungen sowie kardiovaskulär bedingte Todesfälle. Diese Definition orientiert sich an in der Literatur etablierten Endpunktkonzepten zur Analyse kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit chronischen Lebererkrankungen, wie sie unter anderem von Patel et al. beschrieben wurden (Patel et al., 2021).

### 1.6.3 Epidemiologie und Krankheitslast

Die koronare Herzkrankheit zählt weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und stellt die führende Einzelursache für Mortalität dar. Nach Daten des Global Burden of Disease Projekts lebten im Jahr 2021 weltweit etwa 254 Millionen Menschen mit ischämischer Herzkrankheit, mit weiterhin zunehmender Prävalenz in vielen Regionen (Khan et al., 2020; Tomislav, 2025).

Trotz erheblicher Fortschritte in Prävention, Diagnostik und Therapie bleibt die koronare Herzkrankheit mit einer hohen Krankheitslast, häufigen Hospitalisierungen und einer erheblichen gesundheitsökonomischen Belastung verbunden. Insbesondere bei älteren und multimorbiden Patient\*innen ist sie mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität assoziiert (Hosen et al., 2020).

## 1.7 Leberzirrhose als Modulator bei bestehender koronarer Herzkrankheit

Die Assoziation zwischen Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit ist komplex und bislang nicht abschließend geklärt. Während Leberzirrhose traditionell als systemische Erkrankung mit erheblicher kardiovaskulärer Belastung verstanden wird, wurden in früheren Arbeiten teilweise Hypothesen eines potenziell protektiven Effekts der fortgeschrittenen Lebererkrankung gegenüber atherosklerotischen Prozessen formuliert (Howell and Manion, 1960; Vaněcek, 1976). Diese Annahmen basierten vor allem auf Veränderungen des Lipidstoffwechsels mit reduzierten Cholesterin- und Lipoproteinspiegeln sowie auf einem vermeintlich weniger atherogenen Serumprofil bei Patient\*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Allerdings beruhen diese Konzepte überwiegend auf biochemischen Surrogatparametern und erlauben keine direkten Rückschlüsse auf das Vorliegen struktureller Koronarläsionen sowie auf klinisch relevante kardiovaskuläre Ereignisse.

Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zeigen jedoch, dass die Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit bei Patient\*innen mit Leberzirrhose insgesamt hoch ist und in der Mehrzahl der Studien bei etwa 18–20 % liegt, während die berichteten Inzidenzen akuter kardiovaskulärer Ereignisse vergleichsweise niedrig erscheinen. In einer aktuellen Metaanalyse wurde eine Inzidenz des akuten Koronarsyndroms von etwa 2 % sowie eine Myokardinfarktrate bei etwa 1,8 % beschrieben. Auch nach Adjustierung für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigte sich keine unabhängige Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Leberzirrhose und dem Auftreten einer koronaren Herzkrankheit oder eines Myokardinfarkts (Gu et al., 2025).

Diese Befunde werden durch Beobachtungsstudien aus klinischen Zirrhosekohorten gestützt, in denen abhängig von Studienpopulation und Definition der koronaren Herzkrankheit eine Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen von bis zu rund einem Viertel der untersuchten Patient\*innen berichtet wird (An et al., 2014; Kalaitzakis et al., 2010; Tiukinhoy-Laing et al., 2006). In Studien mit standardisierter kardiologischer Diagnostik im Rahmen der prätransplantativen Evaluation, insbesondere unter Einsatz der Koronarangiographie, werden hingegen deutlich höhere Prävalenzen struktureller Koronarläsionen von bis zu 36,8 % beschrieben (Patel et al., 2018b). Diese Diskrepanz

verdeutlicht, dass angiografisch nachweisbare Koronarläsionen bei Patient\*innen mit Leberzirrhose häufig vorliegen, jedoch klinisch nicht immer manifest sind.

Trotz dieser Hinweise liegen bislang nur begrenzte Daten aus Studien vor, die gezielt Patient\*innen mit gleichzeitig bestehender Leberzirrhose und klinisch bekannter koronarer Herzkrankheit untersuchen und das damit assoziierte Risiko kardiovaskulärer Ereignisse systematisch erfassen. In einer im Jahr 2021 publizierten Studie an einer Kohorte von Patient\*innen mit dekompensierter Zirrhose, die im Rahmen der prätransplantativen Evaluation untersucht wurden, wiesen 26 % eine bekannte koronare Herzkrankheit auf. Innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 20 Monaten wurde von einer niedrigen Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse von 3,4 % berichtet (Patel et al., 2021). Diese geringe Ereignisrate steht im Kontrast zur berichteten Prävalenz struktureller Koronarerkrankung und unterstreicht die Limitationen prätransplantativer Kohorten, in denen konkurrierende Mortalität, selektive Patientenauswahl sowie kurze Nachbeobachtungszeiten die Erfassung kardiovaskulärer Endpunkte einschränken können.

Eine zentrale Limitation der bisherigen Studien liegt darin, dass untersuchte Zirrhosekohorten nicht konsequent auf Patient\*innen mit bestehender koronarer Herzkrankheit beschränkt waren. Das kardiovaskuläre Risiko bei Patient\*innen mit gleichzeitig bestehender Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit könnte daher wesentlich anders ausgeprägt sein als in den bislang untersuchten Kollektiven. Insbesondere ist bislang unzureichend geklärt, inwieweit der Grad der Leberfunktionsstörung und das Stadium der Leberdekompensation das Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse modulieren.

Darüber hinaus könnten methodische Aspekte wie heterogene Definitionen kardiovaskulärer Endpunkte, begrenzte Nachbeobachtungszeiträume sowie konkurrierende Mortalitätsursachen bei fortgeschrittener Lebererkrankung zu einer Unterschätzung kardiovaskulärer Ereignisse beitragen (Franchis et al., 2022). Zusätzlich ist eine potenzielle Unterversorgung mit evidenzbasierten kardiovaskulär protektiven Therapien, insbesondere Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern, zu berücksichtigen. Diese werden bei Patient\*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose

häufig zurückhaltend eingesetzt, obwohl mehrere Studien ihre Sicherheit und Wirksamkeit auch in dieser Population belegen (Patel et al., 2018a; Pfisterer et al., 2024).

Für Patient\*innen mit metabolischer Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis wurde im Vergleich zu anderen Ätiologien der Leberzirrhose eine erhöhte Prävalenz der koronaren Herzkrankheit sowie eine gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität beschrieben (Kim et al., 2018; Patel et al., 2021; Sanyal et al., 2024). MASH-Patient\*innen weisen häufig zusätzliche kardiometabolische Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie auf, die zumindest teilweise zur erhöhten kardiovaskulären Morbidität beitragen dürften. In welchem Ausmaß MASH selbst unabhängig von diesen Begleitfaktoren Treiber dieses erhöhten Risikos wirkt, ist bislang jedoch nicht abschließend geklärt (Sanyal et al., 2024).

Vor diesem Hintergrund ist es von hoher klinischer Relevanz, besser zu verstehen, ob und in welchem Ausmaß eine Verschlechterung der Leberfunktion das Auftreten weiterer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit bestehender koronarer Herzkrankheit begünstigt. Hieraus könnten gezielte präventive und therapeutische Strategien abgeleitet werden, um die hohe Morbidität und Mortalität in dieser besonders vulnerablen Patientengruppe zu reduzieren.

### 1.8 Forschungslücke und Zielsetzung der Arbeit

Trotz der hohen klinischen Relevanz der Versorgung von Patient\*innen mit gleichzeitig bestehender Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit liegen bislang nur begrenzte Daten zur Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und zu deren prädiktiven Determinanten in dieser spezifischen Patientengruppe vor. Insbesondere ist unzureichend geklärt, in welchem Ausmaß der Schweregrad der Leberfunktionsstörung das kardiovaskuläre Risiko und die Sterblichkeit bei Patient\*innen mit koronarer Herzkrankheit beeinflusst, wenn sie im Krankenhaus aufgenommen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit, die stationär aufgenommen wurden, die Inzidenz neu aufgetretener kardiovaskulärer Ereignisse und das Mortalitätsrisiko innerhalb eines

Jahres zu erfassen und den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung und dem Auftreten solcher Ereignisse zu untersuchen.

Ein besonderer Fokus liegt auf der Bewertung etablierter leberspezifischer Scores, insbesondere der Child-Turcotte-Pugh-(CTP)-Klassifikation und des Model for End-Stage Liver Disease-(MELD)-Scores, als potenzielle Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Darüber hinaus sollen klinische und laborchemische Faktoren identifiziert werden, die zur Risikostratifikation in dieser klinisch besonders vulnerablen Patientengruppe beitragen können.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Endpunkte

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie das kardiovaskuläre Risiko bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit anhand neu aufgetretener kardiovaskulärer Ereignisse untersucht und dessen Assoziation mit klinischen sowie leberbezogenen Parametern analysiert. Ziel der Studie war es, den Einfluss unterschiedlicher Dekompensationsstadien der Leberzirrhose auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie auf die Mortalität zu untersuchen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das erstmalige Auftreten eines neuen kardiovaskulären Ereignisses innerhalb eines Jahres nach dem definierten Ausgangszeitpunkt (Baseline). Der sekundäre Endpunkt war die Gesamtmortalität innerhalb eines Jahres nach Baseline. Patient\*innen, die im Beobachtungszeitraum eine Lebertransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. In Analysen konkurrierender Risiken (Competing Risk Analysis) wurde die Lebertransplantation als konkurrierendes Ereignis berücksichtigt.

Die Baseline wurde als die erste stationäre Vorstellung der Patient\*innen mit leberbezogener Dekompensation oder relevanten leberassoziierten Komplikationen am Universitätsklinikum Bonn definiert.

### 2.2 Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien

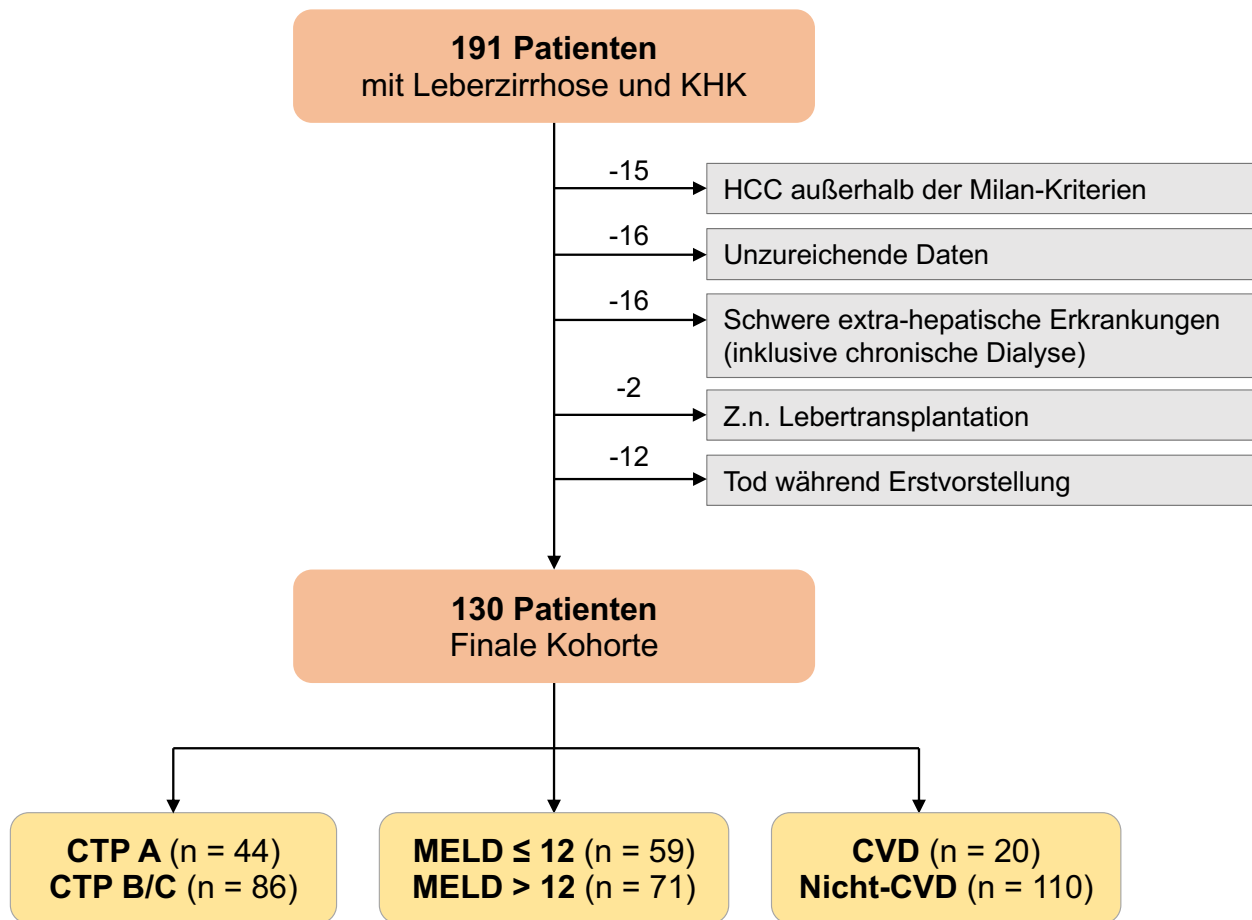
In diese retrospektive, monozentrische Studie wurden initial 191 Patient\*innen eingeschlossen, bei denen zum Zeitpunkt der Baseline sowohl eine Leberzirrhose als auch eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert war. Die Durchführung dieser retrospektiven Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter dem Aktenzeichen 288/21 genehmigt. Alle Patient\*innen wurden im Zeitraum von Januar 2006 bis Oktober 2020 am Universitätsklinikum Bonn, Deutschland, behandelt. Die Identifikation erfolgte initial über eine Abfrage des klinikinternen Krankenhausinformationssystems (KAS) anhand der Kriterien der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür wurden die Codes K70.3 und K74.3–K74.6 für Leberzirrhose sowie I25.1 und I25.2 für koronare Herzkrankheit

verwendet. Die so identifizierten Diagnosen wurden anschließend durch manuelle Durchsicht der elektronischen Patientenakten anhand der klinischen Dokumentation validiert.

Die Diagnose der Leberzirrhose basierte auf histopathologischen Befunden, bildgebenden Verfahren, klinischen Kriterien sowie laborchemischen Parametern. Eine koronare Herzkrankheit galt als gesichert, wenn sie aus der anamnestischen Vorgeschichte, aus der klinischen Dokumentation oder aus den Ergebnissen einer invasiven Koronarangiographie hervorging. Alle in die Studie eingeschlossenen Patient\*innen waren zum Zeitpunkt der Baseline mindestens 18 Jahre alt.

Zur Sicherstellung einer homogenen und auswertbaren Studienpopulation wurden definierte Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Von der Analyse ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) außerhalb der Milan-Kriterien ( $n = 15$ ), unzureichender Datenlage zu mindestens einer der beiden Hauptdiagnosen Leberzirrhose oder koronarer Herzkrankheit ( $n = 16$ ), schweren extrahepatischen Begleiterkrankungen inklusive Dialysepflicht ( $n = 16$ ), Patient\*innen, die bereits vor Baseline eine Lebertransplantation erhalten hatten ( $n = 2$ ) sowie Patient\*innen, die während des initialen Krankenhausaufenthalts verstarben ( $n = 12$ ).

Die finale Studienkohorte umfasst 130 Patient\*innen. Da sich nach den ersten Ergebnissen der deskriptiven Statistik zeigte, dass die Leberfunktion ein starker Prädiktor für neue kardiale Ereignisse war, erfolgte für die statistischen Analysen je nach Fragestellung eine Stratifikation nach dem Dekompensationsstatus der Leberzirrhose (CTP-Klasse A vs. B/C; MELD-Score  $\leq 12$  vs.  $> 12$ ) oder nach dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (CVD-Ereignis, cardiovascular disease event) während des Beobachtungszeitraums (CVD-Gruppe vs. Nicht-CVD-Gruppe). Die zugrunde liegenden Klassifikationen und Definitionen werden in den folgenden Abschnitten detailliert beschrieben. Der Rekrutierungsprozess und die Selektionskriterien der Studienkohorte sind in Abbildung 1 dargestellt.



Abkürzungen: CTP, Child-Turcotte-Pugh; CVD, Kardiovaskuläre Erkrankung; HCC; Hepatozelluläres Karzinom; KHK, Koronare Herzerkrankung; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; Z. n., Zustand nach

**Abb. 1:** Flussdiagramm der Studienpopulation mit Einschluss, Ausschluss und finaler Gruppierung der Patient\*innen

### 2.3 Definitionen kardiovaskulärer Ereignisse

Ein kardiovaskuläres Ereignis wurde an eine standardisierte Definition aus der Literatur angelehnt (Patel et al., 2021), die sich mit kardiovaskulären Ereignissen bei Patient\*innen mit Leberzirrhose beschäftigte und hochrangig publiziert worden war. Zu den erfassten Ereignissen zählten symptomatische Herzrhythmusstörungen, einschließlich Synkopen aufgrund ventrikulärer Arrhythmien, ventrikulärer Tachykardie und symptomatischem Vorhofflimmern, eine neu auftretende Herzinsuffizienz sowie Myokardischämien, festgestellt durch das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts (NSTEMI). CVD-Ereignisse umfassten nicht-letale sowie letale

kardiovaskuläre Ereignisse. Als konkurrierende Ereignisse galten nicht-kardiovaskuläre Todesfälle sowie Lebertransplantationen.

Die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms stützte sich auf das Vorhandensein typischer klinischer Symptome, eine Erhöhung der Troponin-Werte sowie charakteristische Veränderungen im Elektrokardiogramm (Newby et al., 2012; Yancy et al., 2017). Herzrhythmusstörungen wurden anhand der Richtlinien der American Heart Association (AHA) klassifiziert und definiert (Al-Khatib et al., 2018). Zusätzlich wurde die koronare Herzkrankheit anhand des Ausmaßes der Gefäßbeteiligung klassifiziert (beginnende KHK, 1-, 2- oder 3-Gefäß-Erkrankung). Patient\*innen mit Zustand nach aortokoronarer Bypass-Operation wurden als gesicherte koronare Herzkrankheit gewertet und entsprechend der dokumentierten Koronaranatomie einer der genannten Kategorien zugeordnet.

#### 2.4 Ätiologie der Leberzirrhose

Die Ätiologie der Leberzirrhose wurde auf Grundlage der klinischen Dokumentation, anamnestischer Angaben, serologischer Befunde und histopathologischer Ergebnisse klassifiziert. Die Einteilung erfolgte in die Kategorien alkoholisch, viral (Hepatitis B oder C), metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) sowie eine Sammelkategorie für andere Ätiologien. Darin wurden seltene und heterogene Ursachen der Leberzirrhose zusammengefasst, darunter autoimmune Lebererkrankungen (z. B. autoimmune Hepatitis, primär biliäre Cholangitis, primär sklerosierende Cholangitis), genetische Erkrankungen (z. B. Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel) und weitere seltene sowie kryptogene Lebererkrankungen. Diese Zusammenfassung erfolgte, da diese Ätiologien nicht im Fokus der vorliegenden Fragestellung standen und aufgrund ihrer geringen Fallzahlen sowie ihrer unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen nicht sinnvoll getrennt analysiert werden konnten.

#### 2.5 Leberbezogene Scores: CTP-Score und MELD-Score

Neben den kardiovaskulären Parametern wurden die leberbezogenen Scores Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score, Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score, sowie der Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation (CLIF-C-AD)-Score erfasst. Die

Scores wurden zu den drei Zeitpunkten bei Baseline, nach sechs Monaten und nach einem Jahr erfasst.

### 2.5.1 Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP-Score)

Der Child-Turcotte-Pugh-Score ist eines der am häufigsten verwendeten klinischen Instrumente zur Beurteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose und zur Abschätzung der Prognose. Ursprünglich wurde der Score von Child und Turcotte zur Einschätzung des perioperativen Risikos bei Patient\*innen mit Operationen der portalen Hypertension entwickelt und später durch Pugh et al. modifiziert und standardisiert, wodurch er seine bis heute gültige Form erhielt (Pugh et al., 1973).

Der CTP-Score basiert auf fünf Parametern, welche unterschiedliche Aspekte der Leberfunktion und der hepatischen Dekompensation abbilden. Drei dieser Parameter sind laborchemischer Natur und umfassen das Serumbilirubin, das Serumalbumin sowie die International Normalized Ratio (INR), während zwei Parameter auf der klinischen Evaluation von Aszites und hepatischer Enzephalopathie beruhen. Jeder Parameter wird abhängig vom Ausprägungsgrad mit ein bis drei Punkten bewertet, wobei höhere Punktzahlen einen zunehmenden Schweregrad der Leberfunktionsstörung widerspiegeln. Die Einteilung ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tab. 1:** Parameter und Punktvergabe des Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation nach Pugh et al. (1973)

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0	mg/dl
Serum-Albumin	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8	g/dl
INR	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2	–
Aszites	keiner	leicht	mittelgradig	–
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I–II	Stadium III–IV	–

Die Summation der Einzelpunkte ergibt den Gesamt-CTP-Score, anhand dessen die Patient\*innen in drei Schweregrade eingeteilt werden. Ein Score von 5–6 Punkten entspricht einer kompensierten Leberzirrhose (CTP-Klasse A), 7–9 Punkte einer moderat dekompensierten Leberzirrhose (CTP-Klasse B) und 10–15 Punkte einer schwer dekompensierten Leberzirrhose (CTP-Klasse C).

In der vorliegenden Arbeit wurde der CTP-Score für alle Patient\*innen zum Zeitpunkt der Baseline erhoben und zur Stratifizierung des Schweregrades der Leberzirrhose herangezogen. Die Beurteilung von Aszites und hepatischer Enzephalopathie erfolgte auf Grundlage der klinischen Dokumentation, bildgebender Untersuchungen sowie des dokumentierten klinischen Verlaufs während des initialen Krankenhausaufenthalts.

### 2.5.2 Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score

Der Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score ist ein objektiver prognostischer Score zur Abschätzung der Mortalität bei Patient\*innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung. Er wurde ursprünglich zur Abschätzung der Mortalität nach transjugulärem intrahepatischem portosystemischem Shunt (TIPS) entwickelt und anschließend als zentrales Instrument zur Priorisierung von Patient\*innen auf der Warteliste zur Lebertransplantation etabliert (Kamath et al., 2001).

Im Gegensatz zum CTP-Score basiert der MELD-Score ausschließlich auf laborchemischen Parametern und ermöglicht dadurch eine reproduzierbare und objektive Risikostratifikation. Zur Berechnung des MELD-Scores wurde die etablierte Formel nach Kamath et al. verwendet:

$$\text{MELD} = (0,957 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin}) + 1,120 \times \ln(\text{INR}) + 0,643) \times 10$$

**Abb. 2:** Formel zur Berechnung des klassischen MELD-Scores nach Kamath et al. (2001)

Die Berechnung des MELD-Scores erfolgte gemäß den publizierten Standards. Serum-Kreatininwerte < 1,0 mg/dl wurden auf 1,0 mg/dl gesetzt und Werte > 4,0 mg/dl bei 4,0 mg/dl gedeckelt. Der theoretische Wertebereich des MELD-Scores liegt damit zwischen 6 und 40 Punkten. Das Vorliegen einer chronischen Dialysepflicht wurden im Rahmen dieser Studie als Ausschlusskriterium definiert, sodass die hierfür etablierten Anpassungen der MELD-Berechnung nicht zur Anwendung kamen.

Zur Evaluation der hepatischen Dysfunktion wurden der CTP-Score und der MELD-Score parallel angewendet. In der vorliegenden Arbeit wurde der CTP-Score als primäres Klassifikationssystem verwendet, da er klinische Manifestationen der Leberdekompensation berücksichtigt und eine praxisnahe Einschätzung des

Krankheitsstadiums ermöglicht. Zudem zählt der CTP-Score bis heute zu den am häufigsten verwendeten Instrumenten zur klinischen Stadieneinteilung der Leberzirrhose.

Der MELD-Score stellt ein international etabliertes, objektives und rein laborchemisch basiertes Prognosemodell dar und wurde ergänzend herangezogen, um die Bewertung der Leberfunktion anhand eines zweiten, unabhängigen Scores abzusichern.

## 2.6 Statistische Analyse

### 2.6.1 Deskriptive Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden als Mediane mit den entsprechenden Spannweiten angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Kategoriale Variablen wurden als absolute Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt. Der Vergleich dieser Variablen zwischen den Gruppen erfolgte mit dem nichtparametrischen Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

### 2.6.2 Regressionsanalysen

Zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie der 1-Jahres-Mortalität wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei erfolgten zunächst univariable Regressionsanalysen potenzieller Einflussgrößen. Variablen mit signifikanter Assoziation oder klinisch relevante Störfaktoren wurden anschließend in multivariable Modelle eingeschlossen. Die Cox-Regressionsanalysen wurden unter Annahme proportionaler Hazards durchgeführt. Die Ergebnisse werden als Hazard Ratios (HR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) angegeben.

Die Auswahl der Kovariablen erfolgte unter Berücksichtigung der Ereigniszahl gemäß der empfohlenen Ereignis-pro-Variable-Regel (events per variable), um eine Überanpassung und instabile Schätzungen zu vermeiden. Bei kategorialen Variablen wurde die jeweils erstgenannte Kategorie als Referenzgruppe verwendet.

Das multivariable Modell umfasst demografische Parameter wie Alter, Geschlecht und Ätiologie der Leberzirrhose sowie kardiovaskuläre Variablen wie die Anzahl der betroffenen Koronargefäße, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und Vorhofflimmern in der Vorgeschichte. Die

Variablenselektion erfolgte mittels schrittweiser vorwärtsgerichteter Auswahl (Forward Selection). Die Auswahl potenzieller Kovariablen basierte sowohl auf den Ergebnissen der univariablen Analysen als auch auf klinischer Relevanz. Entsprechende Störfaktoren wurden unabhängig von ihrer univariablen Signifikanz in die Modellbildung einbezogen.

Zur Vermeidung von Multikollinearität wurden etablierte klinische Scores wie der CTP-Score und der MELD-Score sowie deren Einzelkomponenten wie Aszites und relevante Laborparameter nicht simultan in einem Modell analysiert, sondern separat in univariablen Modellen auf ihre prognostische Bedeutung geprüft.

### 2.6.3 Aussagekraft der identifizierten Prädiktoren

Die Bestimmung optimaler Cut-off-Werte zur Ereignisprädiktion erfolgte mittels Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse unter Anwendung des Youden-Index. Die Diskriminationsfähigkeit der Prädiktoren wurde anhand der Fläche unter der ROC-Kurve (Area under the curve, AUC) beurteilt. Ein zweiseitiger p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

### 2.6.4 Endpunktanalysen

Um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb eines Jahres unter Berücksichtigung von Tod und Lebertransplantation als konkurrierende Risiken (Competing Risks) zu schätzen, wurde das Fine-Gray-Modell angewandt. Gruppenunterschiede in der kumulativen Inzidenz wurden mittels Gray-Test evaluiert. Da sowohl der Tod als auch eine Lebertransplantation das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses zeitlich ausschließen und in der untersuchten Population relevante Endpunkte darstellen, ermöglicht dieses Modell eine realistischere Schätzung der kumulativen Ereigniswahrscheinlichkeit.

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS (Version 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) und R (Version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) unter Verwendung von RStudio (RStudio, Inc., Boston, MA, USA).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Kardiovaskuläre Ereignisse

Die Studienkohorte umfasste 130 Patient\*innen mit Leberzirrhose und dokumentierter koronarer Herzkrankheit. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von einem Jahr entwickelten 20 Patient\*innen (15 %) mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis.

Zu den registrierten kardiovaskulären Ereignissen zählten sechs Episoden symptomatischer Arrhythmien (30 %), fünf Fälle einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz (25 %) sowie neun ischämische Ereignisse (45 %). Eine detaillierte Aufschlüsselung der kardiovaskulären Ereignisse ist in Tabelle 2 dargestellt.

**Tab. 2:** Kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb eines Jahres von Patient\*innen mit Leberzirrhose und KHK (n = 20)

<b>Symptomatische Arrhythmie: n = 6 (30 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Synkope infolge ventrikulärer Arrhythmie (n = 1)</li> <li>- Ventrikuläre Tachykardie (n = 4)</li> <li>- Symptomatisches Vorhofflimmern (n = 1)</li> </ul>
<b>Neu diagnostiziertes Herzversagen: n = 5 (25 %)</b>
<b>Ischämie: n = 9 (45 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akutes Koronarsyndrom (n = 3)</li> <li>- NSTEMI (n = 6)</li> </ul>
Abkürzungen: KHK, Koronare Herzkrankheit; NSTEMI, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt

#### 3.2 Klinische Merkmale und Risikofaktoren

Auf Grundlage des Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb eines Jahres wurde die Studienkohorte in eine CVD-Gruppe (n = 20) und eine Nicht-CVD-Gruppe (n = 110) unterteilt. Die klinischen Basischarakteristika der beiden Gruppen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tab. 3:** Baseline-Charakteristika von Patient\*innen mit Leberzirrhose und KHK, stratifiziert nach dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres

	Parameter	Nicht-CVD (n = 110)	CVD (n = 20)	P-Wert
<b>Allgemeine Merkmale</b>	Alter (Jahre)	67 (44–89)	66 (44–85)	0,56
	Geschlecht (männlich/weiblich)	91/19 (83/17 %)	16/4 (80/20 %)	0,77
	Ätiologie (Alkohol/viral/MASH/andere)	53/12/8/37 (48/11/7/34 %)	7/1/0/12 (35/5/0/60 %)	0,12
	Dauer Baseline-Aufenthalt (Tage)	12 (1–72)	17,5 (4–52)	0,08
<b>Vorerkrankungen</b>	Kardiovaskulärer Risikofaktor (≥ 1)	105 (96 %)	19 (95 %)	0,93
	Diabetes mellitus Typ II	43 (39 %)	8 (40 %)	0,94
	Arterielle Hypertonie	79 (72 %)	17 (85 %)	0,30
	Hypercholesterinämie	70 (64 %)	17 (85 %)	0,06
	pAVK	22 (20 %)	3 (15 %)	0,60
	Z. n. Vorhofflimmern	34 (31 %)	9 (45 %)	0,22
	HCC (innerhalb der Milan-Kriterien)	12 (11 %)	1 (5 %)	0,42
	Z. n. Ösophagus-Varizen	49 (45 %)	6 (30 %)	0,23
	Z. n. Aszites	51 (46 %)	13 (65 %)	0,16
	Z. n. Hepatischer Enzephalopathie	11 (10 %)	2 (10 %)	1,00
	Z. n. SBP	11 (10 %)	2 (10 %)	1,00
Z. n. Hepatorenalem Syndrom	14 (13 %)	3 (15 %)	0,78	
<b>Therapie bei Baseline</b>	Nicht-selektive Betablocker	41 (37 %)	2 (10 %)	<b>0,017</b>
	Statintherapie	59 (54 %)	15 (75 %)	0,08
	Langzeitantibiotikatherapie	17 (16 %)	3 (15 %)	0,96
	Thrombozytenaggregationshemmung	109 (99 %)	20 (100 %)	0,67
<b>Klinische Befunde bei Baseline</b>	CTP-Klasse (A/BC)	42/68 (38/62 %)	2/18 (10/90 %)	<b>0,014</b>
	MELD-Score	13 (6–32)	15 (8–30)	<b>0,018</b>
	Ösophagusvarizen	54 (49 %)	8 (40 %)	0,45
	Aszites	55 (50 %)	15 (75 %)	<b>0,039</b>
	Hepatische Enzephalopathie	19 (8 %)	5 (25 %)	<b>0,026</b>
	SBP	8 (7 %)	4 (20 %)	0,07
	Hepatorenales Syndrom	17 (16 %)	4 (20 %)	0,61
Infektion	26 (24 %)	5 (25 %)	0,90	
<b>KHK-assoziierte Parameter</b>	Zeit ED KHK–Baseline (Monate)	5 (1–35)	3 (1–28)	0,68
	Art der KHK (beginnend/1-/2-/3-Gefäß)	8/29/23/50 (7/26/21/46 %)	2/5/4/9 (10/25/20/45 %)	0,98
	Anzahl an Stenosen	2 (0–7)	2 (1–5)	0,75
	Stenosenlokalisierung (RCA/LCA/beide)	9/22/48 (8/20/44 %)	4/3/11 (20/15/55 %)	0,37
	LVEF (%)	56,4 (15–80)	55,2 (21,9–73)	0,45
<b>Laborwerte zur Baseline</b>	Natrium [mmol/l]	138 (121–168)	135 (122–143)	0,19
	Kreatinin [mg/dl]	1,24 (0,42–6,00)	1,54 (0,78–4,8)	0,10
	Bilirubin [mg/dl]	0,99 (0,18–22,16)	1,09 (0,55–9,32)	0,20
	AST [U/l]	51,5 (13–915)	44 (16–209)	0,51
	CK-MB [µg/l]	2,9 (0,4–59)	3,0 (0,9–109)	0,89
	Troponin I [ng/ml]	0,03 (0,01–16,7)	0,02 (0,01–44,77)	0,70
	CRP [mg/dl]	13,3 (0,2–172)	22,8 (1,1–61,9)	0,35
	Albumin [g/dl]	30,55 (20,1–50,5)	29,65 (21,7–44,5)	0,92
	INR	1,1 (0,8–2,3)	1,2 (1,0–2,8)	0,06
	Leukozyten [G/l]	6,84 (2,83–23,36)	8,45 (3,62–16,09)	0,29
	Hb [g/dl]	11,7 (6,0–17,7)	10,85 (5,7–14,4)	0,17
	Thrombozyten [G/l]	154,5 (36–394)	180,5 (79–386)	0,20

Daten sind als Median und Spannweite oder als absolute Zahl und Prozentsatz angegeben. P-Werte < 0,05 (fett) sind statistisch signifikant. Abkürzungen: AST, Aspartat-Aminotransferase; CK-MB, Kreatinkinase-MB; CRP, C-reaktives Protein; CTP, Child-Turcotte-Pugh; CVD, Kardiovaskuläre Erkrankung; ED, Erstdiagnose; HCC, Hepatozelluläres Karzinom; Hb, Hämoglobin; INR, International Normalized Ratio; KHK, Koronare Herzkrankheit; LCA, Linke Koronararterie; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MASH, Metabolisch-assoziierte Steatohepatitis; MELD, Model for End-stage Liver Disease; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; RCA, Rechte Koronararterie; SBP, Spontane bakterielle Peritonitis; Z. n. Zustand nach

Die Mehrheit der Patient\*innen war in beiden Gruppen männlich (CVD-Gruppe n = 16, 80 % vs. Nicht-CVD-Gruppe n = 91, 83 %; p = 0,77). Das mediane Alter betrug 66 Jahre (44–85) in der CVD-Gruppe und 67 Jahre (44–89) in der Nicht-CVD-Gruppe (p = 0,56).

Hinsichtlich der Ätiologie der Leberzirrhose stellte Alkohol in beiden Gruppen die häufigste Ursache dar (CVD-Gruppe n = 7, 35 % vs. Nicht-CVD-Gruppe n = 53, 48 %; p = 0,12). Eine viral bedingte Zirrhose lag bei einem Patienten in der CVD-Gruppe (5 %) sowie bei 12 Patient\*innen (11 %) der Nicht-CVD-Gruppe vor. Eine metabolisch-assoziierte Steatohepatitis (MASH) wurde insgesamt bei acht Patient\*innen (6 %) als Ursache der Zirrhose diagnostiziert und trat ausschließlich in der Nicht-CVD-Gruppe auf. Innerhalb dieser Subgruppe kam es im Beobachtungszeitraum zu keinem kardiovaskulären Ereignis. Weitere Ätiologien wurden in einer Sammelkategorie zusammengefasst und machten 38 % des Gesamtkollektivs aus.

In Hinblick auf die Scores zur Beurteilung der Leberfunktion zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der MELD-Score war in der CVD-Gruppe signifikant höher (Median 15 [8–30] vs. 13 [6–32]; p = 0,018). Zudem wiesen Patient\*innen der CVD-Gruppe signifikant häufiger ein fortgeschrittenes Leberfunktionsstadium (CTP-Klasse B oder C) auf (n = 18, 90 % vs. n = 68, 62 %; p = 0,014).

Klinische Komplikationen der Leberzirrhose, die im CTP-Score berücksichtigt werden, traten in der CVD-Gruppe signifikant häufiger auf, insbesondere Aszites (CVD-Gruppe n = 15, 75 % vs. Nicht-CVD-Gruppe n = 55, 50 %; p = 0,039) und hepatische Enzephalopathie (CVD-Gruppe n = 5, 25 % vs. Nicht-CVD-Gruppe n = 19, 8 %; p = 0,026). Dagegen zeigten sich hinsichtlich der hepatischen Laborparameter, die sowohl in den CTP-Score als auch MELD-Score eingehen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zu den erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren zählten Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus sowie eine positive Familienanamnese. Diese Risikofaktoren waren in beiden Gruppen mit einer Prävalenz von  $\geq 95$  % häufig vertreten. Entsprechend zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vorliegen einzelner Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen.

Die Klassifikation der koronaren Herzkrankheit erfolgte anhand der Anzahl betroffener Koronargefäße, wobei zwischen beginnender KHK, 1-, 2- oder 3-Gefäß-Erkrankung unterschieden wurde. Die Verteilung der KHK-Typen war zwischen den Gruppen vergleichbar, wobei in beiden Gruppen die 3-Gefäß-KHK überwog. Auch hinsichtlich der Anzahl und Lokalisation der Koronarstenosen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Interessanterweise wurde die medikamentöse Therapie mit nicht-selektiven Betablockern in der Nicht-CVD-Gruppe signifikant häufiger eingesetzt ( $n = 41, 37 \%$ ) als in der CVD-Gruppe ( $n = 2, 10 \%$ ;  $p = 0,017$ ). Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen unterschied sich hingegen nicht zwischen den Gruppen.

### 3.3 Primärer Endpunkt: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse

In der Analyse potenzieller Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse erwiesen sich sowohl der Dekompensationsstatus der Leberzirrhose gemäß CTP-Klassifikation als auch der MELD-Score als unabhängige Prädiktoren. Aufgrund der im Methodenteil beschriebenen Multikollinearität zwischen beiden Scores wurden die Analysen in getrennten multivariablen Modellen durchgeführt.

#### 3.3.1 CTP-basierte Analyse

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse zeigten die CTP-Klasse, der INR-Wert sowie das Vorhandensein von Aszites eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb eines Jahres. Im multivariablen Regressionsmodell erwies sich der Dekompensationsstatus (CTP-Klasse A vs. B/C) als unabhängiger Risikofaktor (HR 5,705; 95 %-KI 1,30–25,06).

Zusätzlich wurden klinisch relevante Kovariablen in das multivariable Modell aufgenommen, um die Unabhängigkeit der identifizierten Prädiktoren von potenziellen Störfaktoren zu prüfen, darunter das Alter, das Geschlecht, das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren, die Art der koronaren Herzkrankheit, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Ätiologie der Zirrhose sowie das Vorliegen von Vorhofflimmern. Keiner dieser Parameter war signifikant mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Die fehlende

Assoziation klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wird in der Diskussion näher eingeordnet.

**Tab. 4:** Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen zur Identifikation von Prädiktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres in der Gesamtkohorte von 130 Patient\*innen mit Leberzirrhose und KHK, stratifiziert nach CTP-Klasse A vs. B/C

Parameter	Univariable Regression			Multivariable Regression		
	p	HR	95 %-KI	p	HR	95 %-KI
<b>CTP-Klasse A/BC</b>	<b>0,011</b>	6,755	1,56–29,21	<b>0,021</b>	5,705	1,30–25,06
Alter	0,89	0,997	0,96–1,04	*	*	*
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,81	0,874	0,29–2,62	*	*	*
Ätiologie (MASH/andere)	0,41	0,044	0,00–74,26	*	*	*
Diabetes mellitus Typ II	0,75	0,862	0,35–2,11			
Arterielle Hypertonie	0,29	2,198	0,51–9,52			
Hypercholesterinämie	0,08	2,992	0,88–10,21			
Nikotinabusus	0,58	1,318	0,49–3,54			
Art der KHK (beginnend–1-/2–3-Gefäß)	0,90	0,941	0,38–2,36	*	*	*
LVEF (in %)	0,27	0,982	0,95–1,01	*	*	*
CRP	0,65	1,003	0,99–1,02			
Hb	0,81	0,856	0,72–1,02			
Kreatinin	0,30	1,211	0,85–1,73			
<b>INR</b>	<b>0,008</b>	4,085	1,43–11,65			
Thrombozyten	0,33	1,002	1,00–1,01			
Varizen	0,64	0,808	0,33–1,98			
<b>Aszites</b>	<b>0,016</b>	3,497	1,27–9,67			
Z. n. Vorhofflimmern	0,13	1,973	0,82–4,77	*	*	*

Für kategoriale Variablen wurde die jeweils zuerst genannte Kategorie als Referenzkategorie definiert. Fett gedruckt: Signifikante p-Werte < 0,05 in uni- oder multivariabler Cox-Regression. \*In die multivariable Cox-Regression eingeschlossen, aber nicht signifikant. Ergebnisse sind als Hazard Ratios (HR) mit 95 %-KI und p-Werten angegeben. Abkürzungen: 95 %-KI, 95 %-Konfidenzintervall für HR; CRP, C-reaktives Protein; CTP, Child-Turcotte-Pugh; Hb, Hämoglobin; HR, Hazard Ratio; INR, International Normalized Ratio; KHK, Koronare Herzkrankheit; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MASH, Metabolisch-assozierte Steatohepatitis, Z. n., Zustand nach

### 3.3.2 MELD-basierte Analyse

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse war der MELD-Score signifikant mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres assoziiert. Auch im multivariablen Regressionsmodell blieb der MELD-Score ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 1,106; 95 %-KI 1,03–1,19).

Die Adjustierung erfolgte analog zur CTP-basierten Analyse unter Einbeziehung klinisch relevanter Kovariablen. Die vollständigen Ergebnisse der univariablen und multivariablen Analysen sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tab. 5:** Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen zur Identifikation von Prädiktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres in der Gesamtkohorte von 130 Patient\*innen mit Leberzirrhose und KHK, stratifiziert nach MELD-Score  $\leq 12$  vs.  $> 12$

Parameter	Univariable Regression			Multivariable Regression		
	p	HR	95 %-KI	p	HR	95 %-KI
<b>MELD-Score</b>	<b>0,002</b>	1,103	1,04–1,17	<b>0,005</b>	1,106	1,03–1,19
Alter	0,89	0,997	0,96–1,04	*	*	*
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,81	0,874	0,29–2,62	*	*	*
Ätiologie (MASH/andere)	0,41	0,044	0,00–74,26	*	*	*
Kardiovaskuläre Risikofaktoren ( $\geq 1$ )	0,40	0,411	0,53–3,217	*	*	*
Diabetes mellitus Typ II	0,75	0,862	0,35–2,11			
Arterielle Hypertonie	0,29	2,198	0,51–9,52			
Hypercholesterinämie	0,08	2,992	0,88–10,21			
Nikotinabusus	0,58	1,318	0,49–3,54			
Art der KHK (beginnend–1-/2–3-Gefäß)	0,90	0,941	0,38–2,36	*	*	*
LVEF (in %)	0,27	0,982	0,95–1,01	*	*	*
CRP	0,65	1,003	0,99–1,02			
Hb	0,81	0,856	0,72–1,02			
Kreatinin	0,30	1,211	0,85–1,73			
<b>INR</b>	<b>0,008</b>	4,085	1,43–11,65			
Thrombozyten	0,33	1,002	1,00–1,01			
Varizen	0,64	0,808	0,33–1,98			
<b>Aszites</b>	<b>0,016</b>	3,497	1,27–9,67			
Z. n. Vorhofflimmern	0,13	1,973	0,82–4,77	*	*	*

Für kategoriale Variablen wurde die jeweils zuerst genannte Kategorie als Referenzkategorie definiert. Fett gedruckt: Signifikante p-Werte  $< 0,05$  in uni- oder multivariabler Cox-Regression. \*In die multivariable Cox-Regression eingeschlossen, aber nicht signifikant. Ergebnisse sind als Hazard Ratios (HR) mit 95 %-KI und p-Werten angegeben. Abkürzungen: 95 %-KI, 95 %-Konfidenzintervall für HR; CRP, C-reaktives Protein; Hb, Hämoglobin; HR, Hazard Ratio; INR, International Normalized Ratio; KHK, Koronare Herzkrankheit; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MASH, Metabolisch-assoziierte Steatohepatitis; MELD, Model for End-stage Liver Disease; Z. n., Zustand nach

### 3.4 Analyse konkurrierender Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse

Zur weiteren Charakterisierung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse unter Berücksichtigung konkurrierender Endpunkte wurden Competing-Risk-Analysen für den CTP-Score und den MELD-Score getrennt durchgeführt.

#### 3.4.1 Kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach CTP-Klasse

Da die CTP-Klasse in der multivariablen Analyse als starker unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb eines Jahres identifiziert wurde, erfolgt die Stratifizierung der Patient\*innen in CTP-Klasse A versus B/C (Tabelle 6).

**Tab. 6:** Baseline-Charakteristika von Patient\*innen mit Leberzirrhose und KHK, stratifiziert nach CTP-Klasse A vs. B/C

	Parameter	CTP-Klasse A (n = 44)	CTP-Klasse B/C (n = 86)	P-Wert
Allgemeine Merkmale	Alter (Jahre)	67 (45–85)	68 (44–89)	0,39
	Geschlecht (männlich/weiblich)	40/4 (91/9 %)	67/19 (78/22 %)	0,07
	Ätiologie (Alkohol/viral/MASH/andere)	15/6/6/17 (34/14/14/38 %)	45/7/2/32 (52/8/2/37 %)	<b>0,03</b>
	Dauer Baseline-Aufenthalt (Tage)	7 (1–49)	17 (1–72)	<b>&lt; 0,001</b>
Vorerkrankungen	Kardiovaskulärer Risikofaktor (≥ 1)	44 (100 %)	80 (93 %)	0,07
	Diabetes mellitus Typ II	22 (50 %)	29 (34 %)	0,07
	Arterielle Hypertonie	35 (80 %)	61 (71 %)	0,33
	Hypercholesterinämie	32 (73 %)	55 (64 %)	0,31
	pAVK	9 (21 %)	16 (19 %)	0,80
	Z. n. Vorhofflimmern	10 (23 %)	33 (38 %)	0,07
	HCC (innerhalb der Milan-Kriterien)	6 (14 %)	7 (8 %)	0,32
	Z. n. Ösophagus-Varizen	16 (36 %)	39 (45 %)	0,33
	Z. n. Aszites	7 (16 %)	57 (66 %)	<b>&lt; 0,001</b>
	Z. n. Hepatischer Enzephalopathie	1 (2 %)	12 (14 %)	<b>0,04</b>
	Z. n. SBP	1 (2 %)	12 (14 %)	<b>0,04</b>
Z. n. Hepatorenalem Syndrom	1 (2 %)	16 (19 %)	<b>0,01</b>	
Therapie bei Baseline	Nicht-selektive Betablocker	14 (32 %)	29 (34 %)	0,83
	Statintherapie	27 (61 %)	47 (55 %)	0,47
	Langzeitantibiotikatherapie	0 (0 %)	20 (23 %)	<b>0,001</b>
	Thrombozytenaggregationshemmung	44 (100 %)	85 (99 %)	0,47
Klinische Befunde bei Baseline	CLIF-C-AD-Score	48 (34–75)	57 (42–82)	<b>&lt; 0,001</b>
	CTP-Score	5 (5–6)	8 (7–13)	<b>&lt; 0,001</b>
	MELD-Score	8 (6–22)	16 (6–32)	<b>&lt; 0,001</b>
	Ösophagusvarizen	18 (41 %)	44 (51 %)	0,27
	Aszites	3 (7 %)	67 (78 %)	<b>&lt; 0,001</b>
	Hepatische Enzephalopathie	0 (0 %)	14 (16 %)	<b>0,01</b>
	SBP	0 (0 %)	12 (14 %)	<b>0,01</b>
	Hepatorenales Syndrom	0 (0 %)	21 (24 %)	<b>&lt; 0,001</b>
	Mechanische Beatmung	1 (2 %)	2 (2 %)	0,99
	Infektion	2 (5 %)	29 (34 %)	<b>&lt; 0,001</b>
KHK-assoziierte Parameter	Zeit ED KHK-Baseline (Monate)	6 (1–26)	4 (1–35)	0,77
	Art der KHK (beginnend/1-/2-/3-Gefäß)	5/7/10/22 (11/16/23/50 %)	5/27/17/37 (6/31/20/43 %)	0,23
	Anzahl an Stenosen	2 (0–6)	2 (1–7)	0,98
	Stenosenlokalisierung (RCA/LCA/beide)	4/10/19 (9/23/43 %)	9/15/40 (11/17/47 %)	0,76
LVEF (%)	56,5 (15–80)	56,1 (16,9–73)	0,83	
Laborwerte zur Baseline	Natrium [mmol/l]	138 (126–168)	137 (121–149)	<b>0,03</b>
	Kreatinin [mg/dl]	1,07 (0,63–5,18)	1,44 (0,42–6,00)	<b>&lt; 0,001</b>
	Bilirubin [mg/dl]	0,66 (0,29–2,13)	1,25 (0,18–22,16)	<b>&lt; 0,001</b>
	AST [U/l]	47 (13–310)	51 (14–915)	0,31
	CK-MB [µg/l]	1,9 (0,4–23)	3,15 (0,4–109)	0,78
	Troponin I [ng/ml]	0,01 (0,01–5,62)	0,04 (0,01–44,77)	0,23
	CRP [mg/dl]	6,9 (0,3–138)	19,1 (0,2–172)	<b>&lt; 0,001</b>
	Albumin [g/dl]	37,9 (23,6–50,5)	28,8 (20,1–46,1)	<b>&lt; 0,001</b>
	INR	1,1 (0,8–1,3)	1,2 (0,9–2,8)	<b>&lt; 0,001</b>
	Leukozyten [G/l]	6,56 (2,83–23,36)	7,57 (3,15–22,62)	0,03
	Hb [g/dl]	12,7 (7,3–17,7)	11,0 (5,7–16,6)	<b>0,01</b>
	Thrombozyten [G/l]	176 (36–394)	153 (42–386)	0,08

Daten sind als Median und Spannweite oder als absolute Zahl und Prozentsatz angegeben. P-Werte < 0,05 (fett) sind statistisch signifikant. Abkürzungen: AD, Akute Dekompensation; AST, Aspartat-Aminotransferase; CK-MB, Kreatinkinase-MB; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation; CRP, C-reaktives Protein; CTP, Child-Turcotte-Pugh; ED, Erstdiagnose; HCC, Hepatozelluläres Karzinom; Hb, Hämoglobin; INR, International Normalized Ratio; KHK, Koronare Herzkrankheit; LCA, Linke Koronararterie; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MASH, Metabolisch-assoziierte Steatohepatitis; MELD, Model for End-stage Liver Disease; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; RCA, Rechte Koronararterie; SBP, Spontane bakterielle Peritonitis; Z. n. Zustand nach

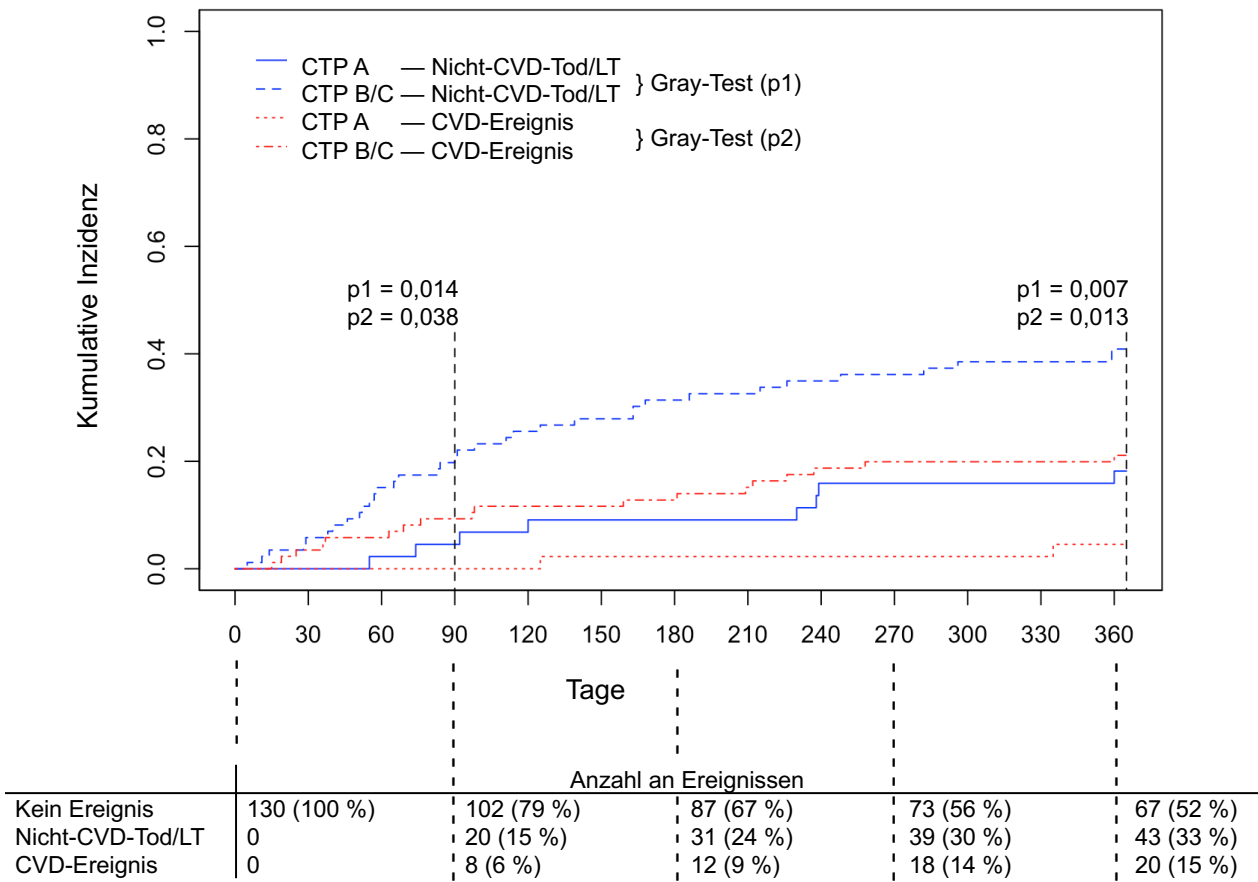
Zwischen beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Ätiologie der Leberzirrhose. Patient\*innen mit CTP-Klasse B oder C wiesen jedoch konsistent mit dem Krankheitsstadium signifikant häufiger klinische Zeichen einer Leberdekomensation auf, darunter Aszites, hepatische Enzephalopathie und Infektionen, sowie höhere leberspezifische Scores.

Zur Analyse des Auftretens weiterer kardiovaskulärer Ereignisse wurde eine Competing-Risk-Analyse durchgeführt, wobei nicht-kardiovaskulärer Tod und Lebertransplantation als konkurrierende Ereignisse berücksichtigt wurden. Abbildung 3 zeigt die kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken. Abbildung 4 stellt die zeitliche Verteilung der konkurrierenden Ereignisse getrennt dar und ermöglicht eine differenzierte Einordnung des Einflusses von nicht-kardiovaskulärem Tod und Lebertransplantation auf die Interpretation der CVD-Inzidenz.

Patient\*innen mit einer CTP-Klasse B oder C zeigten innerhalb eines Jahres eine signifikant höhere kumulative Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse als Patient\*innen mit CTP-Klasse A ( $p = 0,013$ ). Diese Differenz war bereits nach 90 Tagen statistisch signifikant ( $p = 0,038$ ).

Insgesamt zeigt sich damit, dass eine dekompensierte Leberzirrhose (CTP-Klasse B/C) mit einer signifikant erhöhten kumulativen Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres assoziiert ist, auch unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken.

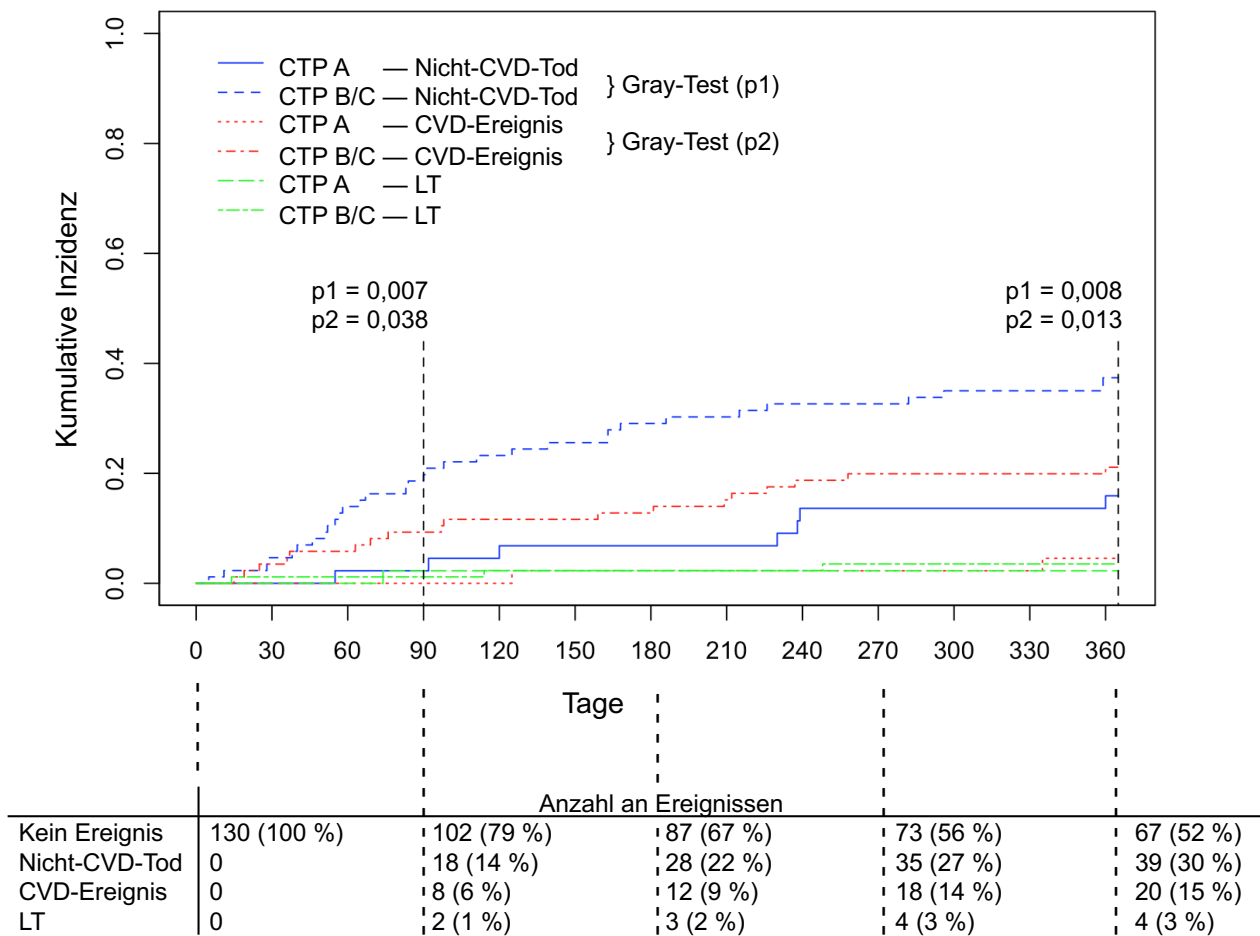
## CTP-Klasse A vs. B/C



Abkürzungen: CTP, Child-Turcotte-Pugh; CVD, Kardiovaskuläre Erkrankung; LT, Lebertransplantation

**Abb. 3:** Kumulative Inzidenz von CVD-Ereignissen innerhalb eines Jahres, stratifiziert nach CTP-Klasse A vs. B/C unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse mit kombiniertem Endpunkt

## CTP-Klasse A vs. B/C



Abkürzungen: CTP, Child-Turcotte-Pugh; CVD, Kardiovaskuläre Erkrankung; LT, Lebertransplantation

**Abb. 4:** Kumulative Inzidenz von CVD-Ereignissen innerhalb eines Jahres, stratifiziert nach CTP-Klasse A vs. B/C unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse mit separaten Endpunkten

### 3.4.2 Kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach MELD-Score

Die gleichen Analysen wurden entsprechend auch für den MELD-Score durchgeführt. Basierend auf der ROC-Analyse unter Anwendung des Youden-Index wurde ein Cut-off-Wert von 12 als optimaler Schwellenwert für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse identifiziert. Die Patient\*innen wurden zum Zeitpunkt des initialen Krankenhausaufenthalts entsprechend nach MELD-Score  $\leq 12$  versus  $> 12$  stratifiziert (Tabelle 7).

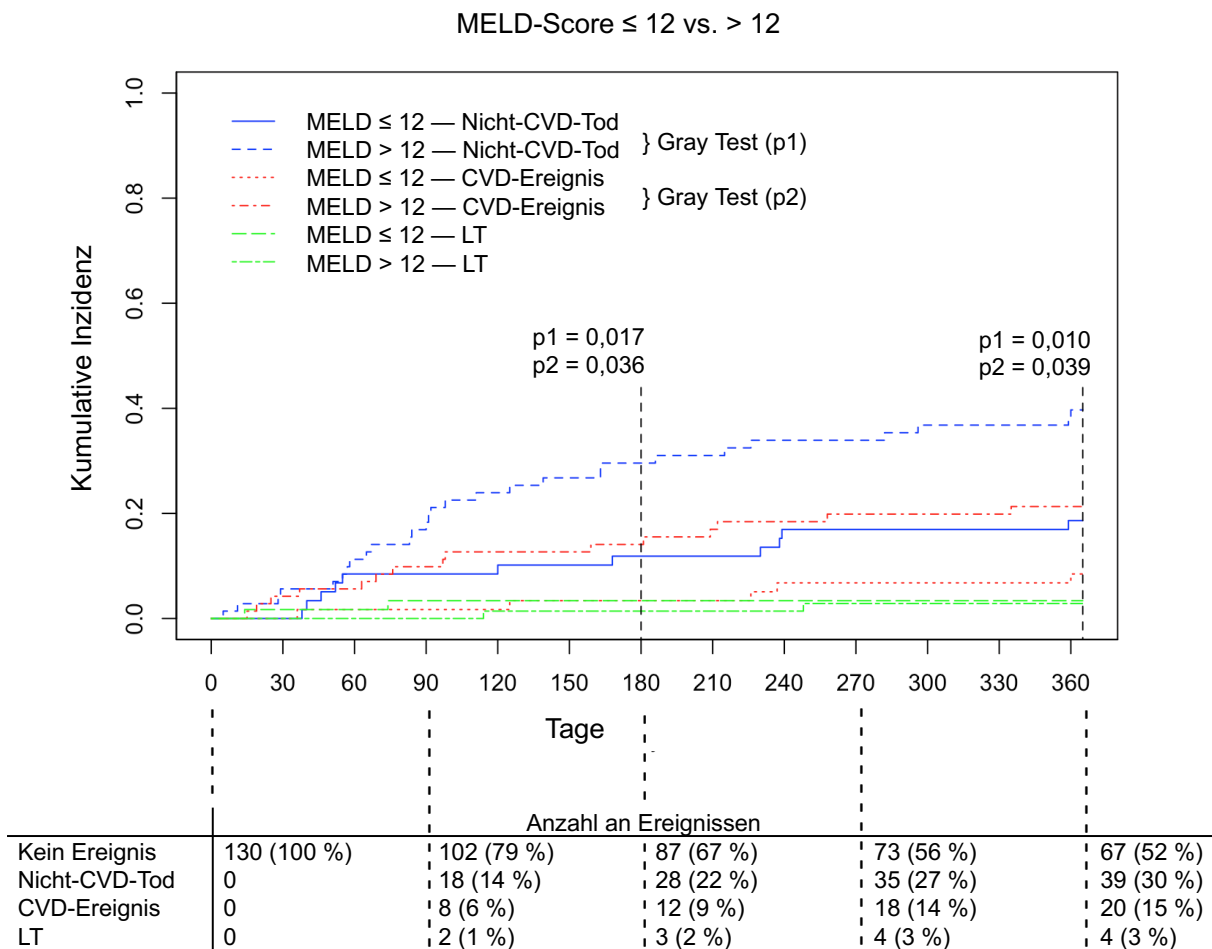
**Tab. 7:** Baseline-Charakteristika von Patient\*innen mit Leberzirrhose und KHK, stratifiziert nach MELD-Score  $\leq 12$  vs.  $> 12$

	Parameter	MELD $\leq 12$ (n = 59)	MELD $> 12$ (n = 71)	P-Wert
Allgemeine Merkmale	Alter (Jahre)	66 (44–89)	68 (44–89)	0,21
	Geschlecht (männlich/weiblich)	50/9 (84/15 %)	57/14 (80/20 %)	0,51
	Ätiologie (Alkohol/viral/MASH/andere)	23/8/6/22 (39/14/10/37 %)	37/5/2/27 (52/7/3/38 %)	0,14
	Dauer Baseline-Aufenthalt (Tage)	9 (1–58)	18 (1–72)	<b>0,002</b>
Vorerkrankungen	Kardiovaskulärer Risikofaktor ( $\geq 1$ )	58 (98 %)	66 (93 %)	0,15
	Diabetes mellitus Typ II	26 (44 %)	25 (35 %)	0,30
	Arterielle Hypertonie	44 (74 %)	52 (73 %)	0,96
	Hypercholesterinämie	40 (67 %)	47 (66 %)	0,85
	pAVK	13 (22 %)	12 (17 %)	0,46
	Z. n. Vorhofflimmern	14 (23 %)	29 (41 %)	0,39
	HCC (innerhalb der Milan-Kriterien)	6 (10 %)	7 (10 %)	0,95
	Z. n. Ösophagus-Varizen	20 (34 %)	35 (49 %)	0,08
	Z. n. Aszites	21 (36 %)	43 (61 %)	<b>0,005</b>
	Z. n. Hepatischer Enzephalopathie	1 (2 %)	12 (17 %)	<b>0,004</b>
	Z. n. SBP	2 (3 %)	11 (16 %)	<b>0,02</b>
Z. n. Hepatorenalem Syndrom	3 (5 %)	14 (20 %)	<b>0,01</b>	
Therapie bei Baseline	Nicht-selektive Betablocker	17 (29 %)	26 (37 %)	0,35
	Statintherapie	33 (56 %)	41 (58 %)	0,84
	Langzeitantibiotikatherapie	3 (5 %)	17 (24 %)	<b>0,003</b>
	Thrombozytenaggregationshemmung	59 (100 %)	70 (99 %)	0,36
Klinische Befunde bei Baseline	CLIF-C-AD-Score	49 (34–66)	59 (45–82)	<b>&lt; 0,001</b>
	CTP-Score	6 (5–11)	8 (5–13)	<b>&lt; 0,001</b>
	MELD-Score	8 (6–12)	17 (13–32)	<b>&lt; 0,001</b>
	Ösophagusvarizen	25 (42 %)	37 (52 %)	0,27
	Aszites	20 (34 %)	50 (70 %)	<b>&lt; 0,001</b>
	Hepatische Enzephalopathie	3 (5 %)	11 (16 %)	0,06
	SBP	3 (5 %)	9 (13 %)	0,14
	Hepatorenales Syndrom	3 (5 %)	18 (25 %)	<b>0,002</b>
	Mechanische Beatmung	1 (2 %)	2 (3 %)	0,67
	Infektion	8 (14 %)	23 (32 %)	<b>0,01</b>
KHK-assoziierte Parameter	Zeit ED KHK-Baseline (Monate)	4 (1–26)	6 (1–35)	0,28
	Art der KHK (beginnend/1-/2-/3-Gefäß)	7/13/14/25 (12/22/24/42 %)	3/21/13/34 (4/30/18/48 %)	0,28
	Anzahl an Stenosen	2 (0–7)	2 (1–7)	0,65
	Stenosenlokalisierung (RCA/LCA/beide)	4/15/22 (7/25/37 %)	9/10/37 (13/14/52 %)	0,10
	LVEF (%)	57,1 (16,980)	55,2 (15–73)	0,25
Laborwerte zur Baseline	Natrium [mmol/l]	138 (121–168)	137 (122–149)	0,07
	Kreatinin [mg/dl]	1,06 (0,42–1,97)	1,77 (0,59–6,00)	<b>&lt; 0,001</b>
	Bilirubin [mg/dl]	0,84 (0,26–2,88)	1,28 (0,18–22,16)	<b>0,001</b>
	AST [U/l]	51,5 (16–465)	50,5 (13–915)	0,79
	CK-MB [ $\mu$ g/l]	2,3 (0,4–59)	3,4 (0,4–109)	0,20
	Troponin I [ng/ml]	0,01 (0,01–5,62)	0,05 (0,01–44,77)	0,27
	CRP [mg/dl]	9,2 (0,3–138)	20,45 (0,2–172)	<b>0,002</b>
	Albumin [g/dl]	34,7 (20,2–50,5)	28,9 (20,1–46,1)	<b>0,001</b>
	INR	1,1 (0,8–1,6)	1,3 (0,9–2,8)	<b>&lt; 0,001</b>
	Leukozyten [G/l]	6,55 (2,83–20,29)	7,75 (3,62–23,36)	<b>0,007</b>
	Hb [g/dl]	12,15 (6,3–17,7)	10,7 (5,7–15,5)	<b>&lt; 0,001</b>
	Thrombozyten [G/l]	168 (36–394)	159 (42–386)	0,17

Daten sind als Median und Spannweite oder als absolute Zahl und Prozentsatz angegeben. P-Werte  $< 0,05$  (fett) sind statistisch signifikant. Abkürzungen: AD, Akute Dekompensation; AST, Aspartat-Aminotransferase; CK-MB, Kreatinkinase-MB; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation; CRP, C-reaktives Protein; CTP, Child-Turcotte-Pugh; ED, Erstdiagnose; HCC, Hepatozelluläres Karzinom; Hb, Hämoglobin; INR, International Normalized Ratio; KHK, Koronare Herzkrankheit; LCA, Linke Koronararterie; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MASH, Metabolisch-assoziierte Steatohepatitis; MELD, Model for End-stage Liver Disease; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; RCA, Rechte Koronararterie; SBP, Spontane bakterielle Peritonitis; Z. n. Zustand nach

Die Verteilung der klinischen Charakteristika zeigte bei Einteilung nach dem MELD-Score ein vergleichbares Muster wie bei der Stratifizierung nach CTP-Klasse (Tabelle 7).

Auch in der MELD-basierten Analyse bestätigte sich die signifikant höhere kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres bei höherem MELD-Score ( $p = 0,039$ , Abbildung 5). Im Vergleich hierzu wiesen die auf der CTP-Klassifikation basierenden Modelle insgesamt eine stärkere prognostische Aussagekraft auf.



Abkürzungen: CVD, Kardiovaskuläre Erkrankung; MELD, Model for End-stage Liver Disease; LT, Lebertransplantation

**Abb. 5:** Kumulative Inzidenz von CVD-Ereignissen innerhalb eines Jahres, stratifiziert nach MELD-Score  $\leq 12$  vs.  $> 12$  unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse mit separaten Endpunkten

### 3.5 Sekundärer Endpunkt: Mortalität und Todesursachen

Die Mortalität stellte einen zentralen sekundären Endpunkt der vorliegenden Studie dar und wurde unabhängig vom Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse analysiert. Die Todesursachen wurden in kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Ursachen klassifiziert. Zu den nicht-kardiovaskulären Todesursachen zählten insbesondere akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF), gastrointestinale Blutungen, Sepsis sowie maligne Erkrankungen.

Die 1-Jahres-Gesamtmortalität in der Gesamtkohorte betrug 39 % und betraf 51 von 130 Patient\*innen. In der Gruppe mit kardiovaskulären Ereignissen verstarben innerhalb eines Jahres 11 von 20 Patient\*innen (55 %), während in der Gruppe ohne kardiovaskuläre Ereignisse 40 von 110 Patient\*innen (36 %) verstarben.

Die zeitliche Verteilung und die Ursachen der Todesfälle in beiden Gruppen sind in Tabelle 8 dargestellt. Während in der CVD-Gruppe ein erheblicher Anteil der Todesfälle kardiovaskulär bedingt war (73 %), traten in der Nicht-CVD-Gruppe definitionsgemäß ausschließlich nicht-kardiovaskuläre Todesursachen auf. Im Unterschied zu den Competing-Risk-Analysen, in denen pro Patient\*in ausschließlich das jeweils zuerst auftretende Ereignis berücksichtigt wurde, umfasst Tabelle 8 sämtliche innerhalb eines Jahres aufgetretenen Todesfälle unabhängig von zuvor eingetretenen Ereignissen.

**Tab. 8:** Verteilung der Todesursachen innerhalb eines Jahres in der CVD- und der Nicht-CVD-Gruppen bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und KHK

<b>Todesursache</b>	<b>3 Monate</b>	<b>6 Monate</b>	<b>12 Monate</b>
<b>Nicht-CVD-Gruppe</b>	<b>n = 18</b>	<b>n = 28</b>	<b>n = 40</b>
Kardiovaskulärer Tod	-	-	-
Nicht-kardiovaskulärer Tod	18 (100 %)	28 (100 %)	40 (100 %)
<b>CVD-Gruppe</b>	<b>n = 4</b>	<b>n = 6</b>	<b>n = 11</b>
Kardiovaskulärer Tod	3 (75 %)	5 (83 %)	8 (73 %)
Nicht-kardiovaskulärer Tod	1 (25 %)	1 (17 %)	3 (27 %)

Abkürzungen: CVD, Kardiovaskuläre Erkrankung; KHK, Koronare Herzkrankheit

Die Mortalität war bei Patient\*innen mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung signifikant höher. Patient\*innen mit einer CTP-Klasse B oder C sowie solche mit einem MELD-Score oberhalb von 12 zum Zeitpunkt des initialen Krankenhausaufenthalts wiesen eine deutlich erhöhte 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Patient\*innen mit kompensierter Lebererkrankung auf. Ergänzend zur tabellarischen Darstellung der Gesamtmortalität veranschaulichen die Competing-Risk-Analysen in den Abbildungen 4 und 5 eine erhöhte Inzidenz nicht-kardiovaskulärer Todesfälle bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung.

In den univariablen Regressionsanalysen waren die CTP-Klasse, der MELD-Score, das Lebensalter sowie das Vorliegen von Aszites signifikant mit der 1-Jahres-Mortalität assoziiert. Im multivariablen Regressionsmodell erwies sich neben der Leberfunktionsstörung ausschließlich das Alter als unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität innerhalb eines Jahres, was in Tabelle 9 veranschaulicht ist.

**Tab. 9:** Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen zur Identifikation von Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität in der Gesamtkohorte von 130 Patient\*innen mit Leberzirrhose und KHK

Parameter	Univariable Regression			Multivariable Regression		
	p	HR	95 %-KI	p	HR	95 %-KI
<b>CTP-Klasse A/BC</b>	<b>&lt; 0,001</b>	3,590	1,68–7,66	<b>0,004</b>	3,609	1,50–8,68
<b>MELD-Score</b>	<b>0,024<sup>+</sup></b>	1,050	1,01–1,10			
<b>Alter</b>	<b>&lt; 0,001</b>	1,059	1,03–1,09	<b>&lt; 0,001</b>	1,060	1,03–1,10
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,25	1,65	0,70–3,87	*	*	*
Ätiologie (MASH/andereT)	0,79	0,850	0,26–2,73	*	*	*
Diabetes mellitus Typ II	0,05	0,549	0,30–1,01			
Arterielle Hypertonie	0,44	0,772	0,40–1,49			
Hypercholesterinämie	0,06	0,587	0,34–1,03			
Nikotinabusus	0,76	0,891	0,42–1,87			
Art der KHK (beginnend–1-/2–3-Gefäß)	0,36	1,335	0,72–2,48	*	*	*
LVEF (in %)	0,06	0,979	0,96–1,00	*	*	*
CRP	0,20	1,005	1,00–1,01			
Hb	0,13	0,922	0,83–1,03			
Kreatinin	0,10	1,211	0,96–1,52			
INR	0,09	2,061	0,87–4,79			
Thrombozyten	0,47	0,999	1,00–1,00			
Varizen	0,54	1,189	0,68–2,07			
<b>Aszites</b>	<b>0,001</b>	2,820	1,52–5,24			
Z. n. Vorhofflimmern	0,007	2,145	1,23–3,74	*	*	*

Für kategoriale Variablen wurde die jeweils zuerst genannte Kategorie als Referenzkategorie definiert. Fett gedruckt: Signifikante p-Werte < 0,05 in uni- oder multivariabler Cox-Regression. \*In die multivariable Cox-Regression eingeschlossen, aber nicht signifikant. + Die CTP-Klasse wurde in die multivariable Analyse integriert. Eine gleichzeitige Aufnahme beider Scores in ein Modell erfolgte nicht, um Multikollinearität zu vermeiden. Ergebnisse sind als Hazard Ratios (HR) mit 95 %-KI und p-Werten angegeben. Abkürzungen: 95 %-KI, 95 %-Konfidenzintervall für HR; CRP, C-reaktives Protein; CTP, Child-Turcotte-Pugh; Hb, Hämoglobin; HR, Hazard Ratio; INR, International Normalized Ratio; KHK, Koronare Herzkrankheit; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MASH, Metabolisch-assoziierte Steatohepatitis, Z. n., Zustand nach

## 4. Diskussion

### 4.1 Zentrale Ergebnisse der Arbeit

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Schwere der Leberfunktionsstörung einen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und gleichzeitig bestehender koronarer Herzkrankheit hat. Eine fortgeschrittene Dekompensation der Lebererkrankung, abgebildet durch die CTP-Klassen B und C sowie durch erhöhte MELD-Scores, insbesondere oberhalb von 12 Punkten, erwies sich als starker Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres.

Weder die Ätiologie der Leberzirrhose noch die Art der angiographisch nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit oder klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion waren unabhängig mit dem primären Endpunkt assoziiert. Diese Befunde sprechen dafür, dass in dem untersuchten Hochrisikokollektiv weniger das strukturelle atherosklerotische Ausmaß der koronaren Herzkrankheit als vielmehr die systemischen Konsequenzen der Leberzirrhose das kurzfristige kardiovaskuläre Risiko bestimmen. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Leberzirrhose über hämodynamische, inflammatorische und metabolische Mechanismen als aktiver Modulator kardiovaskulärer Komplikationen wirkt, auch wenn die zugrunde liegenden Pathomechanismen bislang nicht vollständig verstanden sind.

### 4.2 Einordnung in den epidemiologischen und klinischen Kontext

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat sich zunehmend gezeigt, dass kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patient\*innen mit chronischen Lebererkrankungen häufiger auftreten als lange angenommen. Während frühere Konzepte davon ausgingen, dass die Leberzirrhose eher mit einem protektiven lipidmetabolischen Profil einhergeht, zeigen klinische Daten, dass bei fortgeschrittener Zirrhose das Gesamtcholesterin und das Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) vermindert sind, was primär Ausdruck einer reduzierten hepatischen Synthese ist und nicht zwingend mit einem verminderten kardiovaskulären Risiko einhergeht (Unger et al., 2019). Neuere Studien weisen hingegen auf eine erhöhte Prävalenz sowohl subklinischer als auch manifester kardiovaskulärer Erkrankungen hin.

Kalaitzakis u.a. zeigten bereits 2010, dass Patient\*innen mit Leberzirrhose im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Prävalenz koronarer Herzkrankheit aufweisen. Patel u.a. bestätigten diese Beobachtung in späteren Kohortenstudien und identifizierten die koronare Herzkrankheit als einen relevanten Prädiktor für Morbidität und Mortalität bei Transplantationskandidaten (Kalaitzakis et al., 2010; Patel et al., 2018b). Diese Arbeiten fokussierten sich dabei überwiegend auf den Nachweis okkulten oder nicht-obstruktiver koronarer Herzkrankheit bei asymptomatischen Patient\*innen im Rahmen der prätransplantativen Evaluation.

Ergänzend zeigten weitere Untersuchungen, dass koronare Veränderungen bei Patient\*innen mit Leberzirrhose häufig bereits in asymptomatischen Stadien vorliegen und im Rahmen der prätransplantativen Evaluation detektiert werden können (An et al., 2014; Patel et al., 2018a). Der Fokus dieser Arbeiten lag jedoch überwiegend auf dem Nachweis okkulten oder nicht-obstruktiver Koronarläsionen bei Patient\*innen ohne klinische Hinweise auf eine manifeste koronare Herzkrankheit. Demgegenüber existieren bislang nur wenige Daten zu Patientenkohorten mit Leberzirrhose und bereits bestehender koronarer Herzkrankheit sowie zu deren prognostischer Bedeutung im klinischen Verlauf. Vor diesem Hintergrund stellt die vorliegende Arbeit eine wichtige Ergänzung der bestehenden Literatur dar.

Ein starker Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit und kardiovaskulären Ereignissen bei Patient\*innen mit Leberzirrhose wurde in einer kürzlich publizierten Studie an einer großen Kohorte von Patient\*innen gezeigt, die im Rahmen der prätransplantativen Evaluation untersucht wurden (Patel et al., 2021). In dieser Studie war das absolute Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit 3,4 % vergleichsweise gering, obwohl der mittlere Beobachtungszeitraum etwa 20 Monate betrug. Demgegenüber wurde in der vorliegenden Kohorte innerhalb eines Jahres bei 15 % der Patient\*innen ein kardiovaskuläres Ereignis beobachtet, darunter 6 % kardiovaskuläre Todesfälle. Die Unterschiede in den berichteten Ereignisraten lassen sich plausibel durch die unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Patientenkollektive erklären. Während in der Studie von Patel et al. lediglich 26 % der Patient\*innen eine bekannte koronare Herzkrankheit aufwiesen, waren in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich Patient\*innen mit diagnostizierter koronarer Herzkrankheit eingeschlossen.

Vor diesem Hintergrund erscheinen die höheren Ereignisraten in der vorliegenden Kohorte konsistent mit den Ergebnissen der Studie von Patel et al. und unterstreichen, dass eine bestehende koronare Herzkrankheit wesentlich zur Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit Leberzirrhose beiträgt.

#### 4.3 Pathophysiologische Verknüpfung von Leberzirrhose und KHK

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen, dass die Leberzirrhose nicht lediglich eine lokalisierte Organerkrankung darstellt, sondern mit komplexen funktionellen Wechselwirkungen zwischen Leber und anderen Organsystemen einhergeht, insbesondere dem kardiovaskulären System. In diesem Kontext wurde in früheren Arbeiten ein Zusammenhang zwischen höherem MELD-Score und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben, bislang jedoch nicht spezifisch für Patient\*innen mit gleichzeitig bestehender koronarer Herzkrankheit (Patel et al., 2021). Die vorliegende Arbeit erweitert diese Beobachtungen, indem sie zeigt, dass in einer Hochrisikopopulation mit bestehender koronarer Herzkrankheit der Schweregrad der Leberfunktionsstörung ein zentraler Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist.

Ein grundlegendes pathophysiologisches Konzept zur Erklärung dieser Zusammenhänge stellt die zirrhotische Kardiomyopathie dar. Diese ist durch eine verminderte myokardiale Kontraktilitätsreserve unter Belastung, eine gestörte diastolische Funktion, elektrophysiologische Veränderungen sowie eine abgeschwächte  $\beta$ -adrenerge Antwort bei häufig erhaltener systolischer Ruhefunktion gekennzeichnet (Chayanupatkul and Liangpunsakul, 2014; Izzy et al., 2020; Mandell et al., 2008). Die zirrhotische Kardiomyopathie kann dabei als Ausdruck eines funktionellen kardiovaskulären Schadens im Rahmen der Leberzirrhose verstanden werden.

Dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in unserer Kohorte kein signifikanter Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse war, ist konsistent mit dem Konzept einer latenten kardialen Dysfunktion, die sich primär unter Stressbedingungen manifestiert. In diesem Sinne unterstützt unsere Analyse die Annahme, dass konventionelle Ruheparameter die kardiale Vulnerabilität bei Patient\*innen mit Leberzirrhose nur unzureichend abbilden. Die in früheren Studien beschriebene klinische Relevanz der zirrhotischen Kardiomyopathie mit erhöhter Morbidität und Mortalität unterstreicht die Bedeutung dieser Entität auch im

Kontext unserer Ergebnisse (Isaak et al., 2020; Kaur and Premkumar, 2022; Wiese et al., 2014).

Im Gegensatz hierzu stellt die koronare Herzkrankheit einen primär strukturellen Gefäßschaden dar, der durch atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien gekennzeichnet ist. Bislang ist jedoch unzureichend verstanden, in welchem Ausmaß sich diese strukturellen Veränderungen mit den funktionellen kardiovaskulären Beeinträchtigungen im Rahmen der Leberzirrhose gegenseitig beeinflussen.

Neben der myokardialen Funktionsstörung trägt der hyperdynamische Kreislauf wesentlich zur kardiovaskulären Belastung bei. Die ausgeprägte splanchnische Vasodilatation mit konsekutiver relativer arterieller Hypovolämie führt kompensatorisch zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens und einer chronischen Volumen- und Druckbelastung des Herzens (Praktinjo et al., 2020; Turco et al., 2018). In Kombination mit der eingeschränkten kardialen Reserve kann dies insbesondere bei Patient\*innen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit die Schwelle für Myokardischämien, Herzinsuffizienzepisoden und relevante Arrhythmien senken (D'Amico et al., 2006; Isaak et al., 2020).

Zusätzlich tragen neurohumorale Aktivierungsmechanismen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems sowie die chronische systemische Inflammation zur Aufrechterhaltung und Verstärkung dieser Prozesse bei. Vasoaktive Substanzen und inflammatorische Mediatoren fördern endotheliale Dysfunktion, Störungen der Gefäßreaktivität und strukturelle Gefäßveränderungen, die das kardiovaskuläre Risiko weiter erhöhen können (Clària et al., 2016). Gleichzeitig begünstigen portosystemische Shunts und die hyperdynamische Zirkulation persistierende Entzündungsprozesse und beeinträchtigen die effektive Organperfusion (Guixé-Muntet et al., 2024), was die Vulnerabilität gegenüber akuten Dekompensationen weiter steigert.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass die Kombination aus funktionellen zirrroseassoziierten kardialen Veränderungen und strukturellen koronaren Gefäßläsionen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in dieser Population maßgeblich verstärkt. Während das Risiko in frühen, kompensierten Stadien der Leberzirrhose

vergleichsweise gering erscheint, steigt es mit zunehmender hepatischer Dysfunktion deutlich an.

Klinisch unterstreichen diese Befunde die Notwendigkeit einer differenzierten kardiovaskulären Risikostratifizierung bei Patient\*innen mit kombinierter Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit, da eine ausschließlich auf klassische Risikofaktoren oder Ruheparameter fokussierte Beurteilung in dieser Konstellation unzureichend erscheint.

Welche pathophysiologischen Mechanismen der beobachteten Risikoerhöhung im Detail zugrunde liegen, ist bislang nur unvollständig verstanden. Frühere Arbeiten deuten darauf hin, dass die Progression einer chronischen Lebererkrankung mit Veränderungen des Lipidstoffwechsels und einer Modifikation des atherogenen Milieus einhergehen kann, was auf eine komplexe und möglicherweise gegenläufige Beeinflussung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren hinweist (Patel et al., 2021). Inwieweit diese metabolischen Veränderungen mit bestehenden strukturellen koronaren Gefäßläsionen interagieren und zur erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei fortgeschrittener Leberzirrhose beitragen, ist derzeit nicht abschließend geklärt. Vor diesem Hintergrund erscheint eine vertiefte Untersuchung zirrroseassoziiierter metabolischer, inflammatorischer und hämodynamischer Veränderungen erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen.

#### 4.4 Bedeutung der Leberfunktionsscores

Der CTP-Score und der MELD-Score werden schon seit langem zur Abschätzung der Mortalität bei Patient\*innen mit Leberzirrhose sowie zur Organallokation im Kontext von Lebertransplantationen entwickelt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass beide Scores darüber hinaus auch eine prognostische Bedeutung für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse besitzen und somit nicht nur den hepatischen Krankheitsverlauf, sondern auch extrahepatische Risiken widerspiegeln.

Während der MELD-Score als objektiver, rein laborchemisch basierter Parameter eine feine quantitative Risikostratifizierung ermöglicht, berücksichtigt der CTP-Score zusätzlich klinische Manifestationen der Leberdekompensation. Diese klinischen Parameter reflektieren funktionelle und hämodynamische Konsequenzen der fortgeschrittenen

Lebererkrankung, die für die kardiale Belastbarkeit und die Anfälligkeit gegenüber kardiovaskulären Ereignissen von Bedeutung sein können.

Trotz bekannter Limitationen, insbesondere der subjektiven Bewertung einzelner klinischer Parameter und der relativ groben Klasseneinteilung, stellt der CTP-Score ein etabliertes und praxisnahes Instrument zur globalen Einschätzung der Leberfunktion dar. In der vorliegenden Arbeit erwies sich insbesondere der Dekompensationsstatus nach CTP-Klasse als robuster Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und zeigte eine stärkere prognostische Trennschärfe als der MELD-Score.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass Leberfunktionsscores dazu beitragen können, Patient\*innen mit Leberzirrhose und bestehender koronarer Herzkrankheit zu identifizieren, bei denen das kardiovaskuläre Risiko nicht adäquat durch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Ruheparameter abgebildet wird. In zukünftigen prospektiven Studien sollte untersucht werden, inwieweit die Integration hepatischer Funktionsparameter in kardiovaskulären Risikomodelle die Risikoabschätzung in dieser komplexen Patientenpopulation verbessern kann.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Befunde dafür, Leberfunktionsscores nicht ausschließlich zur Einschätzung des hepatischen Krankheitsverlaufs, sondern auch als Marker systemischer Vulnerabilität zu betrachten, die in der klinischen Risikostratifizierung von Patient\*innen mit kombinierter Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit berücksichtigt werden sollten.

#### 4.5 Methodische Limitationen und Stärken

Diese Studie weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Zunächst handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse, wodurch ein Selektionsbias und verbleibende Störgrößen nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

Gleichzeitig werden im Rahmen der Analyse gezielt Maßnahmen ergriffen, um potenzielle Störfaktoren zu kontrollieren. Patient\*innen mit chronischer Dialyse wurden ausgeschlossen, da bei ihnen aufgrund der häufig bestehenden terminalen

Niereninsuffizienz ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht, welches unabhängig von der Lebererkrankung ist. Mehr als die Hälfte der Todesfälle bei dialysepflichtigen Patient\*innen sind auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen (Go et al., 2004), sodass deren Einschluss möglicherweise die Assoziationen zwischen Leberfunktions-parametern und kardiovaskulären Ereignissen verzerrt hätte.

Auch medikamentöse Einflüsse wurden berücksichtigt. Thrombozytenaggregationshemmer können potenziell das Risiko bestimmter kardiovaskulärer Endpunkte beeinflussen, werden jedoch bei Patient\*innen mit Leberzirrhose in der klinischen Praxis aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos häufig zurückhaltend eingesetzt. In der vorliegenden Kohorte zeigte sich die Verteilung dieser Medikamente jedoch weitgehend homogen, da nahezu alle Patient\*innen mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden. Ein relevanter Confounding-Effekt auf Endpunkte wie In-Stent-Restenose oder Angina pectoris durch diese Medikation erscheint daher unwahrscheinlich. Auch Statine stellen einen potenziell relevanten Störfaktor dar, da sie den Lipidstoffwechsel und damit klassische kardiovaskuläre Risikoparameter beeinflussen können. Ein Großteil der Patient\*innen in der vorliegenden Kohorte erhielt jedoch eine lipidsenkende Therapie, sodass die gemessenen Cholesterinwerte nur eingeschränkt die individuelle atherosklerotische Risikolast widerspiegeln. Entsprechend wurde im retrospektiven Setting auf eine differenzierte Analyse einzelner Lipidparameter verzichtet.

Ein zentrales methodisches Phänomen ist die Überlagerung klassischer Risikofaktoren durch dominante Prädiktoren der aktuellen Organdysfunktion. In dem untersuchten Kollektiv fungierten die CTP-Klasse und der MELD-Score als starke Prädiktoren für Morbidität und Mortalität und überlagerten dadurch den Einfluss schwächerer Einflussgrößen. Die fehlende Assoziation zwischen dem Lebensalter und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres ist vor dem Hintergrund der dominanten Rolle der Leberfunktionsstörung in dieser Hochrisikopopulation zu interpretieren. In einem Kollektiv von Patient\*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose und manifester koronarer Herzkrankheit scheint das kurzfristige Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse primär durch den Dekompensationsstatus der Lebererkrankung bestimmt zu sein, während klassische Prädiktoren wie das Lebensalter in den Hintergrund treten.

Demgegenüber zeigte sich das Lebensalter als unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität, was darauf hindeutet, dass altersassoziierte Risiken insbesondere für diesen Endpunkt von Bedeutung bleiben. Diese Beobachtung unterstreicht, dass sich Determinanten kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität endpunktspezifisch unterscheiden.

Bezüglich der Ätiologie der Lebererkrankung zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Einfluss auf den primären Endpunkt. Frühere Arbeiten legen nahe, dass Patient\*innen mit metabolischer Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (Kadayifci et al., 2008; Patel et al., 2021) und dass die kardiovaskuläre Mortalität in dieser Gruppe eine führende Todesursache darstellt (Kim et al., 2018). In der vorliegenden Kohorte wiesen jedoch lediglich 6 % der Patient\*innen eine MASH-assoziierte Leberzirrhose auf, und in keinem dieser Fälle trat innerhalb eines Jahres ein kardiovaskuläres Ereignis auf. Die fehlende Signifikanz ist daher am ehesten durch eine limitierte Anzahl von Patient\*innen in diesem Subkollektiv erklärbar und erlaubt keine belastbare Aussage zur Rolle der MASH in diesem Kontext. Auf Grundlage der vorliegenden Daten lässt sich jedoch zumindest ausschließen, dass eine MASH-assoziierte Leberzirrhose die zentrale Aussage der Arbeit wesentlich verzerrt oder als relevanter Störfaktor gewirkt hat.

Trotz dieser Limitationen liefert die vorliegende Arbeit wertvolle Einblicke in die prognostischen Faktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und gleichzeitiger koronarer Herzkrankheit. Die Übereinstimmung der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur stärkt ihre Plausibilität, während die Fokussierung auf eine bislang wenig untersuchte Hochrisikopopulation einen wichtigen Beitrag zur bestehenden Evidenz darstellt. Zukünftige prospektive, multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen und breiterer Ätiologieverteilung sind erforderlich, um diese Befunde weiter zu validieren und zu erweitern.

## 4.6 Klinische Implikationen und Ausblick

### 4.6.1 Leberfunktionsscores als Marker kardiovaskulärer Vulnerabilität

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben relevante Implikationen für die klinische Versorgung von Patient\*innen mit Leberzirrhose und gleichzeitiger koronarer

Herzkrankheit. Sie deuten darauf hin, dass das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Population weniger durch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren oder morphologische Koronarbefunde bestimmt wird, sondern in hohem Maße vom Schweregrad der Leberfunktionsstörung abhängt. Insbesondere die Identifikation der CTP-Klasse B oder C sowie eines MELD-Scores oberhalb von 12 als unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb eines Jahres unterstreicht die Bedeutung der Leberfunktion als zentraler prognostischer Marker für extrahepatische Komplikationen.

Diese Beobachtung legt nahe, dass Leberfunktionsscores nicht ausschließlich zur Einschätzung der hepatischen Prognose und Transplantationsdringlichkeit verwendet werden sollten, sondern auch zur Identifikation von Patient\*innen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung könnten CTP-Score und MELD-Score dazu beitragen, Hochrisikopersonen frühzeitig zu erkennen und gezielt einer intensivierten kardiovaskulären Überwachung zuzuführen. Dies ist klinisch relevant, da in der vorliegenden Kohorte kardiovaskuläre Ereignisse häufig mit letalen Verläufen einhergingen und somit einen relevanten Anteil an der Gesamtmortalität innerhalb eines Jahres ausmachten.

#### 4.6.2 Implikationen für die Transplantationsevaluation

Für die Transplantationsmedizin ergeben sich daraus wichtige Konsequenzen. Die aktuellen Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) betonen, dass eine strukturierte kardiovaskuläre Risikoevaluation ein zentraler Bestandteil der prätransplantativen Abklärung ist, da kardiovaskuläre Komplikationen eine der führenden Ursachen perioperativer Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation darstellen (Murray et al., 2005; Samuel et al., 2024). Gleichzeitig geben diese Leitlinien bislang keine klare Stratifizierung vor, welche Patient\*innen besonders intensiv kardiologisch untersucht werden sollten. Auch die verschiedenen Untersuchungsentitäten unterscheiden sich je nach Standard des Transplantationszentrums erheblich.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass Patient\*innen mit dekompensierter Leberzirrhose und höherem CTP-Score oder MELD-Score ein deutlich erhöhtes Risiko

für frühe kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen und daher einer besonders sorgfältigen kardiologischen Abklärung und gegebenenfalls einer engmaschigeren Verlaufskontrolle bedürfen. Der MELD-Score, insbesondere oberhalb des in dieser Arbeit identifizierten Cut-offs von 12, könnte in diesem Kontext als pragmatischer klinischer Trigger für eine intensiviertere kardiologische Diagnostik dienen. Dies erscheint insbesondere relevant, da die Lebertransplantation selbst einen erheblichen hämodynamischen und inflammatorischen Stressor darstellt und damit latente kardiale Vulnerabilitäten klinisch manifest werden lassen kann.

In diesem Zusammenhang ist der identifizierte MELD-Cut-off klinisch einzuordnen. Ein MELD-Score in diesem Bereich reflektiert bereits eine relevante Einschränkung der Leberfunktion, liegt jedoch häufig noch unterhalb der Schwelle, ab der Patient\*innen typischerweise für eine Lebertransplantation gelistet werden. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bereits in diesem intermediären Stadium signifikant ansteigt. Dieser Zeitraum könnte daher ein therapeutisch relevantes Fenster darstellen, in dem eine gezielte kardiologische Evaluation und Optimierung noch möglich ist, bevor transplantationsassoziierte oder dekompressionsbedingte Stresssituationen zu einer klinischen Manifestation latenter kardialer Vulnerabilität führen. Konventionelle Ruheparameter der kardialen Funktion, wie unauffällige Befunde in der transthorakalen Echokardiographie, scheinen in dieser Konstellation nicht ausreichend sensitiv zu sein, um ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zuverlässig zu erfassen.

Auch die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur kardiovaskulären Risikoevaluation vor nicht-kardialen Hochrisiko-Operationen betonen die Notwendigkeit einer individuellen Risikoabschätzung unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und funktionellem Status (Halvorsen et al., 2022). Die Integration leberspezifischer Scores in diese Bewertung könnte eine bislang nicht ausreichend berücksichtigte Dimension systemischer Vulnerabilität abbilden und die präoperative Risikostratifizierung verbessern.

#### 4.6.3 Prävention, interdisziplinäre Versorgung und zukünftige Forschung

Darüber hinaus unterstreichen die Ergebnisse die Notwendigkeit einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Hepatologie, Kardiologie und Transplantationsmedizin. Die systemische Natur der Leberzirrhose mit ihren vielfältigen hämodynamischen, inflammatorischen und metabolischen Effekten macht deutlich, dass eine isolierte Betrachtung einzelner Organsysteme der klinischen Realität nicht gerecht wird. Eine strukturierte, interdisziplinäre Betreuung könnte dazu beitragen, kardiovaskuläre Komplikationen frühzeitig zu erkennen, therapeutische Maßnahmen besser zu koordinieren und letztlich die Prognose dieser vulnerablen Patientengruppe zu verbessern.

Auch im Bereich der Prävention ergeben sich relevante Ansatzpunkte. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten in der vorliegenden Kohorte keine unabhängige prognostische Bedeutung für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, was vermutlich auf die untersuchte Hochrisikopopulation mit durchgehend bestehender koronarer Herzkrankheit zurückzuführen ist. Dies bedeutet jedoch nicht, dass diese Risikofaktoren grundsätzlich keine Rolle spielen, sondern dass ihr Einfluss in fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung gegenüber dem Schweregrad der hepatischen Dysfunktion in den Hintergrund tritt. Insbesondere in früheren, noch kompensierten Stadien der Leberzirrhose dürfte die konsequente Kontrolle klassischer Risikofaktoren weiterhin klinisch relevant sein, auch wenn in der vorliegenden Kohorte kein unabhängiger prädiktiver Effekt nachgewiesen werden konnte.

Von zentraler Bedeutung erscheint jedoch insbesondere die konsequente Behandlung der zugrunde liegenden Ätiologie der Leberzirrhose sowie die Verhinderung des Übergangs von einem kompensierten in ein dekompenziertes Krankheitsstadium. Aktuelle klinische Konzepte zeigen, dass selbst nach einer ersten Dekompensation unter gezielter ätiologischer Therapie in ausgewählten Fällen eine Rekompensation erreicht werden kann. Nach fortschreitender und persistierender Dekompensation scheint dieses therapeutische Fenster jedoch zunehmend zu schließen. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten ist anzunehmen, dass mit zunehmender und irreversibler Leberdekomensation auch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse weiter ansteigt.

Aus klinischer Sicht bleiben Lebensstilinterventionen, Optimierung der medikamentösen Therapie sowie eine konsequente Behandlung von Begleiterkrankungen integraler Bestandteil der Versorgung, auch wenn sie in unserer Kohorte nicht die primären Treiber akuter kardiovaskulärer Ereignisse waren. Der Fokus sollte jedoch insbesondere auf der Stabilisierung der Leberfunktion und der Prävention weiterer Dekompensationen liegen.

Zukünftige Studien sollten diese Ergebnisse in größeren, prospektiven und multizentrischen Kollektiven validieren, um ihre Übertragbarkeit zu prüfen und potenzielle regionale oder ätiologische Unterschiede besser erfassen zu können. Insbesondere wäre zu untersuchen, ob die Integration von Leberfunktionsscores in bestehende kardiovaskuläre Risikomodelle die prädiktive Genauigkeit verbessert und ob zusätzliche laborchemische Biomarker, bildgebende Verfahren oder funktionelle Tests die Risikostratifizierung weiter verfeinern können. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, die Rolle spezifischer pathophysiologischer Mechanismen wie der zirrhotischen Kardiomyopathie, der systemischen Inflammation und der endothelialer Dysfunktion in prospektiven Designs gezielt zu untersuchen.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten, dass die Leberzirrhose bei gleichzeitigem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit nicht nur als Begleiterkrankung zu verstehen ist, sondern als zentraler Modulator des kardiovaskulären Risikos. Eine stärkere Berücksichtigung des hepatischen Krankheitsstadiums in der kardiovaskulären Risikobewertung, insbesondere im Kontext der Transplantationsevaluation, könnte dazu beitragen, klinische Entscheidungen besser zu individualisieren und die Versorgung dieser komplexen Patientengruppe weiter zu verbessern.

## 5. Zusammenfassung

Patient\*innen mit Leberzirrhose und gleichzeitig bestehender koronarer Herzkrankheit stellen eine Hochrisikogruppe dar, für die bislang nur begrenzte Daten zu kardiovaskulären Risiken und klinischen Verläufen vorliegen. Ziel dieser Studie war es, in dieser Patientengruppe den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Leberzirrhose und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie potenzielle zugrunde liegende Risikofaktoren zu untersuchen.

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden Patient\*innen mit Leberzirrhose und gleichzeitig bestehender koronarer Herzkrankheit jeglichen Ausmaßes analysiert. Der Vergleich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen erfolgte anhand klinischer, leberassoziierter Prognose-Scores, insbesondere der CTP-Klassifikation und des MELD-Scores. Unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität wurden mittels uni- und multivariabler Regressionsanalysen identifiziert.

Diese Arbeit leistet einen eigenständigen Beitrag zur bestehenden Literatur, da erstmals das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit Leberzirrhose und bestehender koronarer Herzkrankheit systematisch untersucht wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in frühen, kompensierten Stadien der Leberzirrhose vergleichsweise gering ist, jedoch signifikant ansteigt, sobald die Lebererkrankung in ein dekompensiertes Stadium übergeht. Die CTP-Klassen B und C sowie der MELD-Score oberhalb von 12 erwiesen sich als zentrale Prädiktoren. Diese Befunde sprechen dafür, dass der Schweregrad der hepatischen Dysfunktion das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen wesentlich mitbedingt und dass Leberfunktionsscores zur verbesserten klinischen Risikostratifizierung beitragen können. Insbesondere könnten sie dabei helfen, Patient\*innen in einem Stadium zu identifizieren, in dem das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität und die potenzielle Notwendigkeit einer Transplantation noch zugunsten einer besseren Prognose beeinflusst werden kann.

Als Limitationen dieser Studie sind das retrospektive Design sowie die Beschränkung auf ein einzelnes Zentrum zu nennen. Zudem zeigten weder die Ätiologie der

Lebererkrankung noch der angiografische Schweregrad der koronaren Herzkrankheit einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, was in zukünftigen Studien weiter beleuchtet werden sollte.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit prospektiver Studien und sprechen für eine regelmäßige kardiovaskuläre Evaluation von Patient\*innen mit Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit. Insbesondere Patient\*innen mit kompensierter Zirrhose sollten frühzeitig zu Lebensstiländerungen motiviert werden, um das langfristige kardiovaskuläre Risiko und das hepatische Dekompensationsrisiko weiter zu reduzieren. Dies ist vor allem im Hinblick auf die Eignung für eine Lebertransplantation von klinischer Relevanz. Darüber hinaus sollten die pathophysiologischen Mechanismen, die dem Zusammenhang zwischen Leberfunktionsstörung und kardiovaskulären Ereignissen zugrunde liegen, in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Studienpopulation	25
Abbildung 2: Formel zur Berechnung des MELD-Scores	28
Abbildung 3: Kumulative Inzidenz von CVD-Ereignissen mit kombiniertem Endpunkt (CTP-Klasse)	40
Abbildung 4: Kumulative Inzidenz von CVD-Ereignissen mit separaten Endpunkten (CTP-Klasse)	41
Abbildung 5: Kumulative Inzidenz von CVD-Ereignissen (MELD-Score)	43

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter und Punktvergabe der CTP-Klassifikation	27
Tabelle 2: CVD-Ereignisse innerhalb eines Jahres	31
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika (CVD-Ereignisse)	32
Tabelle 4: Cox-Regressionsanalysen der CVD-Ereignisse (CTP-Klasse)	35
Tabelle 5: Cox-Regressionsanalysen der CVD-Ereignissen (MELD-Score)	36
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika (CTP-Klasse)	38
Tabelle 7: Baseline-Charakteristika (MELD-Score)	42
Tabelle 8: Todesursachen der CVD-Gruppe und der Nicht-CVD-Gruppe	44
Tabelle 9: Cox-Regressionsanalysen der 1-Jahres-Mortalität	46

## 8. Literaturverzeichnis

Al-Khatib, S.M., Stevenson, W.G., Ackerman, M.J., Bryant, W.J., Callans, D.J., Curtis, A.B., Deal, B.J., Dickfeld, T., Field, M.E., Page, R.L., 2018. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology* 72, e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>

An, J., Shim, J.H., Kim, S.-O., Lee, D., Kim, K.M., Lim, Y.-S., Lee, H.C., Chung, Y.-H., Lee, Y.S., 2014. Prevalence and Prediction of Coronary Artery Disease in Patients With Liver Cirrhosis: A Registry-Based Matched Case–Control Study. *Circulation* 130, 1353–1362. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009278>

Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R.P., Trebicka, J., Krag, A., Laleman, W., Gines, P., 2018. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 69, 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M.K., Parikh, C.R., 2019. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of Hepatology* 71, 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>

Arroyo, V., Angeli, P., Moreau, R., Jalan, R., Clària, J., Trebicka, J., Fernández, J., Gustot, T., Caraceni, P., Bernardi, M., 2021. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 74, 670–685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.048>

Bajaj, J.S., 2018. Hepatic encephalopathy: classification and treatment. *Journal of Hepatology* 68, 838–839. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.005>

Bátkai, S., Járαι, Z., Wagner, J.A., Goparaju, S.K., Varga, K., Liu, J., Wang, L., Mirshahi, F., Khanolkar, A.D., Kunos, G., 2001. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 7, 827–832. <https://doi.org/10.1038/89953>

Bernardi, M., Angeli, P., Claria, J., Moreau, R., Gines, P., Jalan, R., Caraceni, P., Fernandez, J., Gerbes, A.L., O'Brien, A.J., Trebicka, J., Thevenot, T., Arroyo, V., 2020. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 69, 1127–1138. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318843>

Bolognesi, M., 2014. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *WJG* 20, 2555. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2555>

Chan, W.-K., Chuah, K.-H., Rajaram, R.B., Lim, L.-L., Ratnasingam, J., Vethakkan, S.R., 2023. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr* 32, 197–213. <https://doi.org/10.7570/jomes23052>

Chayanupatkul, M., Liangpunsakul, S., 2014. Alcoholic hepatitis: a comprehensive review of pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 20, 6279–6286. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6279>

Clària, J., Stauber, R.E., Coenraad, M.J., Moreau, R., Jalan, R., Pavesi, M., Amorós, À., Titos, E., Alcaraz-Quiles, J., Arroyo, V., Failure (EF-CLIF), for the C.S.I. of the E.-C.C. and the E.F. for the S. of C.L., 2016. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 64, 1249. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>

D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., Pagliaro, L., 2006. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 44, 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>

D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., Valsecchi, M.G., 2018. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 68, 563–576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>

Duo, H., You, J., Du, S., Yu, M., Wu, S., Yue, P., Cui, X., Huang, Y., Luo, J., Pan, H., Ye, Q., 2025. Liver cirrhosis in 2021: Global Burden of Disease study. *PLoS One* 20, e0328493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328493>

Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., 2005. The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)

Engelmann, C., Clària, J., Szabo, G., Bosch, J., Bernardi, M., 2021. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol* 75, S49–S66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.002>

Fagundes, C., Ginès, P., 2012. Hepatorenal Syndrome: A Severe, but Treatable, Cause of Kidney Failure in Cirrhosis. *American Journal of Kidney Diseases* 59, 874–885. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.12.032>

Franchis, R. de, Bosch, J., Garcia-Tsao, G., Reiberger, T., Ripoll, C., Abraldes, J.G., Albillos, A., Baiges, A., Bajaj, J., Yoshiji, H., 2022. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 76, 959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>

Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J.G., Solà, E., Fabrellas, N., Kamath, P.S., 2021. Liver cirrhosis. *The Lancet* 398, 1359–1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)

Ginès, P., Schrier, R.W., 2009. Renal Failure in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 361, 1279–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809139>

Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C.E., Hsu, C., 2004. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351, 1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>

Goh, L.H., Chong, B., Lubbe, S.C.C. van der, Jayabaskaran, J., Nagarajan, S., Chia, J., Johnson, C.O., Dai, X., Valderas, J.M., Ng, M., 2025. The epidemiology and burden of cardiovascular diseases in countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN), 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Public Health* 10, e467–e479. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(25\)00087-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(25)00087-8)

Gu, C., Dong, L., Chai, L., Tong, Z., Gao, F., Ageno, W., Romeiro, F.G., Qi, X., 2025. Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review and

Meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol* 13, 93–104.  
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00226>

Gu, W., Hortlik, H., Erasmus, H.-P., Schaaf, L., Zeleke, Y., Uschner, F.E., Ferstl, P., Schulz, M., Peiffer, K.-H., Trebicka, J., 2022. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Health Eur* 12, 100240. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100240>

Guixé-Muntet, S., Quesada-Vázquez, S., Gracia-Sancho, J., 2024. Pathophysiology and therapeutic options for cirrhotic portal hypertension. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 9, 646–663. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00438-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00438-7)

Halvorsen, S., Mehilli, J., Cassese, S., Hall, T.S., Abdelhamid, M., Barbato, E., De Hert, S., de Laval, I., Geisler, T., Zacharowski, K., ESC Scientific Document Group, 2022. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J* 43, 3826–3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>

Hosen, M.R., Goody, P.R., Zietzer, A., Nickenig, G., Jansen, F., 2020. MicroRNAs As Master Regulators of Atherosclerosis: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Options. *Antioxidants & Redox Signaling* 33, 621–644. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8107>

Howell, W.L., Manion, W.C., 1960. The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver: A review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17,731 autopsies. *American Heart Journal* 60, 341–344. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(60\)90192-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(60)90192-7)

Huang, D.Q., Terrault, N.A., Tacke, F., Glud, L.L., Arrese, M., Bugianesi, E., Loomba, R., 2023. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20, 388–398. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>

Isaak, A., Praktijnjo, M., Jansen, C., Faron, A., Sprinkart, A.M., Pieper, C.C., Chang, J., Fimmers, R., Meyer, C., Luetkens, J.A., 2020. Myocardial Fibrosis and Inflammation in

Liver Cirrhosis: MRI Study of the Liver-Heart Axis. *Radiology* 297, 51–61. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201057>

Iwakiri, Y., Groszmann, R.J., 2007. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 46, 927–934. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.006>

Izzy, M., VanWagner, L.B., Lin, G., Altieri, M., Findlay, J.Y., Oh, J.K., Watt, K.D., Lee, S.S., 2020. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology* 71, 334–345. <https://doi.org/10.1002/hep.30875>

Kadayifci, A., Tan, V., Ursell, P.C., Merriman, R.B., Bass, N.M., 2008. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: A comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. *Journal of Hepatology* 49, 595–599. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.05.024>

Kalaitzakis, E., Rosengren, A., Skommevik, T., Björnsson, E., 2010. Coronary Artery Disease in Patients with Liver Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 55, 467–475. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0738-z>

Kamath, P.S., Wiesner, R.H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T.M., Kosberg, C.L., D'Amico, G., Dickson, E.R., Kim, W.R., 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33, 464–470. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>

Kaur, H., Premkumar, M., 2022. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Clin Exp Hepatol* 12, 186–199. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.016>

Khan, M.A., Hashim, M.J., Mustafa, H., Baniyas, M.Y., Al Suwaidi, S.K.B.M., AlKatheeri, R., Alblooshi, F.M.K., Almatrooshi, M.E.A.H., Alzaabi, M.E.H., Al Darmaki, R.S., Lootah, S.N.A.H., 2020. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 12, e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>

Khera, A.V., Kathiresan, S., 2017. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet* 18, 331–344. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>

Kim, D., Li, A.A., Gadiparthi, C., Khan, M.A., George Cholankeril, Glenn, J.S., Ahmed, A., 2018. Changing Trends in Etiology-Based Annual Mortality From Chronic Liver Disease, From 2007 Through 2016. *Gastroenterology* 155, 1154-1163.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.008>

Kisseleva, T., Brenner, D., 2021. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18, 151–166. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7>

Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R.F., Deaton, C., Bax, J.J., ESC Scientific Document Group, 2020. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 41, 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

Libby, P., Ridker, P.M., Hansson, G.K., 2009. Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 2129–2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>

Mandell, M.S., Lindenfeld, J., Tsou, M.-Y., Zimmerman, M., 2008. Cardiac evaluation of liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 14, 3445–3451. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3445>

Møller, S., Henriksen, J.H., 2010. Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of Hepatology* 53, 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.023>

Møller, S., Lee, S.S., 2018. Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of Hepatology* 69, 958–960. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.006>

Moon, A.M., Singal, A.G., Tapper, E.B., 2020. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 18, 2650–2666. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>

Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., Durand, F., Gustot, T., Saliba, F., Arroyo, V., CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium, 2013. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 144, 1426–1437, 1437.e1–9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>

Murray, K.F., Carithers, R.L., AASLD, 2005. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 41, 1407–1432. <https://doi.org/10.1002/hep.20704>

Nadim, M.K., Garcia-Tsao, G., 2023. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 388, 733–745. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2215289>

Nesci, A., Ruggieri, V., Manilla, V., Spinelli, I., Santoro, L., Di Giorgio, A., Santoliquido, A., Ponziani, F.R., 2024. Endothelial Dysfunction and Liver Cirrhosis: Unraveling of a Complex Relationship. *International Journal of Molecular Sciences* 25, 12859. <https://doi.org/10.3390/ijms252312859>

Newby, L.K., Jesse, R.L., Babb, J.D., Christenson, R.H., De Fer, T.M., Diamond, G.A., Fesmire, F.M., Geraci, S.A., Gersh, B.J., Wesley, D.J., 2012. ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations. *Journal of the American College of Cardiology* 60, 2427–2463. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.969>

Patel, S., Siddiqui, M.B., Chandrakumaran, A., Rodriguez, V.A., Faridnia, M., Hernandez Roman, J., Zhang, E., Patrone, M.V., Kakiyama, G., Siddiqui, M.S., 2021. Progression to Cirrhosis Leads to Improvement in Atherogenic Milieu. *Dig Dis Sci* 66, 263–272. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06196-4>

Patel, S.S., Guzman, L.A., Lin, F.-P., Pence, T., Reichman, T., John, B., Celi, F.S., Liptrap, E., Bhati, C., Siddiqui, M.S., 2018a. Utilization of aspirin and statin in management of coronary artery disease in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transplantation* 24, 872. <https://doi.org/10.1002/lt.25067>

Patel, S.S., Nabi, E., Guzman, L., Abbate, A., Bhati, C., Stravitz, R.T., Reichman, T., Matherly, S.C., Driscoll, C., Siddiqui, M.S., 2018b. Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver Transpl* 24, 333–342. <https://doi.org/10.1002/lt.25012>

Pfisterer, N., Schwarz, M., Schwarz, C., Putre, F., Ritt, L., Riedl, F., Hartl, L., Jachs, M., Mandorfer, M., Reiberger, T., 2024. Statins, metformin, and RAS inhibitors did not reduce variceal bleeding risk and mortality in a large, real-life cohort of patients with cirrhosis. *PLoS One* 19, e0302811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302811>

Pimpin, L., Cortez-Pinto, H., Negro, F., Corbould, E., Lazarus, J.V., Webber, L., Sheron, N., 2018. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology* 69, 718–735. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>

Praktiknjo, M., Monteiro, S., Grandt, J., Kimer, N., Madsen, J.L., Werge, M.P., William, P., Brol, M.J., Turco, L., Trebicka, J., 2020. Cardiodynamic state is associated with systemic inflammation and fatal acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 40, 1457–1466. <https://doi.org/10.1111/liv.14433>

Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C., Williams, R., 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60, 646–649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>

Rockey, D.C., Bell, P.D., Hill, J.A., 2015. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *New England Journal of Medicine* 372, 1138–1149. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1300575>

Ruf, A., Dirchwolf, M., Freeman, R.B., 2022. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Annals of Hepatology* 27, 100535. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100535>

Samonakis, D.N., Koulentaki, M., Coucousi, C., Augoustaki, A., Baritaki, C., Digenakis, E., Papiamonis, N., Fragaki, M., Matrella, E., Tzardi, M., Kouroumalis, E.A., 2014. Clinical

outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol* 6, 504–512. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i7.504>

Samuel, D., Martin, E.D., Berg, T., Berenguer, M., Burra, P., Fondevila, C., Heimbach, J.K., Pageaux, G.-P., Sanchez-Fueyo, A., Toso, C., 2024. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *Journal of Hepatology* 81, 1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>

Sanyal, A.J., Husain, M., Diab, C., Mangla, K.K., Shoeb, A., Lingvay, I., Tapper, E.B., 2024. Cardiovascular disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis compared with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and other liver diseases: A systematic review. *Am Heart J Plus* 41, 100386. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100386>

Schuppan, D., Afdhal, N.H., 2008. Liver cirrhosis. *The Lancet* 371, 838–851. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9)

Tiukinhoy-Laing, S.D., Rossi, J.S., Bayram, M., De Luca, L., Gafoor, S., Blei, A., Flamm, S., Davidson, C.J., Gheorghiade, M., 2006. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 98, 178–181. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.089>

Tomislav, 2025. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease from 1990 to 2021: a comprehensive analysis based on the Global Burden of Disease study 2021. *JOGH*. URL <https://jogh.org/2025/jogh-15-04291/> (accessed 12.27.25).

Trebicka, J., Fernandez, J., Papp, M., Caraceni, P., Laleman, W., Gambino, C., Giovo, I., Uschner, F.E., Jimenez, C., Engelmann, C., 2020. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of Hepatology* 73, 842–854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>

Turco, L., Garcia-Tsao, G., Magnani, I., Bianchini, M., Costetti, M., Caporali, C., Colopi, S., Simonini, E., De Maria, N., Schepis, F., 2018. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 68, 949–958. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.12.027>

Unger, L.W., Forstner, B., Schneglberger, S., Muckenhuber, M., Eigenbauer, E., Scheiner, B., Mandorfer, M., Trauner, M., Reiberger, T., 2019. Patterns and prevalence of dyslipidemia in patients with different etiologies of chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr* 131, 395–403. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-01544-5>

Vaněček, R., 1976. Atherosclerosis and cirrhosis of the liver. *Bull World Health Organ* 53, 567–570.

Villanueva, C., Albillos, A., Genescà, J., Garcia-Pagan, J.C., Calleja, J.L., Aracil, C., Bañares, R., Morillas, R.M., Poca, M., Bosch, J., 2019.  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 393, 1597–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31875-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0)

Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K.D., Weissenborn, K., Wong, P., 2014. 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* 60, 715. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>

Wiese, S., Hove, J.D., Bendtsen, F., Møller, S., 2014. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11, 177–186. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.210>

Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Colvin, M.M., Drazner, M.H., Filippatos, G.S., Fonarow, G.C., Westlake, C., 2017. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 136. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>

## **9. Erklärung zum Eigenanteil**

Die vorliegende Arbeit wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn unter der wissenschaftlichen Betreuung von Herrn PD Dr. Johannes Chang angefertigt.

Die Entwicklung der wissenschaftlichen Fragestellung sowie die Planung und Konzeption der Studie erfolgten in enger Abstimmung mit Herrn PD Dr. Johannes Chang. Die für die Analysen herangezogenen klinischen Daten wurden von mir eigenständig auf Grundlage der vorhandenen klinischen Dokumentation erhoben, strukturiert und für die wissenschaftliche Auswertung aufbereitet. Die statistische Analyse umfasste die Durchführung der deskriptiven Statistik, die Berechnung klinischer Scores, Überlebenszeitanalysen sowie Cox-Regressionsmodelle und wurde von mir selbständig durchgeführt. Die inhaltliche Interpretation der Ergebnisse erfolgte in fachlicher Rücksprache mit Herrn PD Dr. Johannes Chang.

Die Dissertationsschrift wurde von mir eigenständig verfasst. Zur sprachlichen Überarbeitung, Strukturierung von Textabschnitten sowie zur Vereinheitlichung wissenschaftlicher Terminologie wurde ein generatives KI-Sprachmodell (ChatGPT, OpenAI) unterstützend eingesetzt. Die Nutzung beschränkte sich ausschließlich auf sprachliche und formale Aspekte. Die wissenschaftlichen Inhalte, Datenanalysen, Interpretation der Ergebnisse sowie die Schlussfolgerungen beruhen vollständig auf meiner eigenen Leistung. Ich übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt dieser Arbeit.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

## 10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Chang, der mich während meines Promotionsvorhabens nicht nur wissenschaftlich, sondern auch menschlich begleitet und unterstützt hat. Mit seinem tatkräftigen Engagement, seiner Geduld und seiner inspirierenden Art hat er mir nicht nur einen Einblick in die Welt der klinischen Forschung gegeben, sondern auch gezeigt, wie wichtig Respekt und Empathie in der Zusammenarbeit sind. Seine Unterstützung reichte dabei über die reine wissenschaftliche Betreuung hinaus und hat mich sowohl fachlich als auch persönlich wachsen lassen.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Praktijnjo, dessen fachlicher Rat und wertvolle Anregungen entscheidend zur Umsetzung und Auswertung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke zudem den Kolleg\*innen der Arbeitsgruppe für portale Hämodynamik des Universitätsklinikums Bonn für den bereichernden fachlichen Austausch.

Ein weiterer großer Dank gilt meinem Freund Tom, der mir mit seinem unermüdlichen Optimismus und seiner anhaltenden Unterstützung immer zur Seite stand.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir in allen Lebenslagen Rückhalt gegeben und mich auf meinem langen akademischen Weg stets begleitet haben. Ihr bedingungsloses Vertrauen und ihre Ermutigung haben die Grundlage für das Verfassen dieser Dissertation gebildet.