

Aus dem  
Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Historische Entwicklung der Allokationsverfahren solider Organe durch Eurotransplant  
innerhalb der Bundesrepublik Deutschland

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Pascal Alexander Klimpke  
aus Goslar

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Meiner Frau

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
1 Einleitung.....	1
2 Material und Methodik.....	1
3 Entwicklung der Allokation solider Organe .....	2
3.1 Historische und biomedizinische Grundlagen .....	2
3.1.1 Historische Entwicklung der Organtransplantation.....	2
3.1.2 Zellbiologische Grundlagen .....	5
3.1.2.1 AB0-Blutgruppensystem .....	5
3.1.2.2 HLA-System .....	6
3.1.2.3 Immunsuppressiva .....	7
3.1.3 Historische Entwicklung von Eurotransplant .....	8
3.1.3.1 Technisierung.....	16
3.1.4 Das Transplantationsgesetz in der BRD .....	20
3.1.4.1 Grundlagen.....	20
3.1.4.2 Folgen des TPG für ET.....	22
3.2 Allgemeine Allokationsprinzipien bei ET .....	23
3.3 Niere.....	23
3.4 Leber .....	50
3.5 Pankreas .....	74
3.6 Dünndarm.....	83
3.7 Thoraxorgane .....	85
4 Diskussion .....	104
5 Zusammenfassung .....	110
6 Literaturverzeichnis.....	111
7 Danksagung .....	138

## Abkürzungsverzeichnis

ACO	Approved Combined Organ
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
ALLOC	Liver Allocation Programm
ALS	Antilymphozytenserum
AM	acceptable mismatch
AZA	Azathioprin
BÄK	Bundesärztekammer
BIS	Bio Implant Services Foundation
BMI	Body Mass Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
CSWG	Computer Service Working Group
CT	Computertomographie
CTP	Child-Turcotte-Pugh-Score
CTS	Collaborative Transplant Study
CyA	Cyclosporin A
DA	Donor Action
DCD	Donation after circulatory death
DDR	Deutsche Demokratische Republik
dl	Deziliter
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DTG	Deutsche Transplantationsgesellschaft
DTT	Dithiothreitol
EDHEP	European Donor Hospital Education Programme
EIAS	Eurotransplant Intestine Allocation System
ELAC	Eurotransplant Liver Advisory Committee
ELAS	Eurotransplant Liver Allocation System
ELIAC	Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee
ENIS	European Network Information System
ENIS-i	European Network Information System innovation
EPAC	Eurotransplant Pancreas Advisory Committee
EPAS	Eurotransplant Pancreas Allocation System

ESDP	Eurotransplant Senior DR-compatible Program
ESOT	European Society for Organ Transplantation
ET	Eurotransplant
EThAC	Eurotransplant Thoracic Advisory Committee
EThAS	Eurotransplant Thoracic Allocation System
ETKAC	Eurotransplant Kidney Advisory Committee
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
ESP	Eurotransplant Senior Program
EWL	Eurotransplant waiting list system
FHF	fulminant hepatic failure
g	Gramm
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
γ	Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HIT	Highly Immunised Tray
HLA	human leukozyte antigen, locus A
HU	high urgency
IHWS	International Histocompatibility Workshops
INR	International Normalized Ratio
KALT	Kidney-after-Liver-Transplantation
KAOO	Kidney-after-other-organ
KfH	Kuratorium für Hemodialyse und Nierentransplantation
kg	Kilogramm
KIZ	kalte Ischämiezeit
LAS	Lung Allocation Score
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MEX	Mandatory exchange
mg	Milligramm
MHC	major histocompatibility complex
ml	Milliliter
MOD	Multi Organ Donor
MPI	Match Prognostic Index
MRT	Magnetresonanztomographie
MUC	Medical Urgency Category

NAHA	nicht akzeptable HLA-Antigendifferenzen
ng	Nanogramm
NLG	Niederländische Gulden
NSE	Non-standardized exceptions
o.g.	oben genannte
PC	Personal Computer
PELD	Pediatric End-Stage Liver Disease model
PIONEER	Primary Information Offering Network Extending Eurotransplant Research
P-PASS	Preprocurement Pancreas Allocation Suitability Score
PRA	Panel reactive antibodies
PSS	Pediatric Severity Scale Model
PSSAGE	Pediatric Severity Scale Model Plus Age
REAL	Recipient oriented Extended Allocation
SAHF	subacute hepatic failure
SE	Standardized exceptions
SU	Special Urgency
TAH	Total Artificial Heart
TIPS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunts
TIS	Transplantat Information System
TPG	Transplantationsgesetz
U	Enzymeinheit
u.a.	unter anderem
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAD	Ventricular Assist Device
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Organisation des HLA-Komplexes.....	7
Abbildung 2: Organigramm ET 1994.....	10
Abbildung 3: Stimmverteilung ET-Versammlung nach Anzahl der Transplantationen .....	10
Abbildung 4: Entwicklung der Registrierungsgebühr pro Patient in NLG .....	12
Abbildung 5: Jährliche Entwicklung der Nierenwarteliste und der Nierentransplantationen ..	14
Abbildung 6: Jährliche Entwicklung der Warteliste von ET sortiert nach Organen.....	14
Abbildung 7: Jährliche Entwicklung der Warteliste von ET sortiert nach Organen.....	16
Abbildung 8: Pilotprojekt einer Datennetzwerkkommunikation .....	18
Abbildung 9: Schematische Darstellung HLA-Identität und –Kompatibilität .....	30
Abbildung 10: Schematische Darstellung des AM-Prinzips .....	32
Abbildung 11: Risikogruppen anhand von prognostischen Faktoren.....	35
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen Risikogruppen in niederländischen und deutschen Transplantationszentren .....	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen MPI-Gruppen.....	37
Abbildung 14: Faktoren und deren Gewichtung im ETKAS .....	40
Abbildung 15: ETKAS-Übersicht .....	48
Abbildung 16: Spender jünger als 16 Jahre im ETKAS .....	49
Abbildung 17: Flussdiagramm Leberallokation 1986 .....	52
Abbildung 18: Rangliste Transplantationszentren Leberallokation 1991 .....	54
Abbildung 19: Berechnung der Stufe bei Split-Leber-Transplantationen .....	60
Abbildung 20: Wartezeit in Abhängig der Zentrumsgröße 1991 bis 1994.....	61
Abbildung 21: Elektive Leberangebote durch ET aufgeteilt nach Stufe .....	62
Abbildung 22: Vergleich Mortalität zwischen MELD und CTP .....	67
Abbildung 23: Flussdiagramm Vorschlag Pankreasallokation 1995 .....	77
Abbildung 24: Flussdiagramm Pankreasallokation 2020 .....	82
Abbildung 25: Flussdiagramm Dünndarmallokation 2016 .....	85
Abbildung 26: Flussdiagramm Allokation Thoraxorgane 1993.....	88
Abbildung 27: Flussdiagramm Allokation Thoraxorgane 1997.....	90

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapieschema der initialen Immunsuppression nach Nierentransplantation an der Universitätsmedizin Mainz (Stand März 2020) .....	8
Tabelle 2: Child-Turcotte-Pugh-Score .....	64
Tabelle 3: Zeitraum der Gültigkeit eines bestimmten MELD-Scores.....	69
Tabelle 4: MELD-Score mit entsprechender 3-Monats-Mortalität .....	70
Tabelle 5: Parameter P-PASS .....	78
Tabelle 6: Anzahl Dünndarmtransplantationen im ET-Gebiet.....	83
Tabelle 7: Aktuelle Allokation Herz und kombiniert Herz-Lunge .....	98
Tabelle 8: Aktuelle Allokation Lunge bei Spender jünger als 12 Jahre .....	102
Tabelle 9: Aktuelle Allokation Lunge bei Spender zwischen 12 und 17 Jahren .....	103
Tabelle 10: Aktuelle Allokation Lunge bei Spender 18 Jahre oder älter.....	104

## 1 Einleitung

3767 Organe wurden 2019 in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) transplantiert (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2020). Zum Ende des Jahres 2019 befanden sich in der BRD 9005 Patienten auf den Wartelisten von Eurotransplant (ET) für die soliden Organe Niere, Leber, Pankreas, Dünndarm, Herz und Lunge (Eurotransplant Foundation 2020d). Es besteht demnach ein klarer Mangel an Spenderorganen in der BRD und in der gesamten ET-Region. Die Geschichte der Organtransplantation war immer auch eine Geschichte des Mangels. Die Antriebsfeder aller Organisationen, die im Feld der Organtransplantation tätig sind, ist die optimale Verteilung eines knappen Gutes. Dieses knappe Gut soll primär an diejenigen vermittelt werden, die dieses am dringendsten benötigen. Die Verteilung soll also nicht nur möglichst effektiv, sondern auch gerecht sein. Die Stichworte Effizienz und Gerechtigkeit finden sich auch in den definierten Zielen von ET. Wobei Gerechtigkeit im übertragenen Sinne in diesem Zusammenhang meist mehr die medizinische Dringlichkeit als die moralisch-ethische meint. Die Effizienz meint in diesem Zusammenhang zwei Dinge. Zum einen die optimale Nutzung der angebotenen Spenderorgane in dem Sinne, dass keine potentiell transplantierbaren Organe aufgrund von organisatorischen und logistischen Aspekten verloren gehen sollen. Zum anderen aber auch die Tatsache, dass ein Spenderorgan an einen Patienten vermittelt wird, der mit diesem eine möglichst lange Überlebenszeit hat. Hieraus ergibt sich zugleich ein Dilemma. Eine hohe medizinische Dringlichkeit ist meist Ausdruck eines lebensbedrohlichen Zustands, der der angestrebten langen Überlebenszeit nach der Transplantation entgegensteht. Ziel aller Allokationsalgorithmen ist also die Verteilung an den Patienten, der dieses Organ am dringendsten benötigt und speziell mit diesem Organ die besten Überlebenschancen hat. Ziel dieser Arbeit ist es, die Allokationsverfahren der soliden Organe durch ET in der BRD chronologisch nachzuzeichnen und hierbei aufzuzeigen, wie die aktuellen Algorithmen im Laufe der Zeit an die Aspekte Dringlichkeit, Gerechtigkeit und Erfolgsaussichten angepasst wurden. Im Rahmen der Diskussion sollen diese Aspekte dann vor dem Hintergrund der aktuellen Transplantations- und Allokationsskritik eingeordnet und bewertet werden.

## 2 Material und Methodik

Als Grundlage dieser medizinhistorischen Arbeit dienen die von ET in englischer Sprache veröffentlichten Newsletter 1 bis 233. Der erste Newsletter erschien am 1. September 1968 (Eurotransplant Foundation 1968). Der letzte Newsletter 233 im Mai 2017 (Eurotransplant Foundation 2017e). Ein Teil der Newsletter war in der Vergangenheit auf der Homepage von ET verfügbar. Der überwiegende Teil wurde jedoch persönlich vom Autor im Rahmen einer Archivarbeit in der ET Stiftung vor Ort in Leiden kopiert oder digitalisiert. Somit waren alle Newsletter in Form einer schriftlichen oder digitalen Kopie verfügbar. Eine Ausnahme bildet der Newsletter 41, der aufgrund einer fehlerhaften Zählung von 40 auf 42 nicht existiert (Cohen 1987). Durch die Newsletter erfolgte anfänglich vor allem die Veröffentlichung von Statistiken bezüglich der durch ET vermittelten Nierentransplantationen. Im Laufe der Zeit erwuchsen die Newsletter aber zu einem Kommunikationsmedium für die gesamte ET-Gemeinschaft. Es wurden Studienergebnisse und relevante Pressemitteilungen veröffentlicht, aber auch Veränderungen der Allokationsalgorithmen, die auf Grundlage der Empfehlungen der Beratungskomitees beschlossen wurden. Eine genaue zeitliche Abfolge der Ereignisse war aber gerade in den ersten 20 Jahren bis Mitte der 1980er Jahre nicht immer nachvollziehbar. Es wird daher im Rahmen dieser Arbeit auf genaue Datumsangaben verzichtet, wenn diese nicht explizit genannt wurden. Zusätzlich dienten die Jahresberichte von ET (Annual Reports) seit 2005 als Grundlage besonders für die Entwicklung der aktuellen Allokationsalgorithmen, da dort neben den jährlichen Statistiken auch die Empfehlungen der Beratungskomitees chronologisch für die einzelnen Jahre aufgelistet wurden. Insgesamt umfassen die Dokumente von ET geschätzt zwischen 4000 und 5000 Seiten. Zusätzlich hierzu wurden die Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) bezüglich der Organtransplantation und auch die Jahresberichte der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) herangezogen. Ergänzend erfolgte das Studium von

Fachliteratur und, soweit verfügbar, bestimmter Originalpublikationen zu wichtigen Aspekten der historischen Entwicklung der Allokationsverfahren. Durch die ET-Newsletter als Recherchegrundlage besteht die Möglichkeit, dass ein Bias hinsichtlich der Auswertung entsteht.

### **3 Entwicklung der Allokation solider Organe**

#### **3.1 Historische und biomedizinische Grundlagen**

##### 3.1.1 Historische Entwicklung der Organtransplantation

Im Folgenden wird die Geschichte der Organtransplantation kurz anhand der einzelnen Organe bis zur ersten Transplantation in Deutschland beschrieben. Dieses Kapitel wird einen Überblick über die historischen Grundlagen der Transplantationsmedizin geben.

Grundvoraussetzung für die Entwicklung der Organtransplantation war die Erkenntnis, Krankheit als einen Funktionsverlust oder eine Funktionseinschränkung eines Organs zu begreifen. Schlich (1998b: 12) spricht in diesem Zusammenhang von einer „notwendigen Krankheitsursache“. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte ein ontologisches Krankheitsverständnis die Medizin geprägt. Man ging demnach davon aus, dass Krankheiten als eigenständige Lebewesen betrachtet werden müssten, die als Parasiten den Menschen befielen. Diese Sichtweise wurde durch die neuen naturwissenschaftlichen Erkenntnisse zunehmend widerlegt. Unter anderem Rudolf Virchow entwickelte ein neues Verständnis der Pathogenese als Störung der physiologischen Funktionen des menschlichen Körpers (Schulz et al. 2006: 133).

Aus jenen neuen Erkenntnissen ergibt sich die pragmatische Sichtweise, die Funktion eines Organs durch dessen Ersatz wiederherzustellen. Dieses neue Paradigma lässt sich am Beispiel der Schilddrüse veranschaulichen.

Bis zur zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde der Kretinismus, also das Vollbild der unbehandelten, angeborenen Hypothyreose, als eine multifaktorielle Krankheit begriffen, die sowohl durch äußere Einflüsse, zum Beispiel (z.B.) Umweltfaktoren, als auch durch innere Ursachen bedingt ist, z.B. Veranlagung. In diesem Zusammenhang war die notwendige Krankheitsursache für den Kretinismus die Unterfunktion der Schilddrüse. Diese Theorie wurde durch zahlreiche Tierexperimente untermauert (Schlich 1998b). Im Jahr 1883 erfolgte dann die erste Übertragung von Schilddrüsengewebe durch den Chirurgen Theodor Kocher. Das transplantierte Gewebe stammte zumeist aus Struma-Operationen anderer Patienten (Allotransplantation) oder von Tieren (Xenotransplantation). Kocher hatte schon 1882 auf Hinweise seines Kollegen Jacques-Louis Reverdin hin Nachforschungen angestellt. Einige seiner erwachsenen Patienten zeigten wie die Reverdins Hinweise auf Kretinismus nach der operativen Schilddrüsenentfernung. Basierend auf diesen Erkenntnissen beschäftigte sich Kocher intensiv mit der Physiologie, Pathologie und Chirurgie der Schilddrüse. Für seine Forschung erhielt er 1909 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. Nichtsdestoweniger war die Schilddrüsentransplantation mit vielen Problemen behaftet. Zum einen blieben die Langzeiterfolge bei Allotransplantationen aus und zum anderen etablierten sich ab den 1890er Jahren Jodpräparate und später Schilddrüsenhormone als Alternative zur Transplantation von Schilddrüsengewebe. Spätestens mit der synthetischen Herstellung des Schilddrüsenhormons Thyroxin 1927 spielte die Allotransplantation der Schilddrüse keine Rolle mehr in der modernen Medizin (Schulz et al. 2006: 401-403).

Auch wenn in der Folge versucht wurde das neue Prinzip der Transplantation auf andere Organe zu übertragen, entwickelte sich die Niere zum Leitorgan der Transplantationsmedizin. Schlich (1998b: 15) begründet dies mit zwei Aspekten, die die Niere von anderen Organen unterscheidet. Zum einen galt sie aufgrund der großen Einzelgefäße als gefäßnaht-technisch ideal und zum anderen stand sie als paariges Organ für eine Lebendspende zur Verfügung. Generell basierten die Erfolge der Organtransplantation nicht zuletzt auch auf den neuen Entwicklungen im Bereich der Gefäßchirurgie. Anfang des 20. Jahrhunderts etablierte der französische Chirurg Alexis

Carrel eine wegweisende Technik der Gefäßnaht, die bis heute ihre Gültigkeit nicht verloren hat. Für seine Leistungen auf diesem Gebiet wurde Carrel 1912 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (Carrel 1902, Matevossian et al. 2009). Im Jahr 1902 gelang es dann dem österreichischen Chirurgen Emerich Ullmann erstmals die Niere eines Hundes in dessen Nackenregion zu transplantieren und einen Gefäßanschluss herzustellen (Autotransplantation). In demselben Jahr transplantierte er außerdem die Niere eines Hundes in den Körper einer Ziege. Dies war die erste erfolgreiche Xenotransplantation einer Niere. Die durch Tierversuche erlangten Erkenntnisse nutzte Ullmann im Jahr 1902 zur ersten Xenotransplantation bei einer urämischen Patientin. Hierzu transplantierte er die Niere eines Schweins zum Zwecke des Gefäßanschlusses in die Ellenbogenregion der Patientin. Aus technischen Gründen nahm das Organ jedoch die Funktion nicht auf. 1913 und 1923 wurden noch verschiedene erfolglose Versuche unternommen, Nieren von Schafen oder Affen in den Menschen zu verpflanzen. 1933 führte der ukrainische Chirurg Yurii Voronoy die erste Alлотransplantation einer Niere bei einem Menschen durch. Er anastomosierte hierbei die Niere eines Verstorbenen mit den Femoralgefäßen in der Oberschenkelregion eines unter einer Quecksilbervergiftung leidenden Patienten. Aufgrund der fehlenden AB0-Blutgruppenübereinstimmung und der langen Unterbrechung der Durchblutung nahm das Transplantat seine Funktion jedoch nicht auf. Der Patient verstarb drei Tage nach der Transplantation. Bis 1949 unternahm Voronoy noch insgesamt fünf Transplantationsversuche, von denen keiner erfolgreich war (Nagy 1999, Margreiter 2002, Matevossian et al. 2009).

Am 23. Dezember 1954 führte dann der US-amerikanische Chirurg Joseph E. Murray mit seinen Kollegen die erste dauerhaft erfolgreiche Nierentransplantation durch. Bei der berühmten eineiigen Zwillings-Transplantation explantierte er die Niere von Richard Herrick und übertrug diese in die Fossa iliaca von Ronald Herrick. Der Anschluss des Ureters erfolgte physiologisch an die Harnblase und nicht als ureterokutane Fistel. Das Transplantat nahm umgehend seine Funktion auf und arbeitete bis zum Tode von Ronald Herrick für insgesamt acht Jahre. Mit der Entwicklung neuer Medikamente, die die Immunantwort des Empfängers unterdrückten, konnten auch in der Folge dauerhafte Erfolge bei Nierentransplantationen zwischen genetisch nicht-identischen Personen erzielt werden. 1962 gelang es ebenfalls Murray in Boston die erste erfolgreiche Transplantation einer Niere zwischen nicht verwandten Personen durchzuführen. Im Jahr 1963 führten Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel in Berlin die erste Nierentransplantation in der BRD durch (Schlich 1998b, Margreiter 2002, Morris 2013).

Im gleichen Jahr berichtete der US-amerikanische Chirurg Thomas E. Starzl über insgesamt drei Lebertransplantationen beim Menschen. Die erste führte er bei einem dreijährigen Jungen mit einer Gallengangsatresie durch. Der Patient verstarb noch während der Operation an einer nicht zu beherrschenden Gerinnungsstörung. Die beiden anderen Patienten waren 48 beziehungsweise (bzw.) 67 Jahre alt und litten an einem hepatozellulären Karzinom bzw. einem cholangiozellulären Karzinom. Beide transplantierten Organe nahmen unmittelbar nach der Operation ihre Funktion auf. Die Patienten verstarben dennoch nach 22 bzw. 7,5 Tagen entweder direkt an einer Lungenembolie oder an den Komplikationen der notwendigen therapeutischen Antikoagulation (Starzl et al. 1963). 1967 führte Starzl, beeinflusst von den Erkenntnissen des britischen Chirurgen Sir Roy Calne bezüglich der Immunsuppression mittels Anti-Thymozyten Globulins, erfolgreich mehrere Lebertransplantationen durch. Die Grunderkrankungen waren in fünf Fällen extrahepatische Gallengangsatresien und in zwei Fällen hepatozelluläre Karzinome. Ein Patient überlebte mit dem Lebertransplantat über ein Jahr, bevor er an einem Rezidiv des Karzinoms verstarb. Dies war der erste Fall einer prolongierten Überlebenszeit nach einer Lebertransplantation (Starzl et al. 1968, Meirelles Junior et al. 2015). Die erste erfolgreiche Lebertransplantation in der BRD führte 1969 der Bonner Chirurg Alfred Gütgemann durch (Gütgemann et al. 1969). Weitere Meilensteine waren die Teilung einer Spenderleber mit anschließender Implantation in zwei unterschiedliche Empfänger durch Rudolf Pichlmayr 1988 und die erste erfolgreiche Transplantation einer Leberlebendspende in ein Kind durch Christoph Broelsch 1989 (Pichlmayr et al. 1988, Broelsch et al. 1991).

Grundvoraussetzung für die erste Transplantation des Pankreas war die Grundlagenforschung zur Pathophysiologie des Diabetes mellitus, die unter anderem (u.a.) vom dem französischen Arzt Étienne Lancereaux in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts begründet wurde. Lancereaux beschrieb das Auftreten von klinischen Symptomen des Diabetes mellitus an zwei unterschiedlichen Patientengruppen. Hierauf begründeten sich spätere Forschungen, die die heutigen Definitionen des Typ 1 und des Typ 2 Diabetes mellitus erst möglich machten (Levy 2016).

1892 entdeckte dann der aus Montpellier stammende Physiologe Edouard Hédon bei Tierexperimenten, dass sich nach der Entfernung des Pankreas kein Diabetes mellitus entwickelte, sofern man einen kleinen Teil des Organs in die Bauchdecke verpflanzte. Er führte damit die erste Pankreastransplantation durch. Sobald auch dieser Organrest entfernt wurde, entwickelten die Labortiere innerhalb von wenigen Stunden Symptome eines Diabetes mellitus in Form von Glukosurie, Polyurie und in der Folge auch Kachexie. Hieraus schloss Hédon auf eine endokrine Funktion des Pankreas (Schlich 1998a).

Im Dezember 1966 führten die nordamerikanischen Mediziner William Kelly und Richard Lillehei die erste vaskularisierte Pankreastransplantation in Form einer kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation durch. Unmittelbar nach der Operation nahm das Pankreas seine Funktion auf und die Patientin war nicht mehr auf die zusätzliche Insulingabe angewiesen. Nach zwei Monaten verstarb sie an Folgekomplikationen. Im Zeitraum von 1966 bis 1973 führten Kelly und Lillehei insgesamt noch 13 Pankreastransplantationen durch, von denen neun in Kombination mit einer Nierentransplantation erfolgten. Lediglich ein Pankreastransplantat funktionierte länger als ein Jahr. Die erste Pankreastransplantation in der BRD führte 1979 der Münchner Chirurg Walter Gottlieb Land durch (Margreiter 2002, Middel et al. 2011).

Die ersten Versuche ein Herz im Tiermodell zu transplantieren unternahmen 1905 der Gefäßchirurg Alexi Carrel und der Physiologe Charles Claude Guthrie in Chicago. Ursprünglich diente das Experiment zur Erprobung von neuen Techniken der Gefäßnaht. Sie entnahmen einem kleinen Hund das Herz und verpflanzten es in die Nackenregion einer größeren Rasse. Sie anastomosierten hierbei die Karotisarterie und die Jugularvene des Empfängertiers mit der Aorta, der Pulmonalarterie, der Pulmonalvene und einer Hohlvene des Spenderorgans. Nach Wiederherstellung der Durchblutung des Transplantats und seiner Koronararterien etablierte sich nach anfänglichen unrhythmischen Zuckungen eine normale Herzaktion, die auch einen Blutausschlag ermöglichte. Nach zwei Stunden bildeten sich jedoch Blutgerinnsel in den Herzkammern, die zum Abbruch des Experiments führten. Daraus konstatierten Carrel und Guthrie, dass es möglich war, ein Herz aus dem Körper zu entnehmen, mit einem fremden Blutkreislauf zu verbinden und daraufhin eine regelmäßige Herzaktion zu generieren (Schlich 1998a: 183). Durch den russischen Chirurgen Wladimir P. Demichow wurden in den Jahren 1946 bis 1955 weitere wichtige Meilensteine der Herztransplantation im Hundemodell errungen. So führte Demichow 1946 sowohl die erste intrathorakale, heterotope Herztransplantation als auch die erste Herz-Lungen-Transplantation an einem Tier durch. 1951 folgte die erste orthotrope Herztransplantation an einem Tier. Im Jahr 1955 erwachte sogar einer seiner Hunde nach der Transplantation und lebte für insgesamt 15 Stunden. Es war das erste Tier, dessen Blutkreislauf nach einer Herztransplantation für eine längere Zeit durch das Transplantat aufrechterhalten werden konnte (Margreiter 2002, Rukosujew et al. 2008). Die erste xenogene Herztransplantation beim Menschen führte 1964 der US-Amerikaner James Hardy durch. Da beim Eintreffen seines Patienten zum Zwecke der Operation kein menschliches Herz zur Verfügung stand, implantierte er das Herz eines Schimpansen. Dieses schlug 90 Minuten innerhalb des menschlichen Körpers, bevor es aufgrund der größeren Blutkreislaufbelastung versagte (Margreiter 2002, The Associated Press 2003). Drei Jahre später, im Dezember 1967, führte der südafrikanische Chirurg Christiaan Barnard in Kapstadt die erste allogene Herztransplantation beim Menschen durch. Der Patient verstarb nach 19 Tagen an einer Lungenentzündung. Die erste Herztransplantation in Deutschland führte Rudolf Zenker mit seinem Team 1969 in München durch (Margreiter 2002, Ziemer et al. 2010: 15).

Es war wieder Wladimir P. Demichow 1947, der im Hundemodell erste Anstrengungen unternahm, um eine Lunge zu transplantieren. Seine Experimente führte er vornehmlich mit dem rechten, unteren Lungenlappen durch. Der Bronchus wurde dabei wahlweise in Nahttechnik an die restliche Lunge anastomosiert oder als bronchokutane Fistel an der Brustwand vernäht (Margreiter 2002).

Es war ebenfalls wieder James Hardy, der 1963 die erste Lungentransplantation bei einem Menschen durchführte. Sein 58-jähriger Patient litt unter einem stenosierenden Bronchialkarzinom, welches konsekutiv zu einer Pneumonie führte. Ein kurativer operativer Ansatz im Sinne einer linksseitigen Pneumektomie war aufgrund der respiratorischen Insuffizienz nicht möglich. Nachdem ein Patient im gleichen Krankenhaus an einem Herzinfarkt verstorben war, erfolgte die Transplantation des linken Lungenflügels. Dieser nahm unmittelbar nach der Operation seine Funktion auf. Der Patient starb 18 Tage später an einer extrapulmonalen Komplikation. Die ersten erfolgreichen Langzeitergebnisse datieren in das Jahr 1983. In diesem Jahr etablierten Joel Cooper und sein Team ein Transplantationsprogramm in Toronto. Die erste kombinierte Herz-Lungen-Transplantation führte Denton Cooley 1968 in Houston durch. Der Empfänger war ein zweimonatiger Säugling, der 14 Stunden nach der Operation verstarb. Erst 1981 gelang es Bruce Reitz mit seinem in Stanford ansässigen Transplantationsprogramm gute Langzeitergebnisse bei der kombinierten Herz-Lungen-Transplantation zu erreichen (Venuta et al. 2017). 1968 führte Emil Bücherl in Berlin die erste Lungentransplantation in der BRD durch. Im Februar 1983 folgte in München durch Bruno Reichart die erste kombinierte Herz-Lungen-Transplantation in der BRD (Birnbäum 2003, Ziemer et al. 2010: 17).

Schon Ende der 1960er Jahre wurden erste experimentelle Versuche zur Dünndarmtransplantation durch Richard Lillehei im Tiermodell unternommen, die allerdings keine ausreichenden Erfolge zeigten. Dies erklärt sich zum einen aus technischen und zum anderen aus immunologischen Problemen (Lillehei et al. 1967). Im Jahr 1987 gelang Eberhard Deltz in Kiel die weltweit erste erfolgreiche Dünndarmtransplantation bei einem dreijährigen Jungen (Deltz et al. 1990).

### 3.1.2 Zellbiologische Grundlagen

#### 3.1.2.1 AB0-Blutgruppensystem

Im Jahr 1900 vermerkte der österreichische Mediziner Karl Landsteiner in der Fußnote einer seiner Arbeiten, dass das Serum von Menschen nicht nur das Blut von Tieren agglutinieren kann, sondern auch das Blut eines anderen Menschen. Landsteiner (1900: 361) formulierte hierzu:

„Das Serum gesunder Menschen wirkt nicht nur auf tierische Blutkörperchen agglutinierend, sondern öfters auch auf menschliche, von anderen Individuen stammende. Es bleibt zu entscheiden, ob diese Erscheinung durch ursprüngliche individuelle Verschiedenheiten oder durch die erfolgte Einwirkung von Schädigungen etwa bakterieller Natur bedingt ist.“

Die Erkenntnis, dass das menschliche Blut eines Individuums in der Lage ist, das Blut eines anderen Individuums zu agglutinieren, war zu diesem Zeitpunkt gänzlich neu. In der Folge experimentierte Landsteiner mit seinem eigenen Blut und dem von fünf männlichen Kollegen, sowie mit dem von sechs Frauen nach stattgehabter Geburt. Er beobachtete bei seinen Experimenten zum einen, dass kein Serum in der Lage war, die jeweils eigenen Erythrozyten zu agglutinieren. Zum anderen entdeckte er, dass eine Gruppe von Sera in der Lage war, die Erythrozyten einer anderen Gruppe zum Agglutinieren zu bringen und umgekehrt. Hieraus schloss Landsteiner, dass es mindestens zwei Blutgruppen geben musste, die er als Gruppe A und Gruppe B bezeichnete. Es lässt sich aus der historischen Bezeichnung für die jeweilige Gruppe allerdings nicht ableiten, ob diese auch phänotypisch zutreffend war, da Landsteiner keine weiteren Kreuzproben mehr durchführte. Sein eigenes Serum reagierte nicht nach diesem Schema. Landsteiners Serum agglutinierte die Erythrozyten der Gruppe A und Gruppe B. Seine Erythrozyten konnten wiederum aber nicht durch die beiden unterschiedlichen Sera agglutiniert werden. Diese Gruppe C verfügte nach Landsteiner also

sowohl über A- als auch über B-Aktivität im Serum. Dies führte zu der Bezeichnung einer AB-Gruppe, die aus heutiger Sicht der 0-Gruppe entsprach. Da unter seinen Versuchspersonen kein Individuum mit der Blutgruppe AB war, entstand unwissentlich eine Lücke in seinem ansonsten bis heute gültigen System. Für seine Erkenntnisse wurde Karl Landsteiner 1930 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (Landsteiner 1901, Boulton 2013, Tan et al. 2013). Jene Lücke schloss 1902 sein ehemaliger Mitarbeiter Adriano Sturli, als er zusammen mit Alfred von Decastello eine vierte Gruppe in diesem System beschrieb. Anhand des Bluts von vier Versuchspersonen aus einer Gruppe von insgesamt 155 Individuen zeigten sie, dass deren Sera selbst keine Agglutinine aufwiesen und deren Erythrozyten andererseits von allen anderen Sera agglutiniert werden konnten. Davon ausgenommen waren die jeweils drei anderen Sera der Versuchspersonen. Aus diesen Erkenntnissen schlossen Sturli und Decastello allerdings nicht direkt auf eine neue Blutgruppe, sondern taten diese Entdeckung zunächst als Überbleibsel einer nicht vollständig abgeschlossenen Entwicklung ab. Erst später konnten ihre Beobachtungen als Ergänzung des Blutgruppensystems von Karl Landsteiner erfasst werden (Boulton 2013).

### 3.1.2.2 HLA-System

Die Abkürzung HLA steht für „human leukocyte antigen, locus A“. Fischer und Mayr (2010: 190) definieren sie als „Zellproteine, welche die Gewebeverträglichkeit maßgeblich bestimmen und in ihrer Gesamtheit auch als Hauptgewebsverträglichkeitskomplex (major histocompatibility complex, MHC) des Menschen bezeichnet werden“. Der französische Mediziner Jean Dausset gilt als erster Beschreiber dieser menschlichen Antigene. 1958 führte Dausset eine Vielzahl von Experimenten mit den Sera von Patienten durch, die bereits mehrfach Bluttransfusionen erhalten hatten. Hierbei überprüfte er die Fähigkeit dieser Sera, Spenderleukozyten zu agglutinieren. Das auf Grundlage dieser Forschungen identifizierte Antigen bezeichnete er als MAC, in Anlehnung an die Vornamen von drei freiwilligen Spendern. Dieses Antigen wurde später als das HLA-A2 bekannt. Dausset war sich der Bedeutung seiner Entdeckung im Hinblick auf Transplantationen bewusst. Thorsby (2009: 103) übersetzt in diesem Zusammenhang aus dem Französischen einen Satz von Dausset folgendermaßen:

„Finally, in a more long time perspective, the study of leucocyte antigens might become of great importance in tissue transplantation, in particular in bone marrow transplantation.“

Für seine Entdeckungen erhielt Dausset 1980 den Nobelpreis für Medizin. In der Folge wirkten verschiedene Wissenschaftler an der weiteren Beschreibung und Systematisierung des HLA-Systems und seiner Gen-Loci mit, u.a. auch der niederländische Immunologe und spätere ET-Gründer Johannes Joseph (Jon) van Rood. Es wurde sehr schnell klar, dass das System zu komplex war, um es in einem einzelnen Labor zu entschlüsseln. Daher wurden ab 1964 sogenannte International Histocompatibility Workshops (IHWS) veranstaltet. Hierbei wurden die neusten Erkenntnisse zusammengetragen und verglichen. Aufgrund der Komplexität und der Vielzahl an unterschiedlichen Reagenzien wurde im Jahr 1968 ein HLA Nomenclature Committee gegründet, um eine übersichtliche Systematik zu gewährleisten. Unter anderem wurden die HLA-Typen anhand ihrer immunbiologischen Funktion übergeordnet in eine Klasse I (u.a. HLA-A und HLA-B) und Klasse II (u.a. HLA-DR) unterteilt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die HLA-codierenden Gene auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert sind. Die Region bezeichnen wir heute als den HLA-Komplex. Seine Organisation ist in Abbildung 1 dargestellt. Diese Systematik war eine entscheidende Forschungsgrundlage und wurde in der Folge dazu genutzt, neue klinische Erkenntnisse aus dem HLA-System abzuleiten. Bereits 1965 wurden durch Terasaki et al. ein Zusammenhang zwischen der HLA-Übereinstimmung und dem Transplantatüberleben nach Nierentransplantation nachgewiesen, welcher in mehreren weiteren Studien bestätigt werden konnte. Heutzutage gilt eine Übereinstimmung der HLA-Antigene A, B und DR als ein wichtiger Faktor im Allokationsverfahren der Niere (Thorsby 2009).

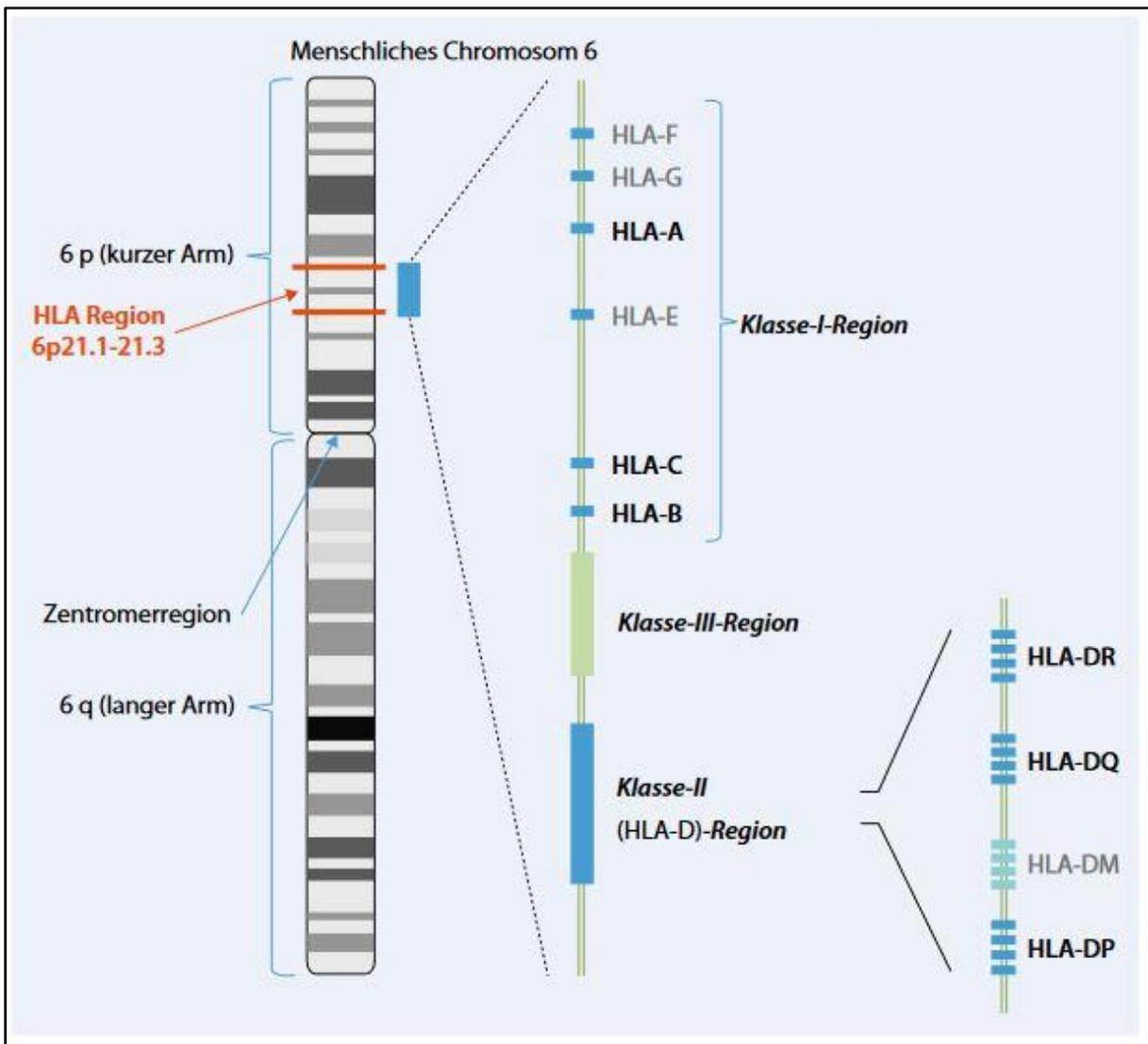


Abbildung 1: Organisation des HLA-Komplexes (Lapp et al. 2013: 853)

### 3.1.2.3 Immunsuppressiva

Die Geschichte der Transplantationsmedizin ist eng mit der Entwicklung von Medikamenten verknüpft, die das Immunsystem des Empfängers unterdrücken, um so einer Abstoßungsreaktion vorzubeugen. Die moderne immunsuppressive Therapie ist heutzutage ein elementarer Bestandteil der Transplantationsmedizin.

Nachdem die operationstechnischen Grundlagen für die Organtransplantation gelegt worden waren, mussten Möglichkeiten gefunden werden, um die Immunantwort des Empfängers auf das Spenderorgan und die damit verbundene Abstoßungsreaktion zu unterdrücken. Anfänglich versuchte man nach Nierentransplantationen eine Ganzkörperbestrahlung, die aber in vielen Fällen schädlich war und teilweise den Tod des Patienten zur Folge hatte. Die Entwicklung der pharmakologischen Immunsuppression wurde von verschiedenen Transplantationszentren vorangetrieben. Die erste Substanz, die im klinischen Alltag untersucht wurde, war das Azathioprin (AZA), ein Derivat des schon in der Onkologie als Chemotherapeutikum verwendeten 6-Mercaptopurins. Murray berichtete im Zusammenhang mit der Verwendung von AZA von einem prolongierten Überleben nach einer Leichennierenspende (Murray et al. 1963). Auf der gleichen Konferenz, auf der auch Murray seine Ergebnisse vorstellte, präsentierte Starzl ein neues Therapiekonzept, welches in den folgenden Jahren Standard in vielen Transplantationszentren werden sollte, nämlich die Kombination aus AZA und Prednison (Barker et al. 2013). Es war im Jahr 1966 ebenfalls Starzl, der zum ersten Mal Antilymphozytenserum (ALS) in das Therapieschema nach einer

Nierentransplantation aufnahm. Ebenso verwendete er ALS zur Induktionstherapie bei einer seiner ersten Lebertransplantationen (Starzl et al. 1968). In den folgenden Jahren und Jahrzehnten wurden ALS und seine Folgepräparate zu einem wichtigen Pfeiler der Immunsuppression. Barker (2013: 13) formuliert in diesem Zusammenhang:

„These agents have become a mainstay of the modern immunosuppressive armamentarium [...]“

Ein weiteres Medikament, welches die immunsuppressive Therapie revolutionieren sollte, war das Cyclosporin A (CyA). Roy Y. Calne und Starzl etablierten um 1980 CyA als neues Basismedikament der Immunsuppression sowohl bei Nieren- als auch bei extrarenalen Transplantationen und wiesen nach, dass die Erfolgsraten einer Transplantation im Vergleich zu Azathioprin erhöht werden konnten (Calne et al. 1979, Starzl et al. 1980, Starzl et al. 1981).

Nicht einmal eine Dekade später erhob Starzl Daten bei seinen Transplantationspatienten, die ein weiteres Medikament in den Fokus rückten. Tacrolimus oder FK506 wurde im Falle einer Abstoßungsreaktion unter dem konventionellen immunsuppressiven Therapieschema eingesetzt und konnte das Transplantatüberleben entscheidend verbessern. Starzl folgte hieraus eine potentere Immunsuppression des Tacrolimus bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil (Starzl et al. 1989). Bis heute ist Tacrolimus ein Basisbaustein der modernen immunsuppressiven Therapie.

In den folgenden Jahrzehnten etablierten sich auch andere Medikamente wie Rapamycin, Mycophenolat-Mofetil oder Biologika wie Basiliximab in den unterschiedlichen Therapieregimen.

Anhand des aktuellen Leitfadens der nephrologischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz lässt sich ein modernes immunsuppressives Therapieschema am Beispiel einer erstmaligen Nierentransplantation veranschaulichen. Gezeigt sind die Dosierungen, die sich unmittelbar an die Transplantation anschließen. Im weiteren ambulanten Verlauf werden die Dosierungen schrittweise reduziert.

Präparat	Dosierung	Einnahme
Methylprednisolon		Tag 0: 500 Milligramm (mg) Tag 1: 250 mg Tag 2: 125 mg Tag 3: 125 mg Tag 4 bis 8: 80 mg
Mycophenolat-Mofetil	1000 mg	täglich morgens und abends
Tacrolimus	0,1 mg pro Kilogramm (kg) Körpergewicht auf zwei Einzeldosen verteilt	täglich morgens und abends
Basiliximab	20 mg	Tag 0 und Tag 4

*Tabelle 1: Therapieschema der initialen Immunsuppression nach Nierentransplantation an der Universitätsmedizin Mainz (Stand März 2020)*

### 3.1.3 Historische Entwicklung von Eurotransplant

Im Rahmen der Organvergabe nimmt ET den größten Stellenwert ein und daher soll in dem folgenden Kapitel das Hauptaugenmerk auf der Entwicklung von ET und seiner Strukturen liegen.

Jon van Rood gründete ET 1967 in seiner Studienstadt Leiden in den Niederlanden. Der Grundgedanke hinter ET ist eng mit der wissenschaftlichen Laufbahn und den Forschungsschwerpunkten von van Rood verbunden. Im Rahmen seiner medizinischen Ausbildung arbeitete er auch in der Blutbank der Universitätsklinik Leiden und entwickelte dort sein Interesse für die Grundlagen der Transfusionsmedizin und die damit verbundenen klinischen Erscheinungen von Transfusionszwischenfällen. Im Rahmen seiner Arbeit lernte er hier auch einen seiner späteren wissenschaftlichen Wegbegleiter kennen, den Transfusionstechniker Aad von Leeuwen. In den nachfolgenden Jahren beschäftigte sich van Rood intensiv mit der Forschung an Leukozyten-Antikörpern und wirkte maßgeblich an der Entwicklung des HLA-Systems mit, welches später eine der Grundlagen für die Allokation von Organen darstellen sollte (Jansen 2007).

Um der Komplexität des HLA-Systems und den damit verbundenen Problemen für die Organtransplantation gerecht zu werden, erkannte van Rood als erster die Notwendigkeit eine zentrale Stelle für die Gewebetypisierung zu etablieren. Der Grundgedanke war die Verbesserung des langfristigen Transplantat- und Patientenüberlebens. Das Ziel von ET formulierte Langer (2012: 2130) so:

„Initially it was a loose cooperation, where tissue typing laboratories and transplantation centers joined to achieve a better result for their kidney patients, a longer survival based on better immunological matching from a bigger donor pool.“

Bernard Cohen (1989: 2), ET-Direktor von 1975 bis 2005, definierte die anfänglichen Ziele folgendermaßen:

„The goals of this organization were originally defined as the follows:

1. Optimal use of available donor organs
2. Improvement of transplant results through tissue typing and matching
3. Assessing the importance of factors which have the greatest influence of transplant results.“

Etwa ein Jahr nach der Gründung von ET im September 1968 waren 296 Patienten in 16 verschiedenen Zentren in den Niederlanden (sechs), Belgien (fünf), der BRD (vier), England (eins) und der Schweiz (eins) typisiert. Auf Grundlage dieser Typisierung wurden 20 Nieren von 13 Spendern transplantiert (Eurotransplant Foundation 1968). Innerhalb des nächsten Jahres wurden die Entwicklung von ET und die Kooperationen mit den Transplantationszentren weiter vorangetrieben. Zwei Jahre nachdem ET die Organisation der Nierentransplantationen in seinem Einzugsgebiet zentralisiert hatte, waren beachtliche Zahlen zu verzeichnen. Die Anzahl der kooperierenden Zentren war in den Niederlanden, Belgien und der BRD auf 41 gestiegen. Insgesamt warteten 576 Patienten auf eine Nierentransplantation (Rood 1970). Auch mehrere Zentren in der Schweiz (Basel, Bern, Genf, Sankt Gallen und Zürich) registrierten ihre Patienten anfänglich bei ET, genauso wie das Transplantationszentrum in Wien, Österreich. Damit war die Anzahl der kooperierenden Länder innerhalb weniger Monate auf fünf angestiegen. Auf europäischer Ebene war ET nicht die einzige Organisation, die die Verteilung von Spenderorganen als Ziel ihres Handelns hatte. Im skandinavischen Raum pflegte ET eine Kooperation mit Skandiatransplant. Mit Italien wurde eine Partnerschaft über Italia Transplant aufgebaut. Auf Grundlage dieser Zusammenarbeit wurden erstmals 1970 mehrere Spendernieren zwischen den jeweiligen Organisationen ausgetauscht (Eurotransplant Foundation 1970). Es kam im Rahmen von Transplantationen auch immer wieder zum Austausch von Organen mit anderen Ländern wie Frankreich oder England (Schippers 1971b). Im Verlauf löste sich dann die Schweiz immer mehr von ET und Luxemburg wurde neues Mitglied. Nach der Wiedervereinigung Deutschlands wuchs das Einzugsgebiet nochmals an. Mit Slowenien (2000), Kroatien (2007) und Ungarn (2013) wurden im neuen Jahrtausend noch drei weitere Länder Mitglied. ET besteht heute aus insgesamt acht Mitgliedern (Eurotransplant Foundation 2017g).

Mit zunehmender Größe der ET-Zone und steigender Anzahl der Transplantations- und Typisierungszentren wuchs auch der Wunsch nach weitreichenderen demokratischen Strukturen innerhalb der Organisation. 1994 kam es zu einem strukturellen Umbruch. Die gesamte Organisationsstruktur von ET wurde reformiert und auch ein notariell validierter Gesellschaftsvertrag verabschiedet. Die jährlichen Nutzertreffen wurden in eine Versammlung umgewandelt. Neben dieser waren der Vorstand und die einzelnen Organ- bzw. Aufgaben-spezifischen Komitees die zentralen Organe innerhalb der ET-Verwaltung:

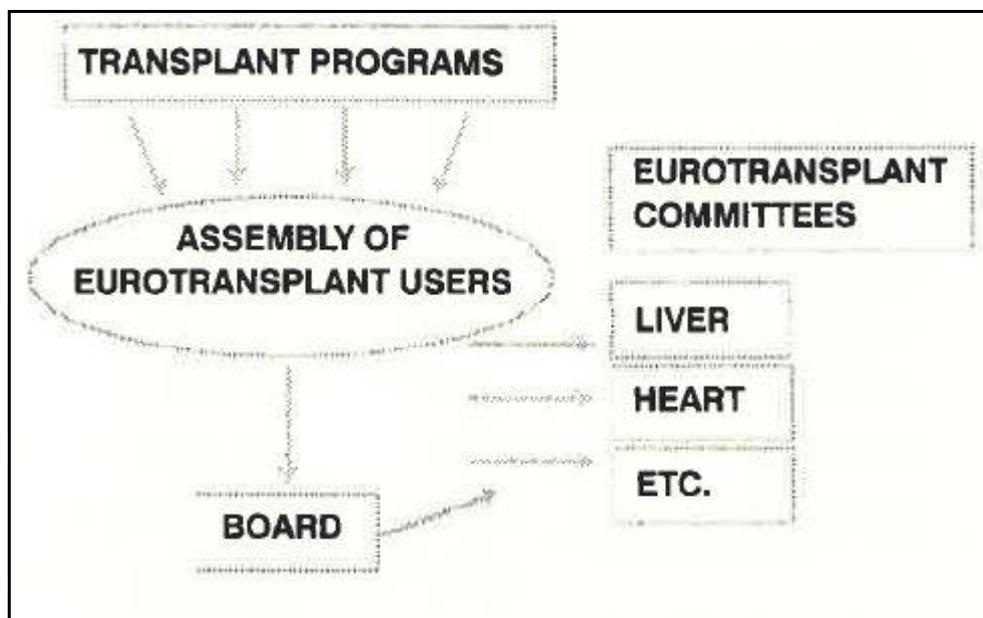


Abbildung 2: Organigramm ET 1994 (Schippers 1994: 3)

Jedes Transplantationszentrum entsandte einen Vertreter in die Versammlung. Wurden mehrere Transplantationsprogramme an einem Zentrum betrieben, so schickte jedes Programm einen Vertreter. Die Stimmstärke richtete sich nach der Anzahl der Transplantationen im Vorjahr:

Nr. of votes :	1	2
<b>Kidney</b>	< 50	> 50
<b>Heart / Lung</b>	< 25	> 25
<b>Liver</b>	< 25	> 25
<b>Pancreas</b>	< 12	> 12
<b>Tissue Typing</b>	1 (irrespective the nr of tissue typings)	

Abbildung 3: Stimmverteilung ET-Versammlung nach Anzahl der Transplantationen (Schippers 1994: 4)

Die Aufgabe der Versammlung war die Benennung der neun Vorstandsmitglieder, Bewilligung von Vorstandsvorschlägen, Diskussion und Bewertung von Vorschlägen hinsichtlich der Organallokation und aller weiteren Belange von ET (Schippers 1994). Auch der Vorstand wurde umstrukturiert. Bis 1994 bestand er aus den vier Vorsitzenden der nationalen Transplantationsgesellschaften und aus zwölf Mitgliedern, die über Kooptation gewählt wurden (Eurotransplant Foundation 1994c). Im Zuge der Modernisierung wurde die Zusammensetzung des Vorstands geändert. Neun Mitglieder wurden aus den Reihen der Versammlung von eben dieser für drei Jahre gewählt, mit der Möglichkeit einer Wiederwahl.

Diese neun Mitglieder mussten bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Drei Mitglieder sollten sich mit Nieren- und/oder Pankreastransplantationen beschäftigen und aus unterschiedlichen Staaten stammen. Eines der Mitglieder sollte Internist sein. Zwei der Mitglieder sollten sich mit Lebertransplantationen beschäftigen und aus unterschiedlichen Staaten stammen. Wiederum zwei Mitglieder sollten auf dem Gebiet der thorakalen Transplantationen tätig sein und ebenfalls aus unterschiedlichen Staaten stammen. Die letzten beiden Mitglieder sollten Forschung im Bereich der Gewebetypisierung betreiben, aus zwei unterschiedlichen Staaten stammen und eine andere Nationalität als der Leiter des nationalen Referenzlabors haben. Die vier Vorsitzenden der nationalen Transplantationsgesellschaften behielten ihren Platz und wurden um den Leiter des ET-Referenzlabors ergänzt. Hinzu kamen ein Finanz- und ein Ethikexperte, die durch den Vorstand bestimmt werden sollten. Es sollten niemals mehr als sieben Mitglieder aus einer Nation vertreten sein. Die Aufgaben des Vorstandes waren die Leitung von ET, die Überwachung der alltäglichen Aufgaben, die Bestimmung der allgemeinen Arbeitsweise von ET, sowie die Budgetverwaltung und die Bewilligung der jährlichen Berichte. Außerdem wählte der Vorstand seinen eigenen Präsidenten und Vizepräsidenten für die Dauer von drei Jahren mit der Möglichkeit einer Wiederwahl. Die schon bestehenden Organ-spezifischen Nutzergruppen wurden weiter spezialisiert und zu Komitees zusammengefasst, die sich im Wesentlichen mit allen Aspekten der Allokation und den daraus ergebenden Problemen beschäftigten (Schippers 1994). Stand 2017 existierten folgende Ausschüsse (Eurotransplant Foundation 2017b):

1. Kidney Advisory Committee
2. Thoracic Advisory Committee
3. Liver Intestine Advisory Committee
4. Pancreas Advisory Committee
5. Tissue Typing Advisory Committee
6. Organ Process Chain Committee
7. Financial Committee
8. Ethics Committee
9. Information Services Working Group
10. Scientific Registry Working Group

Über Empfehlungen gaben die Komitees erarbeitete Vorschläge an den Vorstand weiter, welcher diese bewilligen oder ablehnen konnte. Nach Einführung des TPG in der BRD mussten einzelne Aspekte der Allokation teilweise mit der BÄK abgesprochen werden.

Rechtlich betrachtet handelt es sich bei ET bis heute um eine gemeinnützige Stiftung, die 1969 vor einem niederländischen Notar rechtskräftig begründet wurde (Eurotransplant Foundation 2017g). Somit bestand von Anfang an die Notwendigkeit einer Gegenfinanzierung der entstehenden Kosten. 1969 wurde im Gründungsakt der Eurotransplant Stiftung die Finanzierung als essentielle Grundlage für das weitere Vorgehen herausgestellt und mehrere Möglichkeiten aufgezeigt: (Eurotransplant Foundation 1969: 4):

„The first question of course is what to do with the act. We have a choice between three possibilities:

- a. To start the Organization under the Foundation act rightaway. This is at the moment rather difficult because there are no funds available.
- b. To wait untill funds are available and then to start to use really the Foundation.
- c. To dissolve the Foundation rightaway

After some discussion it appears best to stick to possibility 2. In other words: First it will be attempted to solve the financial problems an then the organization will start to function under the auspices of the Eurotransplant Foundation.“

In den ersten Jahren seit der Gründung war ET von der finanziellen Unterstützung des niederländischen Gesundheitsministeriums, der niederländischen Nierenstiftung und der niederländischen Spendensammelungs-Organisation für Gesundheitsvorsorge abhängig (Eurotransplant Foundation 2017c). In der Folge wurde beschlossen, dass nationale

Komitees gegründet werden sollten, die die Kosten innerhalb jedes Landes mit den Krankenversicherungen verhandeln sollten. Denkbar war z.B. eine Registrierungs pauschale für jeden Patienten, welche die Kosten der Typisierung und aller administrativen Ausgaben decken sollte (Eurotransplant Foundation 1969). Schon 1971 gab es hierzu konkrete Zahlen. 2610 niederländische Gulden (NLG) bezahlten die Krankenkassen der Niederlande für jeden ihrer bei ET registrierten Patienten im Rahmen der Aufnahme auf die Warteliste. Grundlage hierfür war eine durchschnittliche Anzahl von 8,7 Typisierungen pro Patient im Rahmen von möglichen Transplantationen und Re-Typisierungen bei Einzelkosten einer Typisierung von 300 NLG (Schippers 1971a). Seit dem 01.01.1976 erhob ET außerdem eine Pauschale für jeden nicht-niederländischen Patienten, der registriert wurde. Diese Pauschale betrug anfänglich 655 NLG und wurde in den folgenden Jahrzehnten an die jeweilige Entwicklung der Aufwandskosten angepasst (Eurotransplant Foundation 1976). Diese große Differenz erklärt sich daraus, dass ET innerhalb der Niederlande auch weitreichendere andere Aufgaben bezüglich Organtransplantationen übernahm als in anderen Mitgliedsstaaten, z.B. Transportkosten und Koordinationsaktivitäten. Über die Jahrzehnte wurden die finanziellen Strukturen bei ET mit Ausweitung der Transplantationsaktivitäten und aufwendigeren Allokationsverfahren mit IT-Unterstützung immer weitreichender und unübersichtlicher, was zudem zusätzlich durch unterschiedliche Regelungen innerhalb der jeweiligen Mitgliedsstaaten verkompliziert wurde. Mitte der 1990er Jahre waren schon aufwendige jährliche Budgetkalkulationen notwendig, um den organisatorischen Aufwand aus u.a. Wartelisten-Aktualisierung und Erhebung von Follow-Up-Daten gegen zu finanzieren. Hinzu kamen Umstrukturierungen innerhalb von ET oder Anpassungen an die Inflationsrate. Grundlage des ET-Budgets war die Registrierungsgebühr für Patienten auf der Warteliste. Diese Gebühr ergab sich aus dem Quotienten von geplantem ET-Budget und zu erwartenden Registrierungen innerhalb des Jahres. Die jährlich berechnete Gebühr musste dann mit den nationalen Gesundheitsorganisationen verhandelt werden (Haase-Kromwijk et al. 1994). Die folgenden Zahlen zeigten eine relativ konstante bis zum Teil sogar sinkende Registrierungsgebühr pro Patient in den ET-Mitgliedsstaaten. Die Abkürzung Dfl. stand hierbei für „Dutch florin“, also die englische Bezeichnung für die NLG.

	Austria	Belgium	Germany	Neth.
1984:	Dfl. 870,-	Dfl. 870,-	Dfl. 750,-	Dfl. 5548,-
1993:	Dfl. 725,-	Dfl. 725,-	Dfl. 665,-	Dfl. 7850,-

Abbildung 4: Entwicklung der Registrierungsgebühr pro Patient in NLG (Haase-Kromwijk et al. 1994: 7)

Der große Anstieg in der Registrierungs pauschale in den Niederlanden wurde mit zunehmenden Kosten im Bereich der HLA-Typisierung begründet. Um den Typisierungskosten, aber auch dem reinen Arbeitsaufwand Herr zu werden, war von Beginn an das Thema Dezentralisierung von Bedeutung. Schon 1968 wurde konstatiert, dass die Gewebetypisierung noch in den Kinderschuhen stecke und folglich auch anfällig für Fehler sei. Es sei daher von größter Bedeutung, dass eine Typisierung mit zwei unterschiedlichen Blutproben durchgeführt werde (Eurotransplant Foundation 1968). Hieraus ergab sich, dass ein einzelnes Labor der benötigten Anzahl von Typisierungen nicht gerecht werden konnte. Daher gab es 1969 bereits sechs Typisierungszentren, die in regelmäßigen Abständen mindestens einmal im Monat eine Liste der potentiellen Empfänger sortiert nach deren HLA-Typ veröffentlichen sollten. Dies entsprach den ersten Wartelisten von ET. Das Referenzzentrum für alle Typisierungen war Leiden. Hier sollten einheitliche Testmethoden festgesetzt werden, um Typisierungsergebnisse innerhalb der Labore vergleichen zu können

und so eine Qualitätssicherung zu gewährleisten. Hierzu wurden in regelmäßigen Abständen auch Workshops veranstaltet (Eurotransplant Foundation 1969, Rood 1969a). Mit zunehmender Patientenzahl auf den Wartelisten wuchs der Typisierungsaufwand exponentiell an. Aufgrund von verschiedenen Faktoren, wie z.B. Bluttransfusionen, war es notwendig, dass regelmäßig Sera der potentiellen Empfänger erneut typisiert und auch für den Fall einer möglichen Transplantation im jeweiligen Typisierungszentrum vorgehalten wurden. Vor einer Organübertragung war es unumgänglich, dass Spender- und Empfängerzellen auf mögliche Unverträglichkeitsreaktionen getestet wurden, das so genannte Crossmatch. Hierbei konnten im Vorfeld einer Transplantation im Rahmen eines In-vitro-Tests Reaktionen des Empfängerorganismus auf das Spenderorgan getestet werden, die einem alleinigen Abgleich der jeweiligen HLA-Typen nicht zugänglich sein konnten. Hintergrund war das Vorhandensein von präformierten zytotoxischen Antikörpern, die eine hyperakute Abstoßungsreaktion auslösen konnten. Aufgrund des logistischen Aufwands oblag es ab etwa 1969 den Dialysezentren dafür zu sorgen, dass in regelmäßigen Abständen Sera der auf der Warteliste aufgeführten Patienten an die jeweiligen Typisierungszentren geschickt wurden, um im Falle einer möglichen Transplantation ein schnelles Crossmatch zu ermöglichen (Rood 1969b). Dies war Grundvoraussetzung für eine Transplantation. Schippers (1972a: 3) formuliert hierzu:

„The absence of cross match serum of a particular patient in the donor typing centre may lead to the elimination of this patient from the list of selected recipients.“

Noch heute ist vor jeder Nierentransplantation ein Crossmatch obligat. In den folgenden Jahren und Jahrzehnten wurde die Typisierung immer weiter ausgeweitet und die Richtlinien für die Laborarbeit aufgrund von neuen Forschungsergebnissen ständig aktualisiert. In regelmäßigen Abständen wurden die praxisorientierten Leitfäden von Gewebetypisierungen über ET an die jeweiligen Zentren weitergegeben. So wurde sichergestellt, dass die Ergebnisse immer dem aktuellen Stand der Forschung gerecht wurden.

Im Jahr 1979 wurde erstmals eine Leber durch ET alloziert und 1980 folgte das erste Pankreas (Eurotransplant Foundation 2017h). Im März 1982 veröffentlichte ET zum ersten Mal eine Empfängerliste für Herz, Leber, Pankreas und Hornhaut. Ein Jahr später wurden die ersten Statistiken im ET-Gebiet veröffentlicht (Eurotransplant Foundation 1983c). Es wurden 1982 insgesamt 41 Lebern und sechs Herzen transplantiert (Eurotransplant Foundation 1983d). Im Gegensatz zur gängigen Praxis, dass Spendernieren auch über Landesgrenzen hinweg für eine optimale Gewebeübereinstimmung transportiert wurden, war dies anfänglich bei extrarenalen Transplantationen nicht der Regelfall. Mit dem Ziel, dies zu ändern, veröffentlichten Ringe et al. (1984) einen Vorschlag für ein einheitliches Protokoll zur Multi-Organentnahme. Eine weitere Möglichkeit die Anzahl von extrarenalen Transplantationen zu steigern war der Einsatz eines hauptberuflichen Transplantationskoordinators. Anfänglich nur in den Niederlanden eingesetzt, profitierten ab Anfang der 1980er Jahre auch deutsche Transplantationszentren von dieser Funktion. Das Klinikum Steglitz in Berlin setzte im Jahr 1984 einen Transplantationskoordinator ein, der die Anzahl der Nierentransplantationen in diesem Jahr verdoppelte. Außerdem wurden aufgrund seiner klinischen Erfahrung mehr Spender für eine Multi-Organentnahme in Erwägung gezogen als in den Vorjahren und damit auch die Anzahl von Spenderorganen erhöht (Neumayer et al. 1985). In der Folge wurde das Modell ausgeweitet und auf andere Krankenhäuser übertragen, die kein eigenes Transplantationsprogramm unterhielten. Hierbei ging es vor allem um die Steigerung der Spenderzahlen. Offermann und Keller (1987: 7) führten in diesem Zusammenhang den Begriff des Transplantationsbeauftragten ein. Es sollte also möglichst in jedem Krankenhaus einen erfahrenen Arzt geben, der im Falle einer möglichen Spende Kontakt mit dem Transplantationszentrum aufnimmt.

In den nächsten Jahren und Jahrzehnten wuchs die Anzahl von Empfängern auf den Wartelisten von ET kontinuierlich an. Anhand der folgenden Grafik ließ sich Ende der 1980er Jahre ein imminentes Problem veranschaulichen, nämlich die wachsende Kluft zwischen Anstieg der Patienten auf der Warteliste und den durchgeführten Transplantationen als Indikator für die Menge an Spenderorganen.

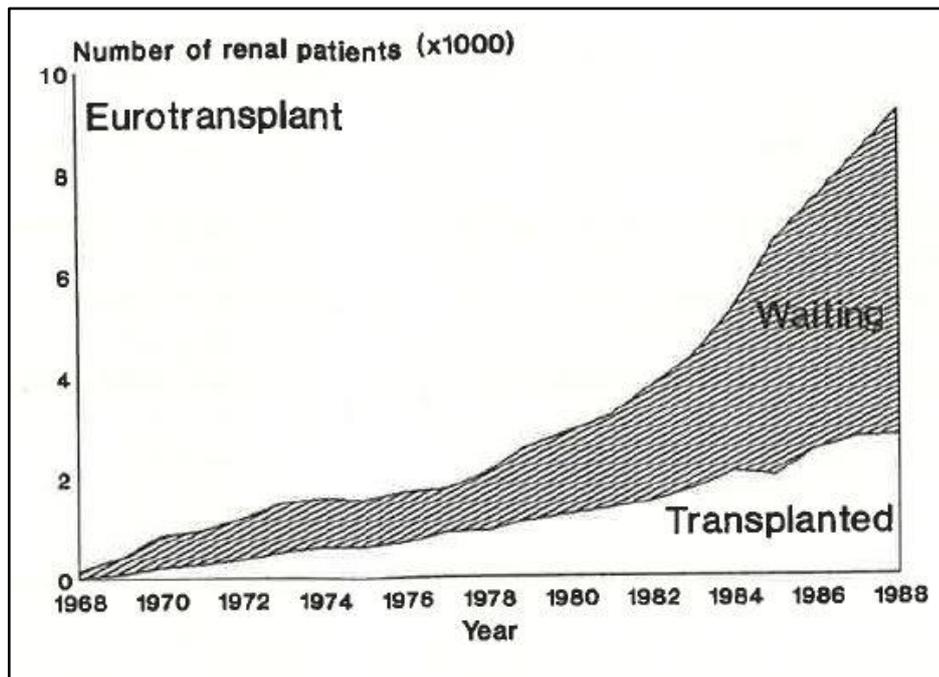


Abbildung 5: Jährliche Entwicklung der Nierenwarteliste und der Nierentransplantationen (Cohen 1989: 8)

Auch die Zahl der Empfänger auf den anderen Wartelisten von ET stieg exponentiell an. Dies lässt sich anhand der folgenden Abbildung veranschaulichen:

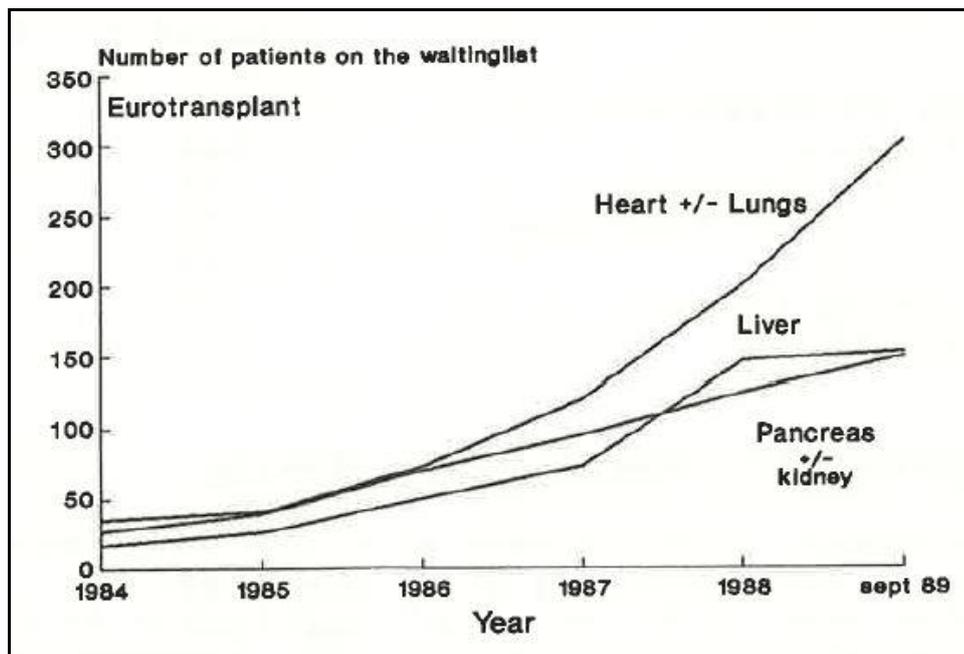


Abbildung 6: Jährliche Entwicklung der Warteliste von ET sortiert nach Organen (Cohen 1989: 8)

Es war von größter Bedeutung, dass ET auf diese Entwicklungen reagierte und so schlug Cohen (1989: 12) vor, die Ziele der Organisation zu erweitern:

„Thus, the following extended goals of Eurotransplant are proposed:

1. to secure a transparent and objective selection system based upon medical selection criteria, maintaining a balance.
2. to support donorprocurement activities to increase supply of organs and tissues.“

1994 wurden diese Vorschläge in die Aufgaben von ET integriert und hatten in Artikel 3 des Gesellschaftsvertrags, als gewissermaßen die Verfassung von ET, auch offizielle Gültigkeit. Sie wurden folgendermaßen definiert (Eurotransplant Foundation 1994b: 12):

„The objectives of the Foundation are:

- a. to achieve an optimal use of available donor organs and tissues;
- b. to secure a transparent and objective selection system, based upon medical criteria;
- c. to assess the importance of factors which have the greatest influence on transplant results;
- d. to support donor procurement to increase the supply of donor organs and tissues;
- e. to further improve the results of transplantation through scientific research, as well as the promotion, support and coordination of organ transplantation in the broadest sense of the term and participation in concerted action at an international level where organ transplantation is involved in a scientific or practical sense, including all that may be conducive thereto.“

Als Konsequenz dieser Erweiterung der Ziele wurde 1991 das European Donor Hospital Education Programme (EDHEP) ins Leben gerufen. Dieses Programm bestand im Kern aus zwei Teilen. Es sollte zusammengefasst jede Form medizinischen Personals zu den Themen Organmangel und Organtransplantation schulen. Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) hatten gezeigt, dass die Ablehnung einer Organspende durch die Angehörigen höher war, wenn das entsprechende medizinische Personal nicht selbstbewusst mit dem Thema Organspende umging (Eurotransplant Foundation 1991c). Außerdem sollte das medizinische Personal insgesamt zum Thema Umgang mit trauernden Angehörigen und Frage nach Organspende geschult werden. Kernziel des Programms war es, die Zahl der Organspenden zu erhöhen (Eurotransplant Foundation 1991a). Celia Wright (1992: 4), EDHEP-Koordinatorin in Leiden, fasste das Ziel prägnant in einem Satz zusammen:

„The aim of the European Donor Hospital Education Programme (EDHEP) is to increase the number of donor organs and tissue available for transplantation in Europe, by encouraging health professionals working in different hospital departments to approach relatives of potential donors and to provide them with the knowledge and skills to do this effectively.“

Mitte der 1990er hatte sich EDHEP schon weit über die Grenzen der ET-Zone verbreitet und weckte auch das Interesse von Organisationen in Südamerika und im Nahen Osten, wie folgende Abbildung veranschaulicht:

Europe	Courses	Outside Europe	Courses
Belgium	4	Hong Kong	1
Denmark	4	Thailand	starts in 1995
France	13	Taiwan	3
Germany	96	Israel	6
Greece	3	Japan	3
Italy	34	Saudi Arabia	1
The Netherlands	12	Brazil	1
Norway	4	Argentina	starts in 1995
Spain	10	Chile	starts in 1995
Sweden	2	Peru	starts in 1995
Switzerland	1	Uruguay	starts in 1995
United Kingdom	starts in 1995	Mexico	1
		Venezuela	starts in 1995
		Ecuador	starts in 1995
Total	183	Total	16

Abbildung 7: Jährliche Entwicklung der Warteliste von ET sortiert nach Organen (Wright 1995: 7)

Eine weitere Organisation, die sich durch Aufklärungsprogramme und Schulungen für die Steigerung von Organspenden einsetzte, war Donor Action (DA). Mitte der 1990er Jahre nahm DA seine Arbeit auf und war eine Kooperation von ET, der spanischen Organización Nacional de Transplantes und der US-amerikanischen The Partnership for Organ Donation (Wright 1997).

Im März 1988 wurde die Gründung einer neuen Stiftung unter dem Namen Eurotissue zum ersten Mal erwähnt. Diese sollte für die Allokation von Geweben, wie z.B. Hornhaut oder Herzklappen zuständig sein (Cohen 1988). In der Folge konnte sich ET auf die Allokation von soliden Organen fokussieren. Im Juli 1988 erschien durch ET die letzte Statistik der Hornhautwarteliste (Eurotransplant Foundation 1988c). Eurotissue war aber gerade in der Anfangsphase als Schwesterorganisation von ET zu verstehen, insbesondere da es am Anfang bezüglich der Finanzierung, der Räumlichkeiten und auch hinsichtlich der Leitung deutliche Überschneidungen gab (Eurotransplant Foundation 1989a). In der Folge entwickelte sich auch Eurotissue weiter und wurde 1989 unter dem Namen Bio Implant Services Foundation (BIS) geführt. Nachdem BIS auch aus den Räumen von ET ausgezogen war, wurde schließlich unter dem Namen BisLife Foundation eine unabhängige Stiftung gegründet, die sich in Zukunft mit der Transplantation von menschlichem Gewebe beschäftigte (Eurotransplant Foundation 2017f).

### 3.1.3.1 Technisierung

Im Zuge der exponentiell steigenden Patienten auf der Warteliste und der zunehmenden Zahl an Transplantationszentren und Organspenden war ET mit einem Kommunikationsproblem konfrontiert. Von Beginn an war den Gründern klar, dass das Telefon nicht der optimale Kommunikationsweg war, um verlässlich und schnell die

Allokation von Organen zu koordinieren. So wurden gleich zu Beginn die Vorteile des Fernschreibersystems, auch Telex genannt, herausgestellt (Eurotransplant Foundation 1968: 2):

„Telex is faster than telephone (less than 3 minutes also for international calls) and is more reliable because the caller and the one who is called both get a written copy. [...] The costs are lower than those of telephone per time unit.“

Der Vorteil einer schriftlichen Kopie war vor allem für die Gewebetypisierung entscheidend, wo der Austausch einer Zahl oder eines Buchstabens schon erhebliche Konsequenzen für das Ergebnis einer Transplantation haben konnte. Anfang der 1970er Jahre wurde dann erstmals ein Computersystem eingesetzt, um die HLA-Merkmale eines potentiellen Spenders mit denen der Patienten auf der Warteliste zu vergleichen. In der Folge wurde dieses System zusätzlich direkt mit einer Telex-Anlage verbunden, um dadurch den Transplantationszentren direkten Zugang zur Datenbank von ET zu ermöglichen und so eine weitere Zeit- und Kostenersparnis zu erreichen (Schippers 1971a). Das sogenannte „Eurotransplant waiting list system (EWL)“ verwaltete fortan zwar die immer umfangreiche ET-Warteliste, beeinflusste aber nicht die Kommunikation zwischen ET und den kooperierenden Transplantationszentren (Liebelt et al. 1985b). Bis Mitte der 1980er Jahre basierte diese im Wesentlichen auf Telefon, Telex, Post und Magnetbändern. Liebelt und Sleyster (1985a: 11) fassten die Nachteile und Probleme dieser Datenkommunikation prägnant zusammen:

„The disadvantages are obvious:

- by telephone, errors easily occur
- post is a time-consuming procedure
- magnetic tape requires a lot of added documentation for correct processing and interpretation of the data
- telex is a relatively slow transfer method.

The nature of the current complex manual procedures increases the probability that errors will be made and remain undetected, that information will be lost, not only in the central Eurotransplant office but also in the participating centers. Moreover the manual procedures are very time-consuming and require a considerable amount of manpower.“

Grundlage des EWL war das Computersystem der Universitätsklinik in Leiden als zentrale Datenanlage. Die Empfängerdaten wurden per Telekommunikation an ET übermittelt und wurden dann manuell durch die Mitarbeiter von ET in das EWL eingepflegt. Diese Empfängerdaten bestanden aus der HLA-Typisierung, den HLA-Antikörpern und den administrativen, sowie medizinischen Daten. Zusätzlich mussten diese Daten in regelmäßigen Abständen über ein spezielles Formblatt aktualisiert werden, das ET wiederum über Telekommunikation oder Post zugesendet wurde (Liebelt et al. 1985b). Es gab daher mehrere Probleme, die aus dem damaligen Ablauf der Registrierung eines Empfängers und der Aktualisierung seiner Daten auf der Warteliste erwuchsen. Aufgrund von fehlender Standardisierung wurden die Daten nicht immer in einem einheitlichen Format an ET übermittelt. Viele verschiedene Mitarbeiter im Transplantationszentrum und bei ET waren für die fehlerfreie Übermittlung und Konvertierung der Daten mit schlussendlicher Aufnahme in die Warteliste verantwortlich. In diesem Ablauf war es unvermeidlich, dass immer wieder Fehler auftreten konnten. In der Zukunft sollte durch Standardisierung und Übertragung der Daten über ein Datenkommunikationsnetzwerk die Fehlerquote gesenkt werden. Hierzu gab es erstmals 1985 ein Pilotprojekt zwischen ET und einem nicht namentlich genannten großen Transplantationszentrum. Es wurde ein Netzwerk eingerichtet, welches sich systematisch wie folgt darstellte:

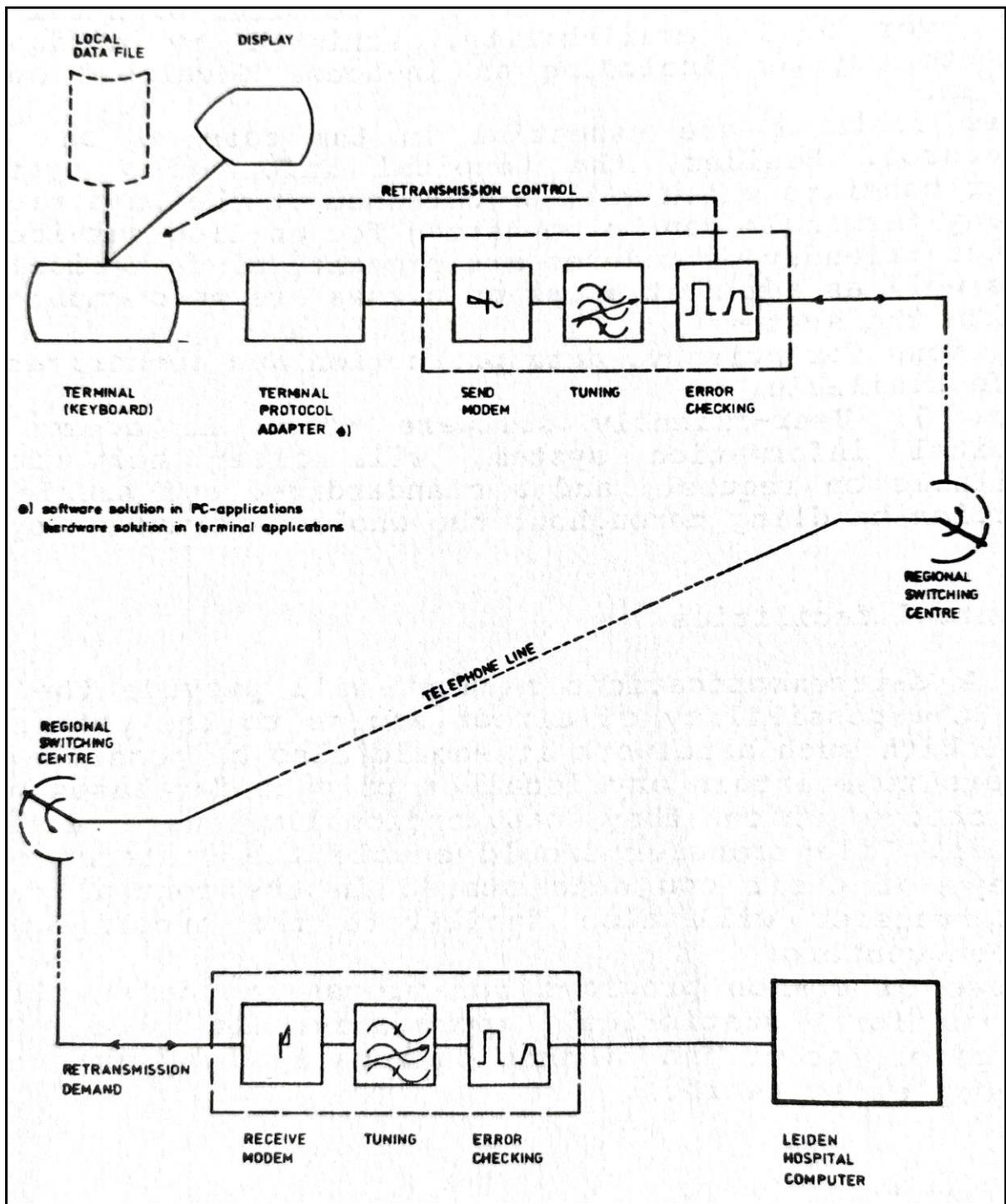


Abbildung 8: Pilotprojekt einer Datennetzwerkkommunikation (Liebelt et al. 1985a: 16)

Die Verbindung wurde also über eine normale Telefonleitung aufgebaut und so konnten Informationen in der Datenbank von ET mittels interaktiver Programme direkt durch das Transplantationszentrum innerhalb von Minuten aktualisiert werden (Liebelt et al. 1985a). Dies war in einem gewissen Maß die Grundsteinlegung für die zukünftige informationstechnologische Ausrichtung von ET.

Als das EWL dann Mitte der 1980er Jahre in vielerlei Hinsicht an seine kapazitiven und administrativen Grenzen zu stoßen drohte, sollte mit dem „Primary Information Offering Network Extending Eurotransplant Research“ (PIONEER) ein Programm entstehen, mit dem die Allokation von Spenderorganen schneller, kosteneffektiver und verlässlicher abgewickelt werden konnte. Die Basisvoraussetzung sahen Liebelt et al. (1985b) in einer schnellen Reaktionszeit, einer Flexibilität bei Programmcodes und Algorithmen, sowie in

einer verlässlichen Datenbank. Durch einen externen Berater wurde dem ET-Vorstand nochmals die Notwendigkeit einer Modernisierung der Computerabteilung bestätigt und so wurde das Projekt schließlich bewilligt. In der sogenannten „PIONEER Brainstorming Session“ (Costers et al. 1986: 3) wurden im Juli 1985 viele Ideen für einen konkreten Ablauf der Modernisierung beschlossen. Nach Analyse einer Nutzerbefragung der Transplantationszentren von ET hinsichtlich der Prioritäten von Neuerungen in diesem Computersystem, wurde der Grundstein für PIONEER gelegt. Ein wesentlicher Punkt war die Zusammenführung von zwei Computersystemen, die bis zu diesem Zeitpunkt bei ET separat gearbeitet hatten. Das Registrierungs- und Matching-Programm wurde mit dem Analyseprogramm zusammengeführt, welches die Daten nach der Transplantation zum Zweck der Qualitätssicherung und Forschung zusammengetragen und untersucht hatte. Außerdem sollten die einzelnen Transplantationszentren mit der zentralen Datenbank bei ET vernetzt werden. Die Nutzer waren damit unmittelbar am Matching- und Allokationsprozess beteiligt. Grundlage war ein Personal Computer (PC) im Transplantationszentrum und im Gewebetypisierungszentrum, sowie der zentrale PC bei ET, welche jeweils über ein Modem und die Telefonleitung miteinander verbunden waren (Costers et al. 1986). Stand 1991 konnte auf diese Weise in über 95 % der Fälle ein passender Empfänger in weniger als 10 Minuten ermittelt werden (Eurotransplant Foundation 1991b). ET hatte damit die Basis für die immer weiterwachsenden Wartelisten gelegt, die Voraussetzung für die zukünftig immer diffizileren Allokationsalgorithmen geschaffen und die direkte Einbindung der lokalen Transplantationszentren in den Prozess der Registrierung, Allokation und Qualitätskontrolle verbessert.

Innerhalb der BRD sollte die Kommunikation mit PIONEER Ende der 1980er Jahre über das sogenannte Transplantat Information System (TIS) zentral in Heidelberg koordiniert werden. Die einzelnen PC der Transplantationszentren wurden über den zentralen Rechner in Heidelberg mit ET verbunden. Die Transplantationszentren konnten jederzeit vollumfänglich auf die ET-Datenbanken zugreifen und ihre eigenen Daten auch eingeben. Zusätzlich konnten über das TIS die einzelnen Transplantationszentren der BRD miteinander kommunizieren (Frei 1989).

Im Jahr 1993 wurde dann die Erneuerung von PIONEER initiiert. Unter dem Projektnamen European Network Information System, kurz ENIS, sollte das bestehende Computersystem an die technischen Anforderungen zukünftiger Allokationsverfahren angepasst werden. Insgesamt dauerte es noch drei Jahre, bis die Umstellung von PIONEER auf ENIS 1996 abgeschlossen war. Neben der Registrierung der Empfänger sollte das Computersystem die Spenderdaten für die Transplantationszentren zur Verfügung stellen und Daten für die zukünftige Evaluation und Überprüfung der jeweils aktuellen Allokationsverfahren sammeln (Graaf 1998).

Anfang der 2000er Jahre sollte ENIS unter dem Projektnamen ENIS-i (European Network Information System innovation) erneut an die damals aktuellen Erfordernisse angepasst werden, insbesondere im Hinblick auf eine Vernetzung der Transplantationszentren und ET über das Internet. Zu diesem Zeitpunkt bewältigte ENIS die Datenmenge von rund 8000 Registrierungen und 5000 Transplantationen pro Jahr (Vast 2002). Durchgreifende Veränderungen verzögerten sich allerdings immer wieder. Anfang 2006 wurden dann die Spenderdaten in Deutschland nicht mehr regelhaft per Fax, sondern elektronisch über ENIS an ET übertragen (Oosterlee 2006). Die fortschreitende Technisierung und die allgemeine Umstellung auf einen elektronischen Datentransfer zwangen die innerhalb von ET gegründete Computer Service Working Group (CSWG) 2015 zur Planung der Aktualisierung von ENIS. So erfolgte beispielsweise ab Juli 2011 die gesamte Übermittlung der Spenderdaten ausschließlich online über entsprechende Webdienste und das Zeitalter des Fax endete bei ET (Eurotransplant Foundation 2011a). Die Aufgaben von ENIS waren mittlerweile in vier Module unterteilt: Wartelisten-Management, Laborergebnisse, Allokation und Spendermeldung (Eurotransplant Foundation 2014a). Ab 2016 sollte für die nächsten drei Jahre die schrittweise Umstellung auf das neue Informationssystem unter dem Projektnamen CORE erfolgen. Hierfür wurde eine Partnerschaft mit dem niederländischen IT-Unternehmen eProseed eingegangen (Eurotransplant Foundation 2016b). Allerdings

wurde die weitere Entwicklung von CORE im Mai 2018 vom ET Vorstand unterbrochen. Begründet wurde diese Entscheidung so:

„In the past months, it has become clear, that continuing with the current project approach would not result in realizing CORE with the aimed technical functionality and within the defined time and budget. In addition, the project has been faced with unforeseen complex technical issues regarding data synchronization between the CORE and ENIS systems.“ (Eurotransplant Foundation 2018a).

Unter dem neuen Projektnamen Forms Replacement soll ab 2019 ENIS auf die neue Benutzeroberfläche ENISnext überführt werden. Bis wann diese Erneuerung abgeschlossen ist und welche Vorteile sie gegenüber dem alten Programm hat, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt noch abzuwarten.

### 3.1.4 Das Transplantationsgesetz in der BRD

Im folgenden Kapitel wird sich die Betrachtung von der internationalen Ebene hin auf die nationale Ebene innerhalb der BRD wenden. Es werden kurz die historischen Entwicklungen hin zum heutigen Transplantationsgesetz (TPG) zusammengefasst. Deren Auswirkungen auf die Organallokation durch ET werden in den entsprechenden Kapiteln der jeweiligen Organe nachvollzogen. Es ist zudem nicht das Ziel dieses Kapitels, das TPG in seiner Gesamtheit darzustellen.

#### 3.1.4.1 Grundlagen

Wie in Kapitel 3.1.1. beschrieben führten die deutschen Transplantationszentren im internationalen Vergleich erst später regelhaft Nieren- und in der Folge weitere Organtransplantationen in der BRD durch. Dementsprechend verlief auch die Entwicklung der nationalen Organisationsstrukturen bis Ende der 1970er Jahre eher schleppend. Erschwerend hinzukam, dass die Nierentransplantation zu diesem Zeitpunkt gegenüber der Dialysebehandlung als nicht gleichwertig betrachtet wurde und so auch Nachteile hinsichtlich einer Finanzierung durch die Krankenkassen bestanden. In Zusammenarbeit mit dem Kuratorium für Heimdialyse, das 1969 zur Verbesserung der Versorgung von Dialysepatienten gegründet wurde, sollte die Finanzierung der Nierentransplantation an den deutschen Transplantationszentren verbessert werden. Nachdem jenes auch die Nierentransplantation in seinen Namen übernommen hatte, Kuratorium für Heimdialyse und Nierentransplantation (KfH), wurde aufgrund des vermehrten Organisationsaufwands die Gründung der DSO initiiert. Diese löste sich in den folgenden Jahren komplett vom KfH ab und besteht heute als eigenständige Organisation (Eigler 2002). Seit 1984 koordiniert die DSO alle organisatorischen Aspekte im Zusammenhang mit der postmortalen Organspende in Deutschland, so auch den finanziellen Ausgleich von Krankenhäusern der Organspender und der Organentnahmeteams. Außerdem erfolgt ein finanzieller Ausgleich zwischen ET und der DSO hinsichtlich der Balance von exportierten und importierten Organen. 2000 wurde die DSO im Rahmen des TPG zur bundesweiten Koordinierungsstelle benannt und wird von Geldern der Krankenkassen finanziert (Haase-Kromwijk et al. 1994, Siegmund-Schultze 2015).

Auch im Hinblick auf Verbesserung von Langzeitergebnissen und Regularien, die sich in Zusammenhang mit Organtransplantation und –spende ergeben, schlossen sich 1984 die deutschen Transplantationszentren in der „Arbeitsgemeinschaft deutscher Transplantationszentren“ zusammen. Diese fusionierte dann zehn Jahre später mit der 1992 gegründeten Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), welche bis heute unter diesem Namen besteht (Eigler 2002).

Da bis 1997 in der BRD trotz mehrfacher Versuche keine gesetzliche Grundlage für die Organtransplantation etabliert werden konnte, verfasste und verabschiedete die „Arbeitsgemeinschaft deutscher Transplantationszentren“ 1987 ihren eigenen Transplantationskodex. Dieser wurde folgendermaßen zusammengefasst (Pichlmayr 1988b: 9):

„Dieser Kodex enthält eine Zusammenfassung wichtiger medizinischer, ärztlicher, ethischer und juristischer Grundsätze bei Organtransplantationen, die nach Übereinkunft der in der Arbeitsgemeinschaft zusammengefaßten Transplantationszentren der Bundesrepublik Deutschland einschließlich Berlin-West e.V. beachtet werden“

Hiermit war im Jahr 1987 eine erste zumindest berufsrechtliche Maßgabe für das Verhalten von Medizinern im Zusammenhang mit Organtransplantationen geschaffen. Zuvor handelte jedes Transplantationszentrum nach eigenen Regelungen, zumal die Gesetzgebung hinsichtlich der Organtransplantation nicht dem Bund, sondern den einzelnen Bundesländern oblag. Es fanden sich in dem Kodex viele Aspekte, die auch in der späteren Gesetzgebung durch die BRD Beachtung finden sollten, so u.a. die Einwilligung und Regelung zur postmortalen Organspende, die Voraussetzungen für eine Lebendspende, sowie die Ablehnung der Kommerzialisierung von Organspenden (Pichlmayr 1988b).

Ähnliche Grundlagen definierte auch die European Society for Organ Transplantation (ESOT) 1993 in einem Vorschlag für Richtlinien, der auch von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) befürwortet wurde. In Punkt zwei der Richtlinien wurde eine strikte Trennung von Feststellung des Todes bei einem potentiellen Organspender und der eigentlichen Organentnahme und allen weiteren Transplantationsangelegenheiten festgesetzt. Weiterhin wurde u.a. die Kommerzialisierung der Organspende abgelehnt und die Verteilung von Spenderorganen sollte anhand von medizinischen und nicht finanziellen Standpunkten erfolgen (Eurotransplant Foundation 1994a). Einige Aspekte, die auch im späteren TPG Berücksichtigung finden sollten.

Letztlich dauerte es jedoch noch einige Jahre bis in der BRD 1997 die Erstfassung des TPG verabschiedet wurde.

Der Zweck des TPG war eine Erhöhung der Anzahl von Organspendern in der BRD. Es wurde durch die neue bundesweit einheitliche Rechtsnorm eine strenge Teilung von Organentnahme, Organallokation und Organtransplantation erreicht. Diese Teilung sollte wiederum die Transparenz gegenüber der Bevölkerung erhöhen und damit auch das Vertrauen in die Transplantationsmedizin an sich. Annette Tuffs (1997: 3) fasste den Zweck des TPG passend zusammen:

„There is no guarantee that the new law will lead to a higher frequency of organ donation in Germany, which has been stagnating in the past years. However, the legal certainty and the resulting transparency might help to improve the situation. The clear separation of responsibility in organ procurement, allocation and transplantation should also induce more trust in organ donation and transplant medicine.“

Wie jedes andere Gesetz unterliegt auch das TPG ständigen Änderungen und Ergänzungen. Über die letzten zwei Dekaden wurden zahlreiche Änderungen vorgenommen, u.a. eine Berichtspflicht zur Gewährleistung von Transparenz gegenüber jedem potentiellen Organspender oder auch die Aufforderung sich aktiv für oder gegen eine Organspende zu Lebzeiten zu äußern.

Eine Besonderheit des TPG findet sich in diesem Zusammenhang in Paragraf 16. So hat die BÄK, also der Zusammenschluss aller Ärztekammern und damit die Gemeinschaft der Ärztinnen und Ärzte, eine Richtlinienkompetenz:

„Die Bundesärztekammer stellt den Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft in Richtlinien fest [...]. Die Einhaltung des Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft wird vermutet, wenn die Richtlinien der Bundesärztekammer beachtet worden sind.“

Hier geht es u.a. um Themen wie Todesfeststellung, ärztliche Beurteilung oder auch Aufnahme von Empfängern auf Wartelisten. Hans Lilie (2007: 10) erfasste diesen Vorteil in seiner Rede auf dem 110. Ärztetag in Münster prägnant:

„[...] die außerordentlich hohe Sachkunde, die ausgeprägte Nähe zu den Einzelproblemen und die notwendige Flexibilität [machen] es möglich [...], dass jederzeit der Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft in der Praxis zum Wohl der Patienten unverzüglich umgesetzt werden kann.“

Das TPG bietet also einen gesetzlichen Rahmen, der durch ärztlich tätige Experten entsprechend dem neuesten Stand der medizinischen Wissenschaft ergänzt und somit an die klinische Praxis angepasst werden kann.

#### 3.1.4.2 Folgen des TPG für ET

In Paragraph 12 Absatz 1 TPG heißt es:

„Zur Vermittlung der vermittlungspflichtigen Organe errichten oder beauftragen der Spitzenverband Bund der Krankenkassen, die Bundesärztekammer und die Deutsche Krankenhausgesellschaft oder die Bundesverbände der Krankenhausträger gemeinsam eine geeignete Einrichtung (Vermittlungsstelle) [...]“

Im Juli 2000 wurde ET vertraglich als diese Vermittlungsstelle in der BRD eingesetzt und war damit nach zuvor bereits über 30-jähriger Allokationstätigkeit auch gesetzlich legitimiert (Cohen 2000).

Diesem scheinbar nur pro forma abzuschließendem Vertrag, es wurde ja lediglich eine gesetzliche Grundlage für die schon gängige Allokationspraxis geschaffen, gingen zähe Verhandlungen über die Finanzierung des Mehraufwands für ET voraus. Immerhin mussten die Vorgaben der BÄK in die aktuellen Allokationsalgorithmen implementiert werden, was einen nicht unerheblichen Arbeitsaufwand bedeutete. Wie schon in Kapitel 3.1.3. dargestellt, war die Finanzierung von ET immer von langwierigen Verhandlungen mit den jeweiligen länderspezifischen Krankenkassen abhängig. Exemplarisch formulierte dies Bernadette Haase-Kromwijk (1999: 7) in der Zusammenfassung des Vorstandstreffens von ET so:

„The extra activities resulting from the German Transplant Law and the proposed Agreement must be covered from an extra coverage in the ET budget. This discussion was closed by the Board's decision not to sign the Agreement as long as no solution has been found for the financial paragraph in the Agreement.“

Die 2000 vertraglich festgesetzte Zusammenarbeit stand wiederum schon 2003 kurz vor einem abrupten Ende. Die Krankenkassen wollten eine von ET geplante Erhöhung der Registrierungspauschale für die Patienten auf der Warteliste (siehe Kapitel 3.1.3.) nicht akzeptieren und monierten außerdem eine fehlerhafte Berichterstattung ETs gegenüber der BÄK. Sie wollten den Ende 2004 auslaufenden Vertrag daher nicht verlängern. Das in diesem Zusammenhang schon geplante Schiedsverfahren durch das Bundesgesundheitsministerium konnte jedoch umgangen werden, da sich die beteiligten Parteien noch verständigten und auf einen neuen gemeinsamen Vertrag einigen konnten (Diepeveen-Huijsman 2003).

Im Zuge des TPG wurde die BRD in 7 Regionen aufgeteilt, die jeweils durch eine Organisationszentrale vertreten waren und einen Organspender in der jeweiligen Region an ET meldeten. Die einzelnen Regionen waren mit ihrem entsprechenden Regionscode bei ET folgende: Nord (ND), Nord-Ost (NO), Ost (OS), Nordrhein-Westfalen (NW), Mitte (MI), Baden-Württemberg (BW) und Bayern (BY) (Possemis 2000).

Es gab in der Folge des TPG noch andere Beispiele, die zeigten, dass hierdurch die Zusammenarbeit mit ET in ihrer bisher unproblematischen Art und Weise ins Stocken geraten war. Für ET bedeutete das TPG vornehmlich einen organisatorischen Mehraufwand, der sich nicht in einem erhofften Zuwachs der Finanzleistungen widerspiegelte. Die neuen gesetzlichen Regelungen mussten schrittweise in den Allokationsprozess eingearbeitet werden und veränderten dementsprechend auch die jeweiligen Algorithmen. Wie diese Veränderungen im Einzelnen aussahen und wie sich der Allokationsprozess der einzelnen

Organe im Allgemeinen bis hin zu den heutigen Verfahren entwickelte, soll in den folgenden Kapiteln nachvollzogen werden.

### **3.2 Allgemeine Allokationsprinzipien bei ET**

In diesem Kapitel wird ein kurzer Einblick in die allgemeinen Allokationsregeln von ET gegeben. Diese lassen sich im Wesentlichen heutzutage auf alle soliden Organe anwenden. Sobald ein Organspender an ET gemeldet wird, erfolgt die Erstellung einer Liste mit potentiellen Empfängern sortiert nach den jeweiligen Kriterien der einzelnen Organe. Die allgemeine Reihenfolge der Organangebote lautet:

1. Herz und Lunge bzw. Herz
2. Lunge
3. Leber
4. Dünndarm
5. Pankreas
6. Niere

Diese Reihenfolge spielt bei den kombinierten Organtransplantationen eine Rolle. Im nächsten Schritt wird das Transplantationszentrum des Empfängers an erster Stelle kontaktiert und von dem Angebot in Kenntnis gesetzt (primäres Angebot). Das Zentrum hat nun 30 bzw. bei Nierenangeboten 60 Minuten Zeit für eine Entscheidung basierend auf den im ENIS zur Verfügung gestellten Informationen und den individuellen Anforderungen des jeweiligen Empfängers. Gleichzeitig wird das Transplantationszentrum des Empfängers an zweiter Stelle kontaktiert und darüber in Kenntnis gesetzt, dass im Falle einer Ablehnung des primären Angebots, das Spenderorgan ihrem Empfänger alloziert wird (sekundäres Angebot). Im Falle, dass drei Zentren (im Falle eines Nierenangebots fünf Zentren) das Spenderorgan aus medizinischen Gründen ablehnen, leitet ET eine Abweichung vom regulären Allokationssystem ein. Im Rahmen einer Recipient oriented Extended Allocation (REAL) werden Transplantationszentren in der Region bzw. im Mitgliedsstaat kontaktiert und können anhand einer nach Rang im ursprünglichen Allokationsverfahren sortierten Zentrumsliste zwei Empfänger auswählen, die für das entsprechende Spenderorgan passend sind oder auch dieses Angebot ablehnen. Die Entscheidungszeit beträgt 30 Minuten für alle Organe. Das Spenderorgan wird dann an den Patienten mit dem höchsten Rang vergeben. Sollte sich auch im Rahmen des REAL-Verfahrens kein passender Empfänger ergeben, erfolgt eine kompetitive Rettungsallokation. Das Spenderorgan wird mindestens drei Transplantationszentren der Region bzw. des Mitgliedstaates angeboten, die frei einen Empfänger aus ihrer jeweiligen Zentrumsliste auswählen können. Die Allokation erfolgt dann an das Transplantationszentrum, welches sich am schnellsten bei ET zurückmeldet. Insgesamt dient dieses Vorgehen dazu, einen Verlust von Spenderorganen zu minimieren und so auch grenzwertig geeignete Spender in einem Allokationsprozess einzubinden (Eurotransplant Foundation 2020b).

### **3.3 Niere**

Im folgenden Kapitel wird die historische Entwicklung der Allokation von Spendernieren in der BRD durch ET nachvollzogen. Dieses Kapitel konzentriert sich auf die chronologische Abfolge der Ereignisse.

Wie in Kapitel 3.1.1. erwähnt beginnt die Geschichte der Nierentransplantation in der BRD 1963. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine zentrale Vergabestelle, die die Verteilung der Spenderorgane koordinierte bzw. den optimalen Empfänger ermittelte. Die jeweiligen Transplantationszentren entschieden nach eigenen Maßgaben über die Verteilung eines Spenderorgans. Diese Praktik änderte sich 1967 mit der Gründung von ET.

Grundsätzlich basierte das anfängliche Allokationsverfahren für Spendernieren auf drei Säulen: Blutgruppen-Kompatibilität nach dem ABO-System, Übereinstimmung im HLA-System und negatives Crossmatch (Eurotransplant Foundation 1968).

AB0-Kompatibilität war eine unabdingbare Voraussetzung für eine Nierentransplantation, wobei ein Spender mit der Blutgruppe AB0-0 als Universalspender angesehen wurde. Das Rhesus-System war in diesem Zusammenhang nicht relevant. 1974 wurde von einer AB0-Kompatibilität auf eine AB0-identische Transplantationspolitik umgestellt. Grund hierfür war die steigende Anzahl von Patienten mit der Blutgruppe AB0-0 auf der Warteliste gegenüber einer sehr kleinen Anzahl von Patienten mit der Blutgruppe AB0-AB. Es kam also immer wieder vor, dass Spenderorgane mit der Blutgruppe AB0-AB nicht transplantiert wurden, weil ein AB-Empfänger bereits ein Spenderorgan mit der Blutgruppe AB0-0 erhalten hatte (Schippers 1974c). Im nächsten Schritt sollte ein Empfänger mit identischen HLA-Merkmalen gefunden werden. Stand solch ein Empfänger nicht zur Verfügung, wurde zunächst eine einzelne Nicht-Übereinstimmung (sogenanntes Mismatch) akzeptiert. Im nächsten Schritt wurden zwei Mismatches akzeptiert. Diese Praktik wurde fortgeführt, bis ein entsprechender Empfänger gefunden wurde. Generell sollte aber ein Mismatch bei den damaligen HLA-Merkmalen 4a, 8a und LA2 vermieden werden. Im letzten Schritt musste das Crossmatch negativ sein (siehe Kapitel 3.1.3). Die ersten in diesem Zusammenhang erwähnten Transplantationszahlen zeigten, dass mit 14 von 20 Spendernieren 70 % der Organe zum Zwecke der besseren Gewebeübereinstimmung an ein anderes Transplantationszentrum transportiert wurden (Eurotransplant Foundation 1968).

Mitte 1969 wurden durch ET 128 potentielle Spender typisiert. Aufgrund von unterschiedlichen Gründen wie Vorerkrankungen oder Infektionen wurden nur 48 Spender tatsächlich für eine Nierentransplantation herangezogen. Insgesamt konnten so 72 Spenderorgane transplantiert werden (Eurotransplant Foundation 1969).

Die Organisation einer Nierentransplantation wurde zu diesem Zeitpunkt nach folgendem Schema durchgeführt. Sobald das Typisierungszentrum in Kenntnis gesetzt wurde, dass ein Spenderorgan verfügbar war, wurden die zusammenarbeitenden Transplantationszentren darüber via Telex informiert und sollten wiederum dem Typisierungszentrum rückmelden, ob dort aktuell die Kapazität für eine Nierentransplantation überhaupt vorhanden war. Anhand einer Liste, die den Typisierungszentren regelmäßig durch ET zugesendet wurde, konnte dann der Empfänger mit den wenigsten Mismatches identifiziert werden. Nach Durchführung des Crossmatches wurde der betreuende Arzt des Spenders darüber informiert, auf der Warteliste welchen Transplantationszentrums der Empfänger stand. Die weitere Organisation des Organtransports und der weiteren Punkte wurde dann durch die jeweiligen behandelnden Ärzte besprochen (Rood 1969a). Erste Zahlen aus dem Jahr 1969 zeigten, dass die Anzahl der Mismatches so von durchschnittlich drei auf 1,27 reduziert werden konnte (Eurotransplant Foundation 1969). Insgesamt folgte ET damit dem damaligen Konsens, dass eine möglichst übereinstimmende Gewebeverträglichkeit das Outcome der Transplantation positiv beeinflusst und somit die oberste Richtlinie der Organallokation darstellen sollte.

Ein ebenfalls schon früh erklärtes Ziel war die Bestimmung von Einflussfaktoren für das langfristige Outcome nach einer Nierentransplantation. 1970 wurde daher von ET die Notwendigkeit von Asservierung von Spendermaterial erkannt und an die Transplantationszentren weitergegeben. Zum Zwecke einer späteren Untersuchung sollte Spendermaterial in Form von Blutzellen bzw. lymphatischen Gewebe, wie Lymphknoten oder der Einfachheit halber Milzgewebe, nach Leiden geschickt werden (Rood 1970). Bestimmte immunologische Phänomene nach einer Transplantation sollten so auch im Nachhinein überprüft werden können.

Mit zunehmendem Fortschritt auf dem Gebiet der Gewebetypisierung, sowie steigender Anzahl von HLA-Merkmalen ergab sich die Notwendigkeit die HLA-Testpanels zu erweitern. Dadurch wuchs der Aufwand der Gewebetypisierung sowohl für einen Spender als auch für einen Empfänger enorm an. Hinzu kam der organisatorische Aufwand, jedes Typisierungslabor mit ausreichend Sera für die Testung auf die relevanten HLA-Merkmale zu versorgen. 1970 schloss ET daher eine Kooperation mit Skandiatransplant zum Zwecke des Sera-Austausches ab (Rood 1970). Die Zusammenarbeit beschränkte sich in der Folge jedoch nicht nur auf den Sera-Austausch, sondern auch auf den Austausch von Spenderorganen. Da im Jahr 1969 erste Untersuchungen zeigten, dass eine explantierte

Spenderniere eine Ischämiezeit von bis zu 24 Stunden ohne schwerwiegenden Schaden überstehen konnte, stand die Tür für einen Landesgrenzen überschreitenden Austausch offen (Rood 1969a). Stand Juni 1970 wurden insgesamt 9 Spendernieren zwischen ET und Skandiatransplant ausgetauscht. Zusätzlich zu den 343 Patienten auf der Liste von Skandiatransplant, erweiterte ET seine Warteliste um 131 Patienten auf der Liste von Italia transplant. Im Juni 1970 wurden daher zwei Spendernieren nach Rom geflogen (Eurotransplant Foundation 1970). Das Einzugsgebiet, in dem ET die Organallokation organisierte, nahm also stetig zu.

Als neues Kriterium der Organallokation wurde im August 1972 die Dringlichkeit eingeführt. Dieser Kategorie sollte in Zukunft immer mehr Gewicht zukommen. Auf einem inoffiziellen Treffen von nationalen Vertretern am 25. Mai 1972 wurde die Einführung einer Hochdringlichkeitsliste (High Urgency = HU) diskutiert. Einerseits sollte einem sogenannten Full-House-Match, also einer Gewebeübereinstimmung von Spender und Empfänger in allen zu diesem Zeitpunkt untersuchten Gewebemerkmalen, die höchste Priorität eingeräumt werden. Diese Priorität galt auch über die jeweilige Spender-Region hinaus. Dieser Aspekt zählte streng genommen nicht als neues Kriterium der Allokation, sondern erweiterte lediglich das Übereinstimmungs-Kriterium. Außerdem sollte eine Liste mit Patienten erstellt werden, die bald sterben würden, wenn ihnen nicht ein Spenderorgan zur Verfügung gestellt werden konnte (Schippers 1972b). Bis Juni 1973 wurden insgesamt 46 Patienten auf dieser Liste geführt. Von diesen Patienten erhielten 26 ein passendes Spenderorgan, 3 Patienten starben und 6 wurden wieder von der Liste entfernt (Schippers 1973). Gründe für eine Listung waren z.B. Probleme mit dem Dialysezugang, psychologische Probleme oder das Vorhandensein von multispezifischen HLA-Antikörpern. Bemerkenswert war in jedem Fall die Reduktion der Wartezeit für Patienten auf dieser Liste. Im Durchschnitt warteten Patienten 1974 70 Wochen auf ein Spenderorgan. Auf der HU-Liste waren es 6,7 Wochen. Es zeichnete sich schon in dieser frühen Zeit ab, dass die kürzere Wartezeit mit einer schlechteren Gewebeübereinstimmung erkauft werden musste. 92,3 % der Transplantationen auf dieser Liste hatten 2 oder mehr Mismatches. In Rahmen einer normalen Transplantation lag dieser Anteil bei gerade einmal 67,1 % (Schippers 1974b).

Die oben genannten (o.g.) Patienten mit multispezifischen HLA-Antikörpern wurden ebenfalls auf der HU-Liste geführt. Aufgrund positiver Crossmatche war für diese Patienten nur ein Full-House-Match eine Möglichkeit für eine Transplantation. Der prozentuale Anteil dieser Patienten auf der Warteliste wurde auf rund 10 % geschätzt. Diesem Problem begegnete ET ab 1978 mit einer eigenen Warteliste, der „European Immunized File“. Hier wurden Patienten geführt, die multispezifische HLA-Antikörper gegen 85 % eines randomisierten Testpanels mit HLA-Antigenen hatten (Schippers 1974a, Eurotransplant Foundation 1978). Diese Antikörper wurden später als „panel reactive antibodies“ (PRA) bezeichnet. Ziel war es, für diese Patienten europaweit nach einem HLA-A- und HLA-B-identen Spender zu suchen. Unterschieden wurde in diesem Kollektiv noch zwischen Patienten mit mehr als 60 % PRA (Dringlichkeitsstufe 1) und Patienten mit mehr als 85 % PRA (Dringlichkeitsstufe 4, gleichbedeutend mit „European Immunized File“) (Eurotransplant Foundation 1979b, Eurotransplant Foundation 1979d).

Wie in Kapitel 3.1.3.1. beschrieben verwendete ET ab Anfang der 1970er Jahre ein Computergestütztes Matching-Programm (EWL), welches 1979 um die folgenden Punkte erweitert wurde. Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Erforschung des HLA-Systems legten nahe, dass neben einer Übereinstimmung der HLA-Merkmale A und B, auch eine Übereinstimmung des Merkmals DR eine Verbesserung des Transplantatüberlebens bedeutete. In diesem Zusammenhang wurde sogar ein erheblicher Einfluss des HLA-DR-Merkmals beschrieben, der im Vergleich zu den beiden anderen Merkmalen bezüglich des Outcomes als überlegen anzusehen war (Persijn et al. 1978). Bis heute basiert die Definition der Übereinstimmung bei Nierentransplantationen auf den HLA-Merkmalen A, B und DR. Bei zwei Allelen pro Merkmal ist daher eine maximale Übereinstimmung von sechs möglich (sogenanntes Full-House-Match). Dementsprechend wurde eine Übereinstimmung im HLA-DR-Merkmal in das Matching-Programm aufgenommen (Eurotransplant Foundation 1979c). Patienten mit der Blutgruppe AB0-0 stellten 1978 mit knapp 60 % (1219 von 2065)

überproportional viele Patienten auf der Warteliste. Auch deren Wartezeit stellte sich mit 28 Monaten im Vergleich zum Durchschnitt der anderen Blutgruppen (knapp 22 Monate) deutlich höher dar (Eurotransplant Foundation 1979e). ET unternahm deshalb den Schritt, Patienten mit Blutgruppe 0 im neuen Matching-Programm zu priorisieren, um einem weiteren Anwachsen dieser Gruppe entgegenzuwirken. Außerdem wurden Patienten in der „European Immunized File“ priorisiert (Eurotransplant Foundation 1979c). Nach nur 10 Jahren Tätigkeit von ET hatte sich das Allokationsverfahren beträchtlich weiterentwickelt und ein Stillstand war bei weiterhin steigenden Registrierungen von Patienten auf der Warteliste nicht abzusehen. Allein 1979 stieg die Anzahl von Patienten auf der Warteliste um 25 % im Vergleich zum Vorjahr an (Eurotransplant Foundation 1980). Mit steigender Anzahl hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste musste auch die Diffizilität der entsprechenden Tests zunehmen. Es hatte sich in diesem Zusammenhang der Verdacht erhärtet, dass diese Patienten zum Teil Auto-Antikörper produzierten, die in einem entsprechenden Testpanel auch gegen eigene Gewebemerkmale *in vitro* reagierten und zu einem falsch positiven Crossmatch führen konnten. Proben dieser Patienten wurden in der Folge mehrfach behandelt, bis eine Autoreaktivität nicht mehr nachweisbar war. Nur diese Sera wurden für ein eventuelles Crossmatch herangezogen, um diesen Patienten ebenfalls die Möglichkeit einer Transplantation zu bieten (Eurotransplant Foundation 1983a).

Im Jahr 1981 wurde eine Regelung beschlossen, die Zentren mit hoher Spendenaktivität einen Ausgleich hinsichtlich der Verteilung von verfügbaren Spenderorganen gewähren sollte. Die finanziellen Ausgaben hinsichtlich der Explantation einer Spenderniere wurden immer wieder auf den jeweiligen nationalen Ebenen mit ET verhandelt. Im Oktober 1978 wurde ein solches Abkommen auch zwischen dem KfH in West-Deutschland und ET getroffen. Es regelte einen entsprechenden finanziellen Ausgleich für das Team und das jeweilige Krankenhaus der Organexplantation des Spenders (Eurotransplant Foundation 1979a). 1981 wurden alle explantierten Nieren an ET gemeldet. Fand sich auf der Liste kein Empfänger mit nicht mehr als einem Mismatch bei den HLA-A- und HLA-B-Merkmalen und einer HLA-DR-Kompatibilität, so wurde das Organ an das jeweilige Transplantationszentrum gegeben. Dieses suchte in der eigenen Liste einen Empfänger mit HLA-DR-Kompatibilität und mehr als einem HLA-AB-Mismatch oder HLA-AB-Kompatibilität und einem HLA-DR-Mismatch. Wenn kein Patient auf der Liste diese Anforderungen erfüllte, wurde das Organ wieder innerhalb des Pools von ET alloziert (Eurotransplant Foundation 1981). So sollte ein Ausgleich für hohe Spendenaktivität geschaffen werden.

1982 markierte wie in Kapitel 3.1.3. schon erwähnt einen Einschnitt in der Organallokation, da ET ab diesem Jahr auch Wartelisten mit Patienten führte, die auf eine dringliche Leber-, Herz- oder Pankreastransplantation warteten (Eurotransplant Foundation 1983c).

1984 erhielt ein neuer Aspekt der Nierentransplantation erstmals Beachtung bei ET. Neue Forschungsergebnisse zeigten, dass die kalte Ischämiezeit (KIZ) einen Einfluss auf das Outcome einer Transplantation hatte. Dabei handelt es sich um die Zeit von Beginn der Kälteperfusion mit Konservierungslösung im Spender bis zur Entnahme des Organs aus der Transportbox im Empfängerzentrum. In manchen großen Transplantationszentren, die viele Spenderorgane lokal transplantierten, trat die Gewebeübereinstimmung scheinbar immer weiter zurück, weil hier sehr kurze KIZ erreicht werden konnten. Zu diesem Zeitpunkt reichten die neuen Erkenntnisse noch nicht aus, das bestehende System in seinen Grundsätzen zu verändern (Pichlmayr 1984). Obgleich die KIZ per se kein Allokationsfaktor bei ET war, zeigte die Statistik, dass ein Zentrumsweiter Organ austausch 1984 weniger verfolgt wurde als in den Jahren zuvor, um so eine Verkürzung der KIZ zu erreichen. Lag die Austauschrate 1981 noch bei 80 %, verringerte sich diese im Jahr 1984 auf nur noch 67 % aller Spenderorgane. Um eine möglichst kurze KIZ zu erreichen, wurden von den Transplantationszentren mehr Mismatches toleriert (Bol et al. 1986). Bol und Koning (1986: 7) stellten in diesem Zusammenhang stellvertretend für ET folgenden Aspekt heraus:

„It was stressed once again that the donor centers „own“ their local donorkidneys; Eurotransplant can only advise them of possible better matched or very urgent patients elsewhere.“

Mit dieser Aussage wird verdeutlicht, dass es im Gebiet von ET und speziell in der BRD keinen vorgeschriebenen Zwang für den Austausch von Spenderorganen gab. ET wollte durch eine optimale Nutzung von Spenderorganen und Ressourcen das Outcome nach Transplantationen verbessern. Es gab zu diesem Zeitpunkt keine bundesweite gesetzliche Grundlage für die Organtransplantation und der in Kapitel 3.1.4.1. erwähnte Transplantationskodex der „Arbeitsgemeinschaft deutscher Transplantationszentren“ wurde erst 1987 veröffentlicht.

1984 wurde die HLA-Nomenklatur erneuert und so war es notwendig, dass ET sein EWL an diese neuen Erkenntnisse anpasste. Essentiell für das Programm war die Berücksichtigung von Zusammengehörigkeit eines übergeordneten HLA-Typen („Broads“) zu seinen jeweiligen Untergruppen („Splits“). Ein Beispiel hierfür ist das HLA-A9. Dieses Broad-Antigen hatte zwei Splits (HLA-A23 und HLA-A24), welche in der Typisierung eines Spenders und/oder des Empfängers als dem übergeordneten Antigen (HLA-A9) zugehörig erkannt werden mussten, da hier sonst fälschlicherweise ein Mismatch angenommen wurde. Diese Komplexität trat bei vielen HLA-Typen auf und dementsprechend musste dies in das MATCH-Programm implementiert werden. Ein weiterer Aspekt, der wichtig für das Matching war, beinhaltete die Konversion von seltenen Antigenen in ein häufigeres Antigen, sogenannte kompatible Antigene. So wurde im Zuge des Matching-Prozesses z.B. HLA-Aw36 in HLA-A1 konvertiert und umgekehrt. Ziel dieser Konversion war es, eine anzunehmende Gewebeverträglichkeit nicht durch seltene Antigene zu verhindern. Dies waren die neuen Erkenntnisse, auf deren Basis das EWL arbeitete und das Matching aufbaute. Anhand von HLA-A/B/DR-Mismatches, kompatiblen Antigenen und der HU-Stufe wurden dann Klassen von 1 bis 26 erstellt. Im Rahmen dieser Klasseneinteilung wurden auch die Erkenntnisse aus Studien abgebildet, die die Wichtigkeit der Übereinstimmung gerade im HLA-DR-Merkmal nachgewiesen hatten (u.a. Persijn et al. 1978, Muller et al. 1980). Beispielsweise entsprach Klasse 1 dem klassischen Full-House-Match in den HLA-Merkmalen A, B und DR. Klasse 2 fasste die komplette Übereinstimmung in HLA-DR und die Kompatibilität in HLA-A/B zusammen. Unter Klasse 3 fand sich dann die komplette Übereinstimmung in HLA-A/B und die Kompatibilität in HLA-DR. Hier wurde demzufolge der Übereinstimmung im HLA-DR-Merkmal eine wichtigere Bedeutung zugesprochen. Klasse 26 hingegen bezeichnete zwei Mismatches im HLA-DR-Antigen und vier Mismatches in HLA-A/B-Antigenen und bedeutete also mit 6 fehlenden Gewebeübereinstimmungen das höchste Mismatch. Innerhalb dieser Klassen wurde dann anhand der Dringlichkeitsstufen sortiert (Liebelt 1985). Die damaligen Dringlichkeitsstufen 1985 reichten von 0 für die Patienten auf der HU-Liste, über die Kategorie 1, welche die immunisierten Patienten mit mehr als 60 %, aber weniger als 85 % PRA kollektiviert, und die Kategorie 2, welche den transplantierbaren Patienten mit weniger als 60 % PRA entsprach. Die Kategorie 3 bezeichnete zu diesem Zeitpunkt nicht-transplantierbare Patienten. Als nicht-transplantierbar wurden seit 1977 auch Patienten gelistet, die bisher keine Bluttransfusion erhalten oder keine Schwangerschaft durchlebt hatten. Mitte der 1970er Jahre wurden in der Literatur Bluttransfusionen als positiver Einflussfaktor für das Outcome eines Spenderorgans betrachtet und Anfang der 1980er Jahre wurden diese Daten auch publiziert (Opelz et al. 1980). ET verfolgte daher entsprechend der damaligen breiten Auffassung wie auch andere Transplantationsorganisationen eine Transfusions-Politik, die vorsah, nicht-transfundierte Patienten regelmäßig mit Leukozyten-freien Bluttransfusionen zu behandeln. Insgesamt sollten fünf Transfusionen in Abständen von jeweils drei Wochen erfolgen und das Serum davor und danach auf Leukozyten-Antikörper untersucht werden. Das übergeordnete Ziel war es, die Funktion der Spenderorgane dauerhaft zu verbessern (Eurotransplant Foundation 1977). In den folgenden Jahren wurde aber immer wieder Kritik an dieser Transfusionspolitik laut und anhand von damaligen neueren Studienergebnissen waren Änderungen an dieser Maßgabe unumgänglich. Eine Bluttransfusion hatte nicht nur positive Effekte, sondern konnte auch für eine Sensibilisierung des Empfängers sorgen, auf diese Weise die Bildung von Leukozyten-Antikörpern stimulieren und folglich zu einem positiven Crossmatch mit konsekutiver Verlängerung der Wartezeit führen. Dieses Risiko wurde noch erhöht, nachdem Persijn et al. (1984) gezeigt hatten, dass der positive Effekt auf das Outcome nach einer Transplantation entscheidend darauf basierte, dass eine Transfusion mit Vollblut bzw. nicht Leukozyten-frei erfolgt war. Dadurch stieg aber wiederum

auch das Risiko für eine Sensibilisierung. Außerdem bestand generell bei einer Bluttransfusion das Infektionsrisiko mit Hepatitis-Viren, dem Human immunodeficiency virus oder dem Cytomegalievirus (CMV). Es wurde daher nach neueren Studienergebnissen von Lagaaïj et al. (1986) hinsichtlich der Anzahl von Bluttransfusionen dazu übergegangen, nur noch eine einzelne Bluttransfusion für Patienten auf der Warteliste zu empfehlen. In den Studienergebnissen konnte gezeigt werden, dass eine einzelne Bluttransfusion das Transplantatüberleben gegenüber mehreren Transfusionen positiv bzw. nicht signifikant negativ beeinflusste. Ende des Jahres 1986 stellte Opelz beim ET-Treffen zur Gewebeübereinstimmung seine aktuellen Beobachtungen vor, dass die Ergebnisse von nicht-transfunden Patienten immer aussichtsreicher wurden. In diesem Zusammenhang kam erstmals die Überlegung auf, dass eine Bluttransfusion zur Listung auf der ET-Warteliste nicht mehr verpflichtend war (Albert 1986). Auch Keown sprach im Zusammenhang mit hochimmunisierten Patienten von der potentiellen Sensibilisierung durch die prophylaktische Gabe von Blutprodukten bei Dialyse-Patienten auf der Warteliste. Viele Zentren hätten diese Politik daher bereits verlassen. Auch die Aussicht auf das möglicherweise bald zur Verfügung stehende rekombinante Erythropoetin wäre ein Grund, in Zukunft keine prophylaktischen Bluttransfusionen mehr durchführen zu müssen, um einen Patienten auf der aktiven Warteliste zu melden (Keown 1987). Im gleichen Jahr reagierte ET auf die positiven Forschungsergebnisse von nicht-transfunden Patienten und die wachsende Ablehnung von Transplantationszentren gegen eine prophylaktische Transfusion. Ab 1987 war dann auch eine Listung von nicht-transfunden Patienten auf der aktiven Warteliste von ET möglich (Eurotransplant Foundation 1987d).

Die Kategorie 4 beinhaltete schließlich die hochimmunisierten Patienten mit mehr als 85 % PRA und hohem klinischem Bedarf einer Transplantation. 1987 wurden die Kategorien 1, 2 und 4 ohne signifikante Relevanz für den eigentlichen Allokationsprozess angepasst. Kategorie 1 entsprach in der Folge Patienten mit mehr als 5 %, aber weniger als 85 % PRA. Kategorie 2 vereinte alle Patienten mit  $\leq 5$  % PRA. Patienten in Kategorie 4 hatten weiter 85 % oder mehr PRA, mussten aber nicht mehr klinisch den dringenden Bedarf einer Transplantation erfüllen (Eurotransplant Foundation 1987b, Eurotransplant Foundation 1987d).

Innerhalb der Dringlichkeitskategorien wurde dann nochmal aufsteigend nach der ET-Nummer sortiert. Die ET-Nummer wurde bei der Registrierung des möglichen Empfängers auf der Warteliste vergeben. Je kleiner die Nummer war, desto länger befand sich der Patient bereits auf der Warteliste. In diesem Zusammenhang floss also erstmals auch das Kriterium der Wartezeit zu einem Teil mit in den Allokationsprozess ein. Zuletzt wurden wie schon zuvor erwähnt Patienten mit der Blutgruppe 0 priorisiert. Im Anschluss an dieses Sortieren wurde je nach Verhältnis von HU-Stufe zu den anderen Dringlichkeitskategorien eine Liste mit den besten 30 bis 60 Patienten gedruckt, die als potentielle Empfänger in Frage kamen (Liebelt 1985).

Im Dezember 1985 wurde eine weitere Besonderheit in das Matching-Verfahren aufgenommen. Unter dem Akronym HOMSIE sollte homozygoten Trägern von HLA-DR-Antigenen die Möglichkeit einer Transplantation schneller eröffnet werden. Homozygote Träger warteten im Vergleich zu heterozygoten Trägern länger auf ein passendes Spenderorgan, da durch die Homozygotie meist per definitionem ein Mismatch vorlag. Nach zweimaligem Nachweis der Homozygotie konnte ein Patient auf eine virtuelle Warteliste im HOMSIE-Programm aufgenommen werden, um so die Möglichkeit auf ein Spenderorgan mit ebenfalls bestehender Homozygotie des HLA-DR-Merkmals zu erhalten (Eurotransplant Foundation 1985a).

Bezüglich der HU-Kategorie kam 1986 erstmals der Vorwurf innerhalb der ET-Gemeinschaft auf, dass teilweise Patienten mehrere Monate als HU gelistet waren, was den eigentlichen Sinn der HU-Listung in Frage stellte (Bol et al. 1986). Erfahrungen aus dem Transplantationszentrum in München bestätigten diese Vermutungen. Hauptgrund hierfür war die Tatsache, dass keine einheitlichen medizinischen und psychologischen Kriterien für eine HU-Listung definiert waren. Eine entsprechende Einschätzung war von der Meinung

des jeweiligen Transplantationsteams abhängig. Beispielsweise war die letzte Möglichkeit der Anlage einer arteriovenösen Fistel auch von der Expertise und Erfahrung der jeweiligen Fachabteilung abhängig und konnte von Zentrum zu Zentrum variieren. Hieraus zog das Transplantationszentrum in München eigene Schlüsse. Nachdem die durchschnittliche Wartezeit auf der HU-Liste von 6,3 Wochen in den 1970er Jahren auf 13,2 Wochen 1983 angestiegen war, reduzierte es den Anteil von HU-gelisteten Patienten auf der Zentrumswarteliste von 13,1 % 1983 auf 3 % 1985 mit der selbstkritischen Begründung, eine durchschnittliche Wartezeit von gut drei Monaten führe eine vorherige Listung als HU ad absurdum (Castro 1986). Diesen Aspekt griff auch die westdeutsche „Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation“ im gleichen Jahr auf, als sie Empfehlungen für eine Anpassung der Organallokation durch ET verfasste. Der initiale Grund für die Ausarbeitung der Empfehlungen war die Tendenz, mit wachsender Patientenzahl auf den eigenen Zentrums-Wartelisten Spendernieren lokal in der eigenen Region (Distanz zwischen zwei Zentren bis maximal zwei Autofahrstunden (Grosse-Wilde et al. 1986)) oder im eigenen Zentrum zu transplantieren statt den bestmöglichen Empfänger in der Datenbank von ET zu ermitteln (Lagaaij et al. 1987). Hinsichtlich der HU-Listung wurde mit der Begründung argumentiert, dass in dieser Kategorie ein mögliches Spenderorgan nicht anhand von HLA-Inkompatibilität abgelehnt werden konnte, und daher sollte der Anteil dieser Patienten auf der jeweiligen Zentrums-Warteliste einen Wert von 1 % nicht übersteigen. Dies beinhaltete also eine enge Aufnahmeindikation in die HU-Kategorie, da die fehlende HLA-Übereinstimmung eine langfristige Transplantatfunktion unwahrscheinlich machte (Grosse-Wilde et al. 1986). Diese allgemeine Verschärfung der Indikation für eine HU-Listung ließ sich auch in den folgenden Jahren statistisch nachweisen. Im September 1988 befanden sich 32 Patienten auf der HU-Liste. Zwei Jahre später waren es nur noch 13 Patienten (Land 1990). Ein weiteres Jahr 1991 später sank die Zahl auf 6 Patienten (Eigler 1991).

Die weiteren Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft wurden Ende 1987 bei der Versammlung der ET-Mitglieder diskutiert und bestätigt, in das Allokationsverfahren integriert und beeinflussten auf diesem Weg die zukünftige Verteilung von Spenderorganen. Die bis dahin bevorzugte Praxis bezüglich der Blutgruppenkompatibilitäten wurde nochmals überarbeitet. Spenderorgane von Universal Spendern mit der Blutgruppe AB0-0 sollten nur noch an Empfänger mit der Blutgruppe AB0-0 oder AB0-B alloziert werden. Diese beiden Blutgruppen wurden hierbei gleichwertig behandelt. Selbst bei Vorliegen eines Full-House-Matches bei einem Empfänger mit der Blutgruppe AB0-A oder AB0-AB sollte das Spenderorgan nicht diesem Empfänger zugeteilt werden. Ziel war es, dem wachsenden Anteil von Patienten auf der Warteliste mit Blutgruppe AB0-B ein passendes Organ zuzuteilen. Die Priorisierung von Patienten mit der Blutgruppe AB0-0 erfolgte schon zuvor. Spenderorgane der Blutgruppe AB0-A sollten Empfänger mit Blutgruppe AB0-A oder AB0-AB erhalten und Spenderorgane mit der Blutgruppe AB0-B Empfänger mit der Blutgruppe AB0-B oder AB0-AB. AB-Spenderorgane konnten nur an Empfänger mit der Blutgruppe AB0-AB gehen (Lagaaij et al. 1987, Grosse-Wilde et al. 1988). Zwischen den Transplantationszentren wurde im Rahmen der Aufnahme jener Empfehlungen in den allgemeinen Allokationsprozess von ET eine entscheidende Vereinbarung getroffen. Hatten Bol und Koning (1986) knapp ein Jahr zuvor noch davon gesprochen, dass die Spenderorgane das „Eigentum“ der jeweiligen Transplantationszentren wären, wurde ab 1987 ein verpflichtender Austausch von Full-House- und HLA-identen Spenderorganen beschlossen. Bei HLA-Kompatibilität war ein Austausch nicht zunächst vorgeschrieben, aber stark empfohlen. In Abbildung 7 ist schematisch die Definition von HLA-Identität inklusive Full-House-Match, sowie die HLA-Kompatibilität anhand eines Spender- und Empfängerbeispiels dargestellt.

<u>FULLHOUSE (FH)</u>						
DONOR	A1	A2	B7	B8	DR2	DR3
RECIPIENT	A1	A2	B7	B8	DR2	DR3
<u>IDENTICAL (ID)</u>						
DONOR	A1	-	B7	B8	DR2	DR3
RECIPIENT	A1	-	B7	B8	DR2	DR3
<u>COMPATIBLE (COMP)</u>						
DONOR	A1	-	B7	B8	DR2	DR3
RECIPIENT	A1	A2	B7	B8	DR2	DR3

Abbildung 9: Schematische Darstellung HLA-Identität und –Kompatibilität (Eurotransplant Foundation 1987c: 2)

Gründe für das o.g. unterschiedliche Vorgehen waren zum einen der fehlende Beweis, dass HLA-Kompatibilität bezüglich des Transplantatüberlebens gleichwertig mit HLA-Identität war. Zum anderen bestand sonst die Gefahr, eine sehr hohe Austauschrate hervorzurufen, die von den lokalen Zentren nicht akzeptiert werden konnte (Lagaaij et al. 1987). Ein Jahr später wurden im Rahmen des ET-Treffens auch der Austausch von HLA-kompatiblen Spenderorganen als verpflichtend festgesetzt (Eurotransplant Foundation 1989b). Der nächste Allokationsschritt definierte die Konstellation, dass keine HLA-identischen Empfänger im ET-Pool zur Verfügung standen. In diesem Fall konnte eine lokale bzw. regionale Transplantation stattfinden, vorausgesetzt es stand ein Empfänger zur Verfügung, der zumindest ein HLA-B- und HLA-DR-Merkmal mit dem Spender teilte (Lagaaij et al. 1987). Angestrebt wurde Ende der 1980er Jahre eine möglichst gute Übereinstimmung vor allem im HLA-DR-Merkmal, was den damaligen aktuellen Studienergebnissen geschuldet war (Persijn et al. 1978, Muller et al. 1980). Um aber einem maximalen Mismatch in allen HLA-A/B-Merkmalen bei der lokalen Vergabe vorzubeugen, wurde ein Kompromiss geschlossen und sich auf die o.g. Regel verständigt. Die Gewebeübereinstimmung war in diesem Zusammenhang nicht nur für das eigentliche Transplantatüberleben wichtig, sondern auch für Folgeerscheinungen, die in einigen Studien gefunden worden waren und die von van Rood et al. (1987) beschrieben wurden. Zum einen war die Gefahr bei einer hohen Anzahl von Mismatches groß, dass die Empfänger Antikörper gegen die HLA-Merkmale des Spenders entwickelten und so vor einer möglicherweise anstehenden Zweittransplantation als hochimmunisiert galten. Der Hauptgrund  $\geq 85\%$  PRAs zu entwickeln war die Abstoßung gegen ein Transplantat im Rahmen einer ersten Transplantation (Rood et al. 1987). Außerdem war mit fehlender Gewebeübereinstimmung die Notwendigkeit einer erhöhten immunsuppressiven Therapie notwendig, sodass die Gefahr des Auftretens von malignen Erkrankungen erhöht wurde, was den Patienten mittelbar in Lebensgefahr brachte (Birkeland 1983, Rood et al. 1987).

Im Zusammenhang mit der Austauschpflicht wurde auch erstmals erwähnt, dass bei einer Verletzung gegen diese Regel der verantwortliche Arzt namentlich in dem entsprechenden Bericht erwähnt sein musste (Lagaaij et al. 1987). Der Grund für diese neue Verschärfung erklärte sich in einer Statistik des Jahres 1987. Seit 1981 gab es die Regelung, dass Spenderorgane mit mehr als einem HLA-DR- und mehr als einem HLA-B-Mismatch auf der lokalen Warteliste wieder dem ET-Pool zur Verfügung gestellt werden sollten (Eurotransplant

Foundation 1981). In der BRD lag dieser Anteil in den ersten acht Monaten des Jahres 1987 bei 23 %. Diese 23 % hätten also eigentlich nach erfolgloser Allokation innerhalb der regionalen Warteliste wieder dem ET-Pool zur Verfügung gestellt werden müssen. Knapp 76 % dieser Spenderorgane wurden aber dennoch ohne Angabe von Gründen lokal transplantiert (Lagaaij et al. 1987). Wurden durch dieses Verfahren mehrere mögliche Empfänger mit der gleichen Gewebeübereinstimmung ermittelt, so sollte das Spenderorgan an den Empfänger mit dem höchsten Anteil an PRA gehen. Die Reihenfolge der Dringlichkeitsstufen war demnach 4 ( $PRA \geq 85\%$ ), 1 ( $PRA > 5\%$  und  $< 85\%$ ) und dann 2 ( $PRA \leq 5\%$ ). Es galten hier immer die aktuellen Sera als Maßgabe und nicht die maximal bestimmten PRA während der Zeit auf der Warteliste. Stand 1987 waren auf der Warteliste 4722 Patienten (59,1 %) mit  $PRA \leq 5\%$ , 1708 Patienten (21,3 %) mit  $PRA > 5\%$  und 1554 Patienten (19,5 %) in der Kategorie 3 (nicht-transplantierbar). Eine weitere Empfehlung betraf den Austausch von Sera zur Durchführung eines Crossmatches zwischen Spender- und Empfängerzentrum. Für den seltenen Fall (laut Berechnung von  $ET < 4\%$ ), dass die ersten acht potentiellen Empfänger in der entsprechenden Gruppe der Gewebeübereinstimmung auf der sortierten Warteliste keine PRA besaßen, konnten beide Spendernieren unverzüglich zu den entsprechenden Empfängern verschickt werden. Das jeweilige Crossmatch wurde dann im Empfängerzentrum durchgeführt. Für den häufigeren Fall, dass ein Empfänger  $> 5\%$  PRA besaß, sollte mindestens eine Spenderniere zurückgehalten werden, bis ein Crossmatch bereits im Spenderzentrum mit dem entsprechenden Serum des Empfängers negativ durchgeführt wurde. War das Crossmatch negativ, konnte die Spenderniere verschickt werden. Ein erneutes Crossmatch wurde im Labor des Empfängerzentrums durchgeführt. Ziel war es, mögliche positive Crossmatche nicht erst nach dem Transport der Spenderniere in das Empfängerzentrum zu bemerken und so eine eventuelle nochmalige Verlängerung der KIZ zu verhindern. Zusätzlich wurden immer auch sogenannte Back-Up-Patienten in einem Crossmatch getestet, um im Fall eines möglicherweise positiven Ergebnisses einen Ersatz zur Verfügung zu haben. Als Zellmaterial für das Crossmatch wurde weiterhin Milzgewebe des Spenders mit den jeweiligen Spendernieren verschickt. Das Milzgewebe wurde in steriler Natriumchlorid-Lösung oder der damals weit verbreiteten Konservierungslösung „Eurocollins“ gelagert. Zusätzlich sollten 20 Milliliter (ml) heparinisieretes Spenderblut und 10 ml geronnenes Spenderblut in einer Styroporbox ohne Eis zusammen mit dem Milzgewebe verschickt werden (Lagaaij et al. 1987, Zantvoort 1987).

Wie schon im Rahmen des HOMSIE-Programms erstmals aufgegriffen, sollten auch weiterhin homozygote Spendernieren möglichst an homozygote Empfänger alloziert werden und dies nicht mehr nur bezüglich des HLA-DR-Merkmals. Es sollte jedoch nach Möglichkeit kein Mismatch für HLA-B und HLA-DR vorliegen. Außerdem wurde endgültig das Kriterium der Wartezeit fester Bestandteil des Allokationsverfahrens. Sollten zwei Empfänger die gleiche HLA-Kompatibilität aufweisen, wurde der Patient mit der längeren Wartezeit ausgewählt. Beginn der Wartezeit war die Registrierung auf der ET-Warteliste. Bei einer Re-Transplantation war es die Zeit nach Wiederaufnahme auf die Warteliste (Grosse-Wilde et al. 1988). 1989 wurde bei einer Re-Transplantation die Wartezeit vor der Ersttransplantation berücksichtigt, wenn der Patient innerhalb eines Jahres wieder auf die Warteliste zurückkehrte (Eurotransplant Foundation 1989b). Da aufgrund all dieser Empfehlungen ein besonders wichtiger Aspekt dem PRA-Screening bei einem Empfänger zukam, wurde dieses genauer beschrieben. Ein PRA-Screening sollte ein Testpanel von mindestens 50 verschiedenen Zellspendern umfassen und mindestens viermal pro Jahr durchgeführt werden. Anhand dieser Ergebnisse führte ET eine Liste mit PRA-Prozentsatz und Datum der letzten Screening-Probe für jeden Patienten auf der Warteliste (Grosse-Wilde et al. 1988). Nach Implementierung der neuen Empfehlungen bestand für die Transplantationszentren auch die Möglichkeit, über Befehle die Ansicht der Wartelisten im PIONEER anzupassen. Diese Möglichkeit existierte seit 1985 (Liebelt 1985). Durch die Befehlseingabe „MATCH“ wurden die Patienten auf der Warteliste nach den o.g. Kriterien sortiert. Durch Eingabe eines Zusatzbefehls konnte die Liste angepasst werden. Durch die Kombination von MATCH mit dem Zentrumszahlencode wurde eine Liste nur der Patienten auf der Zentrumswarteliste erstellt und durch den Zusatz „HOMSIE“ nur Empfänger mit einer nachgewiesenen

Homozygotie. Es existierten hier noch mehrere andere Befehle, z.B. „Child“, Ländername oder auch Kombinationen (Eurotransplant Foundation 1987a).

Die hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste (etwa 9 % Stand 1987 mit PRA  $\geq$  85 % (Claas 1987)) stellten auch in den nächsten Jahren ein wachsendes Problem dar, da es zunehmend schwieriger wurde diesen Patienten ein passendes Spenderorgan zu allozieren. Diese kumulierte so auf der Warteliste mit Wartezeiten von mehreren Jahren. Einigen Berechnungen zufolge waren diese Patienten je nach HLA-Typisierung, Sensibilisierung und Gewebeübereinstimmung auf einen Spenderpool von 500 bis 200.000 Organen angewiesen, um ein passendes Spenderorgan zu erhalten (Keown 1987). Es wurde daher erstmals 1986 das Konzept vom akzeptierbaren Mismatch (acceptable mismatch = AM) diskutiert und in der Folge auch weiterentwickelt. Claas berichtete 1986 beim Gewebetypisierungstreffen von ET erstmals von dem Begriff des AM und dass die Spenderorgane bei 24 von 28 transplantierten Patienten noch eine gute Funktion hatten (Albert 1986). Knapp vier Monate später wurde das Konzept von Claas genauer erläutert. Grundlage waren Daten von ET, die zeigten, dass im Falle eines negativen Crossmatches die Übereinstimmung im HLA-DR-Merkmal der Übereinstimmung im HLA-A- und HLA-B-Merkmal hinsichtlich des Transplantatüberlebens deutlich überlegen war (Hendriks et al. 1985, Claas 1987). Es sollten daher im Vorfeld HLA-A- und HLA-B-Merkmale für einen Empfänger definiert werden, die im Falle einer fehlenden Übereinstimmung nicht zu einem positiven Crossmatch führten. Diese HLA-Merkmale entsprachen jeweils einem AM. Aus dem Prinzip der zuvor bestimmten PRA ergab sich entsprechend aber auch das Problem, dass ein mögliches AM im Testpanel der 50 Spender abgebildet sein musste. Das bedeutete, dass auch Patienten auf der Warteliste mit einem PRA von 100 % prinzipiell ein AM haben konnten, welches im Testpanel eben nicht abgebildet wurde. Tabellarisch gibt Claas ein Beispiel für ein AM:

HLA type of the patient: A1 A2 B7 B8				
Selected panel donors				Crossmatch results
A1	A2	B7	<u>B40</u>	+
A1	A2	B7	<u>B12</u>	-
A1	A2	B7	<u>B16</u>	+
A1	<u>A3</u>	B7	B8	-

Acceptable mismatches A3 and B12

Abbildung 10: Schematische Darstellung des AM-Prinzips (Claas 1987: 7)

Aufgrund der Testung zeigte sich bei diesem Patienten ein negatives Crossmatch bei den HLA-Mismatches B12 und A3, welche entsprechend jeweils einem AM entsprachen. Voraussetzung für ein gutes Transplantatüberleben war die Übereinstimmung im HLA-DR-Merkmal. Der Aufwand für diese Testungen war enorm, da ein großer Pool an HLA-typisierten Blutspendern nötig war. Für jeden Patienten mussten umfangreiche Testungen zur Bestimmung von AM durchgeführt werden, die in etwa zwei Wochen Zeit benötigten. Zusammen mit den HLA-Merkmalen des Patienten wurden die möglichen AMs im Computersystem der ET-Warteliste vermerkt. Das in diesem Zusammenhang bei einem Organangebot durchgeführte digitale Crossmatch anhand der AMs musste noch durch ein reales Crossmatch im Empfängerzentrum bestätigt werden. Auf diese Weise konnten ersten Statistiken zufolge 30 Patienten transplantiert werden. In dieser Gruppe kam es nur zu zwei immunologisch vermittelten Abstoßungen (Claas 1987). Die Ein-Jahres-Überlebensrate der Spenderorgane lag bei über 80 % (Albert 1987). In einer in diesem Zusammenhang wichtigen Publikation zeichneten Claas und van Rood (1988) den Verlauf von hochimmunisierten Patienten von der Sensibilisierung bis zur Organtransplantation anhand aktueller Erkenntnisse nach. Im Gegensatz zu den natürlichen Antikörpern gegen andere Blutgruppen, entwickelten sich HLA-Antikörper im Laufe des Lebens aufgrund von drei

Ereignissen, Schwangerschaft, Bluttransfusionen und vorherige Transplantationen (Hendriks et al. 1985). Interessanterweise entwickelten nicht alle Patienten im gleichen Maße HLA-Antikörper in Zusammenhang mit diesen drei Ereignissen (Sanfilippo et al. 1982). Bezogen auf Bluttransfusionen waren die generelle und auch quantitative Entwicklung von Antikörpern von der Anzahl und der jeweiligen Blutmenge der Transfusionen abhängig (Claas et al. 1988). Ausschlaggebend war aber vor allem die Transfusion von vitalen Leukozyten, welche entscheidend für die endgültige Bildung der HLA-Antikörper waren (Klouda et al. 1987). Auch eine genetische Prädisposition in Form von bestimmten HLA-Merkmalen schien einen Effekt auf die Bildung von Antikörpern zu haben. Patienten mit dem HLA-DRw6-Merkmal entwickelten offenbar schneller Antikörper nach Transplantationen mit fehlenden HLA-DR-Übereinstimmungen als andere Patienten (Hendriks et al. 1983). Patienten mit dem HLA-DR1-Merkmal zeigten eine geringere Sensibilisierung und ein hohes Transplantatüberleben, wohingegen Patienten mit dem HLA-DR2-Merkmal eine hohe Sensibilisierung nach Bluttransfusionen entwickelten (Claas et al. 1988). Es war demnach also von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, ob sich ein Patient im Laufe der Zeit zu einem hochimmunisierten Patienten entwickelte. Zusammenfassend sahen Claas und van Rood (1988) aufgrund von verschiedenen Vorteilen das Konzept des AM als vielversprechend an, um für hochimmunisierte Patienten ein passendes Spenderorgan zu finden. Ziel war es der Kumulation dieser Patienten auf der Warteliste entgegenzuwirken. Ab Ende der 1980er Jahre war der Austausch von Spenderorganen im Rahmen des AM-Protokolls für diese hochimmunisierten Patienten verpflichtend (Eurotransplant Foundation 1989b). Es mussten in diesem Rahmen nur wenige Voraussetzungen an das Spenderorgan erfüllt sein, nämlich Blutgruppenkompatibilität und jeweils mindestens ein Match im HLA-B- und HLA-DR-Merkmal. Sollte in diesem Zusammenhang mehr als ein passender Empfänger gefunden werden, wurde in der folgenden Reihenfolge alloziert:

1. zwei Matche besser als ein Match im HLA-DR-Merkmal
2. zwei Matche besser als ein Match im HLA-B-Merkmal
3. zwei Matche besser als ein Match besser als kein Match im HLA-A-Merkmal

Hiernach galt die Wartezeit als Entscheidungskriterium (Doxiadis 1998a).

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Transplantationschancen von hochimmunisierten Patienten (PRA > 85 %) war das von 1986 bis 1996 durchgeführte sogenannte Highly Immunised Tray (HIT)-Programm von Opelz in Heidelberg (Opelz 1997). Dieses Programm, das in das Allokationsverfahren von ET implementiert war, basierte auf der Durchführung von multiplen Crossmatches eines möglichen Spenders mit einem hochimmunisierten Patienten. Grundlage war der Austausch von Sera, die alle zwei Monate von einem hochimmunisierten Patienten gewonnen wurden. Diese wurden auf spezielle Platten verteilt und an die zuletzt 35 kooperierenden Transplantationszentren bzw. deren Typisierungslabore verschickt. Hierunter fanden sich auch Zentren außerhalb des ET-Gebiets. Im Falle dass ein Blutgruppen-kompatibler Spender in einer kooperierenden Region verfügbar wurde, konnte ein Crossmatch für einen Patienten im HIT-Programm durchgeführt werden. Bei einem negativen Ergebnis wurde dieser Patient bevorzugt im Rahmen der Allokation für dieses Spenderorgan behandelt. Sollte das Ergebnis im Empfängerzentrum mit frischem Serum bestätigt werden können, konnte dieser Patient transplantiert werden. Im Rahmen des HIT-Programms lag das Transplantatüberleben nach Ersttransplantation innerhalb der ersten drei Jahre mit 70 % nur zwei Prozentpunkte unter dem von nicht-immunisierten Patienten (Claas 1993, Opelz 1995, Opelz 1997). Nachdem Opelz das Programm Mitte der 1990er nicht mehr weiterführen konnte, übernahm ET die Führung und startete es Mitte 1997 mit einigen Modifikationen in Zusammenarbeit mit 34 Transplantationszentren innerhalb und außerhalb des ET-Gebiets. Teilnehmen konnten Patienten mit einem PRA-Wert von mehr als 85 % nach Ausschluss von Auto-Antikörpern (zweimalige Bestimmung innerhalb von mindestens drei Monaten nach definierten Standards), die seit mindestens einem Jahr auf einen passenden Spender warteten (Eurotransplant Foundation 1997). Außerdem mussten im Falle eines Angebots folgende Kriterien erfüllt sein:

- ein negatives Crossmatch im Spenderzentrum
- mindestens ein Match im HLA-B-Merkmal und HLA-DR-Merkmal oder zwei Matches im HLA-DR-Merkmal
- Fehlen von nicht-akzeptierbaren HLA-Antigenen des Spenders
- ABO-Kompatibilität
- kein erneutes Mismatch im HLA-DR-Merkmal im Falle einer Re-Transplantation

Hinsichtlich der Reihenfolge innerhalb passender Empfänger galten die gleichen Regeln wie zuvor im AM-Programm beschrieben (De Meester et al. 1997c, Doxiadis 1998b). Ende 2001 wurde das HIT-Projekt beendet und die Patienten wurden in das AM-Programm von ET integriert (Eurotransplant Foundation 2001b). Hauptgrund hierfür war die Tatsache, dass die DSO nicht weiter die zahlreichen Crossmatche für einen HIT-Patienten finanzierte und es somit wirtschaftlicher war, die Patienten in das AM-Programm zu integrieren (Eurotransplant Foundation 2002d).

Die Bemühungen innerhalb dieser beiden Programme für hochimmunisierte Patienten schlugen sich in einer positiven Statistik nieder. Gerade im Vergleich mit anderen europäischen Registern schnitten diese Patienten auf der ET-Warteliste deutlich besser ab und hatten im Vergleich zu nicht-immunisierten Patienten fast die gleiche Chance auf ein Spenderorgan mit guter Übereinstimmung (Gore et al. 1988, Cohen 1989). Stand 1990 konnte die Wartezeit für die hochimmunisierten Patienten durch diese Programme extrem gesenkt werden. Teilweise hätten diese Patienten über 10 Jahre auf ein entsprechendes Organ nach den konventionellen Vergabekriterien warten müssen. 80 % der Patienten im AM-Programm wurden innerhalb von sechs Monaten transplantiert und 40 % sogar innerhalb des ersten Monats (Claas 1990).

Im Zusammenhang der neuen immunologischen Erkenntnisse in Bezug auf hochimmunisierte Patienten sollte auch das allgemeine Crossmatch verbessert werden, um falsch positive Ergebnisse zu minimieren. Ende 1989 wurde eine Anleitung für die Durchführung eines Crossmatches unter Zuhilfenahme von Dithiothreitol (DTT) beschrieben, um autoreaktive Antikörper vom IgM-Typ zu denaturieren und so Kreuzreaktionen zu vermeiden. Die eigentlichen PRA waren normalerweise Antikörper vom IgG-Typ, welche durch DTT nicht verändert wurden (Claas 1989). Im folgenden Jahr sprach ET eine klare Empfehlung zur Durchführung der Crossmatche mit DTT aus (Albert 1990). Ab 1995 war das Crossmatch mit DTT der Standard im Rahmen einer Nierentransplantation (Haase-Kromwijk 1995).

Mit der Umstellung des EWL auf PIONEER Ende der 1980er Jahre wurden verschiedene Umstellungen in das Matching-Programm von ET implementiert. Eine neuartige Änderung war das Konzept des sogenannten „Match Prognostic Index“ (MPI). Mithilfe dieses Werkzeugs sollte dem medizinischen Personal die Entscheidungsfindung vereinfacht werden. Thorogood (1988: 3) gab hier eine prägnante Definition:

„A prognostic index is used to predict an outcome. This index can be a number or a probability, based on donor and recipient details and used for example to predict a patient's waiting time for a well-matched donor kidney. When a donor becomes available and the patient is considered for transplantation, another index can be used to predict graft and/or patient survival.“

Gilks und Gore hatten das Konzept des MPI in Cambridge erarbeitet. Dieser setzte sich aus mehreren Faktoren zusammen. Die Blutgruppe und der HLA-Phänotyp waren spezifisch für den Patienten auf der Warteliste. Die anderen Faktoren wurden durch die Gegebenheiten innerhalb der Verteilungsorganisation bestimmt. So spielten die Größe der Warteliste, die Anzahl der Organangebote, die Häufigkeit von passenden HLA-Merkmalen innerhalb des Spenderpols und die Priorisierung von Patienten ebenso eine Rolle wie andere Patienten der Warteliste, die bei einem vergleichbaren Spenderangebot ähnliche oder sogar bessere HLA-Übereinstimmungen aufwiesen. Die Anhand der ET-Datenbank einfließenden Kenngrößen sollten zur Berechnung eines MPI auf einer Skala von 1 bis 10 führen. Je höher dieser Wert war, desto kleiner war die anzunehmende Wartezeit für den Patienten auf der Warteliste.

Grundgedanke war es, möglichst allen Patienten ein passendes Spenderorgan zu allozieren, um so das Transplantatüberleben zu steigern. Eine andere Verwendung dieser prognostischen Indices sollte die Abschätzung des Transplantat- und Patientenüberlebens nach einer Organtransplantation sein. ET hatte anhand von Daten aus den niederländischen Zentren drei einflussnehmende Faktoren identifiziert und diese anhand der Daten aus deutschen Zentren bestätigen können. Entscheidend waren die Anzahl der HLA-DR-Mismatches, ob eine CyA-Therapie erfolgte und welches Geschlecht der Spender hatte. Anhand von den daraus resultierenden zwölf Kombinationen konnten drei Risikogruppen („high risk“, „medium risk“ und „low risk“) definiert werden:

TABLE 1: The 12 groups for prognosis based on the Dutch centres and 3 prognostic variables						
No. of cases (%)	Index value	No. of DR mismatches	Cyclosporine	Sex of donor		
180 (17.8)	0	0	Yes	Male	"Low risk"	
112 (11.1)	0.30	0	Yes	Female		
168 (16.6)	0.40	1	Yes	Male	"Medium risk"	
142 (14.1)	0.50	0	No	Male		
105 (10.4)	0.70	1	Yes	Female		
86 (8.5)	0.79	0	No	Female	"High risk"	
18 (1.8)	0.81	2	Yes	Male		
114 (11.3)	0.90	1	No	Male		
10 (1.0)	1.10	2	Yes	Female		
63 (6.2)	1.20	1	No	Female		
6 (0.6)	1.31	2	No	Male		
6 (0.6)	1.60	2	No	Female		
1010 (100.0)						

Abbildung 11: Risikogruppen anhand von prognostischen Faktoren (Thorogood 1988: 6)

Diese nun definierten Risikogruppen wurden in der Folge im Hinblick auf das Transplantatüberleben untersucht und in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (siehe Abbildung 12). Diese Untersuchung führte ET in niederländischen wie auch in deutschen Transplantationszentren durch. Es konnte gezeigt werden, dass das Transplantatüberleben entsprechend den unterschiedlichen Risikogruppen von „low risk“ hin zu „high risk“ abnahm.

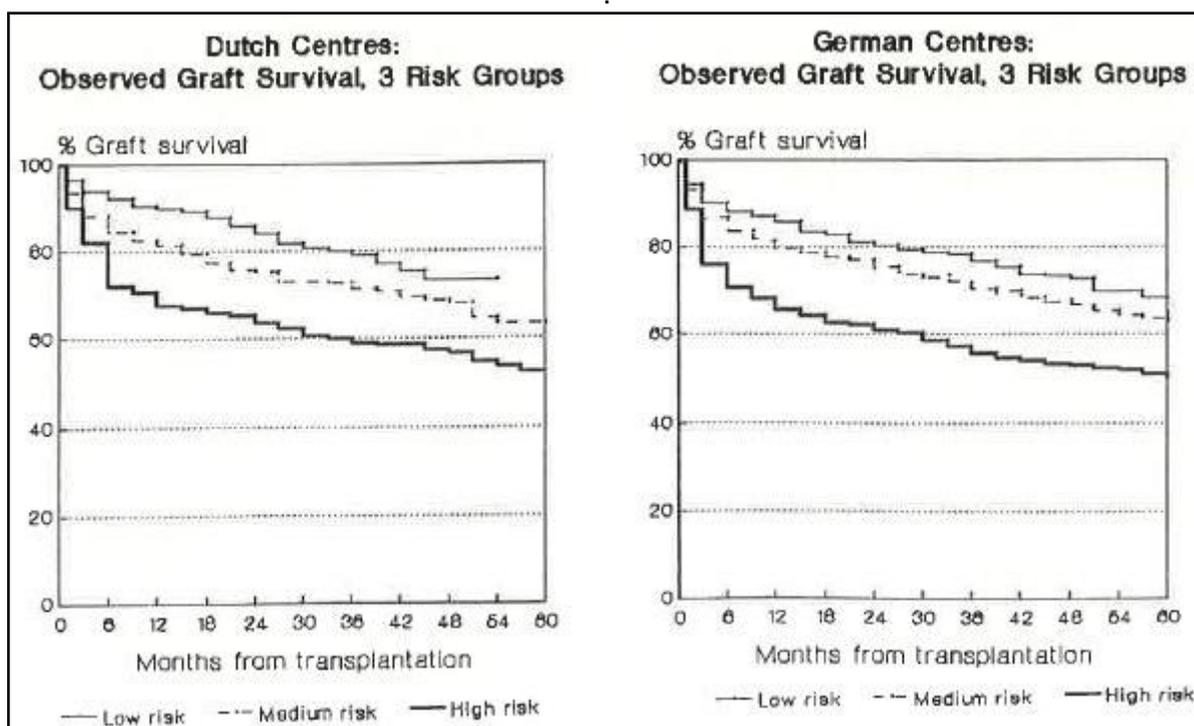


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen Risikogruppen in niederländischen und deutschen Transplantationszentren (Thorogood 1988: 6)

Thorogood (1988: 7) fasste den Grundgedanken der prognostischen Indizes sinngemäß so zusammen, dass für den einzelnen Patienten bei Aufnahme auf die Warteliste abgeschätzt werden konnte, wie lange er auf ein passendes Spenderorgan warten musste und für wie viele Jahre er nach einer Transplantation mit einem funktionierenden Transplantat leben konnte. Nach dieser Evaluation wurde Ende 1989 die Verwendung der prognostischen Indizes genauer beschrieben. Der MPI wurde für einen Patienten anhand von maximal zwei Mismatches im HLA-A-Merkmal und keinem Mismatch im HLA-B/DR-Merkmal berechnet. Sollten also zwei Patienten ähnlich geeignet für ein Spenderorgan sein, konnte anhand des MPI abgeschätzt werden, welcher Patient länger auf ein vergleichbares Angebot würde warten müssen. Gleichmaßen konnten die prognostischen Indizes bezüglich des Transplantat- und Patientenüberlebens in der gleichen Situation die Entscheidungsfindung erleichtern (Thorogood 1989). 1993 veröffentlichte ET dann Ergebnisse zur Überprüfung der Gültigkeit des MPI. In Großbritannien hatten Gilks et al (1988, 1991) den MPI schon anhand von simulierten Daten validiert. ET arbeitete methodisch ähnlich, verwendete aber die eigenen Daten. Diese basierten auf den Merkmalen von 8927 ausgewählten Empfängern auf der damaligen Warteliste und 8660 Spendern, die in einem Zeitraum von ungefähr 10 Jahren seit Einführung einer routinemäßigen HLA-DR-Typisierung eine Niere gespendet hatten. Es erfolgte die Zuordnung umgekehrt, indem jeder vergangene Spender anhand des Allokationsalgorithmus von ET einem vorhandenen Empfänger zugeordnet wurde. Voraussetzung waren fehlende Mismatches im HLA-DR- und HLA-B-Merkmal. Die Anzahl an fiktiven Organangeboten war definiert als MPI des jeweiligen Empfängers. Die Empfänger wurden dann in drei Gruppen aufgeteilt (keine vorherigen Angebote, ein oder zwei Angebote und drei oder mehr Angebote) und von September 1990 bis Juli 1992 nachbeobachtet und so überprüft, ob und wann eine Transplantation stattgefunden hatte (Thorogood et al. 1993). Die Ergebnisse wurden grafisch wie folgt dargestellt:

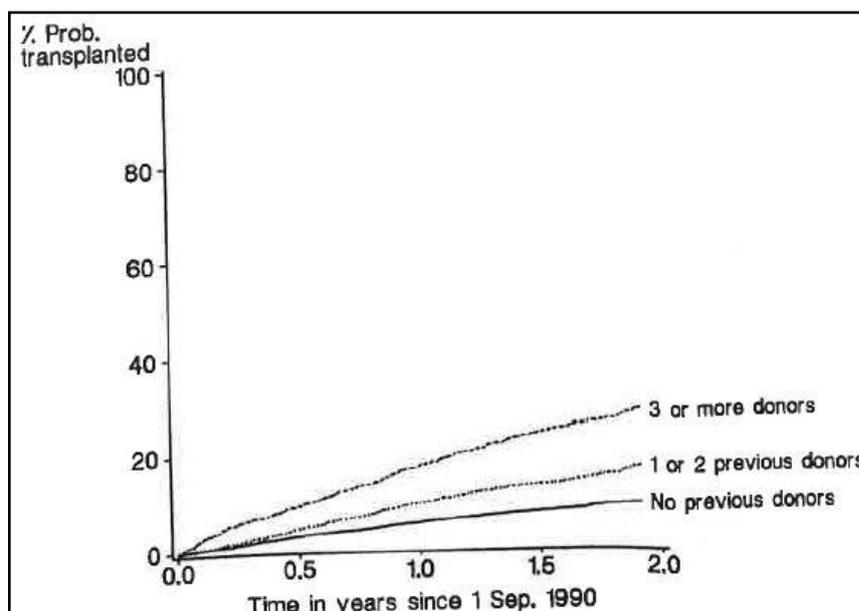


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen MPI-Gruppen (Thorogood et al. 1993: 9)

Es konnte also gezeigt werden, dass anhand des MPI die Wahrscheinlichkeit für den Erhalt eines Spenderorgans in der Zukunft abgeschätzt werden und dieser so als Entscheidungshilfe dienen konnte.

Außerdem wurden im Zuge der PIONEER-Einführung die Dringlichkeitscodes ein weiteres Mal geändert. Von einer numerischen wurde jetzt auf eine Buchstaben-basierte Kodierung umgestellt:

- die ehemalige Kategorie 0 wurde zu HU und die ehemalige Kategorie 4 der hochimmunisierten Patienten mit  $\geq 85\%$  PRA zu „HI“ für hoch immunisiert umbenannt
- die nicht-transplantierbaren Patienten der Kategorie 3 wurden als „NT“ für nicht transplantierbar bezeichnet
- die Patienten mit  $PRA \leq 5\%$  der ehemaligen Kategorie 2 als „T“ für transplantierbar
- schließlich galten die Patienten der ehemaligen Kategorie 1 als „I“ für immunisiert mit PRA zwischen 5 und 85 %

Hintergrund für die Umstellung auf die Buchstaben-basierte Kodierung war die Tatsache, dass die Patienten auf der Warteliste anhand einer sechsstelligen ET-Nummer geführt waren und dass auf diese Weise die Gefahr von Verwechslungen oder Zahlendrehern reduziert werden sollte (Eurotransplant Foundation 1988b).

Mit dem Fall der Berliner Mauer am 9. November 1989 wurde auch die Deutsche Demokratische Republik (DDR) Teil des ET-Gebiets und meldete im ersten Halbjahr 1990 69 Spender an ET (Cohen 1990). Die 552 Patienten auf der Warteliste der DDR wurden zum 01.01.1991 in die Warteliste integriert (Cohen 1991a). Nachdem der ET-Vorstand im Budget für 1991 schon eine Integration der ostdeutschen Zentren eingeplant hatte, wurden nach Verhandlungen zwischen den Krankenkassen und dem KfH fünf ostdeutsche Transplantationszentren aktiver Teil von ET. Es wurden mehrere Treffen in u.a. Leiden und Goslar organisiert, um die Qualitätskontrolle in den neuen Zentren sicherzustellen, den Teilnehmern den Umgang mit PIONEER und den ET-Serum-Sets näherzubringen und die allgemeine Zusammenarbeit zu verbessern. Die Vernetzung mit PIONEER erfolgte wie für alle Transplantationszentren der BRD über das zentrale Computersystem in Heidelberg via TIS (Eurotransplant Foundation 1991d). Seit Ende Juni waren dann die zwei Transplantationszentren in Ost-Berlin und die Zentren in Rostock, Halle und Jena vollwertige Mitglieder von ET, ebenso wie die Gewebetypisierungslabore in Berlin-Friedrichshain, Halle und Rostock (Cohen 1991b).

Aufgrund der weiterwachsenden Warteliste und dem im Vergleich hierzu nur zaghaft ansteigenden Angebot an Spenderorganen gab es Anfang der 1990er Jahre erste Studien, die nachwiesen, dass auch Spendernieren von älteren Patienten für eine Transplantation geeignet waren. In einer Studie der Universitätsklinik Tübingen konnte gezeigt werden, dass die initiale Funktion des Spenderorgans und die Ein-Jahres-Transplantatfunktion, sowie das Ein-Jahres-Patientenüberleben sich nicht signifikant in der Gruppe der 56- bis 75-jährigen Spender im Vergleich zu jüngeren Spendern unterschied. Voraussetzung für eine Transplantation sollte aber die genaue Evaluation eines Organspenders hinsichtlich möglicher renaler Vorerkrankungen sein (Schareck et al. 1990).

Schon 1988 wurde ein weiteres Problem von ET thematisiert, dass sich automatisch aus dem Austausch von Spendernieren vorrangig anhand der Gewebeübereinstimmung ergab. Die Balance der einzelnen Transplantationszentren und der Mitgliedsstaaten, also das Verhältnis von exportierten zu importierten Organen, sollte in den folgenden Jahren immer wieder ein großes Thema von Diskussionen sein. ET konstatierte hierzu (1989b: 11):

„The exchange balance of imported and exported kidneys per transplant center should be kept within reasonable limits.“

Genauer definiert wurden diese Grenzen zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht. ET teilte mit, dass Statistiken über die Durchführung von Organentnahmen und Nierentransplantationen geführt würden und dass die Zentren darauf achten sollten, ihre eigene Balance sicherzustellen. Transplantationszentren mit einer Positivbalance sollten eigenständig Spendernieren zur Verfügung stellen, die jene normalerweise lokal transplantieren dürften. Diese Spendernieren sollten dann Transplantationszentren mit einer Negativbalance angeboten werden, um so einen Ausgleich innerhalb des ET-Gebietes sicherzustellen (Eurotransplant Foundation 1989b). Die einzelnen Transplantationszentren sollten also eigenständig für eine Balance sorgen, ohne dass diese im Rahmen der Allokationsalgorithmen von ET berücksichtigt wurde. Diese Tatsache änderte sich nach kurzer Zeit. Im Rahmen eines ET-Treffens im September 1989 wurde darüber diskutiert, ob die Balance nicht im Rahmen der Allokation berücksichtigt werden sollte. Es wurde sodann festgelegt, bei gleicher Gewebeübereinstimmung das Kriterium der Balance des Mitgliedstaats vorrangig der Wartezeit eines Patienten zu behandeln, um so zu diesem Zeitpunkt exportierende Mitglieder wie Belgien gegenüber importierenden Mitgliedern wie der BRD zu bevorzugen (Pichlmayr 1989). Die Statistik knapp ein Jahr nach dieser Änderung zeigte eine verbesserte Balance ohne die mittlere KIZ zu verlängern, was in diesem Zusammenhang ein durchaus berechtigtes Argument gegen die Balance als Allokationskriterium gewesen wäre. Im Mittel bedeutete der Austausch einer Spenderniere durch ET anstatt einer lokalen Transplantation eine Verlängerung der KIZ von ungefähr fünf Stunden (Cohen 1990).

Bis 1994 erfolgte die Allokation also zunächst nach Auswahl aufgrund der kompatiblen Blutgruppen. Innerhalb dieses Kriteriums wurden die Patienten dann anhand der wenigsten Mismatches in der Reihenfolge HLA-DR-, HLA-B- und HLA-A-Merkmal sortiert. Ein Patient ohne HLA-DR-, einem HLA-B- und zwei HLA-A-Mismatches hatte demnach eine höhere Priorität als ein Patient mit einem HLA-DR-Mismatch und keinen Mismatches im HLA-B/A-Merkmal. Direkt hinter einem möglichen Full-House-Match wurden HU-Patienten gelistet. Darüber hinaus spielten Immunisierung, Wartezeit und Homozygotie innerhalb der jeweiligen Allokationsgruppen weitere Rollen (Thorogood et al. 1993). Die beiden großen Probleme der steigenden Wartezeit und zunehmenden Imbalance führten dann zu der weitreichenden Entscheidung, dieses Allokationsverfahren der Niere 1994 komplett zu überarbeiten. Es wurde das ET Kidney Advisory Committee (ETKAC) gegründet, welches sich mit der Entwicklung eines neuen Allokationsverfahrens beschäftigen sollte. Das Verfahren wurde fortan unter dem Namen ET Kidney Allocation System (EKTAS) geführt. Um den drängenden Problemen in der Zwischenzeit gerecht zu werden, wurden Patienten mit einer Wartezeit von mehr als fünf Jahren innerhalb der gleichen Matchgruppe bevorzugt, ebenso wie Transplantationszentren mit einer negativen Balance (Rood 1994). Im Rahmen des ersten ETKAC-Treffens wurde außerdem festgesetzt, dass Zentren mit einer Positivbalance

von fünf oder mehr zunächst nicht mehr bei der Allokation berücksichtigt werden sollten (Vanrenterghem 1994). Des Weiteren wurde die Definition der Wartezeit geändert. In Zukunft sollte die Gesamt-Wartezeit ohne die Zeit im Status NT gezählt werden (Persijn 1994). Eine weitere Änderung betraf den HU-Status. In Zukunft sollte eine Transplantation von Patienten auf der HU-Liste ungeachtet der HLA-Übereinstimmung erfolgen. Sollte ein qualitativ gutes Organangebot aufgrund von HLA-Mismatches abgelehnt werden, so wurde der Patient umgehend von der HU-Liste genommen (De Meester et al. 1995)

Diese einzelnen Beschlüsse des ETKAC sollten schlussendlich im Rahmen des neuen Allokationsverfahrens die Verteilung der Spenderorgane optimieren. Als Grundlage diente ein von Thomas Wujciak und Gerhard Opelz 1993 veröffentlichter Algorithmus namens XCOMB. XCOMB wurde Ende 1993 vorgestellt und basierte im Wesentlichen auf dem Algorithmus COMB, den Wujciak und Opelz im März 1993 präsentierten. Es war zu diesem Zeitpunkt unumstritten, dass die besten Erfolgsraten für eine Nierentransplantation durch ein optimales HLA-Matching erzielt werden konnten. Aber die damaligen zunehmenden Probleme bei ET veranschaulichten die generelle Problematik mit diesem Ansatz, nämlich die Akkumulation von Patienten mit seltenen HLA-Phänotypen und konsekutiv die Verlängerung der Wartezeit. COMB wurde zunächst anhand von Daten der Collaborative Transplant Study (CTS) getestet. Die CTS wurde 1982 von Opelz initiiert und war eine Kooperation von Transplantationszentren in der ganzen Welt, die zum Zwecke der wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin Daten sammelten und auswerteten. Wujciak und Opelz standen dadurch Statistiken von 32000 Spendern zur Verfügung, welche sie anhand von zwei verschiedenen Methoden in ihren Computersimulationen testeten. Zum einen eine „steady state simulation“, bei der ein Spender aus dem Pool ausgewählt wurde und der Rest als potentielle Empfänger angesehen wurde. Zum anderen eine „dynamic simulation“, in welcher der Spenderpool zufällig in drei Gruppen aufgeteilt wurde. Spender, potentielle Empfänger der initialen Warteliste und potentielle Empfänger, die im Falle einer Organtransplantation auf die Warteliste nachrücken würden. Letzterer entsprach innerhalb der Simulation dem realitätsnäheren Ansatz. Auf Grundlage dieser Methode wurden dann verschiedene Algorithmen getestet. Zum Beispiel der Algorithmus „HLA“, der das HLA-Matching als einziges Kriterium der Allokation betrachtet. Der Algorithmus „FIFO (first in, first out)“ berücksichtigte allein die Wartezeit bei der Allokation. Der Algorithmus COMB entsprach einer Kombination aus HLA-Matching, Wartezeit und der „mismatch probability (MMP)“. Die MMP war ähnlich dem schon erläuterten MPI und entsprach der Wahrscheinlichkeit eines Patienten, innerhalb der nächsten 1000 Angebote ein Spenderorgan mit 0 oder 1 HLA-Mismatch im Merkmal A, B oder DR zu erhalten (Wujciak et al. 1993a). Als Grundlage für diese Berechnung galten Statistiken zur HLA-Frequenz von Barnes und Miettinen (1972). Für jeden Faktor konnte ein Patient maximal 100 Punkte erhalten, die sich anhand folgender Formeln zusammensetzten (nach Wujciak et al. 1993a: 517):

HLA Matching:  $100 \times (1 - 1/6 \times \text{Anzahl an Mismatches in den HLA-Merkmalen A, B und DR})$

Wartezeit:  $100 \times \frac{\text{Wartezeit des Patienten}}{\text{längste Wartezeit auf der Warteliste}}$

MMP:  $100 \times (1 - \text{Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 1000 Angebote ein Spenderorgan mit 0 oder 1 HLA-Mismatch in den HLA-Merkmalen A, B und DR zu erhalten})$

Die einzelnen Faktoren konnten dann je nach Wichtigkeit noch mittels einer Gewichtung unterschieden werden, indem man z.B. dem Faktor HLA-Match eine fünffach höhere Bedeutung beimaß und die Punktzahl mit fünf multiplizierte. Aufgrund von verschiedenen Computersimulationen schien die ausgewogenste Gewichtung mit den Faktoren 5 für HLA-Matching, 2 für Wartezeit und 1 für MMP gewährleistet zu sein. Hiermit war die Überlebensrate nur 0,4 % geringer als die bestmögliche Variante (HLA-Match) und die Wartezeit nur 10 % höher als in der FIFO-Variante, wobei die MMP gleichzubleiben schien (Wujciak et al. 1993a).

Noch in demselben Jahr erweiterten Wujciak und Opelz den Algorithmus um zwei weitere Faktoren und bezeichneten diesen als XCOMB. XCOMB setzte sich somit aus insgesamt fünf Faktoren zusammen, die jeweils unterschiedlich gewichtet wurden: HLA-Mismatch (Faktor 5), MMP (Faktor 1), Wartezeit (Faktor 3), lokale Transplantationsrate (Faktor 1) und die Zentrumsbalance (Faktor 3). Wie schon bei COMB hatten sich diese Gewichtungen anhand von zahlreichen Simulationen als am ausgewogensten erwiesen. Die ersten drei Faktoren errechneten sich anhand der o.g. Formeln wie bei COMB. Die lokale Transplantationsrate entsprach 100 Punkten, wenn Spender und Empfänger aus dem gleichen Transplantationszentrum stammten und 0 Punkte, wenn nicht. Darüber hinaus sollte ein Spenderorgan nur versendet werden, wenn an einem anderen Zentrum ein Empfänger mit mindestens zwei Mismatches weniger verfügbar war. Hierdurch sollte einer lokal durchgeführten Transplantation mit entsprechend kurzer KIZ ein Vorteil verschafft werden. Die Zentrumsbalance des Empfängerzentrums war definiert als die Differenz von exportierten zu importierten Spenderorganen im jeweiligen Vorjahr der aktuellen Transplantation. Hieraus ergab sich ein Wert, der in ein Punktesystem von 0 bis 100 übertragen wurde. Hierbei entsprach 0 dem größten Überschuss an importierten Spenderorganen und 100 dem größten Überschuss an exportierten Spenderorganen. Anhand von Computersimulationen konnte gezeigt werden, dass dieser Ansatz die potentiell beste Ausgewogenheit aus Verbesserung der HLA-Übereinstimmung, Verkürzung der Wartezeit, Ausgleich von Zentrumsbalanceraten und nachvollziehbareren Kriterien für ein lokale Transplantation gewährleisten konnte (Wujciak et al. 1993b).

Anfang 1996 stimmte der Vorstand dem vom ETKAC vorgeschlagenen Entwurf des ETKAS auf Basis von XCOMB zu. Mit Umstellung des Computerprogramms von PIONEER auf ENIS sollte auch das neue ETKAS implementiert werden. Nach sechs Monaten sollte dann anhand der bis dahin erhobenen Daten eine erste Evaluation erfolgen. Die Ziele des ETKAS wurden von Vanreenterghem, Vorsitzender des ETKAC, und Persijn, Sekretär des ETKAC, folgendermaßen zusammengefasst (1996a: 4):

„The 4 basic principles of the system are:

- a. A shorter average and maximum waiting time.
- a. An adjustment for rare HLA-phenotypes and homozygosity.
- b. A reasonable balanced kidney exchange rate among countries.
- c. A guarantee of an HLA-match distribution and overall transplant success rate near the theoretically possible optimum.“

Diese Ziele sollten über einige Anpassungen des ursprünglichen XCOMB-Algorithmus erreicht werden. An erster Stelle der Allokation standen Patienten im AM- oder HIT-Programm. Hier war ein Austausch weiterhin verpflichtend. Sollte kein solcher Patient verfügbar sein, wurde das Spenderorgan Empfängern mit einem Full-House-Match angeboten, gefolgt von Empfängern in der HU-Kategorie. Hiernach erfolgte dann die Vergabe nach dem neuen Algorithmus auf Grundlage der vorbeschriebenen fünf Faktoren mit unterschiedlicher Gewichtung:

	Points	Weight	Max. Points
HLA-A, B,DR mismatch	100	4	400
Mismatch probability	100	1	100
Time waiting	100	2	200
Distance donor > transplant program	100	2,6	260
National Import / Export balance	100	2	200

Abbildung 14: Faktoren und deren Gewichtung im ETKAS (Vanreenterghem et al. 1996a: 5)

Die Formel bezüglich des Faktors HLA-Match entsprach der XCOMB-Formel. Die anderen Formeln waren im Vergleich zu dem XCOMB-Algorithmus leicht abgewandelt:

$$\text{MMP:} \quad 100 \times (1 - [\text{ABO} \times (1 - \frac{\text{PRA in \%}}{100}) \times (\text{MMP0} + \text{MMP1})])^{1000}$$

„ABO“ steht in diesem Zusammenhang für die Frequenz der jeweiligen Blutgruppe und MMP0 bzw. MMP1 für die MMP hinsichtlich keines oder lediglich eines Mismatches. Anhand dieses Faktors wurden Patienten priorisiert, die seltene HLA-Antigene aufwiesen oder homozygot waren, sowie immunisierte Patienten.

$$\text{Wartezeit:} \quad 100 \times \frac{\text{Wartezeit des Patienten} + \text{Bonus}}{\text{längste Wartezeit auf der Warteliste}}$$

Ein Bonus von 365 Tagen galt in diesem Fall für alle pädiatrischen Patienten. Kinder von 0 bis fünf Jahren erhielten zusätzlich einen Bonus von 730 Tagen und Kinder von elf bis 15 Jahren einen zusätzlichen Bonus von 365 Tagen (Vanrenterghem et al. 1996a). Begründet wurden diese zusätzlichen Boni zum einen mit den Problemen zur Aufrechterhaltung der Dialysebehandlung (Hämodialyse oder auch Peritonealdialyse) in der Altersgruppe von 0 bis fünf Jahren. Zum anderen sollten Kinder von elf bis 15 Jahren möglichst vor Verschluss der Knochen-Epiphyse transplantiert werden, um ein natürliches Wachstum zu gewährleisten (De Meester et al. 1996a).

Bezüglich der räumlichen Distanz zwischen Spender und Empfänger erhielt ein Spender 100 % der Punkte (260 Punkte), wenn er Patient auf der Warteliste des Spenderzentrums ist, 80 % der Punkte, wenn er in der Region des Spenders gemeldet ist, 40 % der Punkte, wenn er im gleichen Land gemeldet ist und schließlich 0 Punkte, wenn er aus einem anderen Land kommt (Vanrenterghem et al. 1996a). Kurz nach der Implementierung wurde nur die Punktzahl für eine lokale Transplantation auf 300 Punkte angehoben, um so auch die Möglichkeiten kleinerer Transplantationszentren zu verbessern. Die regionale und die nationale Regelung waren hiervon nicht betroffen (Eurotransplant Foundation 1996a)

$$\text{Balance:} \quad 100 \times \frac{(\text{höchster Balancewert aller Länder} - \text{Balancewert des Empfängerlandes})}{(\text{höchster Balancewert aller Länder} - \text{niedrigster Balancewert})}$$

Als Balancewert galt die Differenz aus importierten Spendernieren und exportierten Spendernieren innerhalb der letzten 365 Tage. Die Werte wurden täglich aktualisiert. Je höher der Wert war, also je mehr Spendernieren das jeweilige Land importierte, desto niedriger war aufgrund der Formel die Balance (Vanrenterghem et al. 1996a). Bei Start des ETKAS lag die Balance von Österreich bei -25, von Belgien/Luxemburg bei -57, von der BRD bei +136 und von den Niederlanden bei -42 (De Meester et al. 1996b).

In einer Computersimulation wurden die realen Daten von ET in den Jahren 1989 bis 1995 mit errechneten Daten verglichen, die sich aus der retrospektiven Allokation anhand des ETKAS-Algorithmus in demselben Zeitraum ergaben. Hierbei zeigte sich vor allem eine deutliche Senkung der durchschnittlichen Wartezeit (2,1 Jahre gegenüber 1,6 Jahren) und eine Verbesserung der Balance, sowie eine leichte Verbesserung des HLA-Matches (Vanrenterghem et al. 1996a).

Kurz vor der Einführung des ETKAS wurde bereits ein Vorschlag des ETKAC vom Vorstand abgelehnt, wonach Empfänger, deren Transplantat innerhalb von sechs Wochen nach der Transplantation versagt, die Wartezeit vor der ersten Transplantation weiterführen durften, wenn sie innerhalb eines Jahres wieder auf der Warteliste geführt wurden (De Meester et al. 1995, Haase-Kromwijk 1996). Der Vorschlag wurde letztlich dann doch angenommen, nachdem die Zeit von sechs Wochen auf drei Monate verlängert wurde (Eurotransplant Foundation 1996a). 1998 wurde der Zusatz, dass die erneute Aufnahme auf die Warteliste innerhalb eines Jahres erfolgen sollte, gestrichen (Frei et al. 1998). Erst 2008 zeigte sich eine entscheidende Diskrepanz in Bezug auf die Definition eines Transplantatversagens. Zwischen einem laborchemischen Transplantatversagen und dem Beginn einer erneuten Dialysebehandlung konnte ein Zeitraum liegen, der entscheidend dafür war, ob ein Patient seine vorher erhaltene Wartezeit weiterführen durfte. Fortan wurde definiert, dass die

Wartezeit vor der ersten Transplantation nur weitergeführt werden konnte, wenn innerhalb von drei Monaten ein dialysepflichtiges Transplantatversagen auftrat (Houwaart 2008). Ab 2010 galt diese Regelung außerhalb der BRD auch für eine Nierenlebendspende (Houwaart 2010a, Eurotransplant Foundation 2019a). 2012 erfolgte eine Modifizierung, um auch der Tatsache Gewicht zu tragen, dass die Spendernieren eventuell schon eine Insuffizienz aufwiesen, die mittels der Standarduntersuchungen wie Ultraschall oder Urindiagnostik nicht festgestellt werden konnten. So bestand die Möglichkeit, die gesammelte Wartezeit auch nach 120 Tagen weiterzuführen, wenn die andere Spenderniere ebenfalls innerhalb von 120 Tagen versagte oder die andere Spenderniere aufgrund von schlechter Organqualität gar nicht erst transplantiert wurde (Houwaart 2011). 2014 wurde diese Modifizierung durch eine neue Regelung ersetzt, die auch heute noch Gültigkeit besitzt. Es gilt hierbei weiterhin eine Grenze von 90 Tagen nach Transplantation, um die Wartezeit weiterführen zu können. Hierbei gilt bei einer ersten Transplantation die Wartezeit seit dem Beginn der Dialysebehandlung und bei allen weiteren Transplantationen die Wartezeit seit dem erneuten Beginn einer Dialysebehandlung nach einer vorherigen erfolgreichen Transplantation. Außerhalb der BRD ist der Zeitraum nicht auf 90 Tage begrenzt, sondern es erfolgt eine Abstufung in 90-Tage-Schritten bis zu einem Zeitraum von einem Jahr (Eurotransplant Foundation 2015, Eurotransplant Foundation 2019a):

- in der Zeit bis 90 Tage erfolgt die Anrechnung von 100 % der Wartezeit.
- im Zeitraum von 91 bis 180 Tagen erfolgt die Anrechnung von 75 % der Wartezeit
- im Zeitraum von 181 bis 270 Tagen erfolgt die Anrechnung von 50 % der Wartezeit
- bis zu einem Jahr werden dann noch 25 % der Wartezeit angerechnet

Nach sechs Monaten erfolgte dann eine erste Evaluation des ETKAS und die Bewertung, ob die angestrebten Ziele erreicht werden konnten. Es zeigte sich bereits in den ersten sechs Monaten, dass die Balance in akzeptable Bereiche korrigiert werden konnte (Bereich -10 bis +10 Balance innerhalb eines Mitgliedstaates). Darüber hinaus konnten sowohl die allgemeine Wartezeit gesenkt als auch mehr Patienten mit einer Wartezeit von fünf Jahren oder mehr transplantiert werden. Außerdem wurde die HLA-Übereinstimmung verbessert und es wurden mehr immunisierte Patienten transplantiert. Insgesamt erfüllte das neue ETKAS also die angestrebten Ziele, auch wenn besonders im Bereich von pädiatrischen Patienten noch Optimierungsbedarf bestand (Vanrenterghem et al. 1996b).

Über die Jahre waren immer wieder Anpassungen der einzelnen Faktoren des ETKAS bzw. deren Gewichtung notwendig, um auf die aktuellen Statistiken zu reagieren und die Allokation so im Sinne der ursprünglichen Ziele zu modifizieren.

Da die ersten Statistiken hinsichtlich der erhofften Verbesserung von pädiatrischen Patienten ernüchternd waren, wurde die Punktzahl des Faktors HLA-Match kurz nach Implementierung von ETKAS für Kinder verdoppelt (Eurotransplant Foundation 1996a). Hierunter zeigte sich dann ein deutlich verbessertes Ergebnis für pädiatrische Patienten und deren Transplantationszahlen konnte um rund 30 % erhöht werden (Offner 1997). Eine weitere Verbesserung für pädiatrische Patienten sollte 2001 erzielt werden, als beschlossen wurde, dass Kinder, die vor dem 16. Lebensjahr auf die Warteliste aufgenommen wurden, bis zur ersten erfolgreichen Transplantation bzw. ab 2012 bis zum 30. Geburtstag weiter nach den Regeln der pädiatrischen Allokation behandelt werden sollten (Eurotransplant Foundation 2002c, Hattum 2012a). 2007 wurde die Regel angepasst und Kinder, die vor dem 16. Geburtstag mittels Dialyse behandelt wurden, erhielten das gleiche Recht auf Fortführung des pädiatrischen Status, auch wenn die Aufnahme auf die Warteliste erst danach erfolgte. Im Falle von präemptiv gelisteten Kindern, endete der pädiatrische Status mit dem 17. Geburtstag, wenn bis dahin keine Dialysebehandlung begonnen worden war (Diepeveen-Huijsman 2007a). Im Zeitraum von 2004 bis 2006 wurde in Zusammenarbeit mit der Kindernefrologin Gisela Offner als externe Beraterin über eine Optimierung der pädiatrischen Allokation diskutiert. Ziel sollte es sein, die Wartezeit von Kindern möglichst unter einem Jahr zu halten. Diskutiert wurde in diesem Zusammenhang auch ein „Young for Young“-Programm. Hier sollten Spenderorgane von Spendern mit einem Alter von über zwei Jahren vornehmlich an Kinder alloziert werden, wenn diese weniger als drei Mismatche in

den HLA-Merkmalen A, B und DR aufwiesen (Eurotransplant Foundation 2005a). Das ETKAC stand diesem Vorschlag von Offner jedoch skeptisch gegenüber und sah nicht alle Unklarheiten beseitigt, wie zum Beispiel die Regelung hinsichtlich eines verpflichtenden Austausches oder die Priorisierung bei kombinierten Transplantationen (Eurotransplant Foundation 2005b). Nach langjährigen Diskussionen und der Präsentation von aussagekräftigen Daten von Offner wurde eine Lösung gefunden, die den pädiatrischen Patienten auf der Warteliste schneller zu einem Spenderorgan verhelfen sollte. Sollte ein Spender unter 10 Jahren verfügbar werden und ein Empfänger unter sechs Jahren kein HLA-DR-Mismatch aufweisen, folgte dieser direkt hinter den Full-House-Matchen. Innerhalb dieser Gruppe wurde dann aufgrund der ETKAS-Gesamtpunktzahl sortiert (Diepeveen-Huijsman 2006a). 2008 wurden die Regeln bezüglich der Altersgrenzen adaptiert. Wenn nachgewiesen werden konnte, dass Patienten nach ihrem 16. Geburtstag noch im Wachstum waren (Röntgenbild der linken Hand und ausgefüllter Antrag des Transplantationszentrums), wurde diesen nach Audit von zwei Experten von ET der pädiatrische Status gewährt. Präemptiv bis zu ihrem 16. Geburtstag gelistete Kinder verloren diesen Status, wenn sie nicht innerhalb eines Jahres nach der Listung mittels Dialyse behandelt wurden. Falls jedoch zum Zeitpunkt des späteren Beginns der Dialysebehandlung nachgewiesen werden konnte, dass die Patienten noch im Wachstum waren, wurde der pädiatrische Status erneut gewährt. Ebenfalls 2008 wurden die unterschiedlichen Bonuspunkte der einzelnen Altersgruppen hinsichtlich der Wartezeit vereinheitlicht. Alle Patienten, die den pädiatrischen Status besaßen, erhielten einen Bonus von 100 Punkten (Houwaart 2008).

Der Wartezeit-Faktor wurde 1997 insoweit modifiziert, dass alle Patienten, die sechs Jahre oder länger warteten, die volle Punktzahl von 200 Punkten erhielten. Die Wartezeit galt weiterhin ohne Berücksichtigung der NT-Zeit (De Meester et al. 1997a). Wenige Monate später erfolgte eine erneute Anpassung. Die maximale Punktzahl betrug nicht mehr 200, sondern jeder Patient, der sechs oder mehr Jahre Wartezeit angesammelt hatte, erhielt 200 Punkte, sowie 33,33 Punkte pro weiteres vollendetes Jahr (De Meester et al. 1997c). Im Jahr 1998 wurde dann eine entscheidende Änderung hinsichtlich der Wartezeit beschlossen. Fortan wurde die Wartezeit nicht mehr als Zeitraum seit der Registrierung definiert, sondern ab dem Zeitpunkt der ersten Dialysebehandlung (Frei et al. 1998). Mit der Implementierung dieser Regel am 05.04.2000 um 22 Uhr im ETKAS wurde eine Differenzierung zwischen den alten und neuen Patienten auf der Warteliste vorgenommen. Neu auf die Warteliste aufgenommene Patienten, die noch nicht mittels Dialyse behandelt wurden oder deren erstes Dialysedatum nicht bekannt war, sammelten keine Wartezeit. Patienten, die bereits mittels Dialyse behandelt wurden und deren erstes Dialysedatum bekannt war, sammelten Wartezeit ab dem Zeitpunkt der ersten Dialyse, auch wenn sie bereits davor aktiv auf der Warteliste standen. Bereits vor dem 05.04.2000 gelistete Patienten, die keine Dialysebehandlung erhielten oder deren erstes Dialysedatum nicht bekannt war, sammelten Wartezeit ab dem Zeitpunkt der aktiven Listung auf der Warteliste. Patienten, die mittels Dialyse behandelt wurden und deren erstes Dialysedatum bekannt war, sammelten Wartezeit ab der ersten Dialyse oder ab dem Datum der aktiven Listung auf der Warteliste, abhängig davon, welches Datum das frühere war (Keizer 2000a). Insgesamt darf eine Unterbrechung der Dialysebehandlung nicht länger als 90 Tage erfolgen (Eurotransplant Foundation 2019a).

Die Gewichtung des Balance-Faktors wurde 1997 in Abhängigkeit der jeweiligen nationalen Import-Export-Rate verändert. Wenn die Differenz zwischen dem größten und dem kleinsten nationalen Balancewert bei +10 oder weniger lag, wurde die Gewichtung von 2 auf 0,8 heruntersetzt (De Meester et al. 1997a). Wenn also insgesamt im ET-Gebiet eine zufriedenstellende Balance zwischen den Mitgliedsstaaten bestand, sollte der Balance-Faktor an Priorität verlieren. Hier erfolgte in demselben Jahr eine weitere Anpassung. Fortan waren bei zufriedenstellender Balance nicht mehr maximal 80 Punkte möglich, sondern die maximale Punktzahl war die errechnete Differenz multipliziert mit 20 (De Meester et al. 1997c). Um auch kleineren Transplantationszentren innerhalb der BRD einen Vorteil zu verschaffen, wurden die mitteldeutschen Standorte in Dresden, Halle, Jena, Leipzig und

Rostock 1997 für zwei Jahre als Mitgliedsstaat innerhalb der BRD angesehen mit einem maximalen externen Balance-Wert von -40 (Vanrenterghem 1997).

Die Priorität von HU-Patienten wurde 1997 angepasst. Die Kategorie HU wurde nicht mehr direkt nach einem Full-House-Match geführt, sondern es erfolgte ein Punktebonus von 300 innerhalb des normalen Allokationsprozesses (De Meester et al. 1997a). Darüber hinaus wurde die Anzahl von HU-Transplantationen pro Transplantationszentrum in einem Kalenderjahr begrenzt. Die Anzahl betrug 1 % der Warteliste für eine Niere Stand 01. Januar des jeweiligen Kalenderjahres. War die Größe der Warteliste kleiner als 100 Patienten, war eine HU-Transplantation in diesem Zentrum erlaubt (De Meester et al. 1997c). Diese Änderungen führten dazu, dass HU-Patienten in den nächsten Jahren zu lange auf ein dringend benötigtes Organ warteten und so musste eine Anpassung des Algorithmus erfolgen (Eurotransplant Foundation 2003c). 2003 wurde die Punktzahl für HU-Patienten daher von 300 auf 500 Punkte erhöht (Eurotransplant Foundation 2003a). Hinsichtlich der HU-Regelung existieren aktuell in allen Mitgliedsstaaten drei Einschlusskriterien:

- drohendes Fehlen eines Zugangs zur Hämodialyse oder Peritonealdialyse
- psychische Unfähigkeit die Dialysebehandlung zu bewältigen, sodass ein Suizid droht
- schwere Probleme mit der Harnblase nach einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation im Rahmen eines Transplantatversagens der Spenderniere, wobei das Pankreastransplantat in die Harnblase drainiert und weiterhin funktioniert

Das HU-Kriterium schwere urämische Polyneuropathie ist in der BRD nicht anerkannt. Im Rahmen von Spezialfällen kann ein Audit vom ETKAC berufen werden und über einzelne Patienten hinsichtlich der Gewährung eines HU-Status entscheiden (Eurotransplant Foundation 2019a).

Eine weitere Modifikation des ETKAS wurde 1998 mit den Patienten- und Zentrums-spezifischen Spenderprofilen eingeführt. Ziel war es, eine bessere Kongruenz zwischen angebotenen und akzeptierten Spenderorganen zu ermöglichen, damit den Allokationsprozess zu beschleunigen und letztlich somit auch die KIZ zu verkürzen. Unter anderem konnten das minimale, sowie maximale Spenderalter oder der akzeptierte Hepatitis C- und Hepatitis-B-Status des Spenders als Merkmale in ein Patienten-spezifisches Spenderprofil integriert werden. Diese individuellen Merkmale konnten auch hinsichtlich eines Zentrums-spezifischen Spenderprofils ausgeweitet werden, sodass z.B. in einem Zentrum keine Spenderorgane eines Patienten mit einer Virushepatitis C transplantiert werden sollten (De Meester et al. 1998). Die Eingabe der jeweiligen Profile in ENIS erfolgte durch das jeweilige Transplantationszentrum und lag auch in dessen Verantwortung. Außerdem wurde ein Patienten-spezifisches Profil vor dem Zentrums-spezifischen Profil berücksichtigt. Wenn also ein einzelner Patient auf der Warteliste das Spenderorgan von einem Hepatitis-C-positiven Spender akzeptiert, würde für diesen Patienten ein Angebot erfolgen, auch wenn im Zentrums-spezifischen Profil ein solches Spenderorgan ausgeschlossen wäre. Hierdurch sollten den Individualitäten eines jeden Patienten Rechnung getragen werden (Doxiadis et al. 1998). Besonderes Augenmerk wurde in diesem Zusammenhang auf die nicht akzeptablen HLA-Antigendifferenzen (NAHA) gelegt. Hierbei handelte es sich um bestimmte HLA-Antigene, die vermutlich eine Immunantwort im Sinne einer hyperakuten Abstoßung im Rahmen einer Transplantation auslösen könnten und daher unbedingt während eines Allokationsprozesses beachtet werden mussten (Süsal 2015). Die NAHA sollten in jedem Empfängerprofil hinterlegt sein und so unnötige Crossmatche im Typisierungslabor des Spenderzentrums überflüssig machen. Der Ursprung der NAHA war dabei nicht von Relevanz, ob diese also z.B. im Rahmen des PRA-Screenings bestimmt wurden oder als Mismatch aus vorherigen Transplantationen resultierten, war nicht von Belang. In diesem Zusammenhang wurde daher auch herausgestellt, dass ein möglicher Spender eine komplette HLA-Typisierung benötigte und nicht nur für die HLA-Hauptmerkmale, da sonst mögliche NAHA übersehen werden konnten (De Meester et al. 1998). Die Eingabe der NAHA im ENIS erfolgte durch das Transplantationszentrum und war nur als Splits möglich. Ein Broad-Antigen musste also in Form aller seiner Splits eingegeben werden (Doxiadis et al. 1998).

1998 wurden die ersten Voraussetzungen getroffen, um Organe von älteren Spendern (65 Jahre oder älter) auch an ältere Empfänger zu allozieren. Dieses Pilot-Projekt wurde unter dem Namen Eurotransplant Senior Program (ESP) oder „old for old“-Allokation zunächst für ein Jahr ab dem 04.01.1999 geführt und sollte eine Anregung sein, auch ältere Organspender an ET zu melden. Wurde ein entsprechendes Spenderorgan an ET gemeldet, wurde es zunächst dem lokalen Zentrum und danach den kooperierenden Zentren des Spenderkrankenhauses angeboten. Die ESP-Allokation ging dem gewöhnlichen ETKAS voraus (Frei et al. 1998, De Meester et al. 1999). Weitere Voraussetzungen beinhalteten, dass es die erste Transplantation für den Empfänger war und er zum Zeitpunkt der Allokation nicht immunisiert war (Eurotransplant Foundation 1999a). Anfang 2000 wurde das Pilotprojekt bis zum 04.01.2001 verlängert (Haase-Kromwijk 2000). Nach Ablauf dieser Testphase war das ESP ab 05.01.2001 Bestandteil des regulären Allokationsverfahrens (Eurotransplant Foundation 2001d). Das ESP wurde im gleichen Jahr jedoch noch einmal umgestellt und vollständig in ETKAS integriert. In Abstimmung mit den Richtlinien der BÄK sollte bei diesen Patienten eine möglichst kurze KIZ erreicht werden und so erhielten ESP-Patienten 700 Punkte für die lokale oder regionale Allokation, welche zusammen mit der Wartezeit angerechnet wurde. Ziel war es, eine möglichst kurze KIZ bei dem am längsten wartenden Patienten zu ermöglichen (Eurotransplant Foundation 2002c). Nachdem einige Zentren die Erfahrung gemacht hatten, dass ESP-Empfänger weniger Abstoßungsreaktionen als reguläre ETKAS-Empfänger zeigten, wurde auch die Regelung, dass Patienten im ESP nicht immunisiert sein durften und auf ihre erste Transplantation warteten gekippt und so war es letztlich auch für immunisierte und auf eine Re-Transplantation wartende Patienten möglich, am ESP teilzunehmen (Eurotransplant Foundation 2003b). Nachdem es 2005 im Rahmen von zwei Transplantationen im ESP zu hyperakuten Abstoßungen von einem immunisierten bzw. retransplantierten Patienten gekommen war, die allem Anschein nach mit nicht korrekt durchgeführten Crossmatches oder nicht korrekter Bestimmung von NAHA assoziiert waren, wurde durch das ETKAC eine Bestimmung erlassen. Hierin wurde nochmals herausgestellt, dass der Erfolg des ESP unmittelbar mit einem korrekt durchgeführten Crossmatch und der Bestimmung von eventuellen NAHA verknüpft ist. Die jeweiligen Empfängerzentren waren darüber hinaus für die Auswahl von ESP-Patienten verantwortlich (Diepeveen-Huijsman 2006b). In diesem Zusammenhang wurde auch eine neue prospektive, randomisierte Studie initiiert, das Eurotransplant Senior DR-compatible Program (ESDP). Hiernach sollten die jeweiligen Nieren eines Spenders im ESP und im ESDP vergeben werden. Endpunkte waren akute Abstoßungsreaktionen, Transplantatfunktion und Überleben (Diepeveen-Huijsman 2006a). Nachdem der beauftragte Dienstleister zur Durchführung der Studie aus finanziellen Gründe seine Arbeit einstellen musste, resultierten einige Verzögerungen, sodass schließlich die Studie zum 1. März 2014 beendet und mit der retrospektiven Auswertung der Daten begonnen wurde (Houwaart 2011, Hattum 2012b, Eurotransplant Foundation 2014b). Eine Veröffentlichung dieser Daten ist bisher nicht erfolgt. Im Rahmen des heutigen ETKAS erfolgt im ESP die Allokation unabhängig von der HLA-Typisierung und in der BRD zunächst innerhalb einer Subregion der sieben definierten Regionen in der BRD (siehe Kapitel 3.1.4.2.). So ist Mainz z.B. eine Subregion der Region MI und beinhaltet die Transplantationszentren Mainz und Frankfurt am Main. Im nächsten Zug erfolgt dann eine Allokation in anderen Subregionen der jeweiligen Region. Ziel ist es, die KIZ möglichst gering zu halten. Innerhalb einer Subregion erfolgt die Vergabe zunächst an Patienten im HU-Status und danach anhand der jeweiligen Wartezeit. Sollte im Rahmen des ESP kein passender Empfänger gefunden werden, erfolgt die Allokation im Rahmen des regulären ETKAS. In der BRD kann sich ein Patient für oder gegen die Aufnahme im ESP entscheiden. Entscheidet er sich dagegen, erfolgt die Allokation immer nach dem regulären ETKAS (Eurotransplant Foundation 2019a).

Am 16. Juli 2000 wurde im Rahmen der Verabschiedung des TPG in der BRD ET per Gesetz zur offiziellen Vermittlungsstelle der Organallokation bestimmt. Durch die gesetzliche Trennung von Allokation, Organentnahme und Transplantation arbeitete ET fortan noch enger mit der DSO zusammen, welche die Entnahme von Spenderorganen in der BRD koordinierte und diese an ET meldete. Ziel sollte es sein, die gesetzlich festgelegten Vorgaben im TPG innerhalb der nächsten acht Monate umzusetzen (Cohen 2000). Wie in

Kapitel 3.1.4.1. beschrieben hatte die BÄK in Form von Richtlinien Vorgaben festgelegt, an die sich ET zwingend zu halten hatte. In einigen Aspekten differierten die Richtlinien aber von den damaligen Allokationsregeln von ET. Nach BÄK-Richtlinien konnte z.B. die Niere eines Spenders mit der Blutgruppe AB0-0 nur an einen Empfänger mit der Blutgruppe AB0-0 vergeben werden. Im Algorithmus von ET war auch eine Vergabe an einen Empfänger mit der Blutgruppe AB0-B möglich. Des Weiteren limitierte die BÄK die Wartezeit auf 6 Jahre mit 0,09 Punkten pro Tag Wartezeit, wohingegen ET keine Begrenzung der Wartezeit festgelegt hatte. Es konnten aus den nationalen Richtlinien der BÄK sowohl Vor- als auch Nachteile erwachsen. Die Umsetzung der Richtlinien im Rahmen des TPG stellte ET vor erhebliche administrative Probleme (Schaafsma et al. 2000). Eine weitere Änderung wurde ebenfalls im Einklang mit dem TPG durchgeführt. Es wurde in Zukunft nicht mehr von der Distanz zwischen dem Spender- und Empfängerzentrum im Sinne von lokal oder regional gesprochen, sondern von lokaler oder regionaler Ischämiezeit. In der BRD erhielt ein Patient 100 Punkte, wenn er sich ebenfalls in der BRD befand und weitere 100 Punkte, wenn er in der gleichen Region war (siehe Kapitel 3.1.4.2.). Hintergrund war, dass die Distanz formal kein medizinisches Kriterium für die Allokation war, die Ischämiezeit hingegen schon. Es ging hierbei lediglich um die Terminologie. Die Differenz zwischen BÄK und ET in Bezug auf die Umrechnung der Wartezeit in ein Punktesystem wurde gelöst, indem jeder deutsche Patient pro Jahr Wartezeit 50 Punkte ohne Maximalwert erhielt (Eurotransplant Foundation 2000). 2008 erfolgte eine Anpassung dieser beiden Regelungen. In der BRD erhielten Patienten auf lokaler Ebene nochmals 100 Punkte (maximale Punktzahl 300 Punkte). Außerdem wurde die Sonderregelung der Wartezeit in der BRD geändert. Ab 2008 erhielten auch deutsche Patienten pro Jahr Wartezeit 33,33 Punkte ohne Höchstpunktzahl (Diepeveen-Huijsman 2008). Auch die Unstimmigkeit hinsichtlich der Blutgruppen-Kompatibilität konnte gelöst werden, indem 2002 beschlossen wurde, dass AB0-0-Spendernieren nur noch an AB0-0-Empfänger vergeben werden sollten. Hiervon gab es drei Ausnahmen. Innerhalb des AM-Programms wurde AB0-kompatibel (AB0-0-Organ an AB0-0-, -A-, -B-, -AB-Empfänger) und im Rahmen des ESP ET-kompatibel (AB-0-Organ an AB0-0- oder AB0-B-Empfänger) transplantiert. Außerdem galt bei einem Full-House-Match ebenfalls die ET-Kompatibilität (Eurotransplant Foundation 2002b). Diese Kriterien wurden 2008 etwas angepasst. Grundsätzlich sollte weiter AB0-identisch transplantiert werden. Hiervon gab es nur noch drei Ausnahmen. Im Rahmen des AM-Programms erfolgte die Allokation weiter AB0-kompatibel. Bei kombinierten Transplantationen (z.B. Niere-Pankreas- oder Leber-Niere-Transplantation) galt die AB0-Regel des führenden Organs. Im Rahmen von Rettungsallokationen, wenn also ein Spenderorgan bereits mehrfach von verschiedenen Transplantationszentren abgelehnt wurde und drohte, nicht genutzt zu werden, sollte vorzugsweise AB0-identisch alloziert werden (Houwaart et al. 2008).

Eine vollkommen neue Gruppe von Patienten wurde 2008 berücksichtigt. Drohte ein Spender nach einer Nierenlebenspende an einer terminalen Niereninsuffizienz zu leiden und erfüllte die Kriterien für eine präemptive Aufnahme auf die Warteliste, erhielt er zum Zeitpunkt der aktiven Listung 500 Bonuspunkte im Rahmen des ETKAS (Houwaart et al. 2008). Diese Regelung existiert in der BRD jedoch nicht (Eurotransplant Foundation 2019a).

2010 wurde eine Reihenfolge der Priorisierung der Organallokation innerhalb von ET beschlossen. Thorakale Organe hatten die höchste Priorität hinsichtlich einer Allokation, gefolgt von der Leber. An nächster Stelle stand der Darm, dann das Pankreas und schließlich die Niere (Houwaart 2010b). In diesem Zusammenhang wurden auch die Rahmenbedingungen für kombinierte Transplantationen erstellt. Ein Konzept war hierbei die Transplantation einer Niere nach bereits erfolgter Transplantation einer Leber, einer sogenannten Kidney-after-Liver-Transplantation (KALT). Im Falle, dass ein Patient sowohl für eine Leber als auch eine Niere auf der Warteliste stand, konnte das Zentrum entscheiden, ob eine kombinierte Transplantation oder eine KALT stattfinden sollte. Im Falle einer KALT erhielt der Patient für den Zeitraum von 90 bis 360 Tagen nach der Lebertransplantation einen Bonus von 500 Punkten im ETKAS, vorausgesetzt die Kreatinin-Clearance blieb unter 15 ml/min während dieser Zeit (Houwaart 2010a). Diese Option sollte im Speziellen vor allem bei Patienten mit einem hepatorenalen Syndrom erwogen werden, also der potentiell reversiblen Funktionsverschlechterung der Nierenfunktion im Rahmen

einer hepatischen Grunderkrankung (Gerbes et al. 2018). Sollte der Patient nicht auf der Warteliste für eine Spenderniere gestanden haben, nachdem bereits eine Lebertransplantation durchgeführt worden war, konnte in besonderen Fällen (mindestens sechs Monate bestehende Dialysepflicht vor der Lebertransplantation) oder durch ein Audit beim ETKAC noch im Nachhinein die Möglichkeit für eine KALT gewährt werden (Hattum 2012b). Das Konzept wurde knapp ein Jahr später auch für die Transplantationen von Herz oder Lunge eingeführt. Das jeweilige Transplantationszentrum konnte entscheiden, ob es eine simultane Transplantation von Thoraxorgan und Niere oder eine Niere einige Zeit nach der Transplantation eines Thoraxorgan transplantieren wollte. Die Bonuspunkte von 500 erhielten die Patienten in diesem Fall innerhalb des ETKAS für den Zeitraum von 30 bis 360 Tagen, ebenfalls vorausgesetzt, dass die Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min blieb (Houwaart 2011). Für den Folgezeitraum nach einer Transplantation von 90 bis 360 Tagen wurde das Konzept auch nach einer Pankreastransplantation übernommen. Grundlage für jede errechnete Kreatinin-Clearance war dabei die Schwartz-Formel für Patienten, die jünger als 18 Jahre waren und die nach einer Studie benannte Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) -Formel für Patienten, die älter als 18 Jahre waren (Hattum 2013). Hintergrund für die genannten Kidney-after-other-organ (KAOO) -Transplantationen war die bereits erwähnte Priorisierung der einzelnen Organe. Es bestand auf Grundlage dieser Abstufung die Möglichkeit, dass einem Patienten ein passendes Pankreas zugeteilt wurde, ohne dass eine passende Niere verfügbar war, weil diese z.B. zusammen mit einer Leber transplantiert wurde.

Anfang der 2010er Jahre hatten Analysen von ET beweisen können, dass ein entscheidender Faktor für das Transplantatüberleben das Alter des Spenders war. Im Rahmen dieser neuen Erkenntnisse reagierte das ETKAC und stellte in Aussicht, in naher Zukunft das ETKAS erneut unter diesem neuen Aspekt zu reformieren. Als erster Schritt wurden die Spender anhand ihres Alters in vier Kategorien eingeteilt. Diese Einteilung galt in der Kategorie der nationalen Balance. Diese sollte sich auch nicht mehr aufgrund der jeweiligen Jahreszahlen berechnen, sondern fortlaufend ohne Begrenzung auf ein Jahr sein. Die Alterskategorien setzten sich aus den Gruppen 0 bis 15 Jahren, 16 bis 49 Jahren, 50 bis 64 Jahren und größer oder gleich 65 Jahre zusammen. Sollte ein Spender eine Vorerkrankung der Nieren aufweisen (definiert als Serum-Kreatinin über 1,5 mg/Deziliter (dl)), die Todesursache zerebrovaskulär bedingt sein oder er an schwerem Bluthochdruck oder Diabetes mellitus gelitten haben, rückte er automatisch in die nächste Kategorie auf. Die Spender wurden dann auf nationaler Ebene anhand dieser Kategorien und anhand der Blutgruppen eingeteilt und die nationale Balance dann für jede einzelne Spender-Kategorie berechnet (Hattum 2012b). Nach erneuter Evaluation der Kategorien entfielen die Zusätze, die einen Spender eine Kategorie höher rücken ließen (Eurotransplant Foundation 2019e). Ab 01.04.2019 wurde täglich in jeder Spenderkategorie die nationale Balance eines jeden Mitgliedstaates bestimmt. Die Formel hierfür ist bis heute folgende (Eurotransplant Foundation 2019a):

Nationale Balance-Punkte:  $(\text{Höchste Import-Balance aller Mitgliedsstaaten} - \text{nationale Balance des Empfängerlandes}) \times 10$

Anhand all dieser einzelnen Empfehlungen, die vom ETKAC erarbeitet und vom Vorstand genehmigt wurden, um dann in der Folge den einzelnen nationalen Entscheidungsträgern vorgelegt zu werden, entwickelte sich ein durchdachtes und ausgewogenes Allokationssystem. Das Ziel, eine möglichst optimale Nutzung von Spenderorganen und deren Allokation anhand von medizinischen Kriterien zu gewährleisten, wurde dabei nicht aus den Augen verloren. Heute erfolgt die Allokation von Spendernieren anhand des ETKAS in der Version 8.2 vom 05.11.2019. Zu den bisher beschriebenen Allokationsprinzipien wurden einige Änderungen vorgenommen. Diese Änderungen beruhen teilweise auch auf der Tatsache, dass nach Einführung des TPG die BÄK aufgrund der Richtlinienkompetenz vom ET-Vorstand bewilligte Empfehlungen für die BRD ablehnte. Hierin liegt auch die Begründung, warum hinsichtlich einzelner Kategorien Unterscheidungen zwischen der BRD und der anderen ET-Staaten bestehen. Das folgende Flussdiagramm gibt eine allgemeine Übersicht auf den ETKAS-Algorithmus:

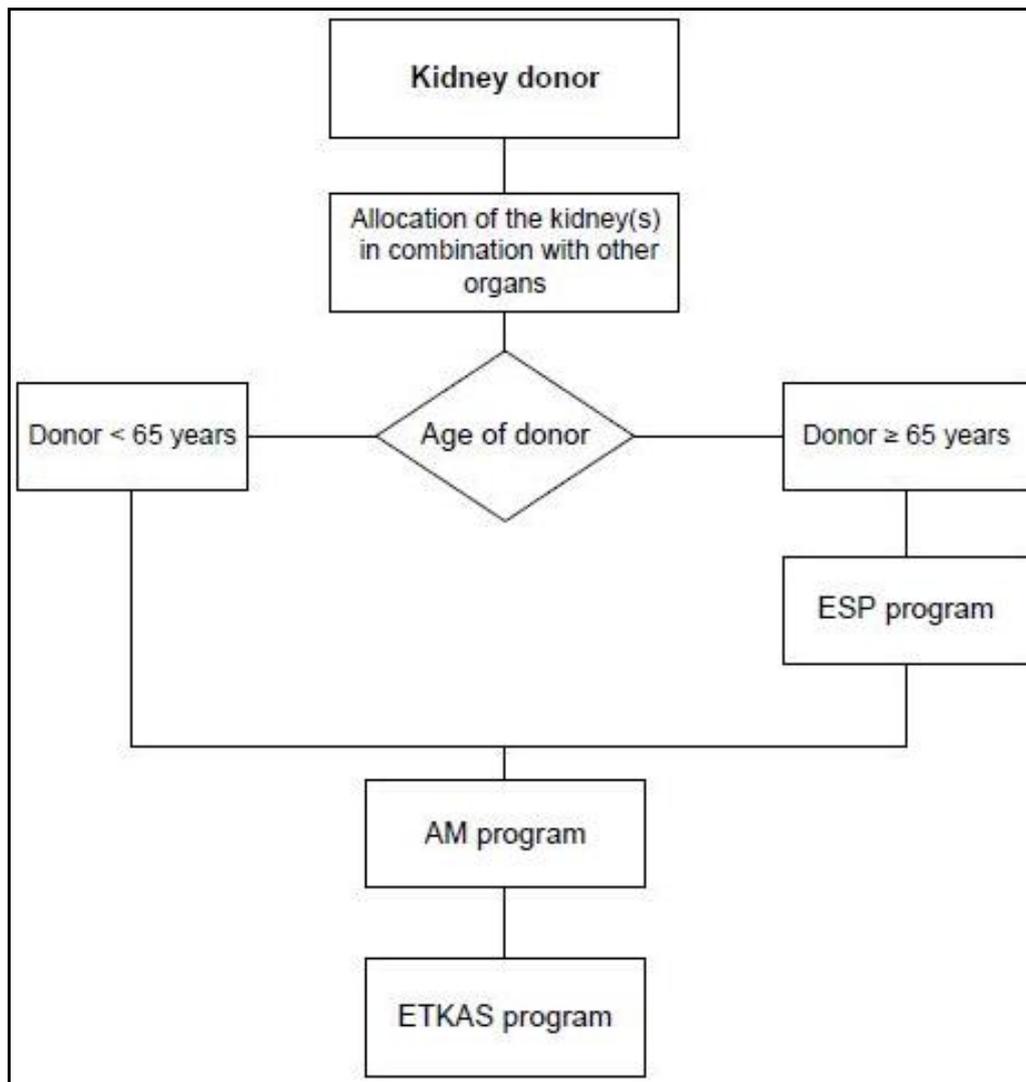


Abbildung 15: ETKAS-Übersicht (Eurotransplant Foundation 2019a: 8)

Zunächst werden Spendernieren also im Rahmen von KAOO-Transplantationen vergeben in Abstufung der jeweils schon beschriebenen Priorität der kombinierten Organe. In der nächsten Stufe erfolgt anhand des Spenderalters entweder die Allokation zunächst im Rahmen des ESP oder direkt im AM-Programm. Hiernach erfolgt die weitere Vergabe im Rahmen des regulären ETKAS.

Im Falle, dass ein Spender jünger als 16 Jahre ist, erfolgt die Allokation anhand des folgenden Flussdiagramms:

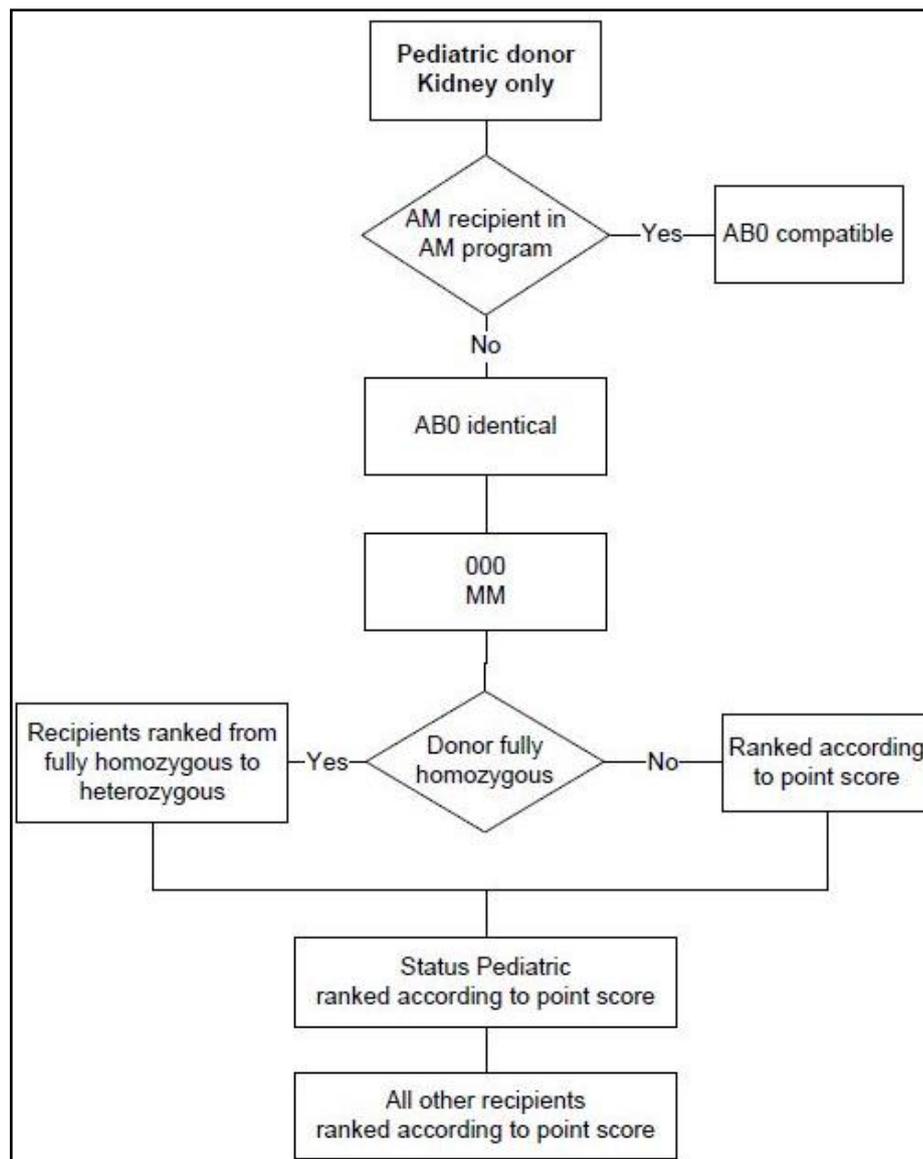


Abbildung 16: Spender jünger als 16 Jahre im ETKAS (Eurotransplant Foundation 2019a: 16)

Es wird in diesem Zusammenhang nicht zwischen einem pädiatrischen oder erwachsenen Empfänger unterschieden. Zunächst erfolgt demnach die Allokation ABO-kompatibel im AM-Programm. Sollte hier kein passender Empfänger gefunden werden, wird in der nächsten Allokationsstufe ABO-identisch im Rahmen eines Full-House-Matches alloziert und hiernach je nach Homozygotie des Spenders auf der Warteliste nach homozygoten Empfängern gesucht. Hierauf folgen die pädiatrischen Patienten anhand ihrer Punktzahl und nachstehend alle anderen Empfänger. Bei einem Spender zwischen 16 und 65 Jahren erfolgt die Allokation nach dem gleichen Algorithmus, es entfällt lediglich der Zwischenschritt mit den pädiatrischen Patienten nach den homozygoten Empfängern (Eurotransplant Foundation 2019a).

### 3.4 Leber

Das folgende Kapitel zeichnet die Entwicklung der Allokation von Spenderlebern durch ET in der BRD chronologisch nach.

Wie in Kapitel 3.1.1. erwähnt, erfolgte die erste Lebertransplantation in der BRD 1969 in Bonn. In den folgenden zehn Jahren erfolgte die Allokation von Spenderlebern individuell innerhalb der jeweiligen Transplantationszentren, da die Vermittleraufgabe von ET erst 1979 etabliert wurde (siehe Kapitel 3.1.3.).

Anfang der 1980er Jahre bestand ein zunehmender Bedarf an Spenderlebern, da die Lebertransplantation im ET-Raum eine Therapieoption von immer mehr Transplantationszentren wurde. Innerhalb der BRD hatte das Transplantationszentrum in Hannover eine Vorreiterstellung inne. 1983 veröffentlichte ET erstmals Zahlen aus dem vorherigen Jahr. Es wurden 1982 insgesamt 45 Spenderlebern im ET-Raum explantiert. Ein Organ wurde aus Cambridge im Vereinigten Königreich importiert und fünf nach Cambridge exportiert (Eurotransplant Foundation 1983c). Ein Jahr später stieg die Anzahl von Lebertransplantation bereits auf 64 an, was einem Anstieg von fast 40 % entsprach (Eurotransplant Foundation 1984).

Diese Zahlen deuteten den erhöhten Bedarf an Spenderlebern an, zeigten aber nicht die Probleme auf, die damit verbunden waren. Mitte der 1980er Jahre gab es kein zentrales Allokationssystem für die Vergabe von Spenderlebern. Obgleich einige Organe zwischen verschiedenen Transplantationszentren ausgetauscht wurden, erfolgte die Transplantation meist innerhalb eines Transplantationszentrums. Beispielhaft hierfür veröffentlichten Ringe et al (1984) Zahlen ihres eigenen Zentrums in Hannover:

„Exchange of organs other than kidneys had more or less been an exception: of 134 livers harvested by our own surgical team only 8 were sent away; on the other hand we received 13 livers from acquainted centers such as Groningen to underline the shortness of hepatic grafts [...].“

Untrennbar mit der Transplantation von extrarenalen Organen verbunden war deren Verfügbarkeit und die vorherige Identifizierung von sogenannten Multi Organ Donor (MOD). Ende 1984 wurde durch das Transplantationszentrum Hannover ein Protokoll entwickelt, welches als Vorschlag zur Etablierung eines europäischen Netzwerks zum Austausch von extrarenalen Organen interpretiert werden konnte. Zunächst sollte anhand von festgelegten Spenderkriterien, z.B. Alter jünger als 65 Jahre, Grund für den Hirntod (z.B. Trauma, Tumor) und Feststellung von Kontraindikationen, wie einer malignen Grunderkrankung, ein MOD als solcher erkannt werden. Grundsätzlich sollte jeder mögliche Organspender zunächst als MOD behandelt werden. Im nächsten Schritt sollte das durch das Spenderkrankenhaus kontaktierte Transplantationszentrum einen MOD anhand von Organ-spezifischen Kriterien akzeptieren oder ablehnen. Im Fall einer Freigabe eines MOD sollte die Koordination der weiteren Schritte zur Organentnahme (z.B. Transport eines Explantationsteams) erfolgen und der Spender entsprechend bestimmter Kriterien vorbehandelt werden (z.B. intravenöse Hydratation oder Katecholamintherapie zur optimalen Blutdruckeinstellung). Im letzten Schritt sollte nach einer erfolgten Explantation, wie dies bereits im Rahmen von Nieren-Explantationen geschah (sogenannter „Necrokidney Report“), ein standardisiertes Protokoll hinsichtlich der Spenderbesonderheiten und Anatomie des jeweiligen Organs ausgefüllt werden. Hiervon versprach man sich eine Ausweitung der Transplantation und des Austauschs von extrarenalen Organen (Ringe et al. 1984). Ein möglicher MOD sollte immer zum Zweck der Planung der Explantation von extrarenalen Organen vor Nephrektomie an ET gemeldet werden (Bol et al. 1986). Es wurde befürchtet, dass durch die Zunahme der MOD das Transplantatüberleben von Spendernieren abnehmen konnte. Grund hierfür war die längere KIZ, da diese zuletzt explantiert wurden. Diese Befürchtungen bestätigten sich jedoch nicht. Nach Analyse und Vergleich der Jahre 1982 bis 1984, in denen 659 Spendernieren im Rahmen einer Multiorganentnahme explantiert und 660 Spendernieren einzeln entnommen worden waren, konnte gezeigt werden, dass sich hieraus kein Nachteil

hinsichtlich des Transplantatüberlebens im ersten Jahr ergab (Groenewoud et al. 1986). Am 1. Januar 1989 befanden sich 120 Patienten aus insgesamt 19 Lebertransplantationszentren auf der Warteliste für eine Spenderleber. Es bestand demnach ein wachsender Bedarf an MOD. Ende der 1980er Jahre gab es aber keine einheitlichen von ET etablierten Kriterien für einen MOD. 1988 wurden daher 45 % der möglichen Spenderlebern wegen medizinischer Gründe nicht transplantiert. Alle teilnehmenden Zentren im ET-Raum waren sich einig, dass retro- und prospektiv Daten ausgewertet werden sollten, um medizinischen Kriterien für die Evaluation von Spenderlebern zu bestimmen, um so eine Steigerung der MOD zu erzielen (Pruim 1989). In diesem Zusammenhang bat ET bei der Meldung von möglichen MOD, minimale Informationen bereitzustellen, um die Entscheidungsfindung der Transplantationszentren zu optimieren. Es sollten Spenderalter, -gewicht und -größe, sowie Blutgruppe nach dem ABO-System und bei möglicher Transplantation der Nieren bzw. des Pankreas HLA-Typ verfügbar sein. Außerdem sollten Informationen zur Anatomie der Niere, medizinischer Vorgeschichte inklusive Todesursache und wesentliche aktuelle Vitalparameter wie Blutdruck oder Diurese zur Verfügung stehen. Nach Möglichkeit sollten auch Laborwerte, aktuelle Untersuchungen auf Virusinfektionen und laufende medikamentöse Therapien nachvollzogen werden können (Eurotransplant Foundation 1990a). Es sollte so möglichst vermieden werden, dass MOD wegen fehlender Informationen aus medizinischen Gründen abgelehnt wurden. Mitte bzw. Ende der 1980er Jahre bestand also die größte Problematik nicht vorrangig in der fairen Allokation von Spenderlebern, sondern zunächst einmal in den organisatorischen und technischen Voraussetzungen, überhaupt einen möglichen Leberspender zu erkennen und das Organ durch ein Team adäquat explantieren zu lassen.

Die ersten Versuche ein zentrales Allokationssystem zu etablieren wurden 1986 durch eine Arbeitsgruppe von Mitgliedern der Transplantationszentren Hannover und Groningen, sowie ET unternommen. Zunächst wurden Dringlichkeitskategorien definiert. „Code 0“ entsprach der HU-Kategorie. Hierunter wurden Patienten gelistet, die eine Leber-Retransplantation benötigten oder unter einem akuten bzw. subakutem Leberversagen litten (Gips et al. 1986). Die Definition des Leberversagens erfolgte anhand eines Artikels von Williams und Gimson aus dem Jahr 1984. Hiernach wurde zwischen einem fulminanten Leberversagen (fulminant hepatic failure (FHF)) und einem subakutem Leberversagen (subacute hepatic failure (SAHF)) unterschieden. Unterscheidungskriterium war der zeitliche Verlauf bis zum Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie innerhalb von acht Wochen beim FHF und acht bis 26 Wochen beim SAHF. Zudem sollte zuvor keine Lebererkrankung bekannt gewesen sein. Entscheidend für die Evaluation zur Lebertransplantation war hiernach die Verfügbarkeit eines Spenderorgans und die aktuellen Blutgerinnungsparameter (Williams et al. 1984). Innerhalb der HU-Kategorie führte ET ein Feedback-Programm ein. Wenn innerhalb von einer Woche ein Patient nicht transplantiert wurde, nahm ET mit dem Transplantationszentrum Kontakt auf und erfragte die Gründe, z.B. warum Angebote abgelehnt worden waren, warum es keine Angebote gab, ob der Patient noch am Leben wäre und ob er weiterhin die Kriterien für die „Code 0“-Kategorie erfüllte. „Code 2“ entsprach den transplantierbaren Patienten und „Code 3“ den nicht-transplantierbaren Patienten. Wichtiger Bestandteil der Dringlichkeitsstufen war die Verpflichtung der einzelnen Transplantationszentren gegenüber ET, Daten hinsichtlich der Einstufung der Patienten in den einzelnen Kategorien zu übermitteln, so zum Beispiel den Grad der hepatischen Enzephalopathie und aussagekräftige Laborparameter. Wurde ein MOD an ET gemeldet, erfolgte die Allokation zunächst anhand der Dringlichkeit für einen HU-Patienten. Fand sich hier kein passender Empfänger, wählte ET in der Gruppe „Code 2“ anhand von Größe und ABO-Kompatibilität aus. Im Anschluss wurden alle möglichen Empfängerzentren per Telefon kontaktiert. Zunächst erfolgte die Allokation an Transplantationszentren innerhalb des Landes, in dem sich auch der Spender befand. Ergaben sich hier mehrere mögliche Empfänger, wurde anhand des Registrierungszeitpunkts auf der Warteliste entschieden. Wurde im Land des Spenders kein passender Empfänger gefunden, erfolgte die Allokation über die Landesgrenzen hinaus, dann ebenfalls nach Registrierungsdatum sortiert (Gips et al. 1986). Schematisch dargestellt wurde die Allokation mithilfe des folgenden Flussdiagramms:

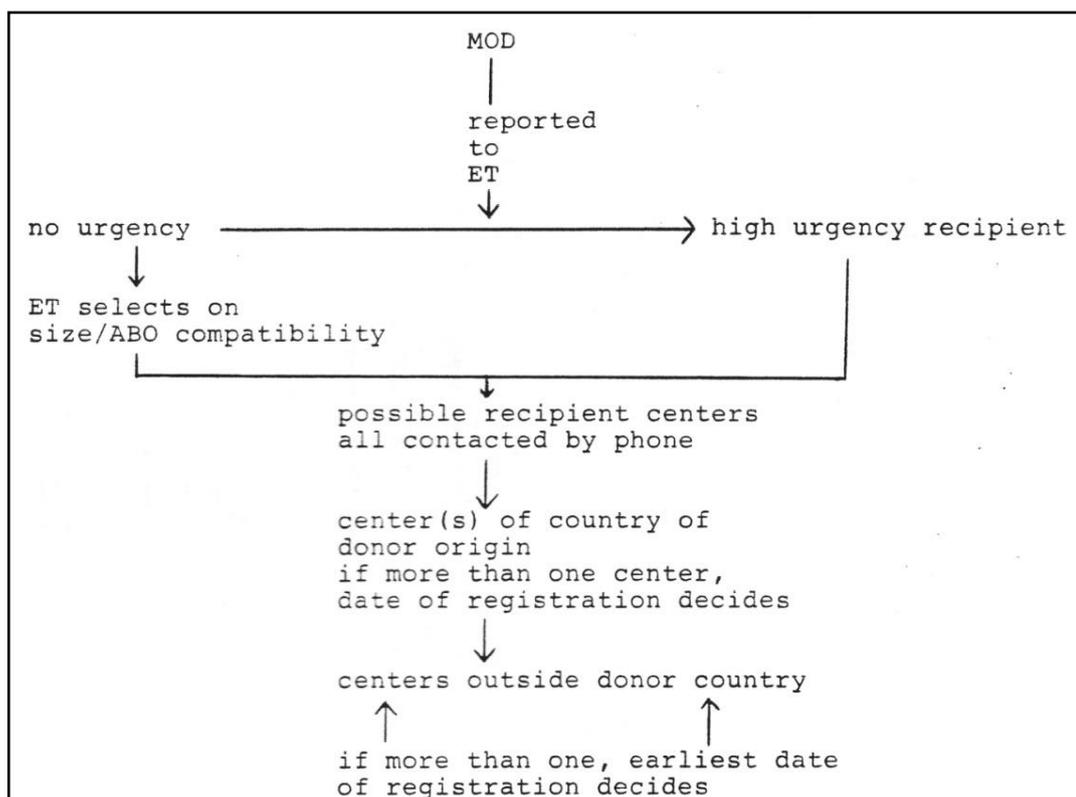


Abbildung 17: Flussdiagramm Leberallokation 1986 (Gips et al. 1986: 9)

Nach zwei Jahren erfolgte eine Anpassung der Dringlichkeitscodes durch ET. Die Kategorien für „Code 2“ und „Code 3“ blieben unverändert. Unter „Code 0“ sollten nur noch höchstdringliche Patienten gelistet werden, die innerhalb von drei Tagen eine Lebertransplantation benötigten (meist Transplantatversagen oder FHF). Die notwendigen Informationen (u.a. Körpergröße, Blutgruppe, Diagnose) sollten schnellstmöglich an ET übermittelt werden. Für diese Patienten war der Austausch eines Spenderorgans auch über Landesgrenzen hinweg verpflichtend. Dementsprechend sollte eine enge Indikationsstellung erfolgen und normalerweise nicht mehr als ein Patient pro Transplantationszentrum in dieser Kategorie gelistet sein. Nach drei Tagen sollte automatisch eine Abmeldung aus dieser Kategorie erfolgen. In der Kategorie „Code 1“ waren dringliche Patienten gelistet, die innerhalb von Wochen ein Spenderorgan benötigten (Eurotransplant Foundation 1988a). Im Rahmen der Einführung des PIONEER-Computersystems erfolgte wie auch für die Dringlichkeitscodes der Nierenallokation eine Umstellung auf Buchstaben-basierte Codes statt Zahlencodes:

- „Code 0“ entsprach in der Folge HU
- „Code 1“ wurde zu „U“ für urgent
- „Code 2“ wurde in „T“ für transplantabel
- „Code 3“ in „NT“ für nicht transplantabel umgewandelt.

Die Dringlichkeiten wurden hierdurch per se nicht geändert (Eurotransplant Foundation 1988b). In diesem Zusammenhang bleibt festzuhalten, dass zu diesem Zeitpunkt keine Objektivierung der Dringlichkeit möglich war. Die Festlegung der Dringlichkeit erfolgte durch das jeweilige Transplantationszentrum. Ein einheitlicher Maßstab existierte nicht.

Die Daten des ersten Halbjahres 1988 wurden im Hinblick auf Transparenz und Einhaltung der Dringlichkeitscodes insbesondere der HU-Kategorie evaluiert. Patienten der HU-Kategorie wurden im Mittel nach drei Tagen transplantiert. Hierbei lag der Median sogar bei einem Tag, da ein pädiatrischer Patient 39 Tage in der HU-Kategorie gelistet war. Die Maßgabe, dass Patienten innerhalb von drei Tagen automatisch aus der HU-Kategorie ausschieden, konnte verständlicherweise nicht immer eingehalten werden (Mittelwert bei 11 Tagen, Median bei drei Tagen). Insgesamt zeigten die Zahlen also scheinbar einen

zufriedenstellenden Effekt der Dringlichkeitscodes und des damit verbundenen Allokationssystems. Auch wurde in diesem Zusammenhang nochmals darauf hingewiesen, dass sich ein Spenderkrankenhaus nicht direkt, sondern nur über ET an ein Transplantationszentrum wenden sollte, da sonst möglichen HU-Patienten die Möglichkeit einer Transplantation genommen werden würde (Persijn et al. 1988). Diese Ansicht wurde auch vom Europarat unterstützt und so wurde 1990 das European Urgent Liver Program auf experimenteller Basis für ein Jahr gestartet, um den Austausch von Spenderlebern vor allem für HU-Patienten zu gewährleisten (Pruim 1989).

Das entscheidende Problem der damaligen Dringlichkeitscodes wurde auf einem ET-Treffen Ende 1988 erstmals diskutiert und von Pichlmayr (1988a: 9) treffend zusammengefasst:

„It is a fact that because of an always great number of patients on urgent code, i.e. code 0 and 1, elective patients have less chance to get an organ since last year. This of course is unfavourable in view of the fact that the results are far better in elective patients and that physicians now more often offer elective patients for transplantation.“

Hieraus folgend wurde 1990 ein erster Vorschlag des Transplantationszentrums in Berlin zur Veränderung des Leberallokationssystems erarbeitet. Die Dringlichkeitscodes in der bisherigen Form sollten reformiert werden und es sollten nur noch zwei Gruppen existieren, die Dringlichkeitsstufe 0 entsprechend HU für akutes Transplantat- und akutes Leberversagen, sowie die Dringlichkeitsstufe 1, also alle bisherigen Patienten im Status „T“ (Code 2) und Status „U“ (Code 1). Begründet wurde diese Entscheidung wie folgt (Neuhaus et al. 1990: 10):

„The differentiation between urgency category 1 and 2 is a personal decision of the individual transplant surgeon and cannot be controlled or supported by objective data.“

Im Rahmen dieses Vorschlags wurden als Grundlage für die überarbeitete Allokation zwei identische Listen erstellt, auf denen die Transplantationszentren in einer definierten Reihenfolge aufgelistet waren. Ein Zentrum konnte auch mehrmals auf der Liste erscheinen. Eine Spenderleber wurde dem ersten Zentrum auf der ersten Liste angeboten, wenn kein HU-Patient zu diesem Zeitpunkt verfügbar war. Hatte das Zentrum keinen passenden Empfänger, wurde das Organ dem zweiten Zentrum auf der ersten Liste angeboten, bis ein passender Empfänger gefunden wurde. Wenn ein Organ von einem Zentrum abgelehnt wurde, erfolgte eine Verteilung anhand der Reihenfolge der zweiten Liste. Grundgedanke war die optimale Nutzung von Spenderlebern, da abgelehnte Organe in diesem System nochmal Zentren mit mehr Erfahrung angeboten wurden. Grundsätzlich sollten die Spenderlebern lokal transplantiert werden, es sei denn ein HU-Patient befand sich auf der Warteliste. In diesem vorgeschlagenen System konnten auch Sanktionen für Zentren verhängt werden, indem diese z.B. in einer neuen Allokationsrunde nicht berücksichtigt wurden (Neuhaus et al. 1990). Dieser Vorschlag wurde im gleichen Jahr auf einem Treffen von Repräsentanten der einzelnen Lebertransplantationszentren diskutiert. Es herrschte Konsens darüber, dass das neue Allokationssystem patienten-orientiert arbeiten sollte, was im Rahmen einer Fokussierung auf die einzelnen Transplantationszentren eventuell besser zu gewährleisten war (Neuhaus 1990: 14):

„It became clear that selection of the potential recipient throughout the transplant center on the basis of individual and actual urgency criteria, taking into account the present clinical status, seems to be more patient oriented than a computerized recipient selection.“

Ein anderer Vorschlag des Transplantationszentrums in Hannover sah ein Modell vor, deren Grundlage die Transplantationszahlen aus dem Vorjahr oder die Anzahl der Patienten auf der Warteliste bildete. Dieses Modell bevorzugte dementsprechend große Zentren im Gegensatz zu dem Berliner Modell. Es wurde sich darauf geeinigt, dass ET anhand von Computersimulationen beide Modelle im Hinblick auf Fairness und Effekt untersuchen sollte. Fünf Repräsentanten von Transplantationszentren aus den Niederlanden, Österreich, der BRD und Belgien sollten anhand der Ergebnisse einen Vorschlag erarbeiten (Neuhaus 1990).

Im April 1991 wurde dann ein neues vom ET Liver Advisory Committee (ELAC) erarbeitetes Allokationssystem eingeführt. Dieses basierte auf den Ideen des Transplantationszentrums Hannover. Hinsichtlich der Blutgruppe sollte AB0-identisch transplantiert werden. Grundgedanke des neuen Systems war die Vergabe primär aufgrund der individuellen Dringlichkeit eines jeden Patienten. Da hier objektive Kriterien fehlten, basierte die Dringlichkeit vornehmlich auf der Einschätzung des behandelnden Transplantationsmediziners. Grundlage der Allokation war eine Rangfolge der Transplantationszentren, die auf der jeweiligen Aktivität der Zentren aus dem Vorjahr basierte. Zentren, die eine hohe Anzahl von Transplantationen durchführten, wurden höher gelistet als Zentren mit weniger Transplantationen. Ein Spenderorgan wurde dann zunächst dem Zentrum auf Platz 1 der Rangliste angeboten. Innerhalb der Warteliste eines Zentrums, entschied dann der Transplantationsmediziner, welcher Patient am dringendsten ein Spenderorgan benötigte. Der Platz des jeweiligen Zentrums auf der Rangliste wurde bei Einführung des neuen Systems im April 1991 aus der Transplantationsaktivität vom 01.01.1990 bis zum 31.12.1990 berechnet. Die Gesamtanzahl von Lebertransplantationen im ET-Gebiet (568 im Jahr 1990) wurde durch die jeweilige Anzahl der Transplantationen eines Zentrums dividiert. Hieraus ergaben sich eine Stufe („step“) und Rangpunkte („rank points“):

center	transplants	step	rank points	position
A	98	5.8	5.8	1
B	96	5.9	5.9	2
C	68	8.4	8.4	3
D	67	8.5	8.5	4
E	36	15.8	15.8	5
F	32	17.8	17.8	6
G	30	18.9	18.9	7
H	29	19.6	19.6	8
I	21	27.1	27.1	9
J	20	28.4	28.4	10
K	12	47.3	47.3	11
L	11	51.6	51.6	12
M	11	51.6	51.6	13
N	11	51.6	51.6	14
O	6	94.7	94.7	15
P	6	94.7	94.7	16
Q	4	142.0	142.0	17
R	3	189.3	189.3	18
S	3	189.3	189.3	19
T	2	284.0	284.0	20
U	1	568.0	568.0	21
V	1	568.0	568.0	22

Abbildung 18: Rangliste Transplantationszentren Leberallokation 1991 (Jost et al. 1991: 9)

Je mehr Transplantationen ein Zentrum im Vorjahr durchgeführt hatte, umso kleiner waren die Stufe und die Rangpunkte und desto höher die Position. Am Beispiel von Zentrum A war das der Quotient aus 568 und 98, welcher 5,8 und damit Position 1 entsprach. Die Stufe für jedes Zentrum war konstant und wurde alle sechs Monate aufgrund der Transplantationsaktivität aktualisiert, wohingegen sich die Rangpunkte aufgrund der Allokation verändern konnten:

1. Wurde z.B. Zentrum A ein Spenderorgan via ET zugeteilt und das Angebot wurde akzeptiert, addierte sich die volle Summe der Stufe (5,8) auf die Rangpunkte (5,8) und das Zentrum A rückte in der Rangfolge entsprechend seiner neuen Rangpunkte (11,6) zurück. So sollte eine faire Verteilung von Spenderorganen erfolgen. Von nun an wäre Zentrum B auf Position 1.

2. Wurde z.B. in Zentrum E eine Transplantation mit einer lokalen Spenderleber durchgeführt, addierte sich die halbe Summe der Stufe ( $15,8 / 2 = 7,9$ ) auf die Rangpunkte (15,8) und das Zentrum E rückte in der Rangfolge entsprechend seiner neuen Rangpunkte (23,7) zurück. Voraussetzung für die lokale Transplantation war das Fehlen eines entsprechenden HU-Patienten auf der Warteliste. So sollte die lokale Nutzung von Spenderlebern und damit auch die Transplantationsaktivität in kleineren Zentren gefördert werden.
3. Wurde z.B. in Zentrum N eine Leber explantiert, die lokal nicht genutzt werden konnte, erfolgte die Allokation über ET an das Zentrum A an Position 1. Zentrum A rückt dann aufgrund der Berechnung unter 1. entsprechend seiner neuen Rangpunkte zurück. Zentrum N erhielt einen Bonus, da es dem ET-Pool ein Organ zur Verfügung gestellt hatte. Dieser Bonus entsprach 25 % der Differenz zwischen dem abgebenden Zentrum und dem annehmenden Zentrum. In diesem Fall also  $(51,6 - 5,8) \times 0,25 = 11,45$ . Dieser Bonus wurde den vorherigen Rangpunkten (51,6) abgezogen und ergab die aktuellen Rangpunkte (40,15). Demnach verbesserte sich die Position von Zentrum N. So sollte die Aktivität hinsichtlich der Organentnahme in jedem Zentrum gefördert werden.
4. Wurde ein Angebot einer Spenderleber von z.B. Zentrum A dreimal abgelehnt und das jeweilige Organ aber in einem anderen Zentrum transplantiert, addierte sich die volle Summe der Stufe (5,8) auf die Rangpunkte (5,8) und das Zentrum A rückte in der Rangfolge entsprechend seiner neuen Rangpunkte (11,6) zurück. Das Zentrum, das eine bereits abgelehnte Spenderleber akzeptierte, erhielt einen Bonus, indem sich nur die halbe Summe der Stufe auf die Rangpunkte addierte. So sollte eine Akkumulation von optimalen Spendern in einem Zentrum vermieden werden.
5. Wurde durch ein Zentrum ein HU-Patient gemeldet, erhielt dieser das nächste Angebot einer Spenderleber unabhängig von der aktuellen Position. Nach der Transplantation wurde dem Zentrum die volle Summe der Stufe auf die Rangpunkte addiert.
6. Ein Zentrum konnte die Registrierung auf der Rangliste temporär vollständig (z.B. aufgrund von Kapazitätsproblemen) oder selektiv (für z.B. bestimmte Blutgruppen bei fehlendem Empfänger) beenden, ohne dass dadurch Nachteile für das Zentrum entstanden. Die Rangpunkte wurden bei erneuter Aufnahme auf die Rangliste unverändert weitergeführt. So sollten unnötige Angebote für bestimmte Zentren vermieden und Zeit gespart werden.

Insgesamt sah das ELAC die Vorteile in einer Patienten-orientierten Allokation, einer besseren Abschätzung der Wartezeit für einen individuellen Empfänger auf der Warteliste, sowie einer objektiveren Verteilung der Organe. Außerdem sollten hieraus für alle Zentren unabhängig von der Größe Vorteile erwachsen. Darüber hinaus wäre das Allokationssystem transparenter und zeitsparender. Über einen Zeitraum von sechs Monaten sollte eine kritische Evaluation erfolgen (Jost et al. 1991).

Im Gegensatz zu Änderungen des Nierenallokationssystems und der späteren Etablierung des heutigen ETKAS, im Rahmen dessen immer wieder Für und Wider von Anpassungen diskutiert und abgewogen worden waren, erfolgte die Neufassung des Leberallokationssystems ohne Mehrheitsbeschluss in der ET-Mitgliederversammlung und innerhalb von kurzer Zeit. Der Vorschlag für eine Umstrukturierung des Systems erfolgte im Februar 1991 und die Umsetzung bereits im April 1991 (Cohen 1991a). Erste Stimmen kritisierten dieses Vorgehen und sahen die Umstellung auf ein neues System nur darin begründet, dass sich von einigen Medizinern nicht an alle Regeln des bisher geltenden Systems gehalten wurde (Hemptinne 1991).

Insgesamt wurde das neue Allokationssystem bereits kurz nach der ersten Vorstellung mit einer Vielzahl von kritischen Stimmen kommentiert, deren Hauptkritikpunkt jene Grundausrichtung von einem Patienten-orientierten hin zu einem Zentrums-orientierten System war. Dies hatte zur Konsequenz, dass kleine Transplantationszentren benachteiligt und es neuen Transplantationsprogrammen schwermacht wurde, sich überhaupt zu entwickeln, da sich als Grundlage der Position in der Rangliste auf die Aktivitäten im Vorjahr

bezogen wurde. Hierbei sahen viele die Kompetenz von ET als überschritten an. Es wurde befürchtet, dass durch das neue System beeinflusst wurde, welche Zentren Lebertransplantationen durchführen konnten und welche nicht. Darüber hinaus wurde die Zusammenlegung der Dringlichkeitscodes 1 und 2 kritisiert, da hierdurch keine Unterscheidung mehr in Hinblick auf einen akuten und einen chronischen Leberschaden möglich war und durch die Zentrumslisten die Wartezeit eines individuellen Patienten nicht mehr berücksichtigt wurde. Ein weiterer entscheidender Kritikpunkt wurde darin gesehen, dass die Transparenz des Allokationssystems keineswegs verbessert, sondern im Gegenteil eher untergraben wurde. Jedes Zentrum bestimmte nämlich aus der Liste seiner Patienten eigenständig den Empfänger, der am dringlichsten ein Spenderorgan benötigte. Im Extremfall wäre es sogar möglich, einen Patienten mit einem nicht gemeldeten Spenderorgan zu transplantieren, der zuvor gar nicht gelistet worden war. Kritisch kommentiert wurde auch die Einführung von systematischen Bestrafungen, wenn Leberangebote von einem Zentrum abgelehnt wurden. Hieraus wurde gefolgert, dass zur Vermeidung von diesen Strafen die Akzeptanz für grenzwertige Spenderlebern steigen würde. Es wurde befürchtet, dass sich mit einem konsekutiven Anstieg der Retransplantationen das generelle Outcome verschlechterte. Es wurde ebenfalls als eine Bestrafung für andere Patienten auf der Warteliste eines Zentrums angesehen, wenn eine Transplantation aufgrund eines HU-Patienten durchgeführt wurde, da hierdurch das Zentrum in der Rangliste Plätze einbüßte. Dies konnte keinesfalls im Sinne einer fairen Allokation sein. Ebenso wurde das Bonussystem beanstandet. Zentren könnten vermehrt auch grenzwertige Spenderlebern ET anbieten, um so ihre Position auf der Rangliste zu verbessern. Hieraus würde wiederum folgen, dass Zentren diese Organe auch vermehrt transplantieren würden, um die drohenden Bestrafungen zu umgehen (Broelsch 1991, Gelin et al. 1991a, Gelin et al. 1991b, Hemptinne 1991, Terpstra et al. 1991). Neben der generellen Kritik an der Grundausrichtung, wurden auch Probleme im Hinblick auf bestimmte Einzelheiten des Allokationssystems angesprochen. Die Berechnung der Stufe sollte nicht anhand von durchgeführten Transplantationen, sondern anhand von transplantierten Patienten bestimmt werden. So sollte die Rate an Retransplantationen mit in die Berechnung einfließen, da das Outcome nach diesen deutlich geringer als nach erstmaliger Transplantation war. Außerdem sollten klare Kriterien für die Bewertung von Spenderlebern eingeführt werden, um so die Ablehnung von Organen begründen zu können und nicht nach dreimaliger Ablehnung in der Rangliste benachteiligt zu werden (Slooff 1991). Gelin und van de Stadt (1991a: 5) fassten die Hauptkritikpunkte in einem Leserbrief prägnant zusammen:

„In conclusion: the newly proposed system for liver allocation is highly questionable as regard ethics and morality and could give Eurotransplant, in short-term, power of influence for matters outside its competence. It is not at all patient-oriented but well center-oriented and will probably penalize small and medium centers. Finally, there is a high risk that it decreases transparency by stimulating parallel organ self-attribution, leading, in long-term, to a decreased role of Eurotransplant in organ sharing.“

Nach sechs Monaten erfolgte eine erste Evaluation und die Ergebnisse wurden auf dem ET-Treffen 1991 besprochen. Das Hauptziel des neuen Allokationssystems, die Optimierung der Nutzung von Spenderorganen, schien sich zu erfüllen. Die Zahl der nicht genutzten Organe aufgrund von Organisationsproblemen verringerte sich von 121 im Jahr 1990 auf 79 im Jahr 1991 (Eigler 1991). Im Jahr 1992 sank die Zahl weiter auf 19 (Eurotransplant Foundation 1992a). Eigler (1991: 12) fasste dies im Hinblick auf die Kritikpunkte folgendermaßen zusammen:

„Again some improvement in the whole matter of liver transplantation was noted and the arguments against the present allocation rules were all taken, but the results of the first half year should be looked at carefully before a final decision can be made.“

Nach 12 Monaten veröffentlichte ET die Statistiken des neuen Allokationssystems, die zeigten, dass die Zahl nicht genutzter Organe von 47,7 % im Zeitraum Mai 1990 bis April 1991 auf 38,8 % im Zeitraum Mai 1991 bis April 1992, also nach Einführung des neuen Allokationssystems, gesunken waren. Hierbei blieb die Zahl von Spenderlebern, die aufgrund

von medizinischen Gründen nicht genutzt worden waren, annähernd gleich (30,3 % zu 29,1 %). Die Anzahl von Organen, die aufgrund von Kapazitätsproblemen nicht genutzt wurden, reduzierte sich hingegen deutlich (8,1 % zu 1,9 %). Grund hierfür war vor allem die Tatsache, dass sich Transplantationszentren im neuen Allokationssystem bei fehlender Kapazität aus dem Verteilungsverfahren abmelden konnten ohne Sanktionen zu erleiden (Persijn et al. 1992). Mit 21 % war der Anteil an HU-Transplantationen als hoch anzusehen. Das Ziel, diese Patienten innerhalb von drei Tage zu transplantieren, wurde in 91 % der Fälle erfüllt. In diesem Zusammenhang zeigten die Statistiken außerdem, dass das Transplantatüberleben nach einer HU-Transplantation im Vergleich zu einem elektiven Eingriff deutlich reduziert war (Eurotransplant Foundation 1992a). Hier zeigte sich das generelle Dilemma der Leberallokation. Die Patienten, die ein Organ am dringendsten brauchten, waren meist in so einem kritischen Zustand, dass das Outcome der Transplantation deutlich reduziert war.

Trotz der genannten Kritikpunkte wurde das Leberallokationssystem 1992 auf einem ET-Treffen der Lebertransplantationszentren mit der notwendigen Mehrheit bestätigt. Die neueren Statistiken vom Juli 1991 bis Juni 1992 hatten gezeigt, dass bei gleicher Anzahl an verfügbaren Spenderorganen, mehr Lebertransplantationen durchgeführt werden konnten. Insbesondere hatten sich die Transplantationszahlen in kleinen und mittleren Zentren erhöht bei gleichzeitiger Reduktion der Zahlen in großen Zentren. Einige Kritikpunkte bestätigten sich also in der Praxis nicht. Um der Größe der Transplantationszentren im ELAC Rechnung zu tragen, erhielten ab 1992 die Zentren pro zehn Lebertransplantationen im vorherigen Jahr eine Stimme für mögliche Abstimmungen (Rutgrink 1992). Im Rahmen der Abstimmungen wurden 1993 noch wenige Anpassungen des Allokationssystems vorgenommen (De Boer et al. 1993):

- Der Bonus, wenn ein Zentrum ET eine Leber zur Verfügung stellte, erhöhte sich von 25 % auf 50 %, sogar 75 % im Falle einer HU-Transplantation.
- Wurde eine Spenderleber bereits dreimal von Zentren abgelehnt, sollte bei Annahme dieses Organs durch ein Zentrum zukünftig keine Stufe statt einer halben Stufe addiert werden.

Jost et al. fassten 1993 die bisherigen Erfahrungen, sowie das aktuelle Vergabeverfahren im Rahmen des Leberallokationssystems (Liver Allocation Programm, kurz ALLOC, ab 1994 Eurotransplant Liver Allocation System, kurz ELAS) zusammen. Im Gegensatz zu dem ursprünglichen Entwurf des ALLOC waren beim Start des Systems die Rangpunkte für jedes Zentrum gleich und nicht mehr identisch mit der Stufe. Die Stufe errechnete sich weiterhin wie oben beschrieben. Sollte eine Spenderleber ET gemeldet werden, suchte das ALLOC zunächst nach möglichen HU-Patienten auf der Liste. Waren diese nicht vorhanden und das Spenderzentrum einem Lebertransplantationsprogramm angeschlossen, wurde eine lokale Transplantation vorgeschlagen. Falls das nicht möglich sein sollte, wurde das erste Zentrum in der Rangfolge auf einen möglichen transplantierbaren und passenden Empfänger hinsichtlich Blutgruppe, Gewicht und Größe untersucht. Ergab die Suche keinen passenden Empfänger, wurde das nächste Zentrum in der Rangfolge nach den gleichen Kriterien untersucht (Jost et al. 1993). Zusammenfassend erhielt das ALLOC eine positive Bewertung (Jost et al. 1991: 13):

„The preliminary experience with the new liver allocation system clearly demonstrates that organ distribution has become more effective, thus being an advantage for small and large transplant centers. Furthermore, this system is more patient oriented than the previous system, because it allows the individual transplant center to select its most urgent patient.“

Im Verlauf des alltäglichen Umgangs mit dem ELAS wurde immer wieder klar, dass die Definition der HU-Kriterien nicht präzise genug war und daher überarbeitet werden musste. Ab 1994 wurde HU-Anfragen nur noch stattgegeben, wenn sie die damals akzeptierten Kriterien einer akuten Hepatitis erfüllten, die eine Prognoseabschätzung erlaubten (De Meester et al. 1994). Diese waren zum einen die Clichy-Kriterien (Bernuau et al. 1986, Izumi et al. 1996, Holstege 2003):

- Koma oder Verwirrtheit und
- Faktor V < 20 % (bei Alter unter 30 Jahren) bzw. Faktor V < 30 % (bei Alter über 30 Jahren)

Außerdem galten die King's-College-Kriterien, welche eine Unterscheidung zwischen einer Paracetamol-Intoxikation als Ursache des Leberversagens und anderen Gründen machten (O'Grady et al. 1989, Holstege 2003). Bei der Paracetamol-Intoxikation waren folgende Kriterien von prognostischer Bedeutung:

- pH < 7,3 oder
- Prothrombinzeit < 10 %, Serum-Kreatinin > 3,4 mg/dl, höhergradige hepatische Enzephalopathie (Grad III oder IV)

Bei allen anderen Ursachen flossen diese Kriterien mit ein:

- Prothrombinzeit < 10 % oder drei von fünf Kriterien:
  - Alter < 10 Jahre oder > 40 Jahre
  - Ätiologie (z.B. Medikamenten-assoziiert)
  - Beginn Ikterus > 7 Tage vor Beginn einer hepatischen Enzephalopathie
  - Prothrombinzeit < 20 %
  - Serum-Bilirubin > 17,5 mg/dl

Wurde eine HU-Anfrage außerhalb dieser Kriterien gestellt, musste das medizinische Personal bei ET ein Mitglied des ELAC um Mitbeurteilung bitten. Nur auf diese Weise war dann eine HU-Listung möglich (De Meester et al. 1994). Darüber hinaus war es unabdingbar, dass das komplette HU-Formular ausgefüllt war. Andernfalls konnte einer HU-Anfrage nicht stattgegeben werden (De Boer 1994). Innerhalb der HU-Kategorie konnten zwei verschiedene Gruppen definiert werden, nämlich das akute Leberversagen und die Exazerbation einer hepatischen Grunderkrankung. Unabhängig hiervon war das Outcome nach einer Transplantation in dieser Kategorie schlecht. Das Transplantatüberleben nach einem Jahr lag bei gerade einmal 50 %. Sahen sich Zentren aufgrund des verschlechternden klinischen Zustands eines Patienten in der Notlage AB0-inkompatibel zu transplantieren, sank die 1-Jahres-Überlebensrate des Transplantats sogar auf 15 % (De Boer 1995). Daher war ab Juli 1997 AB0-Kompatibilität auch in der HU-Kategorie Grundvoraussetzung für eine Lebertransplantation. Die Richtlinie für AB0-identische Transplantationen, wie sie in der Transplantation von elektiven Patienten galt, wurde in der HU-Kategorie nicht eingeführt. Grund hierfür waren Computersimulationen, die gezeigt hatten, dass sich hierdurch die Wartezeit im Mittel auf alle Blutgruppen gerechnet mehr als verdoppeln würde (25,3 Stunden bei AB0-Kompatibilität im Vergleich zu 54,2 Stunden bei AB0-Identität) (Slooff et al. 1997). Ebenfalls zu diesem Zeitpunkt wurde festgelegt, dass ein Patient zur Retransplantation nur für den Zeitraum von 14 Tagen nach der vorherigen Transplantation als HU gelistet werden konnte (De Meester et al. 1997c).

In diesem Zusammenhang kam es auch zu einer Anpassung hinsichtlich Anfragen für „Special Urgency“ (SU)-Patienten. Erstmals wurde diese Kategorie 1993 vor allem in Zusammenhang mit Herztransplantationen erwähnt. Hiermit sollten Patienten eingeschlossen werden, die spezielle Erkrankungen aufwiesen, die eine hohe Dringlichkeit für eine Transplantation rechtfertigten und somit auf einer Stufe mit HU-Patienten standen (Eurotransplant Foundation 1993a). 1993 wurden 42 Anfragen gestellt, Patienten im SU-Status auf der Warteliste für eine Lebertransplantation zu führen. Gründe hierfür waren z.B. Tyrosinämie, subakute Virushepatitis B-Infektion, subakute Abstoßung, hepatorenales Syndrom, Enzephalopathie, Ösophagusvarizen oder Vanishing Bile Duct Syndrome (Eurotransplant Foundation 1993b). Zum 1. Juni 1994 wurde diese Kategorie allerdings schon wieder vorerst nicht mehr berücksichtigt, da es zu einem starken Anstieg der SU-Anfragen kam und damit die Transparenz des gesamten ELAS gefährdet war (De Boer 1994, De Meester et al. 1994).

Ein gesonderter Aspekt der Leberallokation wurde von Beginn an pädiatrischen Empfängern und Spendern zuteil. Als Kind galt bei ET bis 1998 ein Empfänger oder Spender jünger als

16 Jahre (Slooff et al. 1996). Ab Dezember 1998 wurde die Altersgrenze der Spender durch eine Gewichtsgrenze ersetzt. Es galten ab diesem Zeitpunkt Spender mit einem Gewicht von 40 kg oder weniger als Kinder (Slooff et al. 1998b). 2002 wurde die Gewichtsgrenze dann auf 45 kg angepasst, sodass alle Spender mit 45 kg oder weniger als pädiatrische Spender definiert waren. Grund hierfür war die Zunahme des Körpergewichts bei Kindern (Eurotransplant Foundation 2002b, Hauss et al. 2002). Der Mangel an passenden Spenderorganen für Kinder war wegen der Diskrepanz hinsichtlich der Größe eines möglichen Spenderorgans noch drängender als bei Erwachsenen. Jean Bernard Otte berichtet in diesem Zusammenhang 1987 über die Priorisierung von pädiatrischen Empfängern bei pädiatrischen Spendern, sowie von der Möglichkeit einer Leberteiltransplantation insbesondere bei einem erwachsenem Spender auf ein Kind (Otte 1987). Drei Jahre später hatte sich die Situation für pädiatrische Patienten nicht wesentlich gebessert und so war es einmal mehr Otte, der eine Anpassung der Spenderkriterien für diese Patientengruppe forderte. Für alle Empfänger unter 15 Jahren sollte für einen möglichen Spender ein Altersminimum von drei Monaten (Status „T“) bzw. einem Monat (Status „U“ und HU) gelten. Das Maximum lag bei 30 Jahren. Hinsichtlich des Spendergewichts sollte eine großzügige Anpassung erfolgen, um bei einem erwachsenen Spender auch einen pädiatrischen Empfänger in Erwägung zu ziehen. Es galt ein Minimum von Empfängergewicht x 75 % und ein Maximum von Empfängergewicht x 700 % (Status „T“) bzw. 1000 % (Status „U“ und HU) bei einem maximalen Körpergewicht von 120 kg. Hinsichtlich der Blutgruppe sollte AB0-identisch im Status „T“ und AB0-kompatibel im Status „U“ und HU transplantiert werden (Otte 1990). Dieser Vorschlag wurde im gleichen Jahr angenommen, indem die Gewichtsgrenzen für pädiatrische Empfänger abgeschafft wurden (Neuhaus 1990). 1996 wurde pädiatrischen Patienten auch im ELAS Priorität eingeräumt, insbesondere, wenn es sich um einen pädiatrischen Spender handelte. Wenn also ein pädiatrischer Spender verfügbar wurde, sollte ein Angebot primär an HU-Patienten gehen, hier pädiatrische vor erwachsenen Empfängern. Sollte kein solcher Empfänger zur Verfügung stehen, konnte die Leber lokal in einen pädiatrischen Empfänger auf der Warteliste des kooperierenden Transplantationszentrums transplantiert werden. Wurde hier ebenfalls kein passender Empfänger gefunden, erfolgte die Weitergabe des Angebots in Rangfolge der Zentren mit pädiatrischer Warteliste. Im Fall des Angebots einer erwachsenen Spenderleber sollte ein Transplantationszentrum zunächst passende pädiatrische Empfänger und in der Folge erst erwachsene Empfänger in Betracht ziehen (De Winter 1996).

Nachdem Pichlmayr schon 1988 die erste erfolgreiche Teilung einer Spenderleber mit anschließender Transplantation in zwei Empfänger (sogenannte Split-Leber-Transplantation) durchgeführt hatte, wurde Ende der 1990er Jahre dieses Verfahren immer verbreiteter und es wurde in das ELAS aufgenommen (Pichlmayr et al. 1988). Die Entscheidung, ob eine Spenderleber geteilt werden konnte, traf entweder das mit dem Spenderkrankenhaus kooperierende Transplantationszentrum, wenn mindestens ein Teil der Leber lokal transplantiert wurde oder aber das akzeptierende Transplantationszentrum des Leberangebots. Die Berechnung der entsprechenden Stufen setzte sich anhand der folgenden Tabelle zusammen:

Donor Liver from the Eurotransplant area or from a twinning center outside ET		Step Calculation	
		Split-liver, part 1 transplanted in	Split-liver, parts 1 + 2, transplanted in
Local Liver Transplant Program		1/4 step	1/2 step
Non-local Liver Transplant Program	First offered	1/2 step	1 step
	Second till fourth offered	1/4 step	1/2 step
	Fifth or higher offered	0 step	0 step

Abbildung 19: Berechnung der Stufe bei Split-Leber-Transplantationen (De Meester et al. 1997b: 9)

Es wurde also unterschieden, ob eine Split-Leber-Transplantation lokal oder nicht lokal durchgeführt wurde und ob das jeweilige Transplantationszentrum einen oder beide Teile der Spenderleber erhielt. Die Stufen variierten dementsprechend von einer ganzen bis hin zu keiner Stufe, wenn ein Angebot bereits viermal abgelehnt worden war. Eine Liste entsprechend der Rangfolge der einzelnen Zentren wurde nur für solche Transplantationsprogramme erstellt, die sich explizit für die Durchführung einer Split-Leber-Transplantation ausgesprochen hatten. Es wurden in diesem Zusammenhang auch ein Schulungsprogramm etabliert, um kleineren Zentren die Operationstechnik von erfahrenen Zentren beibringen zu lassen (De Meester et al. 1997b).

1994 betrug die Wartezeit auf eine Spenderleber im Mittel sieben Wochen und verringerte sich somit im Vergleich zum Jahr 1991, als die Wartezeit noch bei neun Wochen lag. Allerdings gab es einen Unterschied zwischen den einzelnen Blutgruppen. AB0-AB-Patienten warteten im Schnitt fünf Wochen, wohingegen AB0-0-Patienten im Schnitt zwölf Wochen auf ein Spenderorgan warteten. Die Wartezeit unterschied sich nicht nur signifikant zwischen den einzelnen Blutgruppen, sondern auch anhand der Größe des Transplantationszentrums. Patienten eines kleinen (weniger als 20 Transplantationen pro Jahr) oder mittleren Zentrums (zwischen 20 und 50 Transplantationen pro Jahr) warteten länger als Patienten in einem großen Zentrum (mehr als 50 Transplantationen pro Jahr) (De Boer 1995).

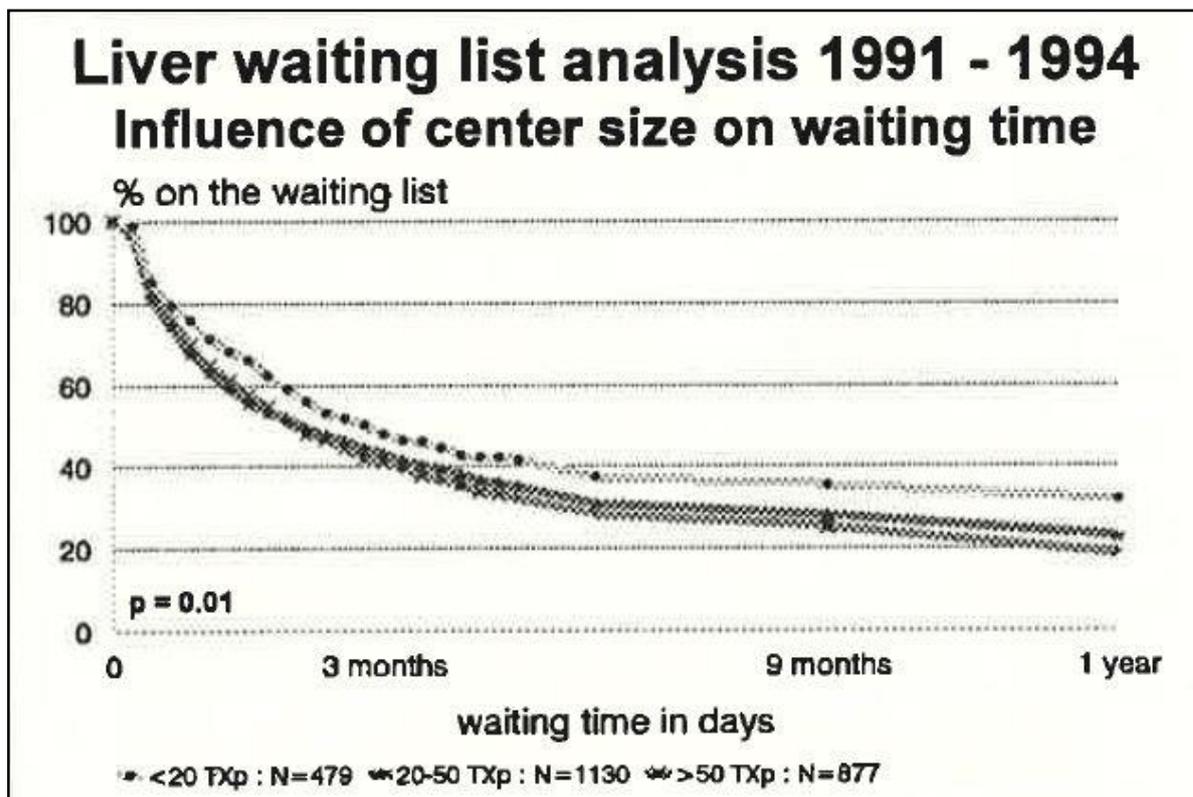


Abbildung 20: Wartezeit in Abhängigkeit der Zentrumsgröße 1991 bis 1994 (De Boer 1995: 38)

Diese Tatsache war eine der Gründe, warum 1996 beschlossen wurde, das ELAS erneut zu adaptieren, um der im Verlauf zunehmenden Ungleichheit in der Verteilung der Leberangebote auf die Transplantationszentren gerecht zu werden. Patienten sollten unabhängig von der Größe des Transplantationszentrums die annähernd gleiche Wahrscheinlichkeit für eine Lebertransplantation haben. Es zeigte sich außerdem eine immer weiter abnehmende Tendenz des Organaustausches hin zu einer Regionalisierung zwischen Spenderkrankenhäusern und einzelnen Transplantationszentren, einhergehend mit einer verstärkten Intransparenz des Allokationsverfahrens. Darüber hinaus wurde neuen Zentren die Entwicklung eines stabilen Transplantationsprogramms erschwert (De Winter 1996). Daher wurde ab Oktober 1996 die Stufe nicht mehr zweimal im Jahr als Quotient berechnet, sondern einmal im Jahr als festgelegte Zahl in Abhängigkeit von den durchgeführten Lebertransplantationen im Kalenderjahr zuvor definiert. Bei 0 bis 9 Transplantationen im Vorjahr wurde die Stufe mit 30 festgelegt. Bei 10 bis 49 Transplantationen wurde die Stufe mit 20 festgelegt und bei 50 Transplantationen oder mehr mit 10. Diese Rechnung galt immer für ein Transplantationsprogramm mit einer entsprechenden Warteliste und nicht mehr für einen Zusammenschluss von mehreren Programmen in einer Region (De Winter 1996). Noch im gleichen Jahr änderte sich die Definition der Stufe erneut. Es wurden nicht mehr die transplantierten Organe gezählt, sondern die transplantierten Empfänger, um so den Anteil der Retransplantationen zu würdigen (Eurotransplant Foundation 1996a). In diesem Zusammenhang sollte ein Spenderkrankenhaus auch eine feste Kooperation mit einem Transplantationszentrum in der Region haben. Wollte das Spenderkrankenhaus weiterhin mehrere Kooperationen pflegen, sollten lokale Angebote alternierend an die Transplantationsprogramme erfolgen. Wurde hier ein Angebot durch ein Zentrum abgelehnt, ging das Spenderorgan in den ET-Pool und nicht an das nächste kooperierende lokale Zentrum. Erst das nächste Angebot wurde wieder lokal vergeben (De Winter 1996). Hierdurch sollte der zunehmenden Regionalisierung der Transplantationen Einhalt geboten werden.

Statistiken aus den ersten neun Monaten nach Adaptation des ELAS zeigten eine verbesserte Verteilung der Angebote aus dem ET-Pool auf die einzelnen Transplantationszentren. Da es nur noch drei unterschiedliche Stufen gab (10, 20 und 30),

wurden auch kleineren Zentren vermehrt Spenderlebern angeboten. Zuvor war die Verteilung der Stufen aufgrund der Berechnung zu weit auseinander und konzentrierte sich auf die großen Zentren mit entsprechend kleiner Stufe. Folgende Abbildung veranschaulicht diesen Effekt:

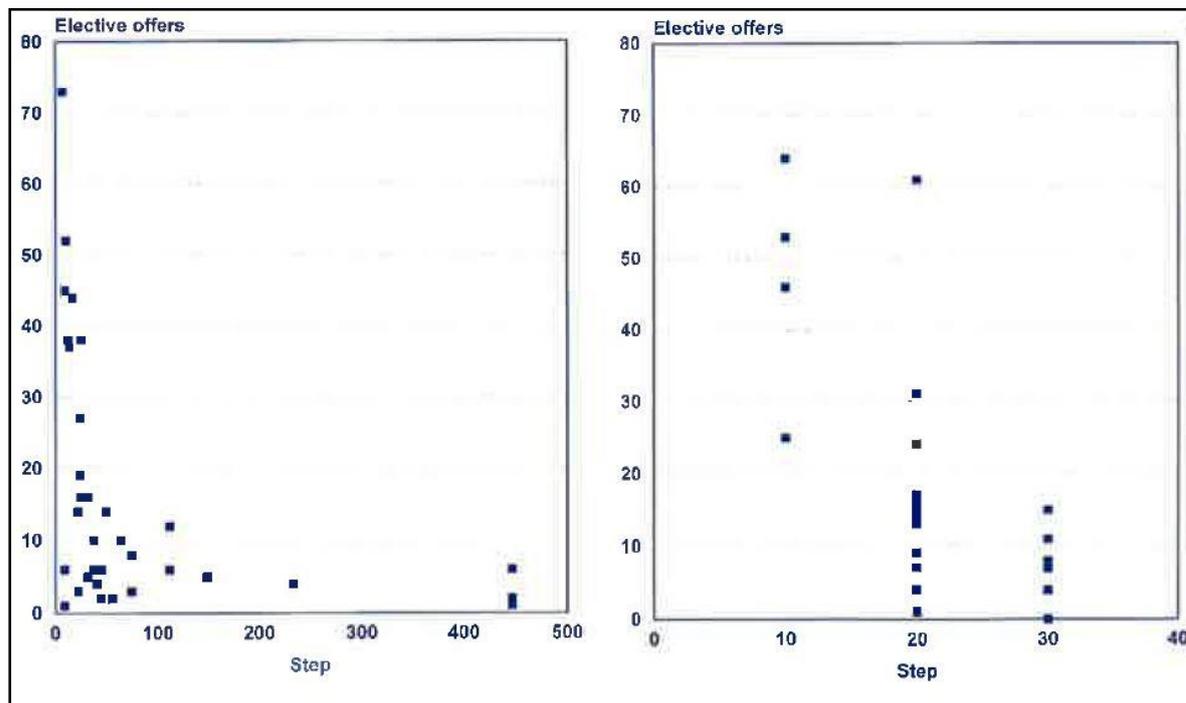


Abbildung 21: Elektive Leberangebote durch ET aufgeteilt nach Stufe (Slooff et al. 1997: 19)

Die linke Grafik entsprach dem Zeitraum 1. Oktober 1995 bis 30. Juni 1996 vor Änderung der Berechnung der Stufe. Die rechte Grafik entsprach dem Zeitraum 1. Oktober 1996 bis 30. Juni 1997 nach Änderung der Berechnung der Stufe. Die jeweiligen Punkte entsprachen einem Transplantationsprogramm. Die Abszisse entsprach der Stufenberechnung und die Ordinate der Anzahl an elektiven Leberangeboten durch ET. Auf der linken Grafik bestand eine deutliche Kumulation der Leberangebote bei Zentren mit einer Stufe kleiner als 100. Wohingegen diese Kumulation durch Festlegung der Stufe in drei Kategorien verhindert werden konnte (Slooff et al. 1997). Ein Zentrum, das ein neues Transplantationsprogramm etablieren wollte, startete mit der höchsten Stufe (Eurotransplant Foundation 1998b).

Zum 1. Juli 1998 wurde eine entscheidende Änderung im ELAS wirksam, die einen Aspekt berücksichtigte, der im Rahmen der Leberallokation bisher kaum Beachtung gefunden hatte, die Balance. Im Rahmen des ETKAS war die Balance zwischen den einzelnen Mitgliedern ein entscheidender Faktor und teilweise maßgebend für Überarbeitungen und Neufassungen der Nierenallokation. Im Rahmen der Allokation von Spenderlebern wurde sie erst ab 1998 einbezogen. Es wurden zehn verschiedene Regionen im ET-Gebiet definiert. Die kleineren Staaten Österreich, Niederlande und Belgien wurde jeweils als eine Region gezählt und die BRD in die bekannten sieben Regionen aufgeteilt (siehe Kapitel 3.1.4.2.). Im ersten Schritt der Allokation hatten HU-Patienten Priorität, dann erfolgten die Angebote zunächst lokal, dann regional (sortiert entsprechend der aktuelle Rangliste) und schließlich über den ET-Pool (Eurotransplant Foundation 1998c, Slooff et al. 1998b). Die zehn unterschiedlichen Regionen wurden auch als „Spender-Allokations-Gruppen“ („donor allocation groups“) bezeichnet. Erste Statistiken ließen vermuten, dass hierdurch die Balance positiv beeinflusst werden konnte und es dadurch weniger exportierende bzw. importierende Spender-Allokations-Gruppen gab (Slooff et al. 1998a). Von Ende 1998 bis März 1999 wurde zwischen ET, der BÄK und der DTG eine rege Diskussion bezüglich dieser Einteilung geführt. Nachdem die BRD kurzzeitig als einzelne Region behandelt wurde, erfolgte im März 1999 dann die Bestätigung der zuvor getroffenen Einteilung (Eurotransplant Foundation 1998a, Eurotransplant Foundation 1999a).

Ab Ende der 1990er Jahre wurden außerdem kombinierte Lebertransplantationen verstärkt in das ELAS implementiert. Die neu entwickelte Technik einer kombinierten Leber-Dünndarm-Transplantation war Anlass dazu, dass pädiatrische Patienten, die eine derartige Transplantation benötigten, im ELAS direkt auf HU-Patienten folgten. Ein Austausch war hier obligat. Erwachsene Patienten, die diese Art von Transplantation benötigten, wurden vor der normalen Rangliste priorisiert. Ein Austausch war hier zunächst nicht verpflichtend. Ebenso wurden Patienten nach diesem System behandelt, die eine kombinierte Leber-Herz-, Leber-Lunge- oder Leber-Pankreas-Transplantation benötigten (Eurotransplant Foundation 1998b). Nach erneuter Diskussion im ELAC war ab 1998 aber auch im Rahmen der kombinierten Lebertransplantationen ein Austausch verpflichtend. Die Patienten folgten auf HU-Patienten und wurden vor den lokalen Wartelisten berücksichtigt (Slooff et al. 1998b).

Am 26. Juli 2000 erfolgte die Implementierung eines reformierten ELAS. Das alte Zentrumsorientierte System wurde durch ein Patienten-orientiertes System, ähnlich dem ETKAS ersetzt (Margreiter et al. 1999, Wiesenhaan-Stellingwerff 2000). Erste Überlegungen hierzu datierten in das Jahr 1997 zurück, als dem Vorstand vom ELAC nahegelegt wurde, die Möglichkeiten eines solchen Allokationssystems zu überprüfen (Eurotransplant Foundation 1998b). Das ELAC veröffentlichte Ende 1999 den ersten Entwurf, der den Patienten und nicht mehr das Zentrum in den Fokus rückte. Daneben sollte das neue System eine gleichberechtigte Verteilung und Transparenz, sowie eine bessere Kontrollierbarkeit auszeichnen. Das neue ELAS basierte auf vier grundlegenden Prinzipien, an denen sich die Allokation orientierte:

1. Präselektionsfaktoren: vor der Auswahl eines potentiellen Empfängers wurde nach folgenden Kategorien ausgewählt:
  - AB0-Blutgruppe
  - pädiatrische Allokation
  - primär nationale Allokation.
2. „Mandatory exchange“ (MEX): obligater Austausch eines Spenderorgans bei HU-Patienten oder kombinierter Organtransplantation
3. „Medical Urgency Category“ (MUC): diese entsprachen den neuen Dringlichkeitscodes
4. Spezielle Anforderungen eines Empfängers an einen möglichen Spender

Anhand der Präselektionsfaktoren wurde also zunächst entsprechend der AB0-Blutgruppe ein passender Empfänger gesucht. Je nach Kategorie wurde entsprechend folgender Blutgruppenregeln transplantiert:

- ET-AB0-kompatibel
  - AB0-0-Spender an AB0-0- oder AB0-B-Empfänger
  - AB0-A-Spender an AB0-A oder AB0-AB-Empfänger
  - AB0-B-Spender an AB0-B- oder AB0-AB-Empfänger
  - AB-0-AB-Spender an AB0-AB-Empfänger
- AB0-identisch

Pädiatrische Spenderlebern sollten priorisiert an pädiatrische Empfänger vergeben werden und die Allokation sollte primär auf nationaler Ebene stattfinden, um eine ausgeglichene Balance zu erreichen. Ein MEX bestand bei HU-Patienten (ET-AB0-kompatibel) und bei Patienten, die eine kombinierte Organtransplantation (AB0-identisch oder AB0-kompatibel) benötigten, welche jeweils nach Wartezeit in der entsprechenden Kategorie sortiert waren. Sollte kein MEX für ein Spenderorgan bestehen, erfolgte die Allokation anhand eines Punktesystem, dass sich ähnlich dem ETKAS errechnete. Je nach MUC erhielt ein Patient unterschiedliche Punktzahlen:

MUC 1: HU-Kategorie = MEX

MUC 2: chronische Lebererkrankung mit akuter Verschlechterung = 400 Punkte

MUC 3: chronische Lebererkrankung mit Komplikationen = 200 Punkte

MUC 4: chronische Lebererkrankung ohne Komplikationen = 100 Punkte

MUC 5: vorübergehend nicht transplantierbar

Das Punktesystem rechnete weiterhin die Wartezeit mit 1,1 Punkten pro Tag bis maximal 360 Tage ein. Außerdem erfolgte die Addition von 200 Punkten, wenn sich Spender und Empfänger in der gleichen Region der BRD befanden. Hieraus wurde dann eine Gesamtpunktzahl für mögliche Empfänger berechnet (Wiesenhaan-Stellingwerff 1999). Um im Gegensatz zum vorherigen ELAS einen möglichst objektivierbaren Vergleich der Patienten zu erreichen, wurde versucht die MUC durch klare medizinische Kriterien zu definieren. Grundlage war der bis heute verbreitete Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP):

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>	Keine	Mittelgradig	Schwergradig
<b>Aszites</b>	Kein bis minimal	therapierbar	nicht therapierbar
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	< 2	2-3	> 3
<b>Albumin (Gramm/Liter)</b>	> 35	28-35	< 28
<b>International Normalized Ratio (INR)</b>	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

*Tabelle 2: Child-Turcotte-Pugh-Score (modifiziert nach Pugh et al. 1973: 647, Slooff et al. 2000b: 5)*

Der CTP teilte die Patienten entsprechend der zur Leberfunktion korrelierenden Punktezahl in drei Kategorien ein (Pugh et al. 1973):

- Kategorie A (5 bis 6 Punkte, leichtgradige Leberfunktionseinschränkung)
- Kategorie B (7 bis 9 Punkte, mittelgradige Leberfunktionseinschränkung)
- Kategorie C (10 bis 15 Punkte, schwergradige Leberfunktionseinschränkung)

Die MUC wurden mit folgenden Krankheitsbildern bzw. klinischen und laborchemischen Parametern verbunden (Slooff et al. 2000b, Wiesenhaan-Stellingwerff 2000):

MUC 1 (HU): akutes Leberversagen oder akutes Transplantatversagen

- Fulminantes Leberversagen entsprechend der King's College- oder Clichy-Kriterien
- Wenn ein Lebertransplantat seine Funktion innerhalb von 14 Tagen nach Transplantation nicht aufnimmt
- Stenose der Leberarterie innerhalb von 14 Tagen
- Akut dekompensierter Morbus Wilson (Kupferspeichererkrankung)
- Akut dekompensiertes Budd-Chiari-Syndrom (Verschluss der Lebervenen)
- Lebertrauma mit Notwendigkeit der Hepatektomie (ausgenommen Tumor)

MUC 2 (T2): chronische Lebererkrankung mit akuter Verschlechterung

- MUC 3 mit akuter Verschlechterung
- Aktuelle Hospitalisierung aufgrund der Lebererkrankung und Lebenserwartung von weniger als vier Wochen
- CTP von 10 Punkten oder mehr, sowie mindestens einer der folgenden Punkte:
  - Nicht therapierbare Ösophagusvarizenblutung definiert als:
    - Endoskopisch bestätigt
    - Notwendigkeit von mindestens zwei Bluttransfusionen am Tag
    - Wiederauftreten nach Sklerosierung oder Ligatur
  - Hepatorenales Syndrom definiert als:
    - Verschlechterung der Nierenfunktion ohne anderen Grund

- Serum-Kreatinin über 1,5 mg/dl, sowie Urinausscheidung von weniger als 500 ml pro Tag oder Urin-Natriumkonzentration von weniger als 10 Milliäquivalente pro Liter oder Urinosmolalität größer als Plasmaosmolalität
- Refraktärer Aszites oder hepatischer Hydrothorax definiert als:
  - Fehlendes Ansprechen auf medikamentöse Therapie mit Notwendigkeit von großvolumigen Parazentesen öfter als einmal alle zwei Wochen
- Schwergradige hepatische Enzephalopathie mit fehlendem Ansprechen auf medikamentöse Therapie
- Ausschlusskriterien:
  - Antibiotika-resistente extrahepatische Sepsis
  - Hochdosierte oder zweifache Vasopressoren-Therapie zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks
  - Schweres irreversibles Multi-Organ-Versagen

#### MUC 3 (T3): chronische Lebererkrankung mit Komplikationen

- CTP von 10 oder mehr Punkten
- CTP von mindestens 7 Punkten, sowie mindestens einen der folgenden Punkte:
  - Nicht therapierbare Ösophagusvarizenblutung
  - Hepatorenales Syndrom
  - Refraktärer Aszites oder hepatischer Hydrothorax
  - Durchgemachte spontan bakterielle Peritonitis, sowie mindestens einen der folgenden Punkte:
    - Positive Kultur aus Aszites
    - Positive Gramfärbung von Bakterien im Aszites
    - Leukozytennachweis im Aszites (mindestens 500 pro ml oder mehr als 300 Granulozyten pro ml)
  - Späte Retransplantation von mehr als 14 Tagen bei:
    - Chronischer Abstoßung
    - Sekundärer biliärer Zirrhose
    - Erneuter Virushepatitis B oder C
    - Ischemic Type Biliary Lesions
  - Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) von weniger als 5 Zentimeter (cm) im Durchmesser und fehlender Gefäßinvasion, sowie fehlender extrahepatischer Metastasierung

#### MUC 4 (T4): chronische Lebererkrankung ohne Komplikationen

- CTP von mindestens 7 Punkten, die eine Indikation für eine Lebertransplantation haben und weder MUC 2 noch MUC 3 zugeordnet werden können

Sollte also für ein Spenderorgan kein MEX bestehen, erfolgte das Angebot für Patienten im gleichen Mitgliedsstaat entsprechend der Gesamtpunktzahl aus MUC; Wartezeit und Region (nur in BRD) AB0-identisch. Ergab sich hier kein passender Empfänger, erfolgte das Angebot an einen Empfänger innerhalb des ET-Pools entsprechend der Gesamtpunktzahl ebenfalls AB0-identisch. Die gleiche Regelung galt im Falle eines pädiatrischen Spenders für pädiatrischen Empfänger. Auf pädiatrische Empfänger mit AB0-identischer Blutgruppe im ET-Pool folgten pädiatrische Empfänger mit AB0-kompatibler Blutgruppe im gleichen Mitgliedsstaat und folgend im ET-Pool. Hierauf folgten erst erwachsene Empfänger mit AB0-identischer Blutgruppe im gleichen Mitgliedsstaat und dann im ET-Pool. Neue Regelungen wurden auch für eine Split-Leber-Transplantation definiert. Wurde die erste Hälfte einer Split-Leber für einen elektiven Patienten mit Dringlichkeit MUC 2 bis MUC 4 akzeptiert, so erhielt das Zentrum, das das initiale Angebot erhalten hatte, die zweite Hälfte für einen selbst ausgewählten Empfänger auf der Warteliste. Sollte hier kein passender Empfänger verfügbar sein, erfolgte die Allokation im Mitgliedsstaat des Splitting-Zentrums sortiert nach Punktzahl und im letzten Schritt im Pool von ET. Ging die

erste Hälfte an einen Patienten mit Dringlichkeit MUC 1 war die Reihenfolge der Allokation zunächst frei wählbarer Empfänger im Spenderzentrum, dann Empfänger im Mitgliedsstaat bzw. der Region des Spenderzentrums sortiert nach Punktzahl und schließlich Empfänger im ET-Pool nach Punktzahl. Initial erfolgte die Allokation AB0-identisch und später dann AB0-kompatibel. Um für pädiatrische Patienten einen Vorteil bei einer Split-Leber-Transplantation zu erreichen, konnten diese MUC 2 gelistet werden, wenn sie für den kleineren lateralen linken Leberlappen (Segment 2 und 3) in Frage kamen. In diesem Fall war das Transplantationszentrum verpflichtet, die Leber zu teilen und den größeren rechten Leberlappen (Segmente 1 und 4 bis 8) an ET zu melden. Dieser wurde dann Patientenorientiert an einen erwachsenen Empfänger vergeben. Im Rahmen von MEX erfolgte außerdem die Etablierung eines Payback-Systems, um die Balance zwischen den Mitgliedsstaaten zu verbessern. Im Falle, dass von einem Spenderzentrum ein Organ aufgrund eines MEX an ein Transplantationszentrum außerhalb des Staates vergeben wurde, war die Vorgabe, dass bei der nächsten verfügbaren Spenderleber der gleichen AB0-Blutgruppe in der Region des Empfängerzentrums diese als Spenderorgan des vormaligen Spenderzentrums angesehen wurde und innerhalb des Staates anhand der Punktzahl transplantiert wurde. Neu etabliert wurden ebenso Empfänger-spezifische Spenderprofile, sodass schon vor einem möglichen Organangebot z.B. eine Alters- und Gewichtsgrenze definiert werden konnten. Außerdem konnte festgelegt werden, ob ein möglicher Empfänger für eine Split-Leber geeignet war (Wiesenhaan-Stellingwerff 1999, Eurotransplant Foundation 2000, Eurotransplant Foundation 2001a). Ab 2014 wurde dann zur Regulierung der Balance und der Exportraten von Spenderlebern die Allokation auf die nationale Ebene fokussiert. Ein Spenderorgan sollte, sofern kein MEX (HU-Patient, kombinierte Organtransplantation oder Payback im Rahmen eines MEX) vorlag, primär zunächst allen AB0-kompatiblen Empfängern auf nationaler Ebene angeboten werden. Erst wenn hier kein passender Empfänger gefunden werden konnte, erfolgte die Ausweitung der Allokation auf die internationale Ebene (Eurotransplant Foundation 2015).

Um die Entscheidung, wann eine Leber für ein Splitting in Frage kam, zu vereinfachen, definierte ET 2001 objektivierbare Parameter, die erfüllt sein sollten, um eine Split-Leber-Transplantation in Betracht zu ziehen. Hierzu gehörten (Eurotransplant Foundation 2001b):

- Hämodynamische Stabilität (kein Einsatz von Vasopressoren)
- Kein Herzstillstand während der letzten 48 Stunden
- Intensivmedizinischer Aufenthalt kürzer als fünf Tage
- Keine klinischen Zeichen einer Sepsis
- Leberparameter (Transaminasen, Gamma-Glutamyltransferasen) weniger als dreifach erhöht
- Serum-Natrium kleiner als 160 Millimol/Liter
- Alter 15 bis 50 Jahre: Splitting für einen pädiatrischen und einen erwachsenen Patienten

Wie auch im Rahmen der Nierenallokation, hatte die Einführung des TPG (siehe Kapitel 3.1.4.2.) in der BRD Konsequenzen für die Allokation von Spenderlebern. Besonders hinsichtlich der Regelung einer Split-Leber-Transplantation mussten nach Rücksprache mit der BÄK einige Anpassungen erfolgen. Ab 01. Januar 2003 wurden alle bisherigen Vorgaben auf eine einzelne reduziert. Es existierten von da an keine verpflichtenden Splittings mehr und auch keine offiziellen Parameter. Ein Zentrum, das ein Angebot für eine Spenderleber erhielt, sollte entscheiden, ob eine Teilung möglich war. Sollte ein Splitting möglich sein, konnte das Transplantationszentrum einen Empfänger auf der eigenen Warteliste für den zweiten Leberteil transplantieren. Falls hier kein passender Empfänger verfügbar sein sollte, wurde das Organ nochmals an ET zur erneuten Suche nach einem HU-Patienten gegeben. Danach war die Reihenfolge regional, national und schließlich international. Sollte ein Splitting nicht möglich sein bzw. kein passender zweiter Empfänger gefunden werden, erhielt der initiale Empfänger die ganze Leber. Ziel war es, so die Anzahl von Split-Leber-Transplantationen zu erhöhen, da ein Zentrum das Splitting entsprechend der Bedürfnisse der Empfänger durchführen konnte. Insbesondere sollte ein Splitting in Erwägung gezogen werden, wenn der Spender unter 50 Jahre alt und über 50 kg schwer war (50-50-Regel).

Hierfür kontaktierte ET das Empfängerzentrum gesondert, um explizit auf die Möglichkeit einer Split-Leber-Transplantation hinzuweisen. Eine Verpflichtung bestand allerdings nicht. Des Weiteren wurde Patienten eine Sonderstellung eingeräumt, die aufgrund einer metabolischen, nicht-zirrhatischen Lebererkrankung ein Spenderorgan benötigten. Bisher waren diese Patienten T3 oder T4 gemeldet worden. Nach einem Jahr auf der Warteliste in einem dieser MUC war es aber möglich eine Ausnahmeregelung zu beantragen. Der Status für diese Patienten konnte auf T2 erhöht werden. Dies musste durch das medizinische Personal von ET genehmigt werden. Diese Regelung galt jedoch nicht in der BRD (Eurotransplant Foundation 2002b, Hauss et al. 2002, Gerling 2003a). Durch die neue Split-Leber-Regelung konnte eine Zunahme des Splittings von 160 % in den ersten vier Monaten im Vergleich zum Vorjahr erreicht werden, was hauptsächlich durch die neue 50-50-Regel erklärt wurde (Hauss et al. 2003).

Kurz nach der Implementierung des neuen ELAS waren Österreich und Belgien bestrebt, statt des neu eingeführten Patienten-orientierten Systems zu dem Zentrums-orientierten System zurückzukehren. Als Kompromiss wurde nach einer längeren Diskussion die Einführung von drei (Österreich) bzw. fünf Regionen (Belgien) mit jeweils einem Transplantationszentrum eingeführt und beschlossen, in diesen Regionen ähnlich wie in der BRD Bonuspunkte zu vergeben, um so eine Allokation wieder mehr auf die Zentren zu konzentrieren (Eurotransplant Foundation 2000, Slooff et al. 2000a).

Als das United Network for Organ Sharing (UNOS), die Vermittlungsstelle für Spenderorgane in den USA, 2002 beschloss, den Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score und den Pediatric End-Stage Liver Disease model (PELD)-Score als Grundlage für die Allokation von Spenderlebern zu etablieren, wurde auch bei ET über eine erneute Umstellung des ELAS diskutiert (Eurotransplant Foundation 2002a). Der MELD-Score basierte auf einer Publikation, die das Überleben von Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung nach Anlage eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPS) evaluierte und hierbei vor allem objektivierbare und weit verbreitete Laborparameter untersuchte. Eine signifikante Korrelation zwischen 3-Monats-Überleben und Variable konnte vor allem für das Serum-Kreatinin, das Serum-Bilirubin, den INR und den Grund für die Leberzirrhose nachgewiesen werden (Malinchoc et al. 2000). Der ursprüngliche MELD-Score errechnete sich nach folgender Formel (Wiesner et al. 2001: 570):

$$\text{MELD-Score} = 10 \times [0,957 \times \log_e (\text{Kreatinin in mg/dl}) + 0,378 \times \log_e (\text{Bilirubin in mg/dl}) + 1,120 \times \log_e (\text{INR}) + 0,643 \times \text{Grund der Leberzirrhose} (0 = \text{Alkohol-induziert oder Cholestase-bedingt}, 1 = \text{andere Ätiologie})]$$

Durch vielfache Validierung des Scores im Hinblick auf das Überleben von Patienten nach Lebertransplantation mit unterschiedlichen Patientenkollektiven konnte auch hier eine Korrelation nachgewiesen werden. Lediglich die Ätiologie der Lebererkrankung wurde von UNOS wegen spezieller Aspekte im Rahmen einer Transplantation nicht mehr in den MELD-Score mit einbezogen (Variabel blieb mit einheitlich 0,643 erhalten) (Wiesner et al. 2001). Gerade im Vergleich mit dem CTP konnte aufgrund der Formel eine bessere Differenzierung zwischen einzelnen Patientengruppen hinsichtlich der 3-Monats-Sterblichkeit erreicht werden, was in der folgenden Abbildung dargestellt wird:

Table 3. Relationship Between MELD, CTP Score, and 3-Month Mortality in Hospitalized Cirrhotics (Group A)						
		3-Month Death Rates				
		≤9	10-19	20-29	30-39	≥40
MELD	Mortality	4 (6/148)	27 (28/103)	76 (16/21)	83 (5/6)	100 (4/4)
CTP	Mortality		A 4 (3/77)	B 14 (13/93)		C 51 (35/69)

NOTE. Values expressed as percent (number/total).

Abbildung 22: Vergleich Mortalität zwischen MELD und CTP (Wiesner et al. 2001: 572)

Es zeigte sich, dass bei den Patienten, die aufgrund der Leberzirrhose hospitalisiert waren, eine gute Korrelation zwischen dem Ergebnis des MELD und der Überlebensrate innerhalb der nächsten drei Monate bestand. Bei einem MELD-Score von 40 lag die Wahrscheinlichkeit zu versterben in diesem Patientenkollektiv bei 100 %.

Bezüglich pädiatrischer Patienten konnte der ursprüngliche MELD-Score nicht ohne Adaptation angewendet werden, sondern musste aufgrund der besonderen Situation im Kindesalter modifiziert werden. Durch multivariate Analysen konnten Faktoren bestimmt werden, die Einfluss auf das Überleben hatten und aus diesen konnte wiederum ein Modell entwickelt werden, das die besten Ergebnisse zur Abschätzung des Outcomes vor der Transplantation (Tod oder intensivmedizinische Behandlung) erbrachte. Das Pediatric Severity Scale Model (PSS) beinhaltete Serum-Albumin, Serum-Bilirubin, INR und Wachstumsverzögerung. Da sich aber auch das Alter als hoch prädiktiver Wert zur Abschätzung des Outcomes vor der Transplantation herausgestellt hatte, wurde das PSS um den Faktor Alter erweitert und bildete das Pediatric Severity Scale Model Plus Age (PSSAGE), welches in der Folge im Rahmen der Leberallokation bei UNOS als PELD bezeichnet wurde (Wiesner et al. 2001). Der ursprüngliche PELD-Score errechnete sich nach dieser Formel (Wiesner et al. 2001: 576):

PELD-Score = 0,436 (wenn Alter < 1 Jahr) – 0,687 x  $\log_e$  (Albumin in Gramm (g)/dl) + 0,480  $\log_e$  (Bilirubin in mg/dl) + 1,857  $\log_e$  (INR) + 0,667 (wenn Wachstumsverzögerung vorhanden war, definiert als kleiner als die zweifache Standardabweichung unterhalb der Norm bei Kombination von Geschlecht, Größe und Gewicht)

Den Ausschlag hin zur Umstellung des ELAS auf eine MELD-/PELD-basierte Allokation gab aber die steigende Mortalität von erwachsenen Patienten auf der Warteliste im Vergleich zum vorherigen, Zentrums-orientierten ELAS (11,5 % gegenüber 13,8 % im ersten Zeitraum von zwei Jahren nach Umstellung). Es hatte sich nämlich gezeigt, dass mithilfe des MELD-Score eine Reduktion der Mortalität von Patienten auf der Warteliste erreicht werden konnte. Einen ersten raschen Schritt zur Senkung der Sterblichkeit sollte durch die strenge Priorisierung von T2-Patienten vor T3- und T4-Patienten ab September 2003 erreicht werden. Die Punktevergabe von 400 Punkten erfolgte daher nicht mehr. Eine statistische Analyse hatte gezeigt, dass die Mortalität dieser Patienten auf der Warteliste höher ist bei gleichzeitig geringeren Chancen auf eine Transplantation. Innerhalb der T2-Kategorie waren die Patienten nach Wartezeit in dieser Kategorie sortiert. Die Blutgruppenregel wurde auf ET-AB0-kompatibel (siehe Kapitel 3.2.) geändert. Außerdem wurden im Rahmen der Priorisierung die Zulassungskriterien für Kategorie T2 geändert. Es war ein CTP von mindestens 11 Punkten notwendig, der Patient musste aber nicht mehr hospitalisiert sein (Eurotransplant Foundation 2003a, Gerling 2003b, Hauss et al. 2003). Eine erste statistische Auswertung zeigte, dass das Ziel einer Reduzierung der Mortalität für T2-Patienten ebenso erreicht werden konnte wie die ersten Schritte hin zu einer Implementierung basierend auf der Dringlichkeit (Hauss et al. 2004).

Anfang 2004 wurde dann basierend auf den ersten Ergebnissen der Leberallokation innerhalb von UNOS ein erster Entwurf zur Implementierung des MELD- bzw. PELD-Scores in das ELAS erstellt. Die Formeln zur Berechnung der beiden Scores entsprachen den ursprünglichen, der PELD wurde ebenfalls mit dem Faktor 10 multipliziert und jeweils auf die nächste volle Zahl gerundet. Laborwerte mit einem Wert von kleiner 1 wurden auf 1 aufgerundet. Der höchste mögliche Serum-Kreatinin-Wert lag bei 4 mg/dl und wurde im Falle von mindestens zwei Dialysebehandlungen in der vergangenen Woche automatisch auf diesen gesetzt. Die Höchstpunktzahl lag bei 40 Punkten und die Mindestpunktzahl bei 6. Es wurden von ET bestimmte Zeiträume festgelegt, in denen ein errechneter MELD-Score Gültigkeit besaß und wie alt die Laborwerte zur jeweiligen Berechnung sein durften:

MELD-Score	Gültigkeit	Laborparameter zur Berechnung
≤ 10	365 Tage	< 30 Tage alt
11 bis ≤ 18	90 Tage	< 14 Tage alt
19 bis ≤ 24	30 Tage	< 7 Tage alt
≥ 25	7 Tage	< 48 Stunden alt

*Tabelle 3: Zeitraum der Gültigkeit eines bestimmten MELD-Scores (modifiziert nach Lerut 2004: 12, Gerling 2006: 25, Eurotransplant Foundation 2019b)*

Für pädiatrische und erwachsene Empfänger mit einem HCC sollten spezielle Regeln bei einer Listung auf der Transplantationsliste eingeführt werden. Patienten mit einem HCC kleiner als 2 cm starteten mit einem MELD-Score von 20, was einer 8 %-Wahrscheinlichkeit entsprach, innerhalb von drei Monaten zu Versterben oder aufgrund einer Metastasierung nicht transplantierbar zu sein. Patienten mit einem HCC von größer als 2 cm oder multiplen Läsionen, wobei die größte nicht größer als 3 cm sein durfte, starteten mit einem MELD-Score von 24, gleichbedeutend mit einer 15 %-Wahrscheinlichkeit, innerhalb von drei Monaten zu versterben oder aufgrund einer Metastasierung nicht transplantierbar zu sein. Alle drei Monate erhöhte sich die Punktzahl um das Äquivalent, das einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit zu versterben oder aufgrund einer Metastasierung nicht transplantierbar zu sein um 10 % entsprach. Patienten mit einer metabolischen Lebererkrankung starteten mit einem MELD-Score von 16, wohingegen Empfänger mit einem hepatopulmonalen Syndrom, einer familiären Amyloidose oder einer primären Oxalurie mit einem MELD-Score von 24 auf die Warteliste aufgenommen wurden, was eine Transplantation innerhalb von drei Monaten bedeutete. Pädiatrische Patienten mit einem Hepatoblastom, oder schweren metabolischen Erkrankungen wie z.B. einem Crigglar-Najar-Syndrom, wurden HU oder mit einem PELD entsprechend der medizinischen Dringlichkeit gelistet. Interessanterweise ließen die ersten Analysen von UNOS vermuten, dass der MELD-Score keine Aussage über die Erfolgsaussichten einer Lebertransplantation zuließ. Das 3-Monats-Überleben nach Lebertransplantation war in der Gruppe von Patienten mit einem MELD-Score über 19 (82 %) etwa gleich groß wie in der Gruppe von Patienten mit einem MELD-Score von 19 oder weniger (83 %). Erst ab einem MELD-Score von 39 oder mehr, schien sich ein Effekt auf das Transplantat- und Patientenüberleben post transplantationem einzustellen (Lerut 2004). Dieser erste Entwurf wurde in der Folge noch mehrfach überarbeitet. Lerut fasste den damaligen Enthusiasmus folgendermaßen zusammen (2004: 12):

„Although MELD and PELD scores are not yet uniformly accepted by all transplant professionals, it is without any doubt that the introduction of these scores represent a major progress in the fair allocation of livers to those patients most in need of a liver transplant without compromising the result of this treatment. It has become clear that this model ensures equitable allocation of organs based on medical characteristics and disease prognosis rather than on waiting times which have been shown to be an inappropriate measure of fairness of the organ allocation system.“

Vor der finalen Einführung des MELD/PELD in das ELAS wurde bereits konstatiert, dass der PELD-Score für die Bedürfnisse der pädiatrischen Patienten angepasst werden musste. Viele Erkrankungen des Kindesalters, die vielmehr durch ihren klinischen Verlauf als durch Laborparameter eine Lebertransplantation notwendig machten (z.B. Gallengangsatresien oder Stoffwechselerkrankungen wie zystische Fibrose), waren nicht adäquat durch den PELD-Score abgebildet und so wurde geschätzt, dass nur etwa 30 % der Kinder adäquat erfasst wurden. Es war daher geplant, nach enger Absprache mit Pädiatern diese Patienten durch entsprechende Änderungen in den MELD-Score zu integrieren (Hauss et al. 2004). Auch UNOS adaptierte die Altersgrenzen für den PELD-Score, da dieser nur in der Altersgruppe bis 12 Jahren dem MELD-Score überlegen war. Ältere Kinder profitierten von einer Berechnung nach dem MELD-Score (Hauss et al. 2005). Ab Mai 2005 sollte zu Forschungszwecken jedoch auch für jeden möglichen Empfänger jünger als 12 Jahre der

PELD- zusätzlich zum MELD-Score im ENIS berechnet werden (Gerling 2005a). Für Patienten unter 12 Jahren wurde daher ein spezieller MELD-Score (pediatricMELD) eingeführt. Sollte ein Kind zum Zeitpunkt der Listung einen errechneten MELD-Score von mehr als 22 Punkten haben, wurde dieser für die Allokation verwendet. Wurde der Score mit 22 Punkten oder weniger angegeben, wurde er automatisch auf 22 gesetzt. Sollte ein solcher pädiatrischer Patient nicht innerhalb von drei Monaten transplantiert werden, erhöhte sich sein Score alle 90 Tage um die äquivalente Punktzahl einer Erhöhung der 3-Monats-Mortalität von 10 %. Nach dem 12. Geburtstag eines Empfängers wurde der jeweilige MELD-Score dann bis zur Transplantation nicht mehr verändert. Die Definition eines pädiatrischen Empfängers (jünger als 16 Jahre) blieb von dieser Regelung unberührt. In der Altersgruppe von 12 bis 16 Jahren erfolgte die Berechnung anhand der normalen Formel für den MELD-Score (Eurotransplant Foundation 2006b, Gerling 2006). Das Prinzip der Punkteäquivalente lässt sich anhand dieser Tabelle veranschaulichen:

<b>MELD-Score</b>	<b>3-Monats-Mortalität</b>
<b>20</b>	10 %
<b>22</b>	15 %
<b>24</b>	20 %
<b>25</b>	25 %
<b>26</b>	30 %
<b>28</b>	35 %
<b>29</b>	40 %
<b>29</b>	45 %
<b>30</b>	50 %
<b>31</b>	55 %
<b>32</b>	60 %
<b>33</b>	65 %
<b>33</b>	70 %
<b>34</b>	75 %
<b>35</b>	80 %
<b>36</b>	85 %
<b>37</b>	90 %
<b>39</b>	95 %
<b>40</b>	100 %

*Tabelle 4: MELD-Score mit entsprechender 3-Monats-Mortalität (Eurotransplant Foundation 2019b: 104)*

Wurde also ein pädiatrischer Patient mit einem pediatricMELD von 22 auf der Warteliste geführt, so entsprach dies einer 3-Monats-Mortalität von 15 %. Alle 90 Tagen wurden die Punkte um das Äquivalent einer Erhöhung der 3-Monats-Mortalität von 10 %, also von 15 % auf 25 % erhöht. Dies entsprach dann einem pediatricMELD von 25 Punkten.

Hinsichtlich pädiatrischer Spender gab es ebenfalls Änderungen. Die Leber eines solchen Spenders sollte für HU-Patienten nur noch genutzt werden, wenn der Quotient aus Spender- und Empfängergewicht mindestens 0,5 betrug, um hier nicht das Risiko einer primär nicht ausreichenden Funktion und damit den Verlust des Organs zu riskieren. Die Allokationsreihenfolge für einen pädiatrischen Spender wurde ebenfalls geändert. Die Reihenfolge war (Eurotransplant Foundation 2006b):

1. Pädiatrischer HU-Patient
2. Erwachsener HU-Patient
3. Kombinierte Organtransplantation bei einem pädiatrischen Empfänger
4. Kombinierte Organtransplantation bei einem erwachsenen Empfänger
5. Elektiver pädiatrischer Patient (erst national, dann international)
6. Elektiver erwachsener Patient (erst national, dann international)

Eine Priorisierung von erwachsenen Empfängern mit einem Körpergewicht von weniger als 55 kg wurde von ET bei pädiatrischen Spendern zwar seit 2006 praktiziert, besitzt in der BRD jedoch keine Gültigkeit (Eurotransplant Foundation 2019b).

Ab 28. Mai 2005 begann die Umstellung des ELAS mit der schrittweisen Integration des MELD-Score in ENIS. Dieser Prozess zog sich über einen Zeitraum von mehreren Jahren hin und beinhaltete zunächst die Integration des MELD-Moduls in ENIS zur Eingabe der notwendigen Daten für jeden Patienten auf der Warteliste. Die Allokation erfolgte jedoch zunächst noch nicht nach den individuellen MELD-Werten eines einzelnen Patienten (Gerling 2005a). Es wurden im Verlauf zunächst einige Änderungen im ELAS beschlossen, durch die letztlich die Einführung des MELD erst ermöglicht werden konnte. Die allgemeinen Regeln für HU-Patienten und kombinierte Transplantationen blieben erhalten. Hier erfolgte die Allokation nicht auf Basis eines MELD-Score. Die maximale Wartezeit wurde abgeschafft und Patienten, die kurzzeitig als nicht transplantabel gelistet worden waren, benötigten aktuelle Laborparameter im Rahmen der Wiederaufnahme auf die Warteliste für die Bestimmung eines neuen MELD-Score (Eurotransplant Foundation 2006a, Gerling 2006).

Der MELD-Score in seiner Grundform sah innerhalb der Formel keine Bonuspunkte vor. Das ELAC folgte aber in seiner Neufassung des ELAS dem Vorgehen von UNOS und etablierte „standardized exceptions“ (SE) und „non-standardized exceptions“ (NSE), die im Falle von speziellen Situationen einen Bonus auf den MELD zusicherten, wenn die Schwere der Erkrankung nicht adäquat durch den MELD-Score erfasst wurde (exceptionalMELD). Hieraus folgte auch, dass ein errechneter MELD-Score anhand der Laborparameter (labMELD) existierte und ein MELD-Score, der letztlich nach Zurechnung der Bonuspunkte für die eigentliche Allokation herangezogen wurde (matchMELD), wenn er höher war als der labMELD. Wie im Rahmen der pädiatrischen Allokation waren die Bonuspunkte Äquivalente für die Wahrscheinlichkeit innerhalb von drei Monaten zu versterben oder nicht transplantiert zu werden. Unter SE wurden festgelegte Kriterien definiert, die für eine Vielzahl von Patienten zutreffen konnten, z.B. eine bestimmte Grunderkrankung als Ursache der Leberzirrhose. In der NSE-Kategorie wurde individuell für einen bestimmten Patienten bzw. eine bestimmte Situation entschieden, die keiner Evidenz unterlag. Sowohl SE als auch NSE waren von der Zustimmung eines Audits abhängig, was nach Implementierung des MELD-basierten ELAS auf Wunsch der Mitgliedsstaaten auf nationaler Ebene erfolgen sollte. Nur falls keine eindeutige Entscheidung getroffen werden konnte, sollte die Anfrage durch ein internationales Audit bei ET erfolgen. Hieraus folgte auch, dass im Rahmen einer internationalen Allokation nur der labMELD berücksichtigt wurde, da sich SE- und NSE-Kriterien in den jeweiligen Mitgliedsstaaten unterscheiden konnten. Der SE- und NSE-Status musste alle 90 Tage bestätigt werden (Gerling 2006, Lerut et al. 2006a). Zur Einführung des MELD-basierten ELAS wurden folgende SE in der BRD berücksichtigt (Gerling 2006: 25):

- Cholangiozelluläres Karzinom
- Zystische Fibrose
- Familiäre Amyloid-Polyneuropathie
- Hepatopulmonales Syndrom
- Primäre Hyperoxalurie Typ I

- Polyzystische Lebererkrankung
- HCC
- Nicht-metastasiertes Hepatoblastom
- Harnstoffzyklusdefekte
- „Small for size syndrome“ nach vorheriger Lebertransplantation

Der SE-Status bei HCC-Patienten war an genau definierte Voraussetzungen geknüpft. Bereits im Rahmen der auf Stufen- und Rängen-basierten Allokation von Spenderlebern äußerte Sloof den Gedanken, dass eine Differenzierung im Rahmen der Allokation zwischen benigner und maligner Grunderkrankung getroffen werden sollte (1991: 7):

„With all respect of using liver transplantation for palliative purposes the investment of a liver for benign disease should be weighed differently compared to a liver destined for a patient with a malignant disease.“

Auch Lerut hatte in der ursprünglich geplanten Neufassung des ELAS Patienten mit einem HCC die schon genannten SE eingeräumt, die im Wesentlichen auf der Größe und Verteilung der einzelnen Läsionen in der Leber basierten. 1996 hatte nämlich eine Studie des nationalen Krebszentrums im italienischen Mailand zeigen können, dass auch Patienten mit einem HCC in bestimmten Situationen von einer Lebertransplantation profitierten und eine Senkung der Mortalität trotz maligner Grunderkrankung erreicht werden konnte. Auch wenn die Studie mit 48 Patienten nur eine kleine Stichprobe auswertete, wurden aus ihr die für die Leberallokation wichtigen Mailand-Kriterien abgeleitet (Mazzaferro et al. 1996). Sie waren definiert als (Eurotransplant Foundation 2007):

- eine Läsion zwischen  $\geq 2$  cm und  $\leq 5$  cm im Durchmesser oder  $\leq 3$  Läsionen, von denen jede  $\leq 3$  cm im Durchmesser ist
- keine nachweisbare Gefäßinvasion einer Läsion
- keine extrahepatischen Metastasen

2006 wurde dann noch vor der endgültigen Einführung des MELD-Score im ELAS eine spezielle Regelung für diese Patientengruppe etabliert. Patienten mit einem HCC konnten in der Kategorie T2 gelistet werden, wenn sie sich mindestens 365 Tage auf der Warteliste befanden. Die Diagnose HCC wurde als gesichert angesehen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- HCC mittels Biopsie histologisch gesichert
- Alpha-1-Fetoprotein (AFP)  $\geq 400$  Nanogramm (ng)/ml und Nachweis von fokalen Läsionen (eine Läsion zwischen  $\geq 2$  cm und  $\leq 5$  cm im Durchmesser oder  $\leq 3$  Läsionen, von denen jede  $\leq 3$  cm im Durchmesser) mit arterieller Hypervaskularisation in Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Angiographie nicht älter als drei Monate
- Nachweis von fokalen Läsionen (eine Läsion zwischen  $\geq 2$  cm und  $\leq 5$  cm im Durchmesser oder  $\leq 3$  Läsionen, von denen jede  $\leq 3$  cm im Durchmesser) mit arterieller Hypervaskularisation in zwei Bildgebungen (CT, MRT oder Angiographie) nicht älter als drei Monate

Zum Zeitpunkt des Antrags auf T2-Listung mussten sie sich innerhalb der Mailand-Kriterien befinden. Patienten, die sich initial innerhalb der Mailand-Kriterien befanden und nach einer Behandlung nur noch eine Läsion kleiner als 2 cm oder gar keine Läsion mehr zeigten, konnten durch das medizinische Personal von ET dennoch als Transplantationskandidaten eingestuft werden. Patienten, die sich außerhalb der Mailand-Kriterien oder erst nach einer vorhergehenden Therapie innerhalb dieser zeigten, mussten durch das ELAC evaluiert werden (Eurotransplant Foundation 2007).

Das MELD-basierte ELAS wurde in der beschriebenen Form am 16. Dezember 2006 eingeführt. Im Rahmen des Übergangs wurden die Transplantationszentren gebeten, für die Patienten auf der Warteliste die Laborparameter zur Berechnung des MELD-Score rechtzeitig bereitzustellen. Patienten, für die dies nicht der Fall war, wurden zunächst mit einem MELD-Score von 6 Punkten geführt. SE- und NSE-Status konnten in der Folge für

jeden Patienten eingegeben werden und resultierten in einem entsprechenden nationalen matchMELD. Die Wartezeit war nur noch im Falle einer gleichen Punktzahl des MELD-Score entscheidend. Hierbei wurde sie noch in einzelne Fraktionen aufgeteilt, Wartezeit mit aktuellem MELD-Score, Wartezeit mit höherem MELD-Score oder HU. Erst wenn zwei Empfänger auch die gleichen Wartezeitfraktionen hatten, wurde die Gesamtwartezeit berücksichtigt (Gerling 2006, Lerut et al. 2006b).

Ein Jahr nach Einführung des MELD-basierten ELAS zeigte sich in der Altersgruppe der Empfänger zwischen 12 und 15 Jahren die niedrigste Wahrscheinlichkeit ein Spenderorgan zu erhalten. Die Patienten in dieser Gruppe galten im ELAS noch als Kinder, erhielten aber nicht den pediatricMELD. Es wurde daher eine Ausweitung des pediatricMELD beschlossen und Patienten, die jünger als 16 Jahre alt waren, mit einem Punkteäquivalent auf die Warteliste aufgenommen, das einer 3-Monats-Mortalität von 15 % entsprach. Diese Punktezahl erhöhte sich wie bis dahin gültig alle 90 Tage um ein Punkteäquivalent, das einer Erhöhung der 3-Monats-Mortalität um 10 % entsprach. Am 16. Geburtstag eines pädiatrischen Patienten wurde der pediatricMELD bis zur Durchführung einer Transplantation nicht mehr verändert (Eurotransplant Foundation 2009). In diesem Zusammenhang wurde insbesondere aus der BRD immer wieder auch davon berichtet, dass pädiatrische Patienten im neuen ELAS benachteiligt wurden und so der Druck hinsichtlich von Lebend-Leberspenden anstieg. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, erhöhte ET 2009 bei Listung von pädiatrischen Patienten jünger als 12 Jahre den MELD-Score von 22 auf 28 Punkte ebenso wie das Punkteäquivalent, das sich alle 90 Tage erhöhte, von 10% auf 15% Erhöhung der 3-Monats-Mortalität (Rogiers et al. 2009, Eurotransplant Foundation 2010). Im Gegensatz zum exceptionalMELD gilt der pediatricMELD bis heute auch bei der internationalen Allokation (Eurotransplant Foundation 2019b). Um die Allokation von Spenderlebern für pädiatrische Patienten weiter zu optimieren, wurde 2014 eine neue Regelung eingeführt. Im Falle, dass für einen pädiatrischen Spender kein passender Empfänger (sowohl Kind als auch Erwachsener) ermittelt werden konnte, wurde das Organ auch AB0-inkompatibel pädiatrischen Empfänger jünger als 1 Jahr angeboten (Eurotransplant Foundation 2015). 2019 wurde vorgeschlagen, die Altersgrenze für pädiatrische Patienten auf 18 Jahre anzuheben. Diese Regelung wurde zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht in das ELAS integriert (Eurotransplant Foundation 2019b, Eurotransplant Foundation 2020e).

Als eine weitere Gruppe, die im Zuge der Umstellung des ELAS nachteilig behandelt wurde, stellten sich Patienten heraus, die als sogenannte „Approved Combined Organ“ (ACO) auf der Warteliste geführt wurden, also auf eine kombinierte Lebertransplantation zusammen mit einem Herz oder einer Lunge warteten. Diese Patienten wurden zwar direkt nach der HU-Kategorie gelistet, erhielten aber selten ein Organ, da die meisten Spenderherzen und -lungen im Rahmen einer HU-Allokation verteilt wurden. Ab 2009 wurde beschlossen, dass im Falle einer HU-Listung für eines der Organe im ACO-Status automatisch auch das andere Organ in die HU-Kategorie hochgestuft wurde, um so die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation für diese Patienten zu erhöhen (Rogiers et al. 2009, Eurotransplant Foundation 2010).

Heute erfolgt die Allokation von Spenderlebern nach dem ELAS in der Version 5.17 vom 05. November 2019. In der BRD gilt darüber hinaus seit 24. September 2019 die Richtlinie für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation in der Fassung vom 31. Mai 2018. Hierin sind auch die aktuellen SE für die BRD vermerkt, welche je nach Krankheitsentität und bei bestimmten Voraussetzungen unterschiedlich zu einem exceptionalMELD beitragen können (Bundesärztekammer 2019b):

- HCC
- Biliäre Atresie
- Neuroendokrine Tumoren
- Hepatoblastom
- Adulte polyzystische Degeneration der Leber
- Primäre Hyperoxalurie Typ 1

- „Small for size syndrome“ nach vorheriger Lebertransplantation
- Zystische Fibrose
- Familiäre Amyloidotische Polyneuropathie
- Hepatopulmonales Syndrom
- Portopulmonale Hypertension
- Harnstoffzyklusdefekte
- Morbus Osler
- Hepatisches Hämangioendotheliom
- Biliäre Sepsis/Sekundär sklerosierende Cholangitis
- Primär sklerosierende Cholangitis
- Cholangiokarzinom

Für eine Listung in der HU-Kategorie werden folgende Krankheitsentitäten berücksichtigt, die alle 14 Tage bestätigt werden muss (Eurotransplant Foundation 2019b):

- Akutes Leberversagen nach King's-College- oder Clichy-Kriterien
- Akutes Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen nach vorheriger Lebertransplantation
- Akutes Leberversagen auf dem Boden einer rapiden Verschlechterung eines Morbus Wilson oder eines Budd-Chiari-Syndroms
- Lebensbedrohliches Lebertrauma
- Toxisches Lebersyndrom
- Hepatoblastom, wenn (alle müssen erfüllt sein):
  - Empfänger jünger als 16 Jahre
  - Histologische Diagnosesicherung durch Biopsie
  - Empfänger ist nach Chemotherapie geeignet für eine Lebertransplantation
  - Fehlen oder komplette Resektion von extrahepatischen Metastasen
  - Nicht heilbar durch partielle Leberresektion (in BRD)
- Harnstoffzyklusdefekte, wenn (alle müssen erfüllt sein):
  - Empfänger jünger als 3 Jahre
  - Empfänger für Lebertransplantation geeignet

In der BRD ist auch die Möglichkeit einer sogenannten Domino-Leber-Transplantation gegeben. Hierbei dient der Empfänger einer Spenderleber, der aufgrund einer metabolischen Erkrankung (z.B. familiäre Amyloidotische Polyneuropathie) auf der Warteliste steht, als Lebendspender für seine eigene, nicht zirrhotisch umgebaute Leber. Diese kann über ET in einem Patienten-orientierten Verfahren an einen anderen Empfänger auf der Warteliste vermittelt werden. Im aktuellen ELAS finden auch den MELD-Score beeinflussende Faktoren Beachtung, die bei Bestimmung des labMELD Einfluss nehmen können. Zum einen geht es hierbei um extrakorporale Organersatzverfahren. Im Falle eines Nierenersatzverfahrens wird das Serum-Kreatinin wie schon beschrieben mit 4 mg/dl angegeben. Hierbei muss vermerkt sein, welcher Arzt oder welche Ärztin die Indikation gestellt hat. Ebenso nimmt die Durchführung eines Leberersatzverfahrens Einfluss auf den labMELD. Hierbei soll das letzte Serum-Bilirubin und das letzte Serum-Kreatinin vor Start der Behandlung zur Berechnung des labMELD herangezogen werden. Außerdem wird bei Patienten auf der Warteliste, die mittels eines Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon antikoaguliert sind, der INR auf den Wert 1 gesetzt, wenn nicht ein INR-Wert verfügbar ist, der zwei Wochen nach Pausieren der Therapie gemessen wurde (Eurotransplant Foundation 2019b).

### 3.5 Pankreas

In diesem Kapitel erfolgt die Beschreibung der Allokation des vaskularisierten Pankreas durch ET in der BRD in chronologischer Abfolge. Auf die Aspekte der Transplantation von Langerhansschen Inselzellen wird hierbei nicht im Speziellen eingegangen, da es sich insgesamt noch um ein eher experimentelles Verfahren handelt, mit dem international nur eine kleine Anzahl von Patienten behandelt wird. Im Zeitraum von 1999 bis 2013 wurden 819 Patienten in ausgewählten Zentren weltweit mittels Inselzelltransplantationen behandelt (Collaborative Islet Transplant Registry 2016). Darüber hinaus spielt ET bei der Allokation in

der BRD heutzutage keine Rolle, da es sich nach deutscher Rechtsprechung nicht um ein Organ, sondern um Gewebe handelt. Pankreasspender aus der BRD dürfen daher weder als Inselzell-Spender angesehen werden, noch dürfen Inselzell-Spender außerhalb der BRD deutschen Empfängern angeboten werden (Eurotransplant Foundation 2020c).

Die erste Pankreastransplantation in der BRD fand Ende der 1970er Jahre statt (siehe Kapitel 3.1.1.). Von dieser Tatsache lässt sich ableiten, dass die Entwicklung der Transplantation des Pankreas nicht zeitgleich mit Nieren- oder Lebertransplantationen voranschritt, sondern aufgrund der anspruchsvolleren operativen Technik erst später als verbreitete Methode etabliert werden konnte.

Seit 1982 verwaltete ET auch Wartelisten für Patienten, die eine Pankreastransplantation benötigten, anfänglich nur für dringliche Fälle, die später als HU-Patienten registriert waren. Ein aktives Allokationssystem für Spenderpankreatata existierte zu diesem Zeitpunkt allerdings nicht. Wie auch im Rahmen der ersten Lebertransplantationen, waren Transplantationszentren primär davon abhängig, dass Spenderzentren potentielle Organspender auch als MOD meldeten, was regelhaft je nach Region und Expertise erst einige Jahre später zur Standardroutine wurde (Eurotransplant Foundation 1983c). Die ersten Zentren in der BRD, die ein Pankreas-Transplantationsprogramm etablierten, waren das Transplantationszentrum in München, wo 1979 auch die erste Pankreastransplantation der BRD stattgefunden hatte, und das Transplantationszentrum in Köln (Eurotransplant Foundation 1983b). In München erhöhte sich die Anzahl von kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantationen von einer im Jahr 1982 auf 15 im Jahr 1983 exponentiell (Eurotransplant Foundation 1984). 1985 erfolgten schon 24 kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantationen und 2 Pankreastransplantationen im Einzugsgebiet von ET (Eurotransplant Foundation 1986). In den meisten Fällen erfolgte eine Pankreastransplantation in Kombination mit einer Nierentransplantation bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 und entsprechenden Sekundärkomplikationen des Diabetes wie diabetische Retino- oder Polyneuropathie. Die 4-Jahres-Überlebenschance eines Pankreastransplantats unter CyA-Therapie im Münchner Transplantationszentrum lag in dieser Zeit bei 51 % (Land et al. 1986). 1989 waren 154 Patienten für eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation bei ET gemeldet. Im gleichen Jahr wurden 80 kombinierte Transplantationen durchgeführt. Bei gleichzeitig 3073 Nierentransplantationen im ET-Raum entspricht das im Verhältnis von lediglich 2,6 % (Eurotransplant Foundation 1990b). 1992 wurden 66 Pankreastransplantationen in 16 spezialisierten Zentren durchgeführt, was einer Quote von 4,1 Transplantationen pro Zentrum im Jahr entspricht (Hering et al. 1993). Diese Zahlen hingen neben der fehlenden Erfahrung von Transplantationszentren im Hinblick auf Pankreastransplantationen auch damit zusammen, dass das Pankreas eine sehr kurze Ischämiezeit hat und generell empfindlich auf Hypotension reagiert. Dementsprechend war auch nur ein kleiner Teil der MOD für die Entnahme des Pankreas geeignet. Generell akzeptierten viele Zentren meist nur Organe von jungen Spendern in hämodynamisch stabilem Zustand ohne vorhergehende kardiopulmonale Reanimation. Die Therapie von Vasopressoren war ebenso ungünstig wie ein prolongierter intensivmedizinischer Aufenthalt (Steiner et al. 1990). Die Statistik aus dem ersten Halbjahr 1993 zeigte, dass 156 von 331 verfügbaren Spenderpankreatata zum Zwecke von Forschungszwecken hinsichtlich Inselzelltransplantationen an drei verschiedene Forschungslabore versendet worden waren. Von den verbleibenden 175 wurden 46 transplantiert. Insgesamt wurden demnach 129 Spenderpankreatata von den Transplantationszentren abgelehnt, meist aufgrund von medizinischen Problemen des Spenders oder aus Kapazitätsgründen (Persijn 1993).

Insgesamt war eine Pankreastransplantation demnach eine operative Methode, die nicht sehr verbreitet war und dementsprechend reagierte ET auch erst Anfang der 1990er Jahre mit der Etablierung eines „Eurotransplant Pancreas Advisory Committee“ (EPAC), das ein zentrales Allokationssystem erarbeiten sollte (Land 1990). Ein erster Vorschlag für eine Allokation basierte auf der Grundlage, dass verschiedene Studien (u.a. So et al. 1990) gezeigt hatten, dass Matching im HLA-DR-Merkmal das Transplantatüberleben verbesserte und dadurch auch die Abstoßungen mit konsekutiver Abstoßungstherapie reduziert werden konnten. Es sollte daher Sera von allen Patienten auf der Warteliste für ein

Spenderpankreas an alle Gewebetypisierungslabore geschickt werden, um ein möglichst frühzeitiges Crossmatch zu ermöglichen. Diese Maßgabe war unabhängig vom Antikörper-Status. Sobald ein MOD an ET gemeldet wurde, sollte möglichst schnell eine HLA-Typisierung des Spenders stattfinden und die Allokation dann anhand des HLA-DR-Merkmals entsprechend maximaler Übereinstimmung erfolgen. Im Anschluss sollten sich das Spenderkrankenhaus und das Transplantationszentrum einigen, welches Team das Pankreas explantiert und wo das finale Crossmatch stattfinden sollte (van der Woude 1991). Dieser Vorschlag wurde aber zunächst nicht im Allokationssystem berücksichtigt, da Mitte der 1990er Jahre das EPAC der Überzeugung war, dass die Daten nicht ausreichend waren, um ein HLA-Match bei der Allokation zur berücksichtigen. Zu diesem Zeitpunkt wurden Spenderpankreatata fast ausschließlich im Rahmen einer kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation vermittelt. Auf der Warteliste machten solche Empfänger ungefähr 1 % von allen Patienten aus, die auf eine Spenderniere warteten. Es gab nur sehr wenige Patienten (1995: 29), die auf eine alleinige Pankreastransplantation warteten und die meisten befanden sich im Status „NT“ als nicht transplantabel (69 %). Daher sollte im neuen Allokationssystem bei Verfügbarkeit eines Spenderpankreas dieses an erster Stelle im Rahmen einer kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation vermittelt werden. Danach folgten alleinige Pankreastransplantation, Inselzell-Transplantation und kombinierte Inselzell-Nieren-Transplantation. Aufgrund der kurzen KIZ sollte eine Transplantation bevorzugt lokal erfolgen und erst im zweiten Schritt das Spenderorgan dem Pool von ET zur Verfügung gestellt werden. Hierbei wurde dann nochmals zwischen der Distanz (mehr oder weniger als 4 Stunden) zwischen Spenderkrankenhaus und Transplantationszentrum priorisiert. Zuletzt erfolgte die Priorisierung anhand der Wartezeit auf der Transplantationsliste. Generell hatte eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation Vorrang vor den MEX im Rahmen einer Nierentransplantation (Full-House-Organ oder HU). Im Falle, dass ein HLA-Match des Spenders zur Verfügung stand, sollte dennoch nach einem möglichen Full-House-Match gesucht werden (De Meester 1995). Eine HU-Kategorie war nicht vorgesehen (De Meester 1996a). Hieraus ergab sich folgendes Flussdiagramm für die geplante Pankreasallokation 1995:

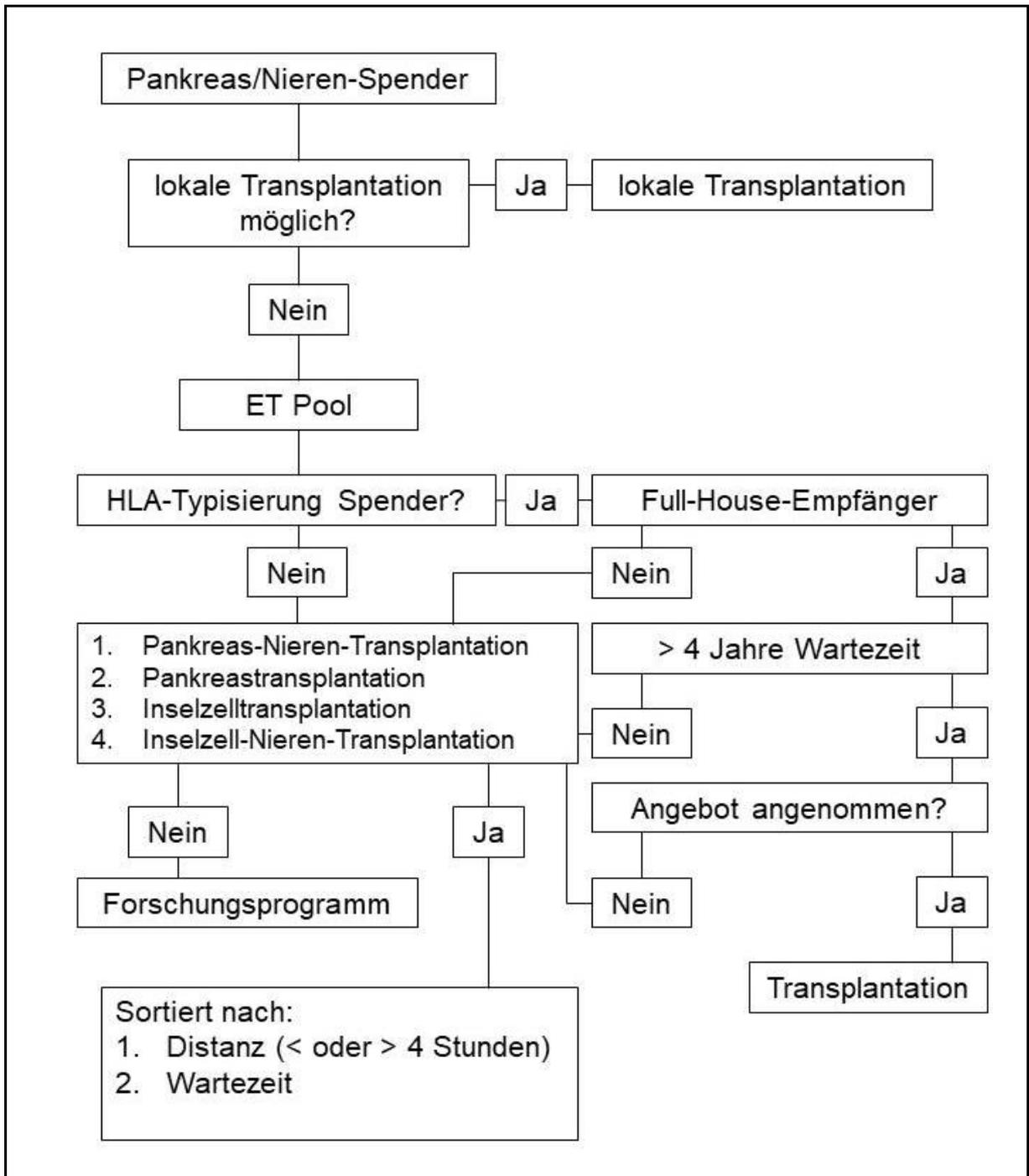


Abbildung 23: Flussdiagramm Vorschlag Pankreasallokation 1995 (modifiziert nach De Meester 1995: 18, 19)

Im Rahmen des Vorschlags für ein neues Allokationssystem wurden auch Kriterien definiert, die ein Spender erfüllen sollte, um als Pankreasspender berücksichtigt werden zu können. Das Spenderalter sollte zwischen 10 und 55 Jahren liegen. Die Serologie für eine Virushepatitis B und C musste negativ sein und der Spender durfte weder an einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 erkrankt sein (De Meester 1996a). In den folgenden Jahren wurden diese Kriterien erweitert. Das Alter verringerte sich auf 8 Jahre und später auf 5 Jahre. Es sollte außerdem ein möglichst kurzer Krankenhausaufenthalt des Spenders bestehen und nur geringer Einsatz von Vasopressoren, sowie keine schweren hypotensiven Blutdruckphasen. Sowohl eine Hyperglykämie als auch eine Hyperamylasämie waren keine Kontraindikation gegen eine Pankreasspende. Auch bei Patienten mit einem höheren Körpergewicht definiert als Body Mass Index (BMI) größer als 27 kg/m<sup>2</sup> war eine Spende möglich. Allgemein konnte festgehalten werden, dass jeder Leberspender auch als

Pankreasspender in Frage kam (De Meester 1999, Keizer 2000b). Um einen potentiellen Pankreasspender besser zu erkennen, wurde 2009 der Preprocurement Pancreas Allocation Suitability Score (P-PASS) eingeführt. Die Kombination aus 9 Parametern ergab einen Wert zwischen 9 und 27 für einen Spender (Eurotransplant Foundation 2020c).

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
<b>Alter in Jahren (x2)</b>	< 30	30-40	> 40
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup> (x2)</b>	< 20	20-25	> 25
<b>Intensivaufenthalt in Tagen</b>	< 3	3-7	> 25
<b>Herzstillstand in Minuten</b>	Nein	< 5	≥ 5
<b>Serum-Natrium in mmol/l</b>	< 155	155-160	> 160
<b>Amylase</b>	< 130	130-390	> 390
<b>Lipase in U/l</b>	< 160	160-480	> 480
<b>(Nor-)Adrenalin oder</b>	Nein	< 0,05	≥ 0,05
<b>Dobutamin/Dopamin in <math>\gamma</math></b>	Nein	< 10	≥ 10

Tabelle 5: Parameter P-PASS (modifiziert nach Eurotransplant Foundation 2020c: 19)

Eine retrospektive Studie zeigte, dass bei einem P-PASS von weniger als 17 eine höhere Bereitschaft der Transplantationszentren bestand ein Organ zu akzeptieren (Vinkers et al. 2008). Auch im aktuellen EPAS wird ein Spender mit einem P-PASS unter 17 als aussichtsreicher Kandidat für eine Pankreasspende angesehen (Eurotransplant Foundation 2020c).

In einer Vielzahl von Treffen des EPAC wurde der Vorschlag für das Allokationsverfahren mehrfach angepasst, ergänzt und zum Teil komplett überarbeitet, bevor es dem Vorstand zur Bewilligung vorgelegt wurde. Das neue Allokationssystem wurde zum 1. Januar 1997 eingeführt. Als Basis wurde für jeden Patienten, der für eine Pankreastransplantation auf die Warteliste aufgenommen wurde, ein Spenderprofil erstellt, in dem die wichtigsten Anforderungen für einen Pankreasspender für diesen speziellen Patienten vermerkt waren, um so den Allokationsprozess effizienter zu gestalten. Der erste Schritt der Allokation entsprach dem o.g. Flussdiagramm, also der lokalen kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation, wenn das den Spender meldende Krankenhaus einem Pankreas-Transplantationsprogramm angeschlossen war. Dann wurde ein passender Empfänger anhand der klassischen ABO-Kompatibilitätsregeln ausgewählt. Sollte dies nicht der Fall sein bzw. kein passender Empfänger verfügbar sein, wurde das Organ zusammen mit einer Spenderniere, dem ET-Pool zur Verfügung gestellt. Durch ET wurde eine Liste von Transplantationszentren erstellt, die folgende Voraussetzungen erfüllen mussten:

- Transplantationskapazität und
- mindestens einen Empfänger, der auf eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation wartete und
- mindestens einen transplantablen Empfänger und
- mindestens einen nach ET-ABO-Kompatibilitätsregeln passenden Empfänger und
- mindestens einen Empfänger, dessen zuvor definiertes Spenderprofil erfüllt wurde

Die Reihenfolge richtete sich dann noch nach der Distanz vom Spenderkrankenhaus. Sollte hier kein passender Empfänger ermittelt werden können, erfolgte die Allokation in der Reihenfolge einzelne Pankreastransplantation, Inselzell- bzw. Betazell-Transplantation jeweils anhand der Distanz zum Spenderkrankenhaus und schließlich Forschungsprogramme. Die Möglichkeit einer kombinierten Inselzell-Nieren-Transplantation wurde ebenfalls im Allokationsalgorithmus berücksichtigt. Wenn ein Pankreas-Nieren-

Spender im Umkreis von 150 km um ein Inselzell-Nieren-Transplantationsprogramm gemeldet wurde und kein passender Empfänger für eine Pankreas-Nieren-Transplantation in diesem Umkreis gefunden werden konnte, dann erfolgte eine Allokation an jenes Transplantationsprogramm (De Meester 1996c). Begründet wurde dies wie folgt (De Meester 1996c: 17):

„Although the committee still recognizes this type of transplantation as experimental, the Committee wants to support the research“

Innerhalb des ersten halben Jahres wurde der Algorithmus erneut angepasst. Zum einen wurde die ABO-Kompatibilitätsregel von der ET adaptierten Form auf die klassische Form geändert. Zum anderen erfolgte die Allokation primär auf nationaler Ebene und wurde nicht im zweiten Schritt bereits dem ET-Pool zur Verfügung gestellt. Dies galt auch für mögliche Transplantationskombinationen. Ebenfalls erhielt ein Inselzell-Nieren-Transplantationsprogramm erst ein Angebot, wenn kein anderer Empfänger einer Pankreas-Nieren-Transplantation (national und international) gefunden werden konnte (De Meester et al. 1997c).

Auch die Kriterien zur Listung eines Empfängers änderten sich in diesem Zeitraum. Im Rahmen einer Studie sollten Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (mit oder noch ohne Nierenersatzverfahren) und einem Diabetes mellitus Typ 2 mit niedriger Sekretion des C-Peptids ebenfalls für eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation in Betracht gezogen werden. Das C-Peptid ist ein Marker für eine geringe Insulinausschüttung. Bei Patienten ohne Nierenersatzverfahren musste ein Basalwert von kleiner 0,8 ng/ml (Normwert 2 bis 4 ng/ml) zur Aufnahme auf die Warteliste erreicht werden. Bei Patienten mit Nierenersatzverfahren durfte nach einem Insulin-Stimulationstest mit Glucagon der C-Peptid-Wert auf nicht mehr als das Dreifache des Basiswertes ansteigen. Des Weiteren wurde eine Sonderregelung für die Patienten eingeführt, deren Pankreastransplantat innerhalb einer Woche nach der Transplantation versagte. Für diese Situation wurde ein SU-Fall etabliert, sodass diese Patienten nach lokalen bzw. regionalen Empfänger an erster Stelle auf der alleinigen Pankreas-Warteliste geführt wurden. Priorität bestand aber auch in diesem Fall weiterhin für eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation (De Meester 1998b, De Meester 1998a, Eurotransplant Foundation 1999b).

Anfang der 2000er Jahre musste das Allokationsverfahren wegen der Gesetzgebung in der BRD im Rahmen des TPG, aber auch wegen neuer Entwicklungen und Erkenntnisse im Bereich der Pankreas- und Inselzelltransplantation erneuert werden. U.a. das im Laufe der Zeit verbesserte Transplantatüberleben nach alleiniger Pankreastransplantation resultierte in einer Gleichstellung bei der Allokation zu der kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation und machte eine Anpassung des Systems unumgänglich. Es trat am 22. Mai 2002 mit der Implementierung in ENIS in Kraft. Auf die Warteliste konnten Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 aufgenommen werden. Definiert war dies als Nachweis von speziellen Auto-Antikörpern (IA-2-, ICA- oder GAD-Antikörper) oder, falls keine Antikörper nachgewiesen werden konnten, als C-Peptid-Spiegel von 0,4 nmol/l oder kleiner, welcher im Rahmen eines Glucagon-Stimulationstests um nicht mehr als 20 % ansteigt. Auch die Definition eines möglichen Spenders wurde überarbeitet und es wurde fortan zwischen Spendern für eine vaskularisierte Pankreastransplantation als ganzes Organ und Inselzell-Spendern unterschieden. Spender zwischen 5 und 50 Jahren mit einem BMI von weniger als 30 kg/m<sup>2</sup> galten als Spender für ein vaskularisiertes Spenderorgan. Alle anderen Spender galten als potentielle Inselzell-Spender. Ausschlusskriterien waren direktes Trauma des Pankreas, ein Pankreashämatom, Verkalkungen des Pankreas, vorbekannter Diabetes mellitus oder akute oder chronische Pankreatitis. Das ET-Gebiet wurde in insgesamt 10 Regionen unterteilt. In der BRD galten wie im Rahmen des ETKAS und ELAS die 7 bekannten Regionen. Darüber hinaus galten Österreich mit Slowenien und Belgien mit Luxemburg als jeweils eine Region. Die letzte Region waren die Niederlande. Wenn ein Pankreas an ET gemeldet wurde, galt an erster Stelle ein MEX für ACO (siehe Kapitel 3.3.). Hierbei handelte es sich meist um eine kombinierte Pankreas-Leber-Transplantation. Eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation zählte nicht zum ACO. Es wurde in dieser

Kategorie nach klassischer AB0-Kompatibilität transplantiert. Die Empfänger waren sortiert nach der Wartezeit. In der nächsten Stufe wurden die SU-Patienten gelistet. Zugelassen für diesen Status waren Patienten, die

- innerhalb von zwei Wochen ein Versagen eines vaskularisierten Pankreastransplantats erlitten, unabhängig davon, ob es eine kombinierte oder alleinige Transplantation war oder
- an unbewussten Hypoglykämien litten, die mindestens zweimal im Jahr medizinische Behandlung auf einer Intensivstation benötigten.

Der Status musste durch einen Antrag vom EPAC bewilligt werden. Innerhalb dieser Stufe wurde ebenfalls nach klassischer AB0-Kompatibilität sortiert nach Wartezeit als SU alloziert. Hiernach folgten die transplantablen Patienten (sowohl für eine alleinige Pankreas- als auch für eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation) sortiert nach einer Kombination aus den Faktoren KIZ (40 %, falls in der Region des Spenderkrankenhauses) und Wartezeit (60 %). Die Wartezeit ergab sich aus dem Zeitraum, den der Patient seit der Aufnahme auf die Warteliste als transplantabel gelistet war. Zusätzlich wurde eine maximale Anzahl von 30 Tagen im Status „nicht transplantabel“ angerechnet. In dieser Stufe wurde ET-AB0-kompatibel alloziert. Außerdem wurde auch die Balance der jeweiligen Mitgliedsstaaten berücksichtigt. Erst wenn hiernach kein passender Empfänger gefunden werden konnte, wurde das Spenderpankreas einem Forschungszentrum zur Verfügung gestellt, wenn hierfür eine explizite Einwilligung vorlag. Die HLA-Kompatibilität spielte im Rahmen der Pankreasallokation keine Rolle und wurde daher auch nicht berücksichtigt. Grundsätzlich hatte die vaskularisierte Pankreastransplantation immer Vorrang vor einer Inselzell-Transplantation (Eurotransplant Foundation 2001c, Eurotransplant Foundation 2001a, Eurotransplant Foundation 2001b, De Buijzer 2002). Die Balance errechnet sich bis heute täglich anhand der 365 Tage vor dem jeweiligen Tag auf Grundlage der Differenz des höchsten Balancewerts aller Länder und des Balancewerts des Empfängerlandes multipliziert mit 10. Aus technischen Gründen wird die Punktzahl noch mit 3 multipliziert (Eurotransplant Foundation 2020c).

Knapp ein Jahr nach der Etablierung des neuen ET Pancreas Allocation Systems (EPAS) zeigte sich ein starker Anstieg des Austausches von Spenderpankreaata über die Landesgrenzen hinaus und daraus resultierend auch ein starker Anstieg der KIZ. ET musste daher reagieren und setzte den Fokus für elektive Patienten auf die nationale Ebene. Ebenso wurde in diesem Zusammenhang eine Änderung der Blutgruppen-Regel beschlossen, die im Einklang mit den TPG-Vorgaben sein sollte. Die ersten beiden Stufen (ACO und SU) änderten sich nicht. In der dritten Stufe erfolgte die Allokation primär auf nationaler Ebene mit den gleichen Gewichtungen von Wartezeit und KIZ (60 % gegenüber 40 %). Die Blutgruppenkompatibilität entsprach fortan in dieser Stufe den TPG-Vorgaben (AB0-0-Spender für AB0-0-Empfänger, AB0-A-Spender für AB0-A- und AB0-AB-Empfänger, AB0-B-Spender für AB0-B- und AB0-AB-Empfänger, sowie AB0-AB-Spender für AB0-AB-Empfänger). Sollte auf nationaler Ebene kein passender Empfänger gefunden werden, erfolgte die Allokation über die Landesgrenzen hinaus (De Buijzer 2003b, De Buijzer 2003a, Eurotransplant Foundation 2003b). 2011 war aufgrund von Änderungen des TPG eine Anpassung der AB0-Blutgruppen-Regel nötig. Zunächst sollte AB0-Blutgruppen-identisch und im nächsten Schritt erst AB0-Blutgruppen-kompatibel transplantiert werden. Grund hierfür war wie schon in Kapitel 3.3. genannt die Tatsache, dass Empfänger für eine Spenderniere mit der Blutgruppe AB0-0 am längsten auf ein passendes Organ warteten. Ebenfalls im Rahmen einer TPG-Änderung sollten hochimmunisierte Patienten priorisiert werden (Kovac 2011). 2005 war dieses Problem bereits erkannt worden, das drei Jahrzehnte zuvor im Rahmen der Allokation von Spendernieren schon Auswirkungen gezeitigt hatte. Für dieses Patientenkollektiv wurde in diesem Jahr ein HIT-Programm eingeführt (siehe Kapitel 3.2.). Vorgesehen war dieses für Patienten mit mehr als 85 % PRA (Allo- und keine Auto-Antikörper) gegen ein Panel aus mindestens 50 Zellsuspensionen. Im Rahmen des EPAS waren diese Patienten hinter der ACO-Stufe und vor der SU-Stufe eingeordnet. Es wurde anhand klassischer AB0-Kompatibilität alloziert und ein vorheriges Crossmatch war im Rahmen des HIT-Programms obligat (Slot et al. 2005, Eurotransplant Foundation 2006b).

Nach gut 12 Monaten wurde das Programm jedoch schon wieder beendet, da es nur drei Patienten gab, die von dieser Regelung betroffen waren. Außerdem erhielten immunisierte Patienten bereits häufig Angebote und eine Sonderregelung war auch über die SU-Regelung denkbar (Diepeveen-Huijsman 2007b). Mit der Änderung des TPG nahm die Diskussion aber eine neue Dynamik auf und so wurde letztlich 2014 eine Möglichkeit in EPAS etabliert, um immunisierten Patienten die Möglichkeit auf ein Spenderorgan einzuräumen. Anhand der Wartelistenzusammensetzung sollten die 5 % der Empfänger, die die geringste Wahrscheinlichkeit auf den Erhalt eines passenden Spenderorgans hatten (definiert als ABO-kompatibel und ohne NAHA), in dieses Programm eingeschlossen werden. Die Wahrscheinlichkeit ein Spenderorgan zu erhalten, sollte dabei 10 % nicht überschreiten. Falls also die Warteliste aus 300 Patienten bestand, von denen 15 Patienten (also 5 % der Warteliste) eine Wahrscheinlichkeit von 0 bis 6 % auf ein passendes Spenderorgan hatten, wurden diese priorisiert. Im Falle, dass zum Zeitpunkt der Allokation noch keine HLA-Typisierung des Spenders vorlag, erfolgte eine vorläufige Allokation, die sich im Verlauf noch ändern konnte, falls ein möglicher Empfänger ein NAHA gegen ein Spender-Merkmal aufwies (Eurotransplant Foundation 2015). 2018 wurde diese Regel leicht auf die noch heute gültige angepasst. Es wurden nicht mehr nur die 5 % der Empfänger mit der geringsten Wahrscheinlichkeit priorisiert, sondern alle Patienten auf der Warteliste mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 10 % auf ein passendes Spenderorgan (Eurotransplant Foundation 2019e). Hieraus ergibt sich das folgende Flussdiagramm für die aktuelle Pankreasallokation:

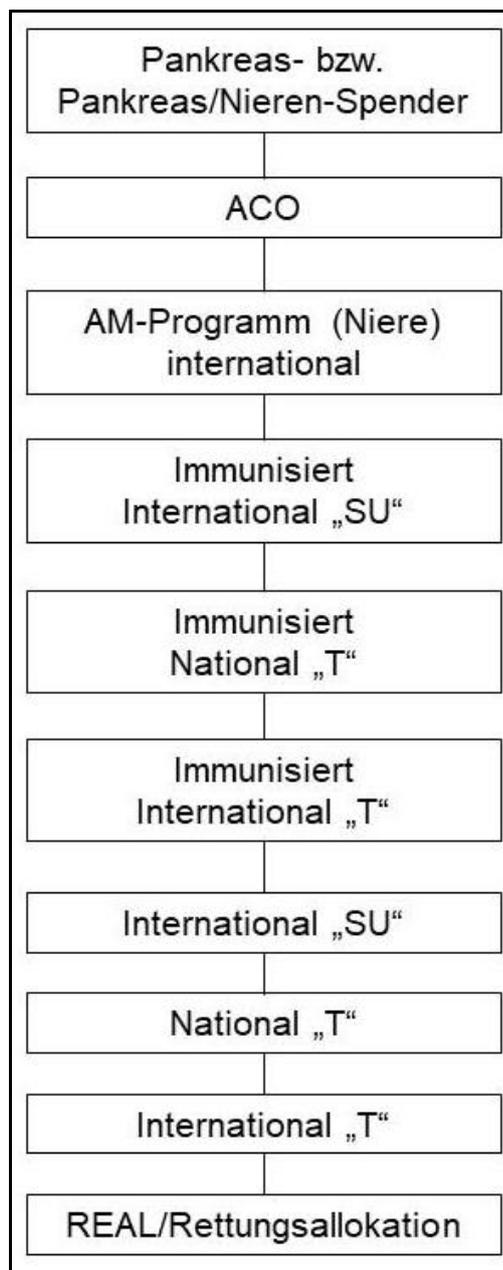


Abbildung 24: Flussdiagramm Pankreasallokation 2020 (modifiziert nach Eurotransplant Foundation 2020c: 17)

Dieses Flussdiagramm gilt in der BRD bei Pankreas-Spendern zwischen 5 und 50 Jahren und einem BMI von kleiner als 30 kg/m<sup>2</sup>. Bei Spendern, die älter als 50 Jahre sind und/oder einen BMI von größer als 30 kg/m<sup>2</sup> vorweisen, erfolgt nach der Allokation in den Kategorien „Immunisiert International SU“ und „International SU“ die direkte Vergabe durch REAL- oder kompetitives Rettungs-Verfahren. Bei elektiven Patienten in der Kategorie „T“ erfolgt die Allokation anhand eines Punktesystem, das sich aus der Wartezeit (1 Punkt für jeden Tag aktive Wartezeit) und aus der Nähe zum Spenderkrankenhaus (Bonus innerhalb der gleichen Region von 0,67 für jeden Tag Wartezeit zusätzlich) errechnet. Nach Transplantatversagen innerhalb von 365 Tagen ist wie im Rahmen des ETKAS eine Wiederaufnahme der Wartezeit eines Spenders möglich. In der BRD erfolgt dies gestaffelt. 100 % der Wartezeit werden gewährt, wenn das Transplantatversagen innerhalb von 91 Tagen nach Transplantation auftritt. Zwischen Tag 92 und 183 werden 75 % und zwischen Tag 184 und 275 werden 50 % bewilligt. Ab Tag 276 bis zum Ende des 365 Tage-Zeitraums werden 25 % eingeräumt. Die Angebote erfolgen dann in absteigender Reihenfolge. Wenn auf nationaler Ebene kein passender Empfänger gefunden wird, dann wird auch die nationale Balance hinsichtlich des Austauschs von Spenderpankreatata berücksichtigt. Auch die Kriterien zur

Listung eines Patienten auf der Warteliste für eine Pankreastransplantation sind heute genauer definiert. Entweder ist der Nachweis von Auto-Antikörpern (GAD, IA2, ICA oder ZnT8) gegeben oder es besteht eine Beta-Zell-Sekretionsstörung, welche über einen erniedrigten C-Peptid-Spiegel mit fehlender Stimulation in einem entsprechenden Test (z.B. oraler Glucosetoleranz-Test) bzw. einen zu hohen Serum-Glucose-Spiegel definiert ist (Eurotransplant Foundation 2020c).

Darüber hinaus ist in der BRD eine spezielle Definition für SU-Fälle gültig. Folgende Gruppen sind hierfür zugelassen:

- frühe Retransplantation innerhalb der ersten 14 Tage
- Syndrom der gestörten Hypoglykämiewahrnehmung oder der ausgefallenen Hypoglykämiegegenregulation
- fehlende Wirkung exogener Insulinzufuhr
- rasch progredientes diabetisches Spätsyndrom

Die schlussendliche Entscheidung trifft aber ein Audit des EPAC. Der SU-Status gilt dann für 60 Tage. Hiernach kehrt der Patient wieder auf die normale Warteliste zurück (Bundesärztekammer 2020, Eurotransplant Foundation 2020c).

### 3.6 Dünndarm

Auch wenn im Jahr 2019 zuletzt wieder mehr Dünndarmtransplantationen im ET-Gebiet durchgeführt wurden, ist die Transplantation von Dünndarm bzw. Teilen des Dünndarms fernab davon, ein etabliertes Verfahren in der Transplantationsmedizin darzustellen. Die Anzahl sowohl der Transplantationen als auch der Empfänger auf der aktiven Warteliste von ET für eine isolierte Dünndarm- oder eine kombinierte Multi-Organ-Transplantation im letzten Jahrzehnt zeigen entsprechend keinen ansteigenden Trend (Eurotransplant Foundation 2017d, Eurotransplant Foundation 2018b, Eurotransplant Foundation 2019d, Eurotransplant Foundation 2020d):

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Transplantationen Dünndarm im ET-Gebiet</b>	10	5	10	4	5	6	5	11
<b>Empfänger auf aktiver Warteliste am Ende des jeweiligen Jahres</b>	20	21	18	24	21	14	20	7

*Tabelle 6: Anzahl Dünndarmtransplantationen im ET-Gebiet*

Nachdem im Vergleich zu anderen soliden Organen erst Ende der 1980er Jahre die erste erfolgreiche Dünndarmtransplantation beim Menschen durchgeführt werden konnte (siehe Kapitel 3.1.1.), wurden bis 1990 in Europa 15 Dünndarmtransplantationen bei Patienten im Alter zwischen 5 Monaten und 49 Jahren durchgeführt, die an einem Kurzdarmsyndrom litten (Schroeder et al. 1990). Generell besteht eine Indikation zur Dünndarmtransplantation bei Patienten mit irreversiblen Kurzdarmsyndrom, die auf eine vollständige parenterale Ernährung mit den damit einhergehenden Komplikationen (z.B. fehlender oder infizierter Gefäßzugang oder fortschreitende Leberfunktionsstörung) angewiesen sind (Pirenne 2001). Eines der führenden Probleme war von Beginn an die gestörte immunologische Barrierefunktion des Darms als Folge von sowohl ischämisch bedingten als auch Reperfusion-assoziierten Schleimhautschäden und der unmittelbar nach der Transplantation notwendigen immunsuppressiven Therapie. Hierdurch kam es häufig zur Translokation der bakteriellen Besiedlung der Darmschleimhaut in den Empfänger mit in der Folge schwer verlaufenden septischen Krankheitsbildern mit entweder Notwendigkeit einer Explantation oder tödlichem Ausgang. Ein gesonderter Aspekt der Dünndarmtransplantation

gründet auf der Vielzahl von Immunzellen, die in der Schleimhaut des Darms vorhanden sind und ebenfalls bei einer Transplantation übertragen wurden. Hieraus konnte sich das Krankheitsbild einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) entwickeln, also der Angriff von Immunzellen des Spenders gegen Körperzellen des Empfängers. Eine Reduktion der Immunsuppression barg daher auch immer die Gefahr einer einsetzenden GvHD (de Bruin et al. 1994).

Bis 1997 wurden weltweit 273 Dünndarmtransplantationen durchgeführt, im Rahmen derer kein Spenderorgan durch ET alloziert wurde. Erst 1998 erfolgte die erste Allokation eines Dünndarms im ET-Gebiet (Margreiter 1998b, Margreiter 1998a). Im theoretischen Allokationsalgorithmus wurde die Dünndarmtransplantation schon 1996 berücksichtigt (Eurotransplant Foundation 1996a). Es handelte sich hier um eine Sonderregel im ELAS nachdem Anfang 1996 durch eine Kooperation von Transplantationszentren in Brüssel und Paris ein Dünndarm-Transplantationsprogramm für pädiatrische Patienten etabliert worden war (De Winter 1996). Der Algorithmus sah in diesem Fall eine Priorisierung dieser pädiatrischen Patienten im Rahmen einer kombinierten Dünndarm-Leber-Transplantation direkt nach der HU-Kategorie als MEX noch vor der damaligen normalen Rangliste vor (siehe Kapitel 3.4.) (Eurotransplant Foundation 1998b).

1999 wurden auch erstmalig Kriterien definiert, die Spender erfüllen sollten, um als Dünndarm-Spender in Erwägung gezogen zu werden. Generell waren potentielle Leberspender auch für eine Dünndarm-Spende geeignet. Genauer sollte bei der Evaluation auf diese Kriterien geachtet werden:

- Alter jünger als 50 Jahre
- Hämodynamisch stabil
- Möglichst lokale Spende
- ABO-Blutgruppen-Identität
- Negatives Crossmatch
- Negative CMV-Serologie

Darüber hinaus sollte bei einer kombinierten Transplantation wegen der Gefäßversorgung immer eine En-bloc-Resektion erfolgen, also die Entnahme möglichst distal der gemeinsamen Gefäßversorgung (Lerut 1999). Über die folgenden Jahre veränderten sich diese Kriterien nur geringfügig. Im aktuellen ET Intestine Allocation System (EIAS) werden folgende Kriterien angegeben, um einen Organspender auch für eine Pankreasentnahme zu evaluieren (Eurotransplant Foundation 2016a):

- Alter 50 Jahre oder jünger
- Aufenthalt auf der Intensivstation 7 Tage oder weniger
- BMI 25 kg/m<sup>2</sup> oder weniger

Ab 2000 wurde beschlossen auch eine Warteliste für Empfänger einer alleinigen Dünndarmtransplantation zu etablieren. Bisher erfolgte die Allokation meist in Zusammenhang mit der Leber im Rahmen einer kombinierten Transplantation. Ab diesem Zeitpunkt wurde Patienten orientiert anhand der aktiven Wartezeit vornehmlich auf nationaler Ebene ein Spenderorgan vergeben. Die Entscheidungen hinsichtlich des Algorithmus und der allgemeinen Allokation erfolgten im ELAC, welches in der Folge oft auch als Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC) bezeichnet wurde (Slooff et al. 2000b). Es dauerte hiernach noch knapp drei Jahre, bis ein erster Algorithmus für die Dünndarmtransplantation veröffentlicht wurde (Eurotransplant Foundation 2003a). Dieser entsprach bis auf die damalige Blutgruppen-Regelung (AB0-kompatibel) dem heute immer noch gültigen Algorithmus des EIAS:

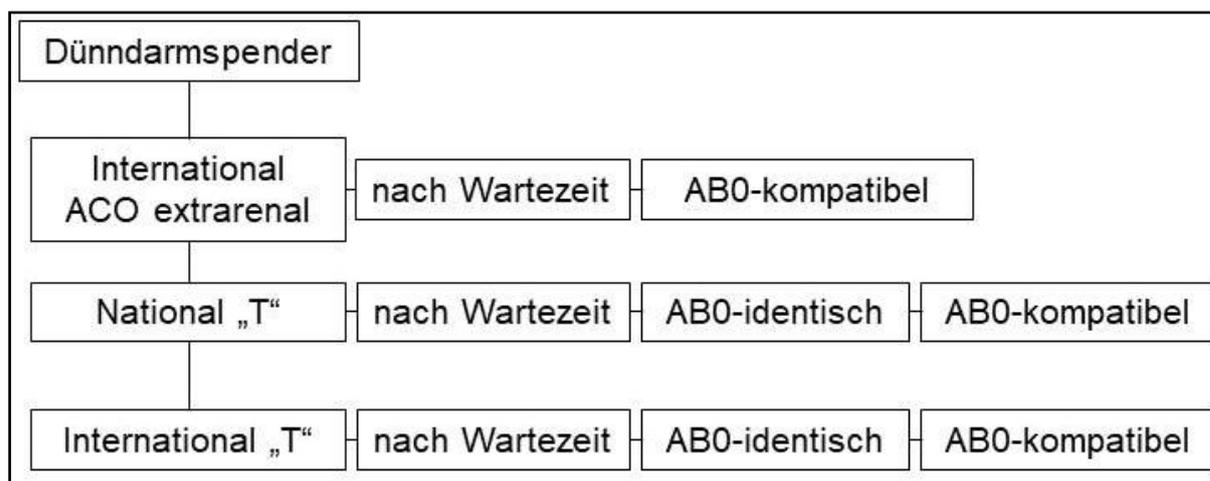


Abbildung 25: Flussdiagramm Dünndarmallokation 2016 (modifiziert nach Eurotransplant Foundation 2016a: 9)

Aufgrund der engen anatomischen Nähe und der teilweise gemeinsamen Gefäßversorgung wurde über Jahre zwischen EPAC und ELIAC die Frage diskutiert, welches Organ priorisiert transplantiert werden sollte (Kovac 2010, Van Rosmalen 2012, Blok 2013). Im aktuellen EIAS und EPAS wird eindeutig dem Dünndarm eine höhere Priorität eingeräumt. Es solle zwar versucht werden, einen Verlust des Pankreas zu verhindern, aber im Falle, dass die Transplantation von nur einem der beiden Organe möglich sein sollte, müsste immer der Dünndarm priorisiert werden (Eurotransplant Foundation 2016a: 7). Dieses Vorgehen begründet sich darin, dass die Dünndarmtransplantation bis heute kein etabliertes Verfahren ist und durch diese Priorisierung versucht wird, die Transplantationszahlen zu steigern. Anfang der 2000er Jahre betrug der Umfang der Warteliste für eine Dünndarmtransplantation wie heute meist zwischen 10 und 15 Patienten. Damit einhergehend gab es auch wenig Transplantationschirurgen, die eine Expertise in Transplantation und/oder Explantation entwickeln konnten. Daher wurde 2004 versucht mit einer paneuropäischen Kooperation zwischen Vermittlungsstellen in Frankreich, Spanien, der Schweiz und Italien die Transplantationszahlen zu erhöhen und so das Feld der Dünndarmtransplantation voranzutreiben (Gerling 2005b). Auch eine Kooperation mit der Vermittlungsstelle in Großbritannien wurde angestrebt (Rogiers et al. 2011). Es bleibt jedoch festzuhalten, dass all diese Maßnahmen bis heute nicht dazu geführt haben, dass die Anzahl von Dünndarmtransplantationen substantiell gesteigert werden konnte und somit auch das EIAS keiner Modernisierung unterzogen werden muss.

### 3.7 Thoraxorgane

Im folgenden Kapitel wird die Allokation der Thoraxorgane Herz und Lunge chronologisch nachgezeichnet. Da im Rahmen des heutigen ET Thoracic Allocation Systems (EThAS) die Vergabe von Herz und Lunge basierend auf deren anatomischer, aber auch funktioneller Nähe eng miteinander verbunden ist und die Entscheidungen bezüglich der Allokation im gemeinsamen ET Thoracic Advisory Committee (EThAC) getroffen werden, ist dieses Vorgehen für den Zweck der Nachvollziehbarkeit und Transparenz am besten geeignet.

Ab 1982 verwaltete ET auch Wartelisten mit Patienten, die auf eine dringende Herztransplantation warteten (Eurotransplant Foundation 1983c). In diesem Jahr wurden insgesamt 8 Spenderherzen explantiert, wobei es nur zwei Transplantationszentren in der ET-Region gab, die ein aktives Herztransplantationsprogramm hatten, Brüssel und München (Eurotransplant Foundation 1983b). 1983 wurde auch der erste Patient für eine Lungentransplantation in Form einer kombinierten Herz-Lungen-Transplantation auf der Warteliste von ET geführt. Im folgenden Jahr wurden schon 24 Patienten an ET gemeldet, die eine solche Transplantation benötigten (Eurotransplant Foundation 1985b). Die ersten Statistiken aus den deutschen Transplantationszentren in Hannover und München zeigten mit Überlebensraten zwischen 74 % (Anzahl der Monate aller Patienten nach

Transplantation 108) und 67 % (Anzahl der Monate aller Patienten nach Transplantation 430) durchaus zufriedenstellende Ergebnisse (Hetzer et al. 1985, Kemkes et al. 1985). Aufgrund von medizinischen, logistischen und juristischen Problemen wurden die meisten Herz- und Lungentransplantationen in diesen Jahren durch lokale Spender realisiert (Bol et al. 1986).

Wachsende Transplantationszahlen waren ebenso wie Expertise und Erfahrung eines Chirurgen von einer ausreichenden Meldung von potentiellen Spendern abhängig. Es wurde daher früh versucht, Spenderkriterien zu entwickeln, die Spenderkrankenhäuser dazu ermutigten, auch grenzwertig geeignete Spender für die Transplantation eines Thoraxorgans in Erwägung zu ziehen. Das Deutsche Herzzentrum in Berlin nahm hier eine Vorreiterstellung ein und veröffentlichte Ende der 1980er Jahre eigene Kriterien, auf deren Grundlage die Auswahl von Spendern erfolgen konnte. Grundsätzlich waren für bestimmte, lebensbedrohlich erkrankte Empfänger auch Herzen von Spendern bis 50 Jahren geeignet, wenn Anamnese oder apparative Diagnostik keine Hinweise auf eine kardiale Vorbelastung erahnen ließen. Auch Verletzungen des Thorax stellten keine Kontraindikation dar und standen wie pulmonale Infekte einer Transplantation nicht im Wege. Ein nicht zu divergentes Verhältnis von Körpergewicht des Spenders und Empfängers sollte eingehalten werden. Kontraindikationen für eine Herztransplantation bestanden u.a. bei septischen Krankheitsbild, prolongierter kardiopulmonaler Reanimation oder hochdosierter Katecholamintherapie (Warnecke et al. 1987). Ein Jahr später erfolgten auch die ersten alleinigen Lungentransplantationen (6 im Jahr 1988) mit durch ET vermittelte Organe (Eurotransplant Foundation 1989c). Ein besonderer Vorteil lag in der Tatsache, dass durch eine alleinige Lungentransplantation das Spenderherz bei einem MOD separat an einen anderen Empfänger vergeben werden konnte. Das Transplantationszentrum in Hannover nannte erste Kriterien, die ein Spender erfüllen sollte. Zum einen basierte die Vergabe auf der AB0-Kompatibilität der Blutgruppen und auf einer möglichst übereinstimmenden Körpergröße. Darüber hinaus sollte der Spender möglichst jünger als 45 Jahre sein und die Lunge eine physiologische Oxygenierung bei weniger als 7 Tage invasiver Beatmung aufweisen, sowie röntgenologisch ein normales Bild zeigen (Schäfers et al. 1989). Es bleibt jedoch festzuhalten, dass diese Spenderkriterien nicht allgemeine Gültigkeit besaßen oder von ET übernommen wurden, sondern lediglich erste Hinführungen zu einer gemeinsamen Spenderdefinition waren. Insgesamt wurden zu diesem Zeitpunkt noch 45 % aller Spenderherzen aus medizinischen Gründen abgelehnt, was als durchaus relevantes Problem im Zuge der immer weiter anwachsenden Warteliste anzusehen war (Pruim 1989). Das Herzzentrum in Bad Oeynhausen konnte in 157 Herztransplantationen ebenfalls zeigen, dass Spender, die als kritisch eingestuft wurden (u.a. nach erfolgter kardiopulmonaler Reanimation), die frühe Transplantatfunktion und die 30-Tages-Mortalität nicht beeinflussten (Posival et al. 1991).

Zum 1. Januar 1988 wurde dann erstmals ein Dringlichkeitssystem für die Herztransplantation eingeführt, welches auch eine erste Allokationsreihenfolge vorgab:

- Code 0 (HU): Patienten, die eine akute Re-Transplantation benötigten (ausgenommen Re-Transplantation bei chronischer Abstoßung)
- Code 1 (U = Urgent): Patienten unter intravenöser inotroper Therapie und/oder mechanischer Kreislaufunterstützung oder beatmete Patienten (ausgenommen Patienten mit einem künstlichen Herz)
- Code 2: elektive, transplantable Patienten
- Code 3: aktuell nicht transplantable Patienten

Die HU-Kategorie sollte in jedem Zentrum auf ein Minimum beschränkt sein. Nicht mehr als ein Patient sollte gleichzeitig in dieser Kategorie gelistet sein (Eurotransplant Foundation 1988a).

Der Leiter des Deutschen Herzzentrums in Berlin, Roland Hetzer, argumentierte ein Jahr später in einem Leserbrief an ET gegen die in dieser Form eingeführte HU-Kategorie (1989: 4):

„Survival of the patient in this condition [Notwendigkeit einer akuten Re-Transplantation] is so low that the organ used for retransplantation is lost in general.“

Dieser Aspekt wurde ebenfalls auf einem ET-Treffen im September 1990 thematisiert. In den ersten 9 Monaten jenes Jahres wurden 28 HU-Anfragen an ET gestellt, von denen 17 erfolgreich, im Durchschnitt nach 1,7 Tagen realisiert werden konnten. Jedoch blieb auch in diesem Zusammenhang die ethische Frage bestehen, ob es gerechtfertigt war, Spenderherzen für eine akute Re-Transplantation zu verwenden, wenn doch die Prognose hier sehr limitiert war und das Organ einem elektiven Patienten ein besseres Outcome ermöglicht hätte. Darüber hinaus wurde im Hinblick auf anwachsende Wartelisten der Aspekt bemängelt, dass 1990 bis zu diesem Zeitpunkt 268 Spenderherzen aufgrund von verschiedenen Gründen nicht transplantiert worden waren. Dieser Aspekt wurde herausgestellt, wenn es darum ging, Gründe für eine Änderung des Allokationssystems zu benennen (Land 1990).

Es war daher wiederum Roland Hetzer, der zusammen mit Peter Neuhaus einen Vorschlag zur Einführung eines neuen Allokationssystems von Spenderherzen und -lebern entwickelte (Neuhaus et al. 1990). Basierend auf diesem Vorschlag wurde Anfang der 1990er Jahre das damals auf Rangpunkten und Stufen basierte ALLOC eingeführt (siehe Kapitel 3.4.). Eine breite Zustimmung im Umfeld der Transplantationszentren, die ein Thoraxorgan-Programm unterhielten, fand dieser Vorschlag jedoch nicht (Neuhaus 1990). 1992 wurde er in dieser Form durch das Herz-Allokations-Komitee abgelehnt (De Boer et al. 1992). Ein anderer Vorschlag aus dem Transplantationszentrum in Hannover sah vor, dass Empfänger, die auf eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation warteten, priorisiert transplantiert werden sollten, da diese meist jünger als 30 Jahre waren, durchschnittlich sehr lange auf eine Transplantation (14 Monate) warteten und die Mortalität auf der Warteliste mit 60 % extrem hoch war (Haverich 1991). Beide Vorschläge führten zu einer Anpassung des Allokationssystems in wenigen Punkten und bedeuteten keinen grundlegend neuen Algorithmus. Patienten, die auf eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation warteten, sollten direkt nach HU-Patienten für ein Herz priorisiert werden. Außerdem wurden die Kategorien Code 1 und Code 2 in der Stufe „U“ zusammengeführt. Darüber hinaus konnte ein Transplantationszentrum, das ein Angebot für einen elektiven Patienten erhalten hatte, dieses für einen dringenderen Empfänger verwenden (Eigler 1991). Das Allokationssystem für Spenderlungen basierte zu diesem Zeitpunkt auf den Grundlagen der ABO-Kompatibilität und der Wartezeit. Das Spendergewicht spielte hier keine entscheidende Rolle und die Spendergröße wurde nur bei bestimmten Lungenerkrankungen berücksichtigt, wenn dies auch im Empfängerprofil angegeben wurde (De Boer et al. 1992).

Mit zunehmender Erfahrung im Feld der Herztransplantation wurde vielen Transplantationszentren bewusst, dass nicht alle Patienten adäquat in den Dringlichkeitscodes abgebildet wurden und so wurde zum 1. März 1992 wie in anderen Disziplinen der Transplantationsmedizin die SU-Kategorie eingeführt. Hier wurden Patienten geführt, die sich klinisch in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befanden, aber noch nicht die Voraussetzung für die HU-Kategorie erfüllten. Ein Antrag musste für einen speziellen Patienten von dem betreuenden Transplantationszentrum an ET gestellt werden, um den Patienten in der SU-Kategorie führen zu können. Im Zeitraum von März bis Dezember 1992 wurden 103 SU-Anträge gestellt, die zu 74 Transplantationen mit einer durchschnittlichen Wartezeit von 5,5 Tagen führten (De Boer et al. 1992, Eurotransplant Foundation 1992b, Hissink et al. 1993).

Mehrere Vorschläge und Anmerkungen der Transplantationszentren in Münster, Berlin, München und Rotterdam (Scheld 1992, De Jonge 1993, Schüler et al. 1993) führten zu einer Anpassung des Allokationssystems 1993. Bezüglich einer Herztransplantation wurden Spender anhand des Körpergewichts in verschiedene Kategorien mit je 10 kg Abständen eingeteilt und die Transplantationszentren mussten für jeden Empfänger Spenderanforderungen hinsichtlich des Gewichts angeben. Gleiches galt hinsichtlich der Körpergröße (Abstände 10 cm) des Spenders für kombinierte oder alleinige

Lungentransplantationen. Der Allokationsalgorithmus erfolgte dann nach folgendem Flussdiagramm:

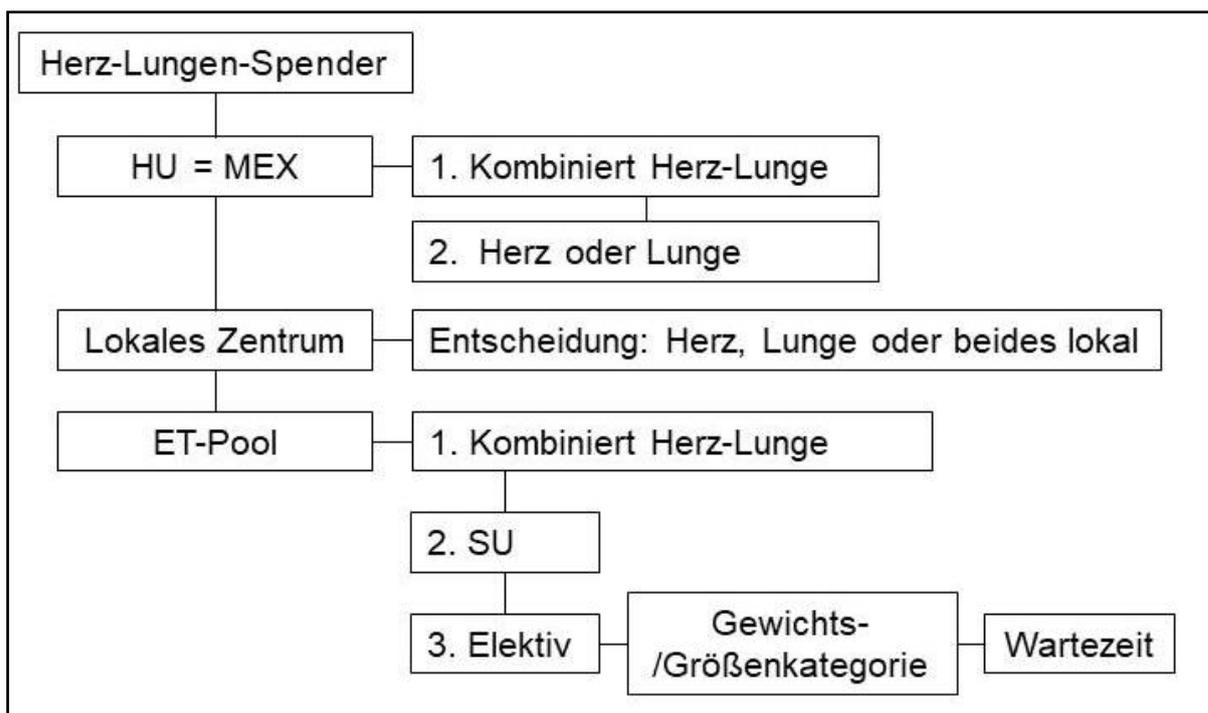


Abbildung 26: Flussdiagramm Allokation Thoraxorgane 1993

An erster Stelle des Algorithmus standen weiterhin HU-Patienten, wobei kombinierte Transplantationen vor einzelnen Transplantationen priorisiert wurden. Hier galt ein verpflichtender Austausch. Im nächsten Schritt konnte dann das lokale Transplantationszentrum entscheiden, ob es für Herz, Lunge oder beides einen passenden Empfänger auf der Warteliste hatte. War dies nicht der Fall, wurden die Organe dem ET-Pool zur Verfügung gestellt. Hier hatte eine kombinierte Transplantation Vorrang vor der SU-Kategorie. Hierauf folgten die elektiven Patienten, bei denen innerhalb der Gewichtskategorie (Herz) bzw. der Größenkategorie (Herz/Lunge und Lunge) die Sortierung aufgrund der aktiven Wartezeit erfolgte. In diesem Zusammenhang wurde auch die SU-Kategorie genauer definiert und eingeschränkt. Jedes Transplantationszentrum durfte innerhalb eines Jahres nur eine begrenzte Anzahl von SU-Patienten melden. Diese ergab sich aus 15 % der Herztransplantationen im Vorjahr. Bei Zentren mit weniger als 15 Transplantationen im Vorjahr wurde 2 Patienten ein SU-Status gewährt. Außerdem durfte sich je Zentrum und Kategorie (Herz, Lunge, Herz-Lunge) nur maximal 1 Patient im SU-Status befinden. Später bezog sich die Anzahl der SU-Patienten pro Jahr bei vermehrten Kooperationen zwischen Transplantationszentren immer auf das ganze Transplantationsprogramm, unabhängig von der Anzahl der einzelnen Zentren. Die Kriterien für eine SU-Listung im Rahmen Herztransplantation waren:

- Permanente Hospitalisierung und/oder intensivmedizinische Betreuung und
- Zeichen der kardialen Insuffizienz trotz adäquater Therapie mit inotropen Medikamenten

Die Kriterien für eine SU-Listung im Rahmen einer kombinierten Herz-Lungen- oder alleinigen Lungentransplantation waren:

- Permanente Hospitalisierung und/oder intensivmedizinische Betreuung und
- Zeichen der schweren pulmonalen oder kardialen Dysfunktion trotz adäquater Therapie und/oder
- Permanente Sauerstoffunterstützung und/oder
- Intermittierende oder permanente mechanische Beatmung

Wenn ein Zentrum ein Angebot statt für einen bestimmten elektiven Patienten an einen Patienten vergab, der dringender auf ein Spenderherz angewiesen war, wurde dies von der Anzahl der möglichen SU-Anfragen abgezogen (De Meester 1993, De Meester et al. 1997b).

Wenige Monate später wurde sich dazu entschieden, auch im Rahmen einer Herztransplantation von der Gewichts- auf Größenkategorien zu wechseln. Es wurden in der Folge also sowohl Herz- als auch Lungenspender in geschlechtsspezifische Körpergrößenkategorien eingeteilt und ob ein Organ passend für einen Empfänger war, wurde dann anhand der vorher angegebenen Spenderanforderungen des Empfängers entschieden. Außerdem erfolgte eine genaue Vorgabe, welche Blutgruppenregelungen in welcher Dringlichkeitskategorie galten. In der SU und elektiven Kategorie für Herztransplantationen galt die ET-AB0-Kompatibilität. In allen anderen Dringlichkeitskategorien galt die klassische AB0-Kompatibilität, wobei identisch vor kompatibel priorisiert wurde (De Meester 1994b).

Eine weitere Anpassung der Allokation war notwendig, da die Priorisierung der kombinierten Herz-Lungen-Transplantation im ET-Pool (siehe Abbildung 26) von manchen Zentren dazu genutzt wurde, das Spenderherz an einen anderen Patienten zu vergeben und die Lungen nicht zu transplantieren. Es wurde daher beschlossen, dass im Falle eines Herz-Lungen-Spenders maximal drei Transplantationszentren mit einem kombinierten Angebot kontaktiert werden sollte. Wenn ein Zentrum das Angebot annahm, sollten sowohl drei Herztransplantationszentren als auch drei Lungentransplantationszentren durch ET als Back-Up informiert werden. Diese sollten dann festlegen, ob sie das Herz bzw. die Lungen eines Spenders akzeptieren würden, wenn sich das jeweils andere Organ als nicht transplantierbar herausstellen sollte. Nur im Falle, dass diese 6 Zentren ablehnen sollten, konnte das erste Transplantationszentren einen Patienten ihrer Wahl mit einem passenden Spenderorgan transplantieren (De Meester 1994a).

Mit zunehmender Transplantationsaktivität im Bereich der Thoraxorgane wurde wie bei anderen soliden Organen ein Aspekt von immer entscheidender Bedeutung, die Balance eines bestimmten Mitglieds in der ET-Region. 1996 wurde daher erstmals auch im Bereich des Allokationsverfahrens von Thoraxorganen ein Ausgleich eingeführt. Wenn ein Patient in der SU-Kategorie mit einem Spenderherz aus dem ET-Pool transplantiert wurde, stellte das jeweilige Transplantationszentrum das nächste Spenderherz in der Region automatisch dem ET-Pool zur Verfügung (sogenanntes Payback). Darüber hinaus erhielt ein Transplantationszentrum einen SU-Bonus in Form einer zusätzlichen Gewährung eines SU-Status für einen Patienten, wenn ein Empfänger in der SU-Kategorie durch ein lokales bzw. regionales Spenderorgan transplantiert werden konnte. Andererseits konnte durch die SU-Regelung auch eine Strafe gegenüber einem Transplantationszentrum ausgesprochen werden. Wenn z.B. bei Annahme von Spenderherz und -lunge im Rahmen einer kombinierten Transplantation nur ein Organ transplantiert wurde ohne ET darüber in Kenntnis zu setzen. Hier wäre laut Algorithmus normal die Back-Up-Regel eingetreten und ein anderes Zentrum hätte ein Angebot für ein Herz oder eine Lunge erhalten. In diesem Fall wurde dem Zentrum von der Gesamtzahl der möglichen SU-Meldungen eine abgezogen (De Meester 1994a, De Meester 1994c, Eurotransplant Foundation 1996b). Unter Berücksichtigung der Abschaffung der HU-Kategorie für Lungentransplantationen und der Payback-Regelung für Spenderherzen auch in der HU-Kategorie (De Meester et al. 1997b) ergab sich daher folgendes Flussdiagramm für die Allokation von Thoraxorganen 1997:

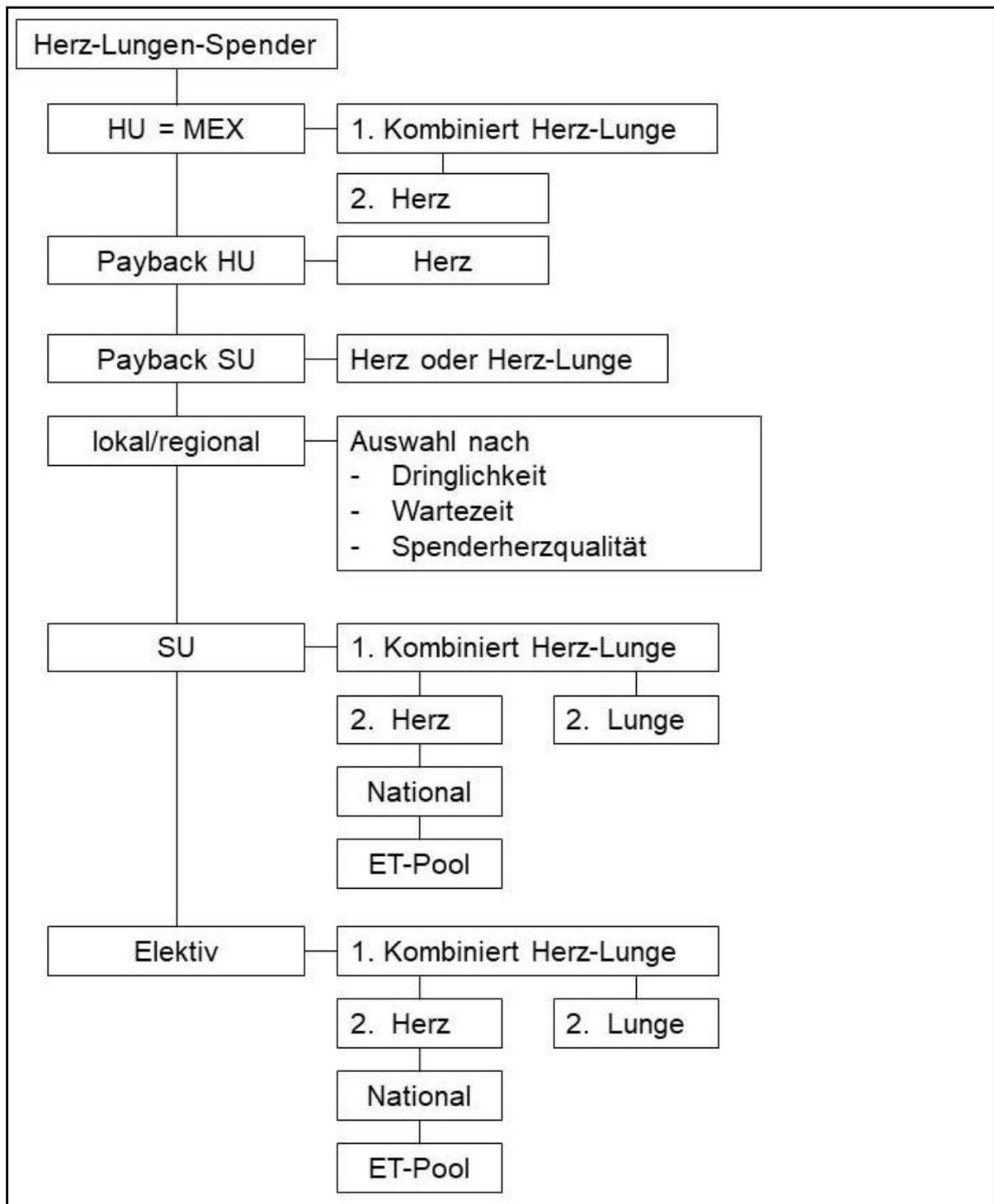


Abbildung 27: Flussdiagramm Allokation Thoraxorgane 1997 (basierend auf De Meester 1996b: 18,20)

Generell galt also weiterhin die Regelung, dass die kombinierte Herz-Lungen-Transplantation vor der Transplantation der einzelnen Organe priorisiert wurde. Innerhalb der SU-Kriterien wurde erst AB0-identisch und dann AB0-kompatibel nach aktiver Wartezeit sortiert (De Meester 1996b). Diese Regel wurde für alleinige Herztransplantationen in der Kategorie SU und für elektive Patienten 1999 geändert. AB0-0-Spenderherzen sollte nur noch an AB0-0-Empfänger alloziert werden (Margreiter et al. 1999).

Im März 1999 erfolgte dann eine Anpassung der Allokationsregeln hinsichtlich der SU-Kategorie bei Lungentransplantationen. Die Begrenzung der möglichen SU-Anfragen anhand der letztjährigen Transplantationsaktivität wurde abgeschafft. Es konnte somit für jeden

geeigneten Patienten eine SU-Anfrage an ET gestellt werden. Weiterhin war aber nur ein SU-Patient gleichzeitig je Transplantationsprogramm erlaubt. Später wurde diese Beschränkung auf einen erwachsenen und einen pädiatrischen Patienten (jünger als 13 Jahre) erweitert. Außerdem wurde auch im Rahmen der Lungentransplantation ein Payback-System eingeführt. Wenn ein Transplantationsprogramm eine Lungentransplantation mit einem Spenderorgan aus einem anderen Mitgliedsstaat durchführte, war es verpflichtet, das nächste lokale Spenderorgan primär diesem Mitgliedsstaat anzubieten (erst SU, dann elektiv). Bis zum Ausgleich dieser Payback-Regel war es dem Transplantationszentrum nicht gestattet, einen Patienten in der SU-Kategorie zu führen. Dieses Vorgehen zeigte sich jedoch nur eingeschränkt praktikabel, wenn das Empfängerland im Rahmen der Payback-Regelung keinen passenden Empfänger auf der Warteliste vorhielt. Daher wurde im Oktober 1999 die Regelung dahingehend verändert, dass die Payback-Regelung auch ausgeglichen war, wenn kein passender Empfänger im begünstigten Mitgliedsstaat verfügbar war und das Spenderorgan stattdessen in einem anderen Mitgliedsstaat transplantiert wurde (De Meester et al. 1999, Eurotransplant Foundation 1999c).

Wie bei allen soliden Organen musste auch das Allokationsverfahren für die Thoraxorgane im Rahmen der Einführung des TPG Anfang der 2000er Jahre entschieden verändert werden, um der Rechtsprechung in der BRD zu folgen. Es wurde daher beschlossen, zunächst die SU-Kategorie und die Payback-Regelung abzuschaffen, da diese nicht mit dem TPG vereinbar waren. Die Patienten der SU-Kategorie wurden in die HU-Kategorie integriert. Nach Einführung der ACO, die außer für die kombinierte Thoraxorgan-Nieren-Transplantation zulässig war, ergab sich folgender Allokationsalgorithmus:

1. Nationale Allokation für HU-Patienten
2. Nationale Allokation für ACO-Patienten
3. Nationale Allokation für elektive Patienten
4. Internationale Allokation für HU-Patienten
5. Internationale Allokation für ACO-Patienten
6. Internationale Allokation für elektive Patienten

Um auch die Balance weiter zu berücksichtigen, sollte ein Spenderorgan importierender Mitgliedsstaat die gleiche Anzahl HU-Patienten des exportierenden Mitgliedsstaats auf seiner nationalen HU-Liste führen. Wenn also z.B. die BRD ein Spenderorgan aus Belgien erhielt, war die BRD verpflichtet, einen HU-Patienten aus Belgien auf seiner nationalen Allokationsliste zu führen, um eine Balance zu garantieren (Werle 2000b, Gerling 2002). Weitere Anpassungen des Allokationssystems in Abstimmung mit dem TPG umfassten zunächst die Änderung der Blutgruppenregelung bei Lungentransplantationen von AB0-kompatibel auf AB0-identisch und die Änderung der Größenkategorie. Ein Herzspender wurde nicht mehr in eine bestimmte Größenkategorie mit Abständen von 10 cm eingeteilt, sondern wurde ausgemessen. Die Übereinstimmung mit einem Empfänger erfolgte dann anhand eines vorher durch das Transplantationszentrum für jeden Patienten festgelegten Größenbereichs (Patienten-spezifisches Spenderprofil). Gleiches galt für die Lungentransplantation. Hier wurde sich jedoch nicht mehr an der Körpergröße, sondern an der totalen Lungenkapazität orientiert (Werle 2001). Anfang der 2000er Jahre begannen Transplantationsprogramme vermehrt mit der Transplantation von nur einem Lungenflügel, um somit zwei Patienten von einer Spenderlunge profitieren lassen zu können. 2003 wurden bereits 97 einzelne Lungenflügeltransplantationen durchgeführt (Eurotransplant Foundation 2005c). ET führte daher im gleichen Jahr eine Split-Lungen-Regelung ein, die sich an dem Prozedere der Split-Leber orientierte. Wenn sich ein Transplantationszentrum dazu entschloss, die Spenderlunge für einen ausgewählten Patienten zu teilen, dann konnte es für den anderen Lungenflügel einen passenden Empfänger von der lokalen Warteliste auswählen. Im Falle, dass kein passender Empfänger verfügbar war, wurde in der Reihenfolge regional, national und schließlich international nach einem passenden Empfänger gesucht (Eurotransplant Foundation 2004b).

Mit der Integration der SU- in die HU-Kategorie war eine Anpassung der Voraussetzungen zur Zulassung in der HU-Kategorie notwendig. Bei folgenden Patienten war eine Aufnahme

in die HU-Kategorie für ein Spenderherz generell zulässig (Eurotransplant Foundation 2002c):

- Akutes Transplantatversagen des Spenderherzes innerhalb von 7 Tagen nach Transplantation
- Patientin, die mit einem Herzunterstützungssystem, einem sogenannten Ventricular Assist Device (VAD), länger als 4 Wochen therapiert wurden und unter Komplikationen litten wie
  - Tascheninfektionen
  - Rezidivierende thrombembolische Ereignisse
  - Technische Fehlfunktionen
  - Schwerwiegende psychische Probleme in Folge der VAD-Therapie

Aus jener Zusammenführung resultierte auch die Tatsache, dass im Rahmen von Lungentransplantationen die HU-Kategorie wieder berücksichtigt wurde, die einige Jahre zuvor abgeschafft worden war. Eine genaue Definition von Kriterien für die Kategorie war allerdings nicht vorhanden. Aufgrund der hohen Mortalität der elektiven Patienten auf der Warteliste und der konsekutiv ansteigenden HU-Anfragen sah das EThAC hier aber deutlichen Handlungsbedarf. Einigkeit bestand darin, dass nicht mehr als 30 % der Patienten auf der Warteliste in der HU-Kategorie registriert sein sollten (Werle et al. 2002). Insgesamt wurde HU-Anfragen zu einem Großteil auch stattgegeben. Im Zeitraum von August 2000 bis August 2002 lag der Anteil akzeptierter HU-Anfragen für Spenderherzen bei 83 % (298 von 359 Anfragen) und bei Spenderlungen sogar bei 88 % (198 von 225 Anfragen) (Smits et al. 2002). Generell wurden die HU-Kriterien seit Einführung des TPG in eigenen nationalen Audits definiert und nicht durch eine zentrale Kommission von ET wie bei anderen Organen (Werle 2000a). In der BRD erfolgte die Definition von HU-Kriterien durch die BÄK und deren Richtlinienkompetenz. In diesem Zusammenhang wurde durch die BÄK auch eine weitere Kategorie wiedereingeführt. Patienten, die auf eine dringende Transplantation angewiesen waren, erhielten die Dringlichkeitsstufe „U“. Die Unterscheidung zwischen der HU- und der U-Kategorie erfolgte durch eine nationale Expertengruppe anhand von definierten Kriterien (z.B. Ausmaß der medikamentösen Therapie oder der maschinellen Beatmung und die noch erhaltene Kompensationsfähigkeit des gesamten Organismus). Die weitere Sortierung der Patienten erfolgte dann anhand der Blutgruppe und der Wartezeit in der jeweiligen Kategorie (Schmid et al. 2009). Diese Entscheidungen auf nationaler Ebene hatten die Konsequenz, dass die HU-Listen der einzelnen ET-Mitgliedsstaaten ungleich an Größe zunahmen. Insbesondere die zunehmende HU-Liste der BRD führte dazu, dass in Ländern, die striktere Zulassungen zur HU-Kategorie praktizierten und konsekutiv weniger Patienten in der HU-Kategorie gelistet hatten, eine geringere Anzahl von Angeboten rechtzeitig Patienten in dieser Kategorie erreichte. Dies führte zu einer zunehmenden Ungleichheit in der nationalen Balance für alle Patienten und im Speziellen für Patienten in der HU-Kategorie. Es wurde daher beschlossen, dass Patienten in der HU-Kategorie von Ländern mit negativer Balance generell bzw. in der HU-Kategorie auf den HU-Wartelisten der Länder geführt wurden, die eine positive Balance hatten (Smits 2005). Entsprechend dieses Ausgleichs erfolgte die Allokation von Spenderherzen 2005 erst ET-AB0-kompatibel, dann klassisch AB0-kompatibel in folgender Reihenfolge (Eurotransplant Foundation 2006b):

1. Internationale HU-Patienten (im Speziellen fremde Patienten auf der Warteliste eines Landes mit negativer HU-Balance)
2. Nationale und internationale HU-Patienten (im Speziellen fremde Patienten auf der Warteliste eines Landes mit generell negativer Balance)
3. Nationale U-Patienten (nur in der BRD)
4. Nationale ACO-Patienten
5. Nationale elektive Patienten
6. Internationale HU-Patienten
7. Internationale U-Patienten (nur in der BRD)
8. Internationale ACO-Patienten
9. Internationale elektive Patienten

Eine fast identische Regel existierte für die Lungen- und die kombinierte Herz-Lungen-Transplantation. Es erfolgte die Allokation erst ET-AB0-kompatibel, dann klassisch AB0-kompatibel in folgender Reihenfolge (Eurotransplant Foundation 2006b):

1. Internationale HU-Patienten (im Speziellen fremde Patienten auf der Warteliste eines Landes mit generell negativer oder negativer HU-Balance)
2. Nationale und internationale HU-Patienten (im Speziellen fremde Patienten auf der Warteliste eines Landes mit generell negativer Balance)
3. Nationale U-Patienten (nur in der BRD)
4. Nationale ACO-Patienten
5. Nationale elektive Patienten
6. Internationale HU-Patienten
7. Internationale U-Patienten (nur in der BRD)
8. Internationale ACO-Patienten
9. Internationale elektive Patienten

In der ET-Gemeinschaft setzte sich in der Folge zunehmend die Überzeugung durch, dass insgesamt ein inhaltliches Vorgehen bezüglich der HU-Kategorie für alle Mitglieder erstrebenswert war und auch die Transparenz förderte. Es wurde daher im Oktober 2005 beschlossen, ein internationales HU-Audit bezüglich der Lungentransplantation einzuführen (Smits 2006). Ab 2006 galt dies auch für alle Herz- und kombinierten Herz-Lungen-Transplantationen. Zwei Auditoren entschieden über die Anfrage zur HU- oder U-Kategorie. Im Falle, dass hier keine eindeutige Entscheidung getroffen wurde, sollte ein dritter Auditor kontaktiert werden. Das Auditverfahren wurde mithilfe von ENIS durchgeführt (Eurotransplant Foundation 2007). Seit 2010 erfolgte das Auditverfahren für Herz- und kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen nicht mehr ausschließlich aufgrund der an ET übermittelten Daten, sondern durch Besuche der Auditgruppe vor Ort. Ziel war es dadurch die Anzahl der HU-Anfragen zu reduzieren. Anfänglich bestand die Gruppe aus insgesamt drei Personen. Ein Auditor von ET, eine Person zur Datensammlung und ein Mitglied der Prüfungskommission der BÄK (Smits 2010). Heutzutage wird die Auditgruppe durch ET berufen. In einem ständigen Bereitschaftsdienst werden in der Transplantation von Thoraxorganen erfahrene Ärzte von ET benannt, die über die Frage zur Einstufung eines Patienten in die HU-Kategorie vor Ort entscheiden sollen (Bundesärztekammer 2019a). Generell können drei Patientengruppen unterschieden werden, die für eine HU-Listung evaluiert werden sollten. Eine der Gruppen definiert die Ständige Kommission Organtransplantation der BÄK wie folgt (2019a: 5):

„Dies sind Patienten, die [...] nach Ausschöpfung aller alternativen Behandlungsmöglichkeiten (ausgenommen permanente ventrikuläre Unterstützungssysteme) unter einer kardialen Hypoperfusionssymptomatik bedingt durch eine hochgradig eingeschränkte kardiale Funktion leiden und von Inotropika abhängig sind.“

Dieses Hypoperfusionssyndrom wird durch eine Kombination aus klinischer Symptomatik, invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern und Zeichen der Endorganschäden (z.B. eingeschränkte Nierenfunktion) definiert. Allgemein kommen Patienten, die mittels VAD oder einem Total Artificial Heart (TAH) behandelt werden, nicht für die HU-Kategorie in Betracht (Bundesärztekammer 2019a). Jedoch können im Falle von schwerwiegenden Komplikationen in Zusammenhang mit dem VAD oder TAH (z.B. zerebrale kardioembolische Ereignisse oder Infektionen) auch diese Patienten für die HU-Kategorie evaluiert werden und bilden damit ein zweites Patientenkollektiv. Das dritte Patientenkollektiv bilden Patienten, die innerhalb von sieben Tage eine akute Re-Transplantation infolge eines Transplantatversagens benötigen. Es bleibt in diesem Zusammenhang festzuhalten, dass jeder Mitgliedsstaat noch eine gesonderte auf nationalen Kriterien basierende HU-Liste verwaltet. In der BRD gibt es so eine nationale HU-Liste nicht, da die deutschen Kriterien den internationalen Kriterien entsprechen (Eurotransplant Foundation 2019c).

Ein weiteres Problem, das aus der o.g. Allokationsreihenfolge erwuchs, war die Tatsache, dass ACO-Patienten in der Reihenfolge der Allokation von Thoraxorganen erst an vierter Stelle priorisiert wurden. Wenn daher ein Patient, der auf eine kombinierte Herz-Leber-

Transplantation wartete, die Kriterien für eine Einstufung in der HU-Kategorie der Leber erfüllte, musste er dennoch lange auf das Angebot eines Spenderherzes warten, da dieses in der Reihenfolge vor der Leber stand und die meisten Spenderherzen meist in der Kategorie HU transplantiert wurden. Es wurde daher beschlossen, dass wenn ein Patient nach den allgemeinen Regeln berechtigt in der ACO-Kategorie geführt wurde, und für ein Organ auch die HU-Kriterien erfüllte, er automatisch auch in der HU-Kategorie des anderen Organs geführt wurde. So sollte dieses Dilemma gelöst werden (Smits 2009, Eurotransplant Foundation 2010).

Seit 2010 wurden pädiatrische Patienten automatisch in der HU-Kategorie geführt. Ein Patient galt als Kind, wenn er jünger als 16 Jahre war. Wenn er älter als 16 Jahre war bzw. das 16. Lebensjahr überschritt, wenn er auf der Warteliste stand, musste der Beweis erbracht werden, dass er noch im Wachstum war. Hier galten die gleichen Kriterien wie im ETKAS (siehe Kapitel 3.3.). Ein pädiatrischer Patient, der hospitalisiert war, hatte die höchste Priorität noch vor erwachsenen Patienten in der HU-Kategorie. Pädiatrische Patienten, die sich nicht in stationärer Behandlung befanden, wurden zusammen mit erwachsenen Patienten in der HU-Kategorie geführt und nach Wartezeit sortiert. Auch immunisierte Patienten wurden seit 2010 im Rahmen von Herz- und kombinierten Herztransplantationen priorisiert. Es wurde in der Folge ein Allokationsalgorithmus eingeführt, der in seinen Grundprinzipien bis heute noch Bestand hat (Eurotransplant Foundation 2011b).

Generell basiert die Allokation seitdem auf medizinischer Dringlichkeit, Alter des Empfängers, Immunisierung, Blutgruppe und Balance des Spenders- zum Empfängerland. Die Balance errechnet sich für alle Mitgliedskombinationen aus der kumulativen Differenz zwischen der Anzahl der Transplantationen in dem einen Mitgliedsstaat mit Spenderherzen, die aus dem anderen Mitgliedsstaat importiert worden sind. Hier erfolgt nochmals die Differenzierung zwischen allgemeiner Balance und Balance in der HU-Kategorie. Wenn also z.B. Belgien mehr Spenderherzen in die BRD exportiert als die BRD nach Belgien, ergibt sich für Belgien eine negative Bilanz und damit eine Priorisierung innerhalb der Allokation. Die Blutgruppenregelung richtet sich je nach Allokationsstufe nach der AB0-Identität, der klassischen AB0-Kompatibilität und der ET-AB0-Kompatibilität. Neu in diesem Zusammenhang ist die modifizierte AB0-Kompatibilität, die der ET-AB0-Kompatibilität entspricht, mit der Beschränkung, dass AB0-B-Spenderorgane nur in AB0-B- und nicht in AB0-AB-Empfänger implantiert werden dürfen. Die Immunisierung wird in der Allokation nur in der BRD berücksichtigt und auch nur, wenn das Organ innerhalb der BRD gespendet wurde. Als immunisiert gelten Patienten mit mehr als 50 % PRA (Eurotransplant Foundation 2011b, Bundesärztekammer 2019a, Eurotransplant Foundation 2019c). Berücksichtigt man alle diese einzelnen Kriterien ergibt sich hieraus folgendes aktuelles Schema der Herz- und kombinierten Herz-Lungen-Transplantation in der BRD:

Hauptebene	1. Unterebene	2. Unterebene	3. Unterebene
International HU Negative HU-Balance Hospitalisiertes Kind	ET-AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International HU Negative HU-Balance Hospitalisiertes Kind	ET-AB0-kompatibel	Herz	
International HU Negative HU-Balance Hospitalisiertes Kind	AB0-kompatibel	Herz-Lunge	

International HU Negative HU-Balance Hospitalisiertes Kind	AB0-kompatibel	Herz	
International HU Negative HU-Balance	ET-AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International HU Negative HU-Balance	ET-AB0-kompatibel	Herz	
International HU Negative HU-Balance	AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International HU Negative HU-Balance	AB0-kompatibel	Herz	
National oder international HU Negative allgemeine Balance Hospitalisiertes Kind	Herz-Lunge	Immunisiert	AB0-identisch
National oder international HU Negative allgemeine Balance Hospitalisiertes Kind	Herz-Lunge	Immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National oder international HU Negative allgemeine Balance Hospitalisiertes Kind	Herz-Lunge	Immunisiert	AB0-kompatibel
National oder international HU Negative allgemeine Balance Hospitalisiertes Kind	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	AB0-identisch
National oder international HU Negative allgemeine Balance Hospitalisiertes Kind	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National oder international HU Negative allgemeine Balance Hospitalisiertes Kind	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	AB0-kompatibel
National oder international HU Negative allgemeine Balance Hospitalisiertes Kind	Herz	Immunisiert	AB0-identisch
National oder international HU Negative allgemeine Balance	Herz	Immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel

Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Immunisiert	AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Nicht-immunisiert	AB0-identisch
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Nicht-immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Nicht-immunisiert	AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz-Lunge	Immunisiert	AB0-identisch
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz-Lunge	Immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz-Lunge	Immunisiert	AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	AB0-identisch
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Immunisiert	AB0-identisch
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Immunisiert	AB0-kompatibel
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Nicht-immunisiert	AB0-identisch
Hospitalisiertes Kind			
National oder international HU			
Negative allgemeine Balance	Herz	Nicht-	Modifiziert AB0-

Negative allgemeine Balance		immunisiert	kompatibel
National oder international HU Negative allgemeine Balance	Herz	Nicht-immunisiert	AB0-kompatibel
National ACO	Herz-Lunge	Immunisiert	AB0-identisch
National ACO	Herz-Lunge	Immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National ACO	Herz-Lunge	Immunisiert	AB0-kompatibel
National ACO	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	AB0-identisch
National ACO	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National ACO	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	AB0-kompatibel
National ACO	Herz	Immunisiert	AB0-identisch
National ACO	Herz	Immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National ACO	Herz	Immunisiert	AB0-kompatibel
National ACO	Herz	Nicht-immunisiert	AB0-identisch
National ACO	Herz	Nicht-immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National ACO	Herz	Nicht-immunisiert	AB0-kompatibel
National elektiv	Herz-Lunge	Immunisiert	AB0-identisch
National elektiv	Herz-Lunge	Immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National elektiv	Herz-Lunge	Immunisiert	AB0-kompatibel
National elektiv	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	AB0-identisch
National elektiv	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National elektiv	Herz-Lunge	Nicht-immunisiert	AB0-kompatibel
National elektiv	Herz	Immunisiert	AB0-identisch
National elektiv	Herz	Immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National elektiv	Herz	Immunisiert	AB0-kompatibel
National elektiv	Herz	Nicht-immunisiert	AB0-identisch

National elektiv	Herz	Nicht-immunisiert	Modifiziert AB0-kompatibel
National elektiv	Herz	Nicht-immunisiert	AB0-kompatibel
International HU Hospitalisiertes Kind	ET-AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International HU Hospitalisiertes Kind	ET-AB0-kompatibel	Herz	
International HU Hospitalisiertes Kind	AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International HU Hospitalisiertes Kind	AB0-kompatibel	Herz	
International HU	ET-AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International HU	ET-AB0-kompatibel	Herz	
International HU	AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International HU	AB0-kompatibel	Herz	
International elektiv	ET-AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International elektiv	ET-AB0-kompatibel	Herz	
International elektiv	AB0-kompatibel	Herz-Lunge	
International elektiv	AB0-kompatibel	Herz	
Kinder < 2 Jahren	AB-inkompatibel		
Belgische Nicht-Einwohner			

*Tabelle 7: Aktuelle Allokation Herz und kombiniert Herz-Lunge (modifiziert nach Eurotransplant Foundation 2019c: 47-50)*

Die beiden letzten Hauptebenen stellen zwei Sonderregelungen dar. 2010 wurde beschlossen, dass bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren eine AB0-inkompatible Herz- oder kombinierte Herz-Lungen-Transplantation zulässig ist, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt waren. Zum einen musste das Vorgehen durch eine lokale Ethikkommission bewilligt worden sein und zum anderen durfte kein passender AB0-kompatibler Spender im ET-Pool verfügbar sein (Eurotransplant Foundation 2011b). Nach einem königlichen Dekret hinsichtlich der Allokation von menschlichen Organen von 1997 werden in Belgien Nicht-Einwohner als Personen definiert, die eine andere als die belgische bzw. eine andere als die Nationalität eines ET-Mitgliedsstaates haben bzw. keine permanente Anschrift in Belgien oder einem anderen ET-Mitgliedsstaat. Laut belgischem Recht können auch diese Patienten auf die belgische Warteliste aufgenommen werden, wenn dies von dem entsprechenden belgischen Ministerium bewilligt wird. In der Allokationsreihenfolge werden diese Patienten auf allen Wartelisten an letzter Stelle geführt (Eurotransplant Foundation 2020a).

Auch im Rahmen der Allokation von Spenderlungen kam es ab 2006 zu grundlegenden Änderungen. Nachdem UNOS 2004 in den USA den Lung Allocation Score (LAS) eingeführt hatte, wurde ab 2008 auch in der ET-Region evaluiert, ob der LAS als Basis eines neuen Allokationssystem verwendet werden konnte (Eurotransplant Foundation 2004a, Smits 2008). Erste Ergebnisse zeigten 2010, dass die Punktzahl im LAS mit der Mortalität von Patienten auf der Warteliste korrelierte und damit eine Abschätzung der Dringlichkeit möglich war (Smits 2010). Darüber hinaus gab der LAS auch den Benefit eines Patienten nach einer Lungentransplantation wieder. Somit wählte der LAS den Patienten mit der höchsten Dringlichkeit aus, der am meisten von einer Lungentransplantation profitierte (Eurotransplant Foundation 2019c). Es wurde sich noch im gleichen Jahr dazu entschieden, den LAS als Grundlage für das Allokationsverfahren von Spenderlungen einzuführen (Eurotransplant Foundation 2011b).

Durch stochastische Berechnungen anhand von Kenndaten der aktuellen Warteliste und des einzelnen Empfängers kann der LAS berechnet und normalisiert, also in eine Skala von 0 bis 100 überführt werden. Die BÄK gibt in ihren Richtlinien die Berechnung mit folgenden Schritten wieder (2017: 23): „

1. Berechnung der Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeit während des nächsten Jahres
2. Berechnung des Wartelisten-Dringlichkeitswertes
3. Berechnung der Posttransplantations-Überlebenswahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Transplantation
4. Berechnung des Posttransplantations-Überlebenswertes
5. Berechnung des Rohwertes des Allokationsscores
6. Normalisierung des Rohwertes zur Ermittlung des LAS.“

Die einzelnen Punkte des LAS berücksichtigen also sinngemäß die Überlegungen, was mit einem Patienten auf der Warteliste geschieht, wenn er innerhalb des nächsten Jahres kein Spenderorgan erhält und aber auch, was mit ihm geschieht, wenn er eines erhält. Die Transplantationszentren müssen zur Berechnung des LAS für einen bestimmten Patienten folgende Parameter an ET übermitteln (Bundesärztekammer 2017):

- Größe
- Gewicht
- Geburtsdatum
- Diagnose der Lungenerkrankung
- Funktioneller Status
- Diabetes
- Beatmung
- Sauerstoffbehandlung
- Sauerstoffbedarf in Ruhe
- Forcierte Vitalkapazität
- Systolischer pulmonal-arterieller Druck
- Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
- Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
- Kohlendioxid-Partialdruck
- Maximaler Kohlendioxid-Partialdruck
- Minimaler Kohlendioxid-Partialdruck
- Kohlendioxid-Partialdruck, Anstieg
- 6-Minuten-Gehtest
- Kreatinin

Zusätzlich ist die Erfassung von weiteren Parametern für den LASplus wünschenswert. Dieser beinhaltet zusätzlich noch Parameter aus u.a. dem intensivmedizinischen Setting, wie zentraler Venendruck, Nierenersatzverfahren oder extrakorporale Lungenunterstützung. Er spielt für die eigentliche Allokation keine Rolle, dient aber der Erfassung von möglichst vielen Daten, um den LAS auch in Zukunft weiterentwickeln zu können (Bundesärztekammer

2017). Mit Einführung des LAS in das EThAS wurden auch pädiatrische Patienten (definiert als Kinder jünger als 12 Jahre) priorisiert. Sie erhielten bei Aufnahme auf Warteliste automatisch die Höchstpunktzahl von 100 Punkten (Eurotransplant Foundation 2011b). Außerdem erfolgt die Vergabe von Lungen von pädiatrischen Spendern priorisiert an pädiatrische Empfänger. Anhand der Punktzahl werden Patienten im EThAS dann in die Kategorien niedriger LAS (weniger als 50 Punkte) und hoher LAS (50 Punkte oder mehr) eingeteilt. In seltenen Fällen kann ein sogenannter außergewöhnlicher LAS bewilligt werden. Dieser soll in den seltenen Fällen angewendet werden, in denen der LAS nicht die Schwere der Erkrankung reflektiert. Dies ist z.B. bei der primären pulmonalen Hypertension der Fall. Er muss durch ein spezielles Komitee bewilligt werden. Bezüglich der Balance der einzelnen Mitgliedsstaaten gilt dieselbe Regel wie bei der Herz- und kombinierten Herz-Lungen-Transplantation. Die Blutgruppenregel ist modifizierte AB0-Kompatibilität vor klassischer AB0-Kompatibilität (Eurotransplant Foundation 2019c). Hieraus resultiert das heute gültige Allokationsschema für die Lungentransplantation in der BRD sortiert nach Alter des Spenders:

Hauptebene	1. Unterebene	2. Unterebene	3. Unterebene
International Hoher LAS Negative Balance	Alter jünger 12 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter jünger 12 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter 12-17 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter 12-17 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter 18 Jahre oder älter	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter 18 Jahre oder älter	AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter jünger 12 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS)	Alter jünger 12 Jahre	AB0-kompatibel	LAS

International (niedriger LAS) Negative Balance			
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter 12-17 Jahre	Modifiziert AB0- kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter 12-17 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter 18 Jahre oder älter	Modifiziert AB0- kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter 18 Jahre oder älter	AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter jünger 12 Jahre	Modifiziert AB0- kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter jünger 12 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter 12-17 Jahre	Modifiziert AB0- kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter 12-17 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter 18 Jahre oder älter	Modifiziert AB0- kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS)	Alter 18 Jahre oder älter	AB0-kompatibel	LAS

Ausgeglichene oder positive Balance

*Tabelle 8: Aktuelle Allokation Lunge bei Spender jünger als 12 Jahre (modifiziert nach Eurotransplant Foundation 2019c: 53)*

<b>Hauptebene</b>	<b>1. Unterebene</b>	<b>2. Unterebene</b>	<b>3. Unterebene</b>
International Hoher LAS Negative Balance	Alter 12-17 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter 12-17 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter jünger 12 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter jünger 12 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter 18 Jahre oder älter	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance	Alter 18 Jahre oder älter	AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter 12-17 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter 12-17 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter jünger 12 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS)	Alter jünger 12 Jahre	AB0-kompatibel	LAS

LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Jahre		
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter 18 Jahre oder älter	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance	Alter 18 Jahre oder älter	AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter 12-17 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter 12-17 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter jünger 12 Jahre	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter jünger 12 Jahre	AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter 18 Jahre oder älter	Modifiziert AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance	Alter 18 Jahre oder älter	AB0-kompatibel	LAS

*Tabelle 9: Aktuelle Allokation Lunge bei Spender zwischen 12 und 17 Jahren (modifiziert nach Eurotransplant Foundation 2019c: 53)*

Hauptebene	1. Unterebene	2. Unterebene	3. Unterebene
International Hoher LAS Negative Balance		Modifiziert AB0- kompatibel	LAS
International Hoher LAS Negative Balance		AB0-kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance		Modifiziert AB0- kompatibel	LAS
National (hoher und niedriger LAS) International (niedriger LAS) Negative Balance		AB0-kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance		Modifiziert AB0- kompatibel	LAS
International (hoher oder niedriger LAS) Ausgeglichene oder positive Balance		AB0-kompatibel	LAS

*Tabelle 10: Aktuelle Allokation Lunge bei Spender 18 Jahre oder älter (modifiziert nach Eurotransplant Foundation 2019c: 53)*

Als Entscheidungsfaktor zählt bei gleichem LAS von zwei Patienten auf einer Ebene die aktive Wartezeit und bei erneuter Gleichheit das Datum der Aufnahme auf die Warteliste (Eurotransplant Foundation 2019c).

## 4 Diskussion

Im folgenden Kapitel sollen die beschriebenen historischen Entwicklungen im Bereich der Organallokation kritisch im Hinblick auf Effizienz und Gerechtigkeit beleuchtet werden. Es soll hierbei primär um die Frage gehen, ob die Prämisse verfolgt werden sollte, dass ein Spenderorgan an denjenigen Kandidaten alloziert wird, der es am dringendsten benötigt und gleichzeitig die besten Überlebenschancen mit diesem Organ hat. Wie in der gesamten Arbeit wird vornehmlich auf die Allokation von Spenderorganen eingegangen und nicht auf die vorgeschaltete Selektion von Patienten im Rahmen des Zugangs zu den Wartelisten.

Grundlegend müssen in diesem Zusammenhang der Begriff der Gerechtigkeit und dessen Ebenen in der Transplantationsmedizin bzw. der Allokation definiert werden. Es stellt sich demnach also die Frage, was überhaupt eine gerechte Verteilung eines Spenderorgans ist. Schlich (1998b: 79) erwähnt in diesem Zusammenhang den Begriff der „Verfahrensgerechtigkeit“. Er beschreibt hierbei das Allokationsverfahren von Spendernieren nach einem Punktesystem auf Basis von XCOMB (siehe Kapitel 3.3.) in sich als neutral und

im übertragenen Sinne auch als gerecht. Jedoch sollten hierbei „die dem Verfahren zugrundeliegenden Verteilungsprinzipien“ (Schlich 1998b: 79) benannt und auch begründet werden. Es muss sich demnach also schon vor Einführung des Punktesystems die Frage gestellt werden, ob die Kriterien generelle HLA-Übereinstimmung, individuelle Wahrscheinlichkeit eines Kandidaten auf ein Spenderorgan mit akzeptabler Übereinstimmung, Wartezeit, lokale Transplantationsrate und Zentrumsbalance gerecht sind. Genau in diesem Zusammenhang ist es daher unerlässlich, die historische Entwicklung dieser Kriterien zu kennen. Als der Algorithmus von Wujciak und Opelz 1993 veröffentlicht wurde, reagierte er auf die Allokationsschwierigkeiten, die sich in den gut 25 Jahren der Verteilung von Spendernieren entwickelt hatten. Anfänglich basierte das Allokationsverfahren grundsätzlich auf der optimalen Übereinstimmung von Gewebemerkmale, um eine möglichst lange Funktionszeit des Transplantats zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang muss auch darauf hingewiesen werden, dass im Rahmen von schwerwiegenden renalen Erkrankungen mit der Dialysebehandlung eine Behandlungsoption zur Verfügung steht, die den Ersatz des Organs über einen langen Zeitraum gewährleisten kann. Die Dringlichkeit als wichtiger Allokationsfaktor bei anderen soliden Organen hatte damit von Anfang an im Rahmen der Nierentransplantation nur eine untergeordnete Rolle. Viel wichtiger war und ist bis heute die Wartezeit von Patienten. Die Wartezeit meint im Rahmen der Nierentransplantation die Zeit seit der ersten Behandlung mit einem Nierenersatzverfahren. Somit wird auch klar, dass die Gerechtigkeit im Rahmen der Allokation selbst im Hinblick auf einzelne Organe schon unterschiedlich interpretiert werden kann. Im Allokationsverfahren von Spenderherzen spielt die Wartezeit hingegen nur eine untergeordnete Rolle.

Betrachtet man sich den Allokationsalgorithmus der Niere genauer, basierte er von Anfang an auf der bestmöglichen Gewebeübereinstimmung mit konsekutiv optimalem Transplantat- und Patientenüberleben nach der Transplantation. Es wurde also postuliert, dass der optimale Nutzen von Spendernieren darin besteht, in einer Gesellschaft die Überlebenszeiten zu steigern. Schlich (1998b: 80) formuliert in diesem Zusammenhang:

„Es werden die Prognosen verschiedener Patienten im Transplantationsfall miteinander verglichen und man zielt auf die Maximierung des Nutzens einer ganzen Patientenpopulation. [...] das ethische Prinzip des Utilitarismus findet Anwendung.“

Unter diesem Aspekt folgt auch die Priorisierung von Kindern dem Prinzip des Utilitarismus, da diese im Falle einer Transplantation meist die längsten Überlebenszeiten aufweisen. Sie werden daher in jedem Allokationsalgorithmus priorisiert.

Mit zunehmender Größe der Wartelisten zeigte sich aber auch, dass im Falle einer Allokation nach dem alleinigen Prinzip des Utilitarismus zwar eine optimale Nutzung der Spenderorgane möglich war, aber hierbei nicht jeder Patient die gleichen Chancen auf ein Spenderorgan besaß. Essentiell ist die Differenzierung zwischen den individuellen Chancen eines Patienten und ganzer Patientengruppen. Es wurde im Laufe der Jahre immer augenscheinlicher, dass z.B. Patienten mit der Blutgruppe AB0-B auf der Warteliste kumulierten und hieraus im Vergleich längere Wartezeiten resultierten. Dies begründete sich in der unterschiedlichen Verteilung der AB0-Blutgruppen innerhalb einer Population. ET versuchte diesen Nachteil damit auszugleichen, Universalspender mit der Blutgruppe AB0-0 auch an AB0-B-Empfänger zu vergeben. Die individuellen Chancen eines Patienten wiederum wurden vor allem im Hinblick auf die Immunisierung berücksichtigt. Durch das HIT- und das noch heute bestehende AM-Programm sollte Patienten mit einem hohen PRA-Titer die Transplantation mit einem passenden Spenderorgan ermöglicht werden. Auch Patienten mit einem seltenen HLA-Phänotyp wird heute noch durch Berücksichtigung des MMP im Algorithmus die Chance auf ein passendes Spenderorgan erhöht. Ebenso wie Patienten mit bestimmten Blutgruppen kumulierten nämlich auch jene beiden Patiententypen auf den Wartelisten von ET. ET versuchte also durch Anpassungen in den Allokationsalgorithmen die interindividuellen und zwischen verschiedenen Patientengruppen bestehenden Ungleichheiten zu egalisieren. Neben dem Prinzip des Utilitarismus wird folglich auch ein Prinzip der Chancengleichheit verfolgt. Explizit ist aber weder in den Zielen von ET noch im

TPG festgelegt, dass jeder Patient die gleichen Chancen auf ein Spenderorgan haben sollte. ET formuliert wie in Kapitel 3.1.3. seine Ziele folgendermaßen (1994b: 12):

„The objectives of the Foundation are:

- a. to achieve an optimal use of available donor organs and tissues;
- b. to secure a transparent and objective selection system, based upon medical criteria; [...]

Auch in Paragraph 1 Absatz 1 des TPG heißt es:

„Ziel des Gesetzes ist es, die Bereitschaft zur Organspende in Deutschland zu fördern.“

Insgesamt lässt sich an verschiedenen Beispielen im Allokationsalgorithmus der Niere jedoch zeigen, dass der Utilitarismus vor dem Prinzip der Chancengleichheit verfolgt wird. Ein Beispiel ist die KALT-Regelung (siehe Kapitel 3.3.). Patienten, die bereits eine Spenderleber erhalten haben und bei denen sich innerhalb von 360 Tagen keine Besserung der Nierenfunktion einstellt, erhalten 500 Extrapunkte im ETKAS. Im aktuellen Algorithmus erhält ein Patient pro Jahr Wartezeit 33,3 Punkte. Ein Bonus von 500 Punkten entspräche also einer Wartezeit von gut 15 Jahren. Hierdurch ist garantiert, dass die Wartezeit bis zu einem passenden Angebot eines Spenderorgans möglichst gering ausfällt. Unter dem Prinzip des Utilitarismus ist dieses Vorgehen gerechtfertigt. Generell soll die Überlebenszeit des Transplantats und des Patienten mit dem Spenderorgan möglichst lang sein. Gewissermaßen können die Lebensjahre mit funktionierendem Transplantat als Indikator der optimalen Nutzung eben dieses angesehen werden. Durch eine folgende Nierentransplantation können die Lebensjahre mit Transplantat erheblich erhöht werden, wenn der Patient nicht an den renalen Folgeerkrankungen oder den Komorbiditäten in Zusammenhang mit einem Nierenersatzverfahren erkrankt. Unter dem Prinzip der Chancengleichheit von Patienten auf der Warteliste ist dieses Vorgehen gegenüber Patienten, die nach 15 Jahren Hämodialyse-Therapie durchschnittlich 390 Tage an einem Dialysegerät verbracht haben, jedoch nicht zu rechtfertigen. Ein anderes Beispiel ist die Allokation der Full-House-Organe. Diese stehen im aktuellen ETKAS an zweiter Stelle nach immunisierten Patienten. Ein Patient kann also nach nur einem Jahr Nierenersatztherapie ein passendes Organangebot erhalten und wird damit gegenüber anderen Patienten priorisiert. Aus heutiger Sicht scheint dieses Verfahren selbst nach dem Prinzip des Utilitarismus nicht mehr zeitgemäß. Durch moderne immunsuppressive Therapie ist eine lange Überlebenszeit mit einem funktionierenden Transplantat auch bei geringer Gewebeübereinstimmung möglich. Als Beweis können die geringen Abstoßungsreaktionen im Rahmen des ESP herangezogen werden, in welchem gänzlich auf eine Berücksichtigung der Gewebeübereinstimmung verzichtet wird. Hier wäre im Rahmen der Chancengleichheit eine Anpassung innerhalb der nächsten Jahre durchaus nachvollziehbar.

Ein weiteres Allokationskriterium, das unter den Aspekten der Gerechtigkeit und Effizienz betrachtet werden sollte, ist die Balance. In diesem Zusammenhang muss immer wieder verdeutlicht werden, dass es sich bei der ET-Region, also der Gemeinschaft aller ET-Mitgliedsstaaten, zwar um ein gemeinsames geographisches Gebiet handelt, jedoch nicht um einen gesetzlich verankerten Zusammenschluss von Staaten zu einem Verbund wie es im Vergleich die Europäische Union ist. Alle Mitgliedsstaaten haben eine eigene Rechtsprechung und Gesetzgebung, sodass sich auch innerhalb der Allokationsalgorithmen nationale Unterschiede finden. Auf Grundlage dieser Betrachtung muss auch die Frage nach dem Besitzanspruch auf ein Spenderorgan gestellt werden. Gehört das Organ eines deutschen Spenders der BRD und das eines belgischen Spenders Belgien? Die Ebene lässt sich in diesem Fall auch weiter verkleinern. Gehört das Organ eines Spenders, welches durch ein Transplantationszentrum explantiert wird, dem jeweiligen Transplantationszentrum? Mitte der 1980er Jahre wurde diese Frage klar mit „Ja“ beantwortet. Es gab zu diesem Zeitpunkt keinen Zwang zum Austausch von Spendernieren, um einem Empfänger mit einer besseren Gewebeübereinstimmung die Transplantation zu ermöglichen und manche Transplantationszentren transplantierten die Spenderorgane lieber in einen Patienten von der eigenen Warteliste. Walter Land, damaliger Leiter des

Transplantationszentrums in München, erkannte dieses Problem und sprach in diesem Zusammenhang von einer Mega- und Mikroallokation, sowie von einer Verteilungsgerechtigkeit. Wenn also eine Spenderniere in einem Zentrum explantiert und in einen Empfänger von der Warteliste des Zentrums implantiert wurde, so folgte der behandelnde Arzt der traditionellen Arzt-Patienten-Beziehung, da er die beste Behandlung für seinen Patienten ermöglichte. Land (1990: 6) beurteilte dieses Verhalten folgendermaßen:

„[...] it follows the hippocratic idea of beneficence for his/her own patient. In this sense, the doctor in charge has acted ethically flawlessly.“

Und auch wenn der behandelnde Arzt im Rahmen der Megaallokation das Spenderorgan an einen Patienten innerhalb der ET-Gemeinschaft vergeben würde, hätte er nach ethischen Grundsätzen der Verteilungsgerechtigkeit folgend auch hier korrekt gehandelt. Land definiert in diesem Zusammenhang den „eigenen Patienten“ als das Kollektiv aller auf den Wartelisten von ET gelisteten Patienten, für welche alle Ärzte nach den Vorgaben des hippokratischen Eids handeln sollten. Demnach sollte ein Spenderorgan auch als Eigentum der ET-Gemeinschaft angesehen werden (Land 1990). Auf einen verpflichtenden Austausch von Organen unter dem Gesichtspunkt des Utilitarismus verständigten sich in den folgenden Jahren dann auch die Transplantationszentren der ET-Mitgliedsstaaten. In letzter Konsequenz dieser Überlegung würde eine Balance eigentlich nicht nötig sein, wenn man das Patientenkollektiv aller Mitgliedsstaaten als Einheit betrachtet, für die jeder Arzt die gleiche Verantwortung trägt. Dieser Grundsatz ist jedoch nicht pragmatisch, da sich die Rechtsprechung bezüglich der Transplantationsmedizin in den unterschiedlichen Mitgliedsstaaten unterscheidet und daher nicht jeder Empfänger und auch nicht jeder Spender in einem Kollektiv für alle Ärzte zusammengefasst werden kann. Als Beispiel dienen hier sogenannte Donation after circulatory death (DCD)-Spender. Hierunter werden Spender zusammengefasst, die nicht aufgrund der Erfüllung von Hirntodkriterien als Organspender dienen, sondern nach Eintreten eines Herz-Kreislaufstillstands. Diese Spenderkategorie kann anhand der Maastricht-Klassifikation weiter in insgesamt 2 Haupt- und 5 Untergruppen eingeteilt werden, die sich je nach Eintreten des Herz-Kreislaufstillstands (kontrolliert oder unkontrolliert) und Einleitung von Gegenmaßnahmen weiter untereinteilen lassen (Eurotransplant Foundation 2017a). Bei ET wurde diese Spenderkategorie im Juli 1995 nach einem Symposium in Maastricht erstmals zur Diskussion gestellt, damals noch unter dem Namen „Non heart-beating donors“ (Kootstra 1995). Im gleichen Jahr erklärten die BÄK und die DTG in einer gemeinsamen Stellungnahme, diese Art von Spendern in der BRD nicht zu erlauben. Begründet wurde dieses Vorgehen wie folgt (Bundesärztekammer et al. 1995: 1):

„Der Herzstillstand allein ist kein sicheres Todeszeichen, solange ungewiss ist, ob er unabänderlich ist und ob er bereits zum endgültigen, nicht behebbaren Ausfall der gesamten Hirnfunktion geführt hat.“

Auch im TPG wird diese Art von Spendern nicht berücksichtigt. Es dürfen nur Patienten als potentielle Organspender betrachtet werden, die die Hirntodkriterien erfüllen. Aufgrund dieser Tatsache kann in der ET-Region keine absolute Chancengleichheit für alle Patienten auf der Warteliste gelten. Das Organ eines DCD darf in der BRD keinem Kandidaten auf der Warteliste angeboten werden. Das Organ wird also an einen anderen Patienten auf der Warteliste alloziert werden, auch wenn dieser eventuell nicht so gut geeignet hierfür ist. Es tritt das Prinzip des Utilitarismus hinter die geltende Gesetzgebung zurück. Unabdingbar ist in diesem Zusammenhang aber die Tatsache, dass die geltende Gesetzgebung auch auf wissenschaftlich nachweisbaren Fakten beruht. Über Jahrzehnte hinweg versammelte ET in Form der Beratungskomitees europäische Experten auf den Gebieten der Transplantationsmedizin und Gewebetypisierung zum Zweck der Festlegung von Allokationskriterien nach dem neusten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Die hieraus gewonnene Expertise sollte daher auch durch die nationalen Behörden anerkannt werden. 2000 formulierte es der damalige ET-Präsident Yves Vanrenterghem in einer Rede so:

„Allocation must in the first place be based on scientifically proven data. If the requirements imposed by the government are in contradiction with this basic principle, again it is our responsibility to show the authorities that this is not acceptable.“

Gerade in der BRD nimmt die BÄK als ärztliches Organ durch die Richtlinienkompetenz Einfluss auf die Gesetzgebung und kann so den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn miteinfließen lassen.

Die Balance der einzelnen Mitgliedsstaaten berücksichtigt folglich also die nationalen Besonderheiten und auch die nationalen Unterschiede der Wartelistengrößen. Generell ist die BRD durch die demographisch bedingte Größe seiner Warteliste ein Spenderorganimportierendes ET-Mitglied. Unter der Prämisse, die Organspende im ET-Gebiet zu fördern, ist es daher unabdingbar, Mitgliedern mit kleinen Wartelisten den Zugang zu Spenderorganen zu ermöglichen und so die nationalen Transplantationsprogramme zu fördern. Wenn die Balance keinerlei Gewicht im Rahmen der Allokation hätte, könnten Mitgliedsstaaten mit kleiner Warteliste kaum Transplantationen im eigenen Gebiet durchführen, da aufgrund der Verteilung der Gesamtpopulation im ET-Gebiet Organe meist an die großen nationalen Wartelisten von bevölkerungsreichen Mitgliedsstaaten alloziert würden. In der historischen Entwicklung der Allokationsverfahren lässt sich das hieraus resultierende Phänomen beobachten, dass Transplantationsprogramme nicht mehr die internationale Allokation nach gemeinsamen Kriterien berücksichtigten, sondern vielmehr die nationale oder sogar regionale Allokation nutzten, um überhaupt selbst Patienten transplantieren zu können. Dies wurde teilweise auch unter der Androhung von Sanktionen getan. Es geht bei der Balance also auch um die Adhärenz der einzelnen Transplantationsprogramme, nach den Vorgaben der ET-Gemeinschaft zu agieren. Nur wenn durch eine adäquate Verteilung der Spenderorgane auch kleinere Mitgliedsstaaten unterstützt werden, können hier ein funktionierendes Transplantations- und damit verbunden auch ein Organspendewesen entstehen.

Zusammenfassend finden im ETKAS also sowohl Prinzipien des Utilitarismus als auch der Chancengleichheit Beachtung. Innerhalb des Algorithmus besteht außerdem eine Verfahrensgerechtigkeit, die sich aus der objektiv errechneten Punktzahl ergibt.

Im Rahmen des EPAS erfolgt die Allokation des Pankreas vornehmlich auch nach dem utilitaristischen Prinzip. Hierbei ist vor allem eine lokale Transplantation notwendig, da aufgrund der sehr kurzen KIZ sonst keine optimale Nutzung der Spenderorgane erfolgen könnte. Die Dringlichkeit spielt wie im ETKAS nur eine untergeordnete Rolle, da durch eine Insulintherapie meist eine adäquate Therapieoption besteht.

In der Allokation der anderen soliden Organe kommt der Aspekt der medizinischen Dringlichkeit mehr zum Tragen. Gerade in der Transplantation von Leber, Herz und Lunge ist die Dringlichkeit der entscheidende Faktor und prägt damit maßgeblich die Allokation. „Dabei wird das utilitaristische Prinzip des größtmöglichen kollektiven Nutzens verletzt, da die dringendsten Fälle in der Regel gerade nicht diejenigen sind, die auch die besten Erfolgsprognose haben.“ schreibt Schlich (1998b: 81) in diesem Zusammenhang. Es rückt also der individuelle Patient in den Vordergrund und auch die klassische Arzt-Patienten-Beziehung. Es geht nicht mehr nur um die Überlebensjahre des Transplantats im Gesamtkollektiv, sondern der Arzt muss seine Garantenstellung gegenüber dem Patienten einhalten. Er muss also Schaden und im extremen Fall den Tod vom Patienten abwenden. Dieses Prinzip überwiegt bei der Allokation von Leber, Herz und Lunge klar den Utilitarismus. ET und die nationalen Behörden sahen sich in der historischen Entwicklung der Allokation dieser Organe dazu gezwungen, möglichst objektivierbare Kriterien zu entwickeln, aus denen die Dringlichkeit verlässlich abgeleitet und auch quantifiziert werden kann. Außerdem musste eine interindividuelle Vergleichsmöglichkeit bestehen, sodass die Dringlichkeit von zwei Patienten miteinander verglichen werden konnte, um in letzter Instanz zu entscheiden, welcher Patient als erstes ein Spenderorgan erhalten sollte. Im Rahmen der Lebertransplantation setzte sich Anfang der 2000er Jahre der MELD-Score als Korrelat der medizinischen Dringlichkeit durch. Er basiert auf objektiv messbaren, weit verbreiteten Laborparametern, die für sich genommen eine Aussage über die Leberfunktion zulassen.

Logarithmisch gegeneinander ausgewogen spiegeln sie die 3-Monats-Mortalität eines Patienten auf der Warteliste für eine Spenderleber wider. Vorausgesetzt, dass diese Formel die Dringlichkeit aller Patienten gleich gut erfasst, erscheint dies ein gutes Modell, um Patienten in einer Warteliste zu priorisieren. Aber schon seit Einführung des MELD in den Allokationsalgorithmus von ET kam immer wieder die Diskussion auf, dass mit dem MELD nicht alle Patienten gleichermaßen gut abgebildet werden. Dieser Fakt lässt sich aufgrund der SE- und NSE-Regelungen durchaus nachvollziehen. Es existieren also per se schon definierte Erkrankungen, die sich mit dem MELD nicht abbilden lassen und so muss eine Ausnahmeregelung eingeführt werden. In der aktuellen Richtlinie der BÄK befinden sich auf dieser Liste nicht weniger als 17 Erkrankungen oder Krankheitsbilder, welche sich nicht adäquat durch den MELD abbilden lassen (Bundesärztekammer 2019b). Eine evidenzbasierte Alternative existiert bis heute allerdings auch nicht. Ein weiterer Kritikpunkt liegt in der Einfachheit des MELD. Er ist dadurch besonders empfänglich gegenüber Manipulationen. Die Parameter lassen sich durch verzögerten Transport der Blutproben in das bestimmende Labor beeinflussen. Es kann außerdem mittels Antikoagulantien, die Einfluss auf den INR-Wert nehmen (z.B. Phenprocoumon), der MELD manipuliert werden. Auch die Frage nach einer laufenden Therapie mit einem Nierenersatzverfahren muss lediglich durch namentliche Angabe eines verantwortlichen Arztes bestätigt werden. Es kommt also automatisch die Frage auf, inwieweit der MELD überhaupt noch geeignet ist, als Basis für die Leberallokation zu dienen. Diese Überlegung lässt sich mit Statistiken von ET durchaus untermauern. 2012 erhielten nur noch 20 % der Empfänger ein Spenderorgan auf Grundlage ihres labMELD. Die restlichen Spenderorgane wurden durch Rettungsallokation oder SE vergeben (Rogiers et al. 2012). Es ist unstrittig, dass die Leberallokation nicht einem utilitaristischen Prinzip folgen sollte. Es ist aktuell aber mindesten fraglich, ob ein MELD-basiertes System die beste Option für die Leberallokation im ET-Raum ist.

Im Rahmen der Herztransplantation gilt ebenfalls die Dringlichkeit als wichtigstes Allokationskriterium. Es existiert hier jedoch kein etabliertes Punktesystem, was einen Patienten an erster Stelle der Warteliste stehen lässt. Die höchste Stufe in der Herz- und kombinierten Herz-Lungen-Transplantation ist die HU-Kategorie. Der Zugang zu dieser Kategorie führt über ein festgelegtes Audit, deren Mitglieder sich im Rahmen eines persönlichen Besuches ein klinisches Bild von dem Patienten machen und anhand von festgelegten klinisch-apparativen und laborchemischen Parametern entscheiden können, ob dieser Patient dringender ein Spenderherz benötigt als ein anderer. Hier wird sich also nicht nur auf übermittelte Laborparameter verlassen, sondern auch auf die Expertise von erfahrenen Transplantationsmedizinern. Innerhalb der HU-Kategorie erhalten dann, dem Prinzip des Utilitarismus folgend, pädiatrische Patienten die höchste Priorität. Ebenfalls eine wichtige Rolle spielt die Balance. Es gilt an erster Stelle innerhalb der HU-Kategorie die Balance in der ET-Region aufrechtzuerhalten. Dieser Schritt ist wie im Rahmen des ELAS nicht mit ethischen, sondern vielmehr mit praktikablen Grundsätzen zu rechtfertigen. Von dem knappen Gut der Spenderorgane sind Spenderherzen besonders knapp. 2019 wurden 669 Spenderherzen durch ET vermittelt und schließlich transplantiert. Im gleichen Jahr waren es fast fünfmal so viele Nieren (3205) und mehr als doppelt so viele Lungen (1377) und Lebern (1536) (Eurotransplant Foundation 2020d). Die Balance fällt daher in der individuellen Wahrnehmung der ET-Mitglieder vielmehr ins Gewicht und muss demnach auch mehr beachtet werden als es im ETKAS der Fall ist. Ein weiterer Aspekt, der sich wiederum nach dem utilitaristischen Prinzip richtet, ist die Priorisierung der nationalen Allokation. Hier ist vor allem die unterschiedliche KIZ der verschiedenen Spenderorgane zu beachten. Eine Spenderniere kann durchaus priorisiert im Rahmen einer internationalen Allokation vergeben werden, da sich eine verlängerte KIZ in einem Rahmen bis zu 24 Stunden nicht wesentlich auf das Transplantatüberleben auswirkt. Im Rahmen der Herztransplantation ist dies anders. Eine internationale Allokation wäre logischerweise mit einer erhöhten KIZ und konsekutiv mit einer verringerten Überlebenszeit des Transplantats verbunden. Es scheint hier also auch sinnvoll, die KIZ möglichst gering zu halten und ein Spenderorgan primär national bzw. in der BRD regional zu transplantieren. Wie im Rahmen des ELAS wird die Überlebenszeit der Patienten mit diesem speziellen Spenderorgan jedoch

nicht in Betracht gezogen. Das Wohl des individuellen Patienten hat Vorrang vor dem gesellschaftlichen Kollektiv.

Bei der Verteilung von Spenderlungen ist dies anders. Im Rahmen der Allokation nach dem LAS werden sowohl individuelle Dringlichkeit eines Patienten als auch die individuellen Erfolgsaussichten mit diesem speziellen Spenderorgan berücksichtigt. Mithilfe eines ausgereiften Algorithmus lassen sich die Kriterien gegeneinander anrechnen und in eine Punktzahl übertragen, deren Höhe die Stelle auf der Warteliste definiert. Im Rahmen des Allokationsverfahren werden dann wieder Balance und pädiatrische Patienten berücksichtigt, jedoch erfüllt der LAS für sich genommen die Aspekte Effizienz und Gerechtigkeit für das gesamte Patientenkollektiv im ET-Raum wahrscheinlich aktuell am besten.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass von den Allokationsverfahren aktuell die auf dem LAS-basierte Vergabe von Spenderlungen am weitesten entwickelt ist. Hier sind die Aspekte Dringlichkeit, Effizienz und Gerechtigkeit am besten in Einklang gebracht. Aber auch das ETKAS vereint Utilitarismus und Chancengleichheit in einem Punktesystem, das eine gesamtgesellschaftlich gerechte Allokation von Spendernieren möglich macht. Aktuell sollte vor allem das ELAS überarbeitet werden, da das MELD-basierte Vergabeverfahren keine ausreichende Chancengleichheit und Transparenz mehr gewährleistet.

## 5 Zusammenfassung

Es ist heutzutage unstrittig, dass ein allgemeiner Mangel an Spenderorganen besteht. Daher ist es unabdingbar zum Wohle aller Patienten auf der Warteliste eine optimale Nutzung von vorhandenen Organen zu gewährleisten und auch die Organspende zu fördern. Dies kann nur erreicht werden, wenn man auf Grundlage der historischen Entwicklung der Organallokation die heutigen Systeme und seine Schwächen kennt.

Ziel dieser Arbeit war es, die historischen Entwicklungen im Rahmen der Allokation der soliden Organe so nachzuzeichnen, dass hieraus eine begründete Bewertung der ethischen Prinzipien von heute möglich ist. Es konnte in der Diskussion gezeigt werden, inwieweit die historischen Entwicklungen die heutigen Grundlagen der Allokation bedingen. Darüber hinaus wurde am Beispiel der Allokation von Spenderlungen verdeutlicht, dass hier ein funktionierendes System vorliegt, das sowohl die Dringlichkeit als auch das Outcome eines Patienten auf der Warteliste berücksichtigt.

Unter dem Aspekt der optimalen Nutzung von Spenderorganen steht mit dem ETKAS ein Algorithmus zur Verfügung, der die Prinzipien des Utilitarismus und der Chancengleichheit berücksichtigt. Die Regelung von Full-House-Organen sollte aber in Anbetracht der neusten Statistiken bezüglich des Zusammenhangs von Gewebeübereinstimmung und Transplantatüberleben überdacht werden.

Insgesamt besteht im Bereich der Lungenallokation ein Algorithmus, der die Aspekte Effizienz und Gerechtigkeit am besten vereint. Bis auf kleinere Mängel hat ET mit dem ETKAS ebenfalls ein System entwickelt, das im Rahmen der Nierenallokation Effizienz und Gerechtigkeit zufriedenstellend miteinander in Einklang bringt. Die Allokationssysteme für Leber und Herz befinden sich aktuell in einem Stadium, die eine dringende Überarbeitung bezüglich Effizienz und Gerechtigkeit notwendig machen.

## 6 Literaturverzeichnis

Albert, E. (1986). "Minutes Eurotransplant Tissue Typing Meeting - September 1986." Eurotransplant Newsletter 42.

Albert, E. (1987). "Report on the Eurotransplant Tissue Typers meeting held on September 25, 1987 in Noordwijk." Eurotransplant Newsletter 49.

Albert, E. (1990). "Summary of the Tissue Typers Meeting, held on September 28, 1990 in Leiden." Eurotransplant Newsletter 80: 16-19.

Barker, C. F. and J. F. Markmann (2013). "Historical overview of transplantation." Cold Spring Harb Perspect Med 3(4): a014977.

Barnes, B. A. and O. S. Miettinen (1972). "The search for an HL-A- and ABO-compatible cadaver organ for transplantation: probabilistic assessment of the outlook." Transplantation 13(6): 592-598.

Bernuau, J., A. Goudeau, T. Poynard, F. Dubois, G. Lesage, B. Yvonnet, C. Degott, A. Bezeaud, B. Rueff and J. P. Benhamou (1986). "Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B." Hepatology 6(4): 648-651.

Birkeland, S. A. (1983). "Malignant tumors in renal transplant patients. The Scandia transplant material." Cancer 51(9): 1571-1575.

Birnbaum, D. E. (2003). "Professor Emil Sebastian Bucherl - Pioneer of the artificial heart." Langenbecks Arch Surg 388(3): 201-202.

Blok, J. (2013). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC)." Eurotransplant Newsletter 225: 7-8.

Bol, A. and X. Koning (1986). "Minutes of the meeting with Transplantcoordinators and Administrators in Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 32.

Boulton, F. E. (2013). "Blood transfusion; additional historical aspects. Part 1. The birth of transfusion immunology." Transfus Med 23(6): 375-381.

Broelsch, C. E. (1991). "Letters to the editor." Eurotransplant Newsletter 90: 9-10.

Broelsch, C. E., P. F. Whittington, J. C. Emond, T. G. Heffron, J. R. Thistlethwaite, L. Stevens, J. Piper, S. H. Whittington and J. L. Lichtor (1991). "Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results." Ann Surg 214(4): 428-437; discussion 437-429.

Bundesärztekammer (2017). "Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation." Deutsches Ärzteblatt: 1-45.

Bundesärztekammer (2019a). "Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation." Deutsches Ärzteblatt: 1-13.

Bundesärztekammer (2019b). "Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation." Deutsches Ärzteblatt: 1-19.

Bundesärztekammer (2020). "Richtlinie für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Pankreastransplantation und kombinierten Pankreas-Nierentransplantation." Deutsches Ärzteblatt: 1-3.

Bundesärztekammer and Deutsche Transplantationsgesellschaft (1995) "Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Deutschen Transplantationsgesellschaft zu "Non-Heart-Beating-Donor"." 1-2.

Calne, R. Y., K. Rolles, D. J. White, S. Thiru, D. B. Evans, P. McMaster, D. C. Dunn, G. N. Craddock, R. G. Henderson, S. Aziz and P. Lewis (1979). "Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers." Lancet 2(8151): 1033-1036.

Carrel, A. (1902). "La technique operatoire des anastomoses vasculaires et al transplantation " Prese Medicale de Lyon: 98:859–864.

Castro, L. A. (1986). "Experience with the high urgency grade - Transplantation Centre Munich." Eurotransplant Newsletter 37.

Claas, F. H. (1989). "Reduction of Auto-Antibodies with DTT without Loss of IgG Antibodies." Eurotransplant Newsletter 69: 2.

Claas, F. H. (1990). "Current status of the Acceptable Mismatch Program." Eurotransplant Newsletter 72: 7-9.

Claas, F. H. (1993). "Programs within Eurotransplant to increase possibilities for highly sensitized Patients to get a transplant." Eurotransplant Newsletter 103: 7.

Claas, F. H. and J. J. v. Rood (1988). "The hyperimmunized Patient: From Sensitization towards Transplantation." Eurotransplant Newsletter 60: 13-18.

Claas, F. H. J. (1987). "Donor selection for highly immunized patients based on the acceptable HLA-A and -B mismatches." Eurotransplant Newsletter 44.

Cohen, B. (1987). "Introduction." Eurotransplant Newsletter 43: 1-2.

Cohen, B. (1988). "Introduction." Eurotransplant Newsletter 53: 1.

Cohen, B. (1989). "Developments in Eurotransplant: Past and future goals." Eurotransplant Newsletter 69.

Cohen, B. (1990). "Eurotransplant Meeting 1990 - progress report." Eurotransplant Newsletter 79: 5-12.

Cohen, B. (1991a). "Eurotransplant Meeting 1991 - progress report." Eurotransplant Newsletter 89: 4-7.

Cohen, B. (1991b). "To all Eurotransplant centers." Eurotransplant Newsletter 87.

Cohen, B. (2000). "Treaty in place following new German Transplant Act." Eurotransplant Newsletter 162.

Collaborative Islet Transplant Registry (2016). "Islet Transplant Activity " Ninth Annual Report: 19-32.

Costers, L., B. Cohen, K. Jung, P. Liebelt, A. Lison, G. G. Persijn, N. Selwood and Y. Vanrenterghem (1986). "Pioneer Project Progress Report." Eurotransplant Newsletter 34.

De Boer, J. (1994). "Summary report of the Meeting of the representatives of the Eurotransplant Liver Transplant Centers, Thursday September 22, 1994." Eurotransplant Newsletter 122: 11-12.

De Boer, J. (1995). "Report of the annual Liver meeting on September 21, 1995." Eurotransplant Newsletter 129: 33-38.

De Boer, J., J. De Meester, J. Algera and M. Slooff (1993). "Report from the Eurotransplant Liver Allocation Committee." Eurotransplant Newsletter 104: 8-10.

De Boer, J. and E. Rutgrink (1992). "Eurotransplant Heart Allocation Program." Eurotransplant Newsletter 94: 4-6.

de Bruin, R. W., E. Heineman and R. L. Marquet (1994). "Small bowel transplantation: an overview." Transpl Int 7(1): 47-61.

De Buijzer, E. (2002). "The new Pancreas Allocation System." Eurotransplant Newsletter 179: 6-7.

De Buijzer, E. (2003a). "Adaptations to the pancreas matching algorithm." Eurotransplant Newsletter 185: 10.

De Buijzer, E. (2003b). "Report of the meeting of the Eurotransplant Pancreas Advisory Committee (PAC)." Eurotransplant Newsletter 184: 8-9.

De Jonge, N. (1993). "Letter to the editor." Eurotransplant Newsletter 104: 10.

De Meester, J. (1993). "Summary of the Heart & Lungs Meeting." Eurotransplant Newsletter 111: 16-21.

De Meester, J. (1994a). "Report Eurotransplant Heart & Lung Committee." Eurotransplant Newsletter 117: 13-15.

De Meester, J. (1994b). "Report from the Eurotransplant Heart & Lung Allocation Committee." Eurotransplant Newsletter 114: 9-11.

De Meester, J. (1994c). "Summary Report of the first Eurotransplant Heart & Lung Advisory Committee Meeting and of the Heart & Lung Users Meeting, Thursday September 22, 1994." Eurotransplant Newsletter 122: 7-10.

De Meester, J. (1995). "Report of the Annual Pancreas Meeting on September 21, 1995." Eurotransplant Newsletter 129: 15-19.

De Meester, J. (1996a). "The Eurotransplant Pancreas Advisory Committee, April 29, 1996 (EPAC)." Eurotransplant Newsletter 134: 6.

De Meester, J. (1996b). "Report on the Eurotransplant Heart & Lung Users Meeting held on Thursday, September 26, 1996 at the Holiday Inn, Leiden, the Netherlands." Eurotransplant Newsletter 136: 18-20.

De Meester, J. (1996c). "Report on the Eurotransplant Pancreas Users Meeting held on Thursday, September 26, 1996 at the Holiday Inn, Leiden, the Netherlands." Eurotransplant Newsletter 136: 14-17.

De Meester, J. (1998a). "Pancreas donation and allocation." Eurotransplant Newsletter 150: 13-14.

De Meester, J. (1998b). "Report of the meeting of the Eurotransplant Pancreas Advisory Committee (PAC) held on June 10, 1998." Eurotransplant Newsletter 149: 10-11.

De Meester, J. (1999). "Pancreas donation in Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 153: 9-11.

De Meester, J. and J. De Boer (1994). "Report Eurotransplant Liver Allocation Committee." Eurotransplant Newsletter 117: 12-13.

De Meester, J., J. De Boer and H. De Winter (1996a). "News from the Eurotransplant Duty Office." Eurotransplant Newsletter 133: 9-11.

De Meester, J., J. De Boer, H. De Winter and G. G. Persijn (1995). "News from the Eurotransplant Duty Office & Department of Medical Administration." Eurotransplant Newsletter 130: 4-5.

De Meester, J., J. De Boer, H. De Winter and G. G. Persijn (1997a). "News from the Eurotransplant duty desk." Eurotransplant Newsletter 137: 5-6.

De Meester, J., J. De Boer and G. G. Persijn (1998). "News from the Eurotransplant Duty Office." Eurotransplant Newsletter 146: 4-5.

De Meester, J., J. De Boer, G. Wiesenhaan-Stellingwerff, F. Horstmann, J. Algera and G. G. Persijn (1999). "News from the Eurotransplant Duty/Allocation Office." Eurotransplant Newsletter 151: 6-9.

De Meester, J. and H. De Winter (1997b). "Recommendations of the Eurotransplant Advisory Committees, approved by the Board in its meeting on January 15, 1997." Eurotransplant Newsletter 139: 6-10.

De Meester, J., H. De Winter, J. De Boer and G. G. Persijn (1997c). "News from the Eurotransplant duty office and medical administration." Eurotransplant Newsletter 140: 7-9.

De Meester, J., G. G. Persijn and Y. Vanrenterghem (1996b). "First Progress Report on the new ET Kidney Allocation Scheme." Eurotransplant Newsletter 132: 9-11.

De Winter, H. (1996). "The Eurotransplant Liver Advisory Committee, May 7, 1996 (ELAC)." Eurotransplant Newsletter 134: 7-8.

Deltz, E., W. Mengel and H. Hamelmann (1990). "Small bowel transplantation: report of a clinical case." Prog Pediatr Surg 25: 90-96.

Deutsche Stiftung Organtransplantation (2020). "Organtransplantation." Jahresbericht 2019: 81-93.

Diepeveen-Huijsman, V. (2003). "Summary of the meeting of the Board of Eurotransplant International Foundation on Wednesday, January 22, 2003 in Fügen, Austria." Eurotransplant Newsletter 185: 7-8.

Diepeveen-Huijsman, V. (2006a). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Tuesday, May 30, 2006 in Leiden, the Netherlands." Eurotransplant Newsletter 206: 5-7.

Diepeveen-Huijsman, V. (2006b). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Wednesday, January 25, 2006 in Fügen, Austria." Eurotransplant Newsletter 205: 9-10.

Diepeveen-Huijsman, V. (2007a). "Summary of the meetings of the Eurotransplant International Board on January 24 and 25, 2007 in Fügen Austria." Eurotransplant Newsletter 208: 7-8.

Diepeveen-Huijsman, V. (2007b). "Summary of the meetings of the Eurotransplant International Board on May 25 and 26, 2007 in Zagreb, Republic of Croatia." Eurotransplant Newsletter 209: 12-13.

Diepeveen-Huijsman, V. (2008). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Monday, May 19, 2008 in Vienna, Austria." Eurotransplant Newsletter 212: 5-7.

Doxiadis, I. (1998a). "The programs for highly immunized patients in the Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS)." Eurotransplant Newsletter 146: 6.

Doxiadis, I. (1998b). "Report of the HIT activities." Eurotransplant Newsletter 146: 6.

Doxiadis, I. and F. H. Claas (1998). "Profile for patients awaiting a kidney transplant." Eurotransplant Newsletter 147: 3-4.

Eigler, F. W. (1991). "Report of the Eurotransplant Users Meeting 1991." Eurotransplant Newsletter 90: 11-13.

Eigler, F. W. (2002). "Zur Geschichte der Nierentransplantation in Deutschland." Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie 127(11): 1001-1008.

Eurotransplant Foundation (1968). "Eurotransplant Newsletter 1."

Eurotransplant Foundation (1969). "Eurotransplant Newsletter 3."

Eurotransplant Foundation (1970). "Semi-annual report 1970." Eurotransplant Newsletter 10.

Eurotransplant Foundation (1976). "Financial." Eurotransplant Newsletter 16.

Eurotransplant Foundation (1977). "Bloodtransfusion policy." Eurotransplant Newsletter 17.

Eurotransplant Foundation (1978). "European Immunized File." Eurotransplant Newsletter 18.

Eurotransplant Foundation (1979a). "Agreement on Donor Nephrectomy Reimbursement in Western Germany." Eurotransplant Newsletter 19.

Eurotransplant Foundation (1979b). "European Immunized File." Eurotransplant Newsletter 19.

- Eurotransplant Foundation (1979c). "New Matching Program." Eurotransplant Newsletter 19.
- Eurotransplant Foundation (1979d). "New Urgency Code." Eurotransplant Newsletter 19.
- Eurotransplant Foundation (1979e). "Statistics 1978." Eurotransplant Newsletter 19.
- Eurotransplant Foundation (1980). "Statistics 1979." Eurotransplant Newsletter 20.
- Eurotransplant Foundation (1981). "New Selection Criteria." Eurotransplant Newsletter 21.
- Eurotransplant Foundation (1983a). "Auto- and Alloantibody Reactivity and Crossmatch Testing." Eurotransplant Newsletter 23.
- Eurotransplant Foundation (1983b). "Multi-Organ Donors." Eurotransplant Newsletter 23: 3.
- Eurotransplant Foundation (1983c). "Multi Organ Donors." Eurotransplant Newsletter 22.
- Eurotransplant Foundation (1983d). "Statistics." Eurotransplant Newsletter 23.
- Eurotransplant Foundation (1984). "Multi organ procurement." Eurotransplant Newsletter 24.
- Eurotransplant Foundation (1985a). "New matching program for the selection of HLA-DR homozygotic waiting list patients." Eurotransplant Newsletter 31.
- Eurotransplant Foundation (1985b). "Statistics." Eurotransplant Newsletter 26: 2-4.
- Eurotransplant Foundation (1986). "Statistics." Eurotransplant Newsletter 38: 3-6.
- Eurotransplant Foundation (1987a). "New Eurotransplant matching facilities." Eurotransplant Newsletter 49.
- Eurotransplant Foundation (1987b). "New Urgency definitions." Eurotransplant Newsletter 49.
- Eurotransplant Foundation (1987c). "Question raised at the ET Users Meeting: is compatible matching equally favourable to identical matching?" Eurotransplant Newsletter 50.
- Eurotransplant Foundation (1987d). "Registration of non-transfused patients on the ET-waiting list." Eurotransplant Newsletter 49.
- Eurotransplant Foundation (1988a). "New urgency system for heart and liver transplant recipients." Eurotransplant Newsletter 51: 5-7.

- Eurotransplant Foundation (1988b). "Progress Report PIONEER project." Eurotransplant Newsletter 55.
- Eurotransplant Foundation (1988c). "Statistics 1988." Eurotransplant Newsletter 56: 4-5.
- Eurotransplant Foundation (1989a). "Present status of Eurotissue." Eurotransplant Newsletter 61.
- Eurotransplant Foundation (1989b). "Recommendations for kidney exchange, crossmatch and antibody screening policies in Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 67: 8-12.
- Eurotransplant Foundation (1989c). "Statistics." Eurotransplant Newsletter 65: 3-5.
- Eurotransplant Foundation (1990a). "Problems with donor offers." Eurotransplant Newsletter 77: 2.
- Eurotransplant Foundation (1990b). "Statistics: Preliminary figures 1989." Eurotransplant Newsletter 72: 2-3.
- Eurotransplant Foundation (1991a). "Meeting the organ and tissue shortage in Europe." Eurotransplant Newsletter 84: 5.
- Eurotransplant Foundation (1991b). "PIONEER match performance." Eurotransplant Newsletter 86: 4.
- Eurotransplant Foundation (1991c). "Positioning the Donation Request as an integral part of dealing with the Grief Response." Eurotransplant Newsletter 85: 3.
- Eurotransplant Foundation (1991d). "Start of active participation of five East German transplant centers in Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 86: 3.
- Eurotransplant Foundation (1992a). "Eurotransplant Workshops - Liver meeting." Eurotransplant Newsletter 98: 12-16.
- Eurotransplant Foundation (1992b). "Heart/Lung Transplantation." Eurotransplant Newsletter 98: 17-25.
- Eurotransplant Foundation (1993a). "Announcement regarding High Urgency Patients." Eurotransplant Newsletter 101: 8.
- Eurotransplant Foundation (1993b). "Eurotransplant Workshops - Liver Meeting." Eurotransplant Newsletter 109: 26-31.
- Eurotransplant Foundation (1994a). "Guiding Principles on Human Organ Transplantation." Eurotransplant Newsletter 112: 12.

Eurotransplant Foundation (1994b). "The new Articles of Association of Stichting Eurotransplant International Foundation." Eurotransplant Newsletter 120: 11-21.

Eurotransplant Foundation (1994c). "News from the Board." Eurotransplant Newsletter 115: 4-7.

Eurotransplant Foundation (1996a). "Overview of recommendations from the Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period September 1995 - 1996." Eurotransplant Newsletter 136: 11-14.

Eurotransplant Foundation (1996b). "Recommendations of the Eurotransplant Advisory Committees approved by the Board in its meeting of June 21, 1996." Eurotransplant Newsletter 134: 5-8.

Eurotransplant Foundation (1997). "The Eurotransplant Reference Laboratory restarted the HIT Program." Eurotransplant Newsletter 140: 6.

Eurotransplant Foundation (1998a). "Announcement." Eurotransplant Newsletter 150: 1.

Eurotransplant Foundation (1998b). "Overview of recommendations from the Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period January 1997 - January 1998." Eurotransplant Newsletter 147: 11-14.

Eurotransplant Foundation (1998c). "Special announcement." Eurotransplant Newsletter 147: 1.

Eurotransplant Foundation (1999a). "Announcement." Eurotransplant Newsletter 152: 1.

Eurotransplant Foundation (1999b). "Overview of recommendations from the Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period January 1998 - January 1999." Eurotransplant Newsletter 153: 15-19.

Eurotransplant Foundation (1999c). "Overview of recommendations from the Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period June 1999 - October 1999." Eurotransplant Newsletter 158: 14-15.

Eurotransplant Foundation (2000). "Overview of recommendations made by Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period of January - June 2000." Eurotransplant Newsletter 163: 9-10.

Eurotransplant Foundation (2001a). "Overview of recommendations from Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period October 2000 - January 2001." Eurotransplant Newsletter 169: 15-16.

Eurotransplant Foundation (2001b). "Overview recommendations from Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board " Eurotransplant Newsletter 174: 12-13.

Eurotransplant Foundation (2001c). "Overview recommendations from Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period January - June 2001." Eurotransplant Newsletter 172: 8-9.

Eurotransplant Foundation (2001d). "Reports from the Eurotransplant Advisory Committees." Eurotransplant Newsletter 169: 7-14.

Eurotransplant Foundation (2002a). "From the press." Eurotransplant Newsletter 175: 5.

Eurotransplant Foundation (2002b). "Overview recommendations from Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period January 2002 - June 2002." Eurotransplant Newsletter 180: 10-11.

Eurotransplant Foundation (2002c). "Overview recommendations from Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period September 2001 - January 2002." Eurotransplant Newsletter 177: 9-10.

Eurotransplant Foundation (2002d). "Reports from the Eurotransplant Advisory Committees." Eurotransplant Newsletter 176: 3-8.

Eurotransplant Foundation (2003a). "Overview recommendations from Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period January 2003 - May 2003." Eurotransplant Newsletter 187: 11-12.

Eurotransplant Foundation (2003b). "Overview recommendations from Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period October 2002 - January 2003." Eurotransplant Newsletter 185: 9-10.

Eurotransplant Foundation (2003c). "Reports from the Eurotransplant Advisory Committees." Eurotransplant Newsletter 186: 9-15.

Eurotransplant Foundation (2004a). "From the press." Eurotransplant Newsletter 195: 7-8.

Eurotransplant Foundation (2004b). "Overview recommendations from Eurotransplant Advisory Committees to the Eurotransplant International Board over the period May 2003 - January 2004." Eurotransplant Newsletter 192: 7.

Eurotransplant Foundation (2005a). "Report of the Eurotransplant Advisory Committees." Eurotransplant Newsletter 198: 8-9.

Eurotransplant Foundation (2005b). "Reports from the Eurotransplant Advisory Committees." Eurotransplant Newsletter 201: 11-16.

Eurotransplant Foundation (2005c). "Statistics." Eurotransplant Newsletter 198: 2.

Eurotransplant Foundation (2006a). "Report from the Eurotransplant Advisory Committees." Eurotransplant Newsletter 204: 10-11.

Eurotransplant Foundation (2006b). "Report of the Board and the central office of Stichting Eurotransplant International Foundation." Annual Report 2005: 14-26.

Eurotransplant Foundation (2007). "Report of the Board and the central office of Stichting Eurotransplant International Foundation." Annual Report 2006: 15-26.

Eurotransplant Foundation (2009). "Report of the Board and the central office of Stichting Eurotransplant International Foundation." Annual Report 2008: 14-25.

Eurotransplant Foundation (2010). "Report of the Board and the central office of Stichting Eurotransplant International (ET) Foundation." Annual Report 2009: 16-26.

Eurotransplant Foundation (2011a). "News from the duty desk." Eurotransplant Newsletter 220: 16-17.

Eurotransplant Foundation (2011b). "Report of the Board and the central office of Stichting Eurotransplant International Foundation." Annual Report 2010: 16-28.

Eurotransplant Foundation (2014a). "Plan renewal ENIS." Eurotransplant Newsletter 228: 46.

Eurotransplant Foundation (2014b). "Reports Advisory Committees." Eurotransplant Newsletter 228: 12-21.

Eurotransplant Foundation (2015). "Report of the Board and the central office." Annual Report 2014: 17-32.

Eurotransplant Foundation (2016a). "Chapter 8 - ET Intestine Allocation System (EIAS)." Eurotransplant Manual.

Eurotransplant Foundation (2016b). "CORE Newsletter Nr. 2."

Eurotransplant Foundation (2017a). "Chapter 9 - The Donor." Eurotransplant Manual.

Eurotransplant Foundation (2017b). "Coming of Age." History Eurotransplant.

Eurotransplant Foundation (2017c). "How ET was financed in the early days." History Eurotransplant.

- Eurotransplant Foundation (2017d). "Liver and Intestine: donation, waiting lists and transplants." Annual Report 2016: 105-116.
- Eurotransplant Foundation (2017e). "Newsletter 233."
- Eurotransplant Foundation (2017f). "The price of success." History Eurotransplant.
- Eurotransplant Foundation (2017g). "Timeline." History Eurotransplant.
- Eurotransplant Foundation (2017h). "Turning Fifty - Looking back on a dynamic history." History Eurotransplant.
- Eurotransplant Foundation (2018a). "CORE Newsletter Nr. 7."
- Eurotransplant Foundation (2018b). "Eurotransplant: donation, allocation, transplantation and waiting lists." Annual Report 2017: 16-57.
- Eurotransplant Foundation (2019a). Chapter 4 - Kidney (ETKAS and ESP). Eurotransplant Manual.
- Eurotransplant Foundation (2019b). "Chapter 5 - ET Liver Allocation System (ELAS)." Eurotransplant Manual.
- Eurotransplant Foundation (2019c). "Chapter 6 - ET Thoracic Allocation System (EThAS)." Eurotransplant Manual.
- Eurotransplant Foundation (2019d). "Eurotransplant: donation, allocation, transplantation and waiting lists." Annual Report 2018: 14-33.
- Eurotransplant Foundation (2019e). "Report of the Board and the Central Office." Annual Report 2018: 36-61.
- Eurotransplant Foundation (2020a). "Chapter 2 – The Recipient." Eurotransplant Manual.
- Eurotransplant Foundation (2020b). "Chapter 3 - Allocation General." Eurotransplant Manual.
- Eurotransplant Foundation (2020c). "Chapter 7 - ET Pancreas Allocation System (EPAS)." Eurotransplant Manual.
- Eurotransplant Foundation (2020d). "Eurotransplant: donation, allocation, transplantation and waiting lists." Annual Report 2019: 9-35.
- Eurotransplant Foundation (2020e). "Report of the Board and the central office." Annual Report 2019: 36-61.

Frei, U. (1989). "The functions and progress towards the implementation of a new Transplant Information System (TIS) in the Federal Republic of Germany." Eurotransplant Newsletter 64: 2-4.

Frei, U. and G. G. Persijn (1998). "Report of the 12th meeting of the Eurotransplant Kidney Advisory Committee (ETKAC) held on May 27, 1998." Eurotransplant Newsletter 149: 8-9.

Gelin, M. and J. v. d. Stadt (1991a). "Letters to the editor." Eurotransplant Newsletter 85: 4-5.

Gelin, M. and J. v. d. Stadt (1991b). "Letters to the editor." Eurotransplant Newsletter 90: 10-11.

Gerbes, A. L., J. Labenz, B. Appenrodt, M. Dollinger, F. Gundling, V. Gülberg, A. Holstege, P. Lynen Jansen, C. J. Steib, J. Trebicka, R. Wiest and A. Zipprich (2018). "Hepatorenales Syndrom." Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: 54-65.

Gerling, T. (2002). "News from the Eurotransplant Duty Allocation Office." Eurotransplant Newsletter 178: 6-8.

Gerling, T. (2003a). "New split-liver allocation procedure "optional splitting". Eurotransplant Newsletter 184: 15.

Gerling, T. (2003b). "News from the Eurotransplant Duty / Allocation Office." Eurotransplant Newsletter 189: 5.

Gerling, T. (2005a). "MELD/PELD registration module in ENIS." Eurotransplant Newsletter 201: 5-6.

Gerling, T. (2005b). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Advisory Committee (ELAC)." Eurotransplant Newsletter 201: 12-13.

Gerling, T. (2006). "MELD in Eurotransplant - Progress report." Eurotransplant Newsletter 207: 24-26.

Gilks, W. R., S. M. Gore and B. A. Bradley (1988). "Matchability in kidney transplantation." Tissue Antigens 32(3): 121-129.

Gilks, W. R., S. M. Gore and B. A. Bradley (1991). "Predicting match grade and waiting time to kidney transplantation." Transplantation 51(3): 618-624.

Gips, C., H. v. Goor, B. Heigel, G. G. Persijn, B. Ringe and M. Slooff (1986). "New urgency and selection criteria for orthotopic liver transplantation." Eurotransplant Newsletter 36: 8-11.

- Gore, S. M. and B. A. Bradley (1988). Renal Transplantation: Sense and Sensitization, Springer Netherlands.
- Graaf, M. d. (1998). "Management of Information by Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 145.
- Groenewoud, A. F., G. G. Persijn, G. F. Hendriks, P. d. Lange, J. D'Amato and B. Cohen (1986). "Multi organ donor procurement in Eurotransplant and its consequences." Eurotransplant Newsletter 32: 17-20.
- Grosse-Wilde, H. and G. Opelz (1986). "Recommendation of "Arbeitsgemeinschaft für Organtransplantation" (FRG and Berlin-West) for Crossmatch, Antibody-Screening, and Kidney Matching Policies." Eurotransplant Newsletter 42.
- Grosse-Wilde, H. and G. Opelz (1988). "Recommendation for kidney matching, antibody-screening, and crossmatch policies in Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 56.
- Gütgemann, A., K. H. Schriefers, G. Esser, T. S. Lie, K. J. Paquet and C. Kaufer (1969). "A case of homologous liver transplantation." German Medical Monthly 14(11): 525-528.
- Haase-Kromwijk, B. (1995). "News from the Eurotransplant International Board." Eurotransplant Newsletter 130: 3-4.
- Haase-Kromwijk, B. (1996). "Report of the Meeting of the Board of Stichting Eurotransplant International Foundation on January 17, 1996 in Fügen, Austria." Eurotransplant Newsletter 131: 7-8.
- Haase-Kromwijk, B. (1999). "Summary of the meeting of the Board of Eurotransplant (ETI) International Foundation." Eurotransplant Newsletter 158.
- Haase-Kromwijk, B. (2000). "Summary of the meeting of the Board of Eurotransplant International Foundation (ETI) on January 19, 2000 in Fügen, Austria." Eurotransplant Newsletter 160: 8.
- Haase-Kromwijk, B. and B. Cohen (1994). "Financing of Eurotransplant (presentation during Eurotransplant Coordinators meeting on October 8, 1993)." Eurotransplant Newsletter 112: 6-9.
- Hattum, L. v. (2012a). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Monday, 14 May 2012 in Budapest, Hungary." Eurotransplant Newsletter 224: 5-6.
- Hattum, L. v. (2012b). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Wednesday, 25 January 2012 in Alpbach, Austria." Eurotransplant Newsletter 223: 4-6.
- Hattum, L. v. (2013). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board." Eurotransplant Newsletter 226: 18-20.

Hauss, J. and T. Gerling (2002). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Advisory Committee (ELAC)." Eurotransplant Newsletter 179: 9-10.

Hauss, J. and T. Gerling (2003). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Advisory Committee (ELAC)." Eurotransplant Newsletter 186: 10-11.

Hauss, J. and T. Gerling (2004). "Report of the Eurotransplant Liver Meeting." Eurotransplant Newsletter 197: 10-12.

Hauss, J. and T. Gerling (2005). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Advisory Committee (ELAC)." Eurotransplant Newsletter 198: 9.

Haverich, A. (1991). "Letters to the editor." Eurotransplant Newsletter 87: 5.

Hemptinne, B. d. (1991). "Letters to the editor." Eurotransplant Newsletter 85: 5-6.

Hendriks, G. F., P. de Lange, J. D'Amaro, G. M. Schreuder, F. H. Claas, G. G. Persijn and J. J. van Rood (1985). "Eurotransplant experience with highly immunized patients." Scand J Urol Nephrol Suppl 92: 81-86.

Hendriks, G. F., G. M. Schreuder, F. H. Claas, J. D'Amaro, G. G. Persijn, B. Cohen and J. J. van Rood (1983). "HLA-DRw6 and renal allograft rejection." Br Med J (Clin Res Ed) 286(6359): 85-87.

Hering, B. J., R. G. Bretzel and K. Federlin (1993). "Islet Transplantation for patients with Type I Diabetes mellitus - Common challenge." Eurotransplant Newsletter 110: 8-15.

Hetzer, R. (1989). "Letter to the editor." Eurotransplant Newsletter 66: 4.

Hetzer, R., S. Schüler, H. Warnecke, U. Südhoff and H. G. Borst (1985). "Results in cardiac transplantation, including donor procurement." Eurotransplant Newsletter 30: 11-12.

Hissink, R. J. and G. G. Persijn (1993). "Report of the heart transplant meeting at the Eurotransplant meeting, September 1992." Eurotransplant Newsletter 101: 8-10.

Holstege, A. (2003). "Akutes Leberversagen." Intensivmed Notfallmed 40(3): 212-224.

Houwaart, E. (2008). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Monday, May 18, 2009 in Antwerp, Belgium." Eurotransplant Newsletter 215: 4-6.

Houwaart, E. (2010a). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Monday, May 31, 2010 in Ljubljana, Slovenia." Eurotransplant Newsletter 218: 4-6.

- Houwaart, E. (2010b). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Wednesday, January 27, 2010 in Alpbach, Austria." Eurotransplant Newsletter 217: 4-6.
- Houwaart, E. (2011). "Summary of the meeting of the Eurotransplant International Board on Wednesday, October 12, 2011 in Leiden, the Netherlands." Eurotransplant Newsletter 222: 4-5.
- Houwaart, E. and V. Diepeveen (2008). "Summary of the meetings of the Eurotransplant International Board on October 8 & 10, 2008 in Leiden, the Netherlands." Eurotransplant Newsletter 213: 24-27.
- Izumi, S., P. G. Langley, J. Wendon, A. J. Ellis, R. B. Pernambuco, R. D. Hughes and R. Williams (1996). "Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure." Hepatology 23(6): 1507-1511.
- Jansen, J. (2007). "Jon Van Rood: pioneer at the crossroad of human leukocyte antigens and transplantation." Transfus Med Rev 21(2): 159-163.
- Jost, U. and B. Ringe (1991). "Proposal for liver allocation in Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 83: 8-14.
- Jost, U., B. Ringe, J. De Boer, F. Mühlbacher, P. Neuhaus, J. B. Otte, M. Slooff and G. G. Persijn (1993). "Preliminary Experience with a new Liver Allocation System within Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 103: 10-13.
- Keizer, K. M. (2000a). "New waiting time rules for kidney patients." Eurotransplant Newsletter 161: 9.
- Keizer, K. M. (2000b). "Report of the meeting of the Eurotransplant Pancreas Advisory Committee (PAC) on September 26, 2000." Eurotransplant Newsletter 166: 6-7.
- Kemkes, B. M., H. Reichenspurner, G. Osterholzer, B. Reble and B. Reichart (1985). "Results of cardiac transplantation, including donor procurement." Eurotransplant Newsletter 30: 12-13.
- Keown, P. A. (1987). "The dilemma of the highly sensitized patient." Eurotransplant Newsletter 46.
- Kiefel, V., C. Mueller-Eckhardt, G. F. Fischer and W. R. Mayr (2010). Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Grundlagen - Therapie - Methodik. Berlin, Springer Medizin.
- Klouda, P. T., T. C. Ray, J. Kirkpatrick and B. A. Bradley (1987). "Graft survival in highly sensitized patients." Transplant Proc 19(5): 3744-3745.
- Kootstra, G. (1995). "Statements and recommendations on Non heart-beating donors." Eurotransplant Newsletter 127: 5.

Kovac, K. (2010). "Report of the meeting of the Eurotransplant Pancreas Advisory Committee (EPAC)." Eurotransplant Newsletter 217: 9-10.

Kovac, K. (2011). "Report of the meeting of the Eurotransplant Pancreas Advisory Committee (EPAC)." Eurotransplant Newsletter 221: 6-7.

Lagaaij, E. L., G. G. Persijn, G. F. J. Hendriks, A. Termijtelen, M. W. de Haan, P. de Lange and J. J. van Rood (1986). "The beneficial effect of only a single pretransplant blood transfusion." Eurotransplant Newsletter 32.

Lagaaij, M. and B. Cohen (1987). "Minutes of the first Eurotransplant Users Meeting held on September 25, 1987 in Leiden." Eurotransplant Newsletter 49.

Land, W. (1990). "Report of the Eurotransplant Users Meeting 1990." Eurotransplant Newsletter 80: 5-14.

Land, W., W.-D. Illner, D. Abendroth and R. Landgraf (1986). "Pancreas transplantation in type I diabetes mellitus - The Munich Experience -." Eurotransplant Newsletter 38.

Landsteiner, K. (1900). "Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe." Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 27: 357-362.

Landsteiner, K. (1901). "Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes." Wiener Klinische Wochenschrift 14: 1132-1134.

Langer, R. M., B. Cohen and A. Rahmel (2012). "History of eurotransplant." Transplant Proc 44(7): 2130-2131.

Lapp, T., D. Reinhold, D. Böhringer and T. Reinhard (2013). "Humanes Leukozytenantigenensystem in der Augenheilkunde." Der Ophthalmologe 110(9): 849-861.

Lerut, J. (1999). "Intestinal transplantation - donor requirements and procurement procedure." Eurotransplant Newsletter 153: 7-8.

Lerut, J. (2004). "Fair liver allocation based on MELD and PELD score: the way to go." Eurotransplant Newsletter 191: 10-12.

Lerut, J. and T. Gerling (2006a). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Advisory Committee (ELAC)." Eurotransplant Newsletter 205: 12-14.

Lerut, J. and T. Gerling (2006b). "Report of the telephone conference of the Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC)." Eurotransplant Newsletter 207: 11-12.

Levy, D. (2016). Type 1 diabetes. Oxford, United Kingdom ; New York, NY, USA, Oxford University Press.

Liebelt, P. (1985). "Implementation of the new HLA nomenclature (1984) in the Eurotransplant typing and matching programmes." Eurotransplant Newsletter 27.

Liebelt, P. and E. Sleyster (1985a). "Datacommunications network for Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 26: 11-17.

Liebelt, P., R. Weber and E. Sleyster (1985b). "A new information system for the ET-waiting list." Eurotransplant Newsletter 29: 11-15.

Lilie, H. (2007). "10 Jahre Transplantationsgesetz – Verbesserung der Patientenversorgung oder Kommerzialisierung?" Vortrag auf dem 110. Deutschen Ärztetag in Münster.

Lillehei, R. C., Y. Idezuki, J. A. Feemster, R. H. Dietzman, W. D. Kelly, F. K. Merkel, F. C. Goetz, G. W. Lyons and W. G. Manax (1967). "Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations." Surgery 62(4): 721-741.

Malinchoc, M., P. S. Kamath, F. D. Gordon, C. J. Peine, J. Rank and P. C. ter Borg (2000). "A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts." Hepatology 31(4): 864-871.

Margreiter, R. (1998a). "Congratulations." Eurotransplant Newsletter 148: 6.

Margreiter, R. (1998b). "Letter to the editor." Eurotransplant Newsletter 148: 6.

Margreiter, R. (2002). "Transplantation - how it all began." Eurotransplant Newsletter 181: 12-14.

Margreiter, R. and V. Diepeveen (1999). "Report of the Eurotransplant Assembly." Eurotransplant Newsletter 156: 7-9.

Matevossian, E., H. Kern, N. Huser, D. Doll, Y. Snopok, J. Nahrig, J. Altomonte, I. Sinicina, H. Friess and S. Thorban (2009). "Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation." Transplantat International 22(12): 1132-1139.

Mazzaferro, V., E. Regalia, R. Doci, S. Andreola, A. Pulvirenti, F. Bozzetti, F. Montalto, M. Ammatuna, A. Morabito and L. Gennari (1996). "Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis." N Engl J Med 334(11): 693-699.

Meirelles Junior, R. F., P. Salvalaggio, M. B. Rezende, A. S. Evangelista, B. D. Guardia, C. E. Matielo, D. B. Neves, F. L. Pandullo, G. E. Felga, J. A. Alves, L. A. Curvelo, L. G. Diaz, M. B. Rusi, M. Viveiros Mde, M. D. Almeida, P. T. Pedroso, R. A. Rocco and S. P. Meira Filho

(2015). "Liver transplantation: history, outcomes and perspectives." *Einstein (Sao Paulo)* 13(1): 149-152.

Middel, C.-D., W. Puehler, H. Lilie and K. Vilmar (2011). *Organspende und Organtransplantation in Deutschland: Bestandsaufnahme und Bewertung*. Köln, Dt. Ärzte-Verl.

Morris, P. (2013). "Joseph E. Murray (1919-2012)." *Nature* 493(7431): 164.

Muller, G., H. Bockhorn, V. Lenhard, E. Fischer, K. Dreikorn, R. F. Fetta, A. Jansen, H. J. Halfbass, H. Wilms, D. Dorn-Zachertz, W. Fassbinder, B. Gumbel, F. W. Albert, R. W. Ewald, S. Goldmann, H. E. Franz and P. Wernet (1980). "[Increased success rate of renal transplantation by HLA-DR-typing: a retrospective analysis of the South-German co-operative study group for renal transplantation (author's transl)]." *Dtsch Med Wochenschr* 105(12): 401-405.

Murray, J. E., J. P. Merrill, J. H. Harrison, R. E. Wilson and G. J. Dammin (1963). "Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy." *N Engl J Med* 268: 1315-1323.

Nagy, J. (1999). "A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann." *Am J Nephrol* 19(2): 346-349.

Neuhaus, P. (1990). "Report on the meeting of representatives of heart and liver transplant centers, Leiden, September 28, 1990 (Eurotransplant Meeting 1990)." *Eurotransplant Newsletter* 80: 14-16.

Neuhaus, P. and R. Hetzer (1990). "Proposal for a change in organ allocation for heart and liver transplantation in Eurotransplant." *Eurotransplant Newsletter* 78: 10-15.

Neumayer, H., G. Offermann, J. Scholle, G. Schultze and M. Molzahn (1985). "Role of the transplant coordinator in multi organ procurement." *Eurotransplant Newsletter* 26: 9-10.

O'Grady, J. G., G. J. Alexander, K. M. Hayllar and R. Williams (1989). "Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure." *Gastroenterology* 97(2): 439-445.

Offermann, G. and F. Keller (1987). "'Der Transplantationsbeauftragte': what does the latest 'Berlin model' mean?" *Eurotransplant Newsletter* 43.

Offner, G. (1997). "The impact of the new ETKAS on the waiting list for children by Prof. Dr. G. Offner." *Eurotransplant Newsletter* 143: 13-14.

Oosterlee, A. (2006). "Introduction." *Eurotransplant Newsletter* 205.

Opelz, G. (1995). "HIT Trial for highly immunized patients." *CTS Newsletter* 2: 1995.

- Opelz, G. (1997). "HIT project." CTS Newsletter 4: 1997.
- Opelz, G. and P. I. Terasaki (1980). "Dominant effect of transfusions on kidney graft survival." *Transplantation* 29(2): 153-158.
- Otte, J. B. (1987). "Extended criteria for pediatric liver donors." *Eurotransplant Newsletter* 50: 4-5.
- Otte, J. B. (1990). "Proposal for pediatric liver patients." *Eurotransplant Newsletter* 78: 9.
- Persijn, G. G. (1993). "Eurotransplant - 1993 Users Meeting." *Eurotransplant Newsletter* 109: 35-56.
- Persijn, G. G. (1994). "Long Waiting Patients in Eurotransplant." *Eurotransplant Newsletter* 119: 35-44.
- Persijn, G. G. and J. De Boer (1992). "The new Eurotransplant liver allocation program." *Eurotransplant Newsletter* 96: 12.
- Persijn, G. G., B. W. Gabb, A. van Leeuwen, A. Nagtegaal, J. Hoogeboom and J. J. van Rood (1978). "Matching for HLA antigens of A, B, and DR loci in renal transplantation by Eurotransplant." *Lancet* 1(8077): 1278-1281.
- Persijn, G. G. and H. v. d. Ham (1988). "Evaluation of the Eurotransplant Liver Program." *Eurotransplant Newsletter* 56: 10-12.
- Persijn, G. G., G. F. J. Hendriks and J. J. van Rood (1984). "HLA matching, blood transfusion and renal transplantation." *Clinics in Immunology and Allergy*: 535-565.
- Pichlmayr, R. (1984). "Summary of the main results of the Round Table discussion at the Eurotransplant Meeting September 29, 1984." *Eurotransplant Newsletter* 25.
- Pichlmayr, R. (1988a). "Report Eurotransplant Users Meeting, September 23, 1988." *Eurotransplant Newsletter* 60: 5-9.
- Pichlmayr, R. (1988b). "Transplantationskodex." *Eurotransplant Newsletter* 52.
- Pichlmayr, R. (1989). "Report Eurotransplant Users Meeting." *Eurotransplant Newsletter* 70: 8-12.
- Pichlmayr, R., B. Ringe, G. Gubernatis, J. Hauss and H. Bunzendahl (1988). "Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation." *Langenbecks Arch Chir* 373(2): 127-130.

- Pirenne, J. (2001). "Intestinal Transplantation in UZ Gasthuisberg, Leuven, Belgium." Eurotransplant Newsletter 168: 9.
- Posival, H., M. Körner, U. Schütt and R. Körfer (1991). "Extended cardiac donor criteria." Eurotransplant Newsletter 84: 7-15.
- Possemis, M. (2000). "German donor regions in accordance with the German Transplant Law." Eurotransplant Newsletter 163: 4.
- Pruim, J. (1989). "Minutes of the Multi Organ Donor Meeting organized under the auspices of the Eurotransplant Foundation on Schiphol Airport Amsterdam, held June 1, 1989." Eurotransplant Newsletter 66: 6-13.
- Pugh, R. N., I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni and R. Williams (1973). "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices." Br J Surg 60(8): 646-649.
- Ringe, B., B. Heigel, P. Neuhaus and R. Pichlmayr (1984). "Aims and practical application of a multi organ procurement protocol." Eurotransplant Newsletter 25: 11-17.
- Rogiers, X. and A. Rahmel (2009). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC)." Eurotransplant Newsletter 215: 7-8.
- Rogiers, X. and A. Rahmel (2011). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC)." Eurotransplant Newsletter 222: 7-8.
- Rogiers, X. and A. Rahmel (2012). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC)." Eurotransplant Newsletter 223: 9-10.
- Rood, J. J. v. (1969a). "Eurotransplant Newsletter 2."
- Rood, J. J. v. (1969b). "Eurotransplant Newsletter 4."
- Rood, J. J. v. (1970). "Eurotransplant Newsletter 7."
- Rood, J. J. v. (1994). "Letter to all Renal Centers, Tissue Typing Laboratories and Transplant Coordinators in Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 114: 2.
- Rood, J. J. v., E. v. Steenberge, P. De Lange and E. L. Lagaaij (1987). "Matching is good for you, at least if you are in need of a kidney transplant." Eurotransplant Newsletter 50.
- Rukosujew, A., M. Fugmann, S. P. Glyantsev and H. H. Scheld (2008). "W.P. Demichow: Bedeutung seiner experimentellen Tätigkeit in der Entwicklung der Organtransplantation." Thorac Cardiovasc Surg 56(6): 317-322.

- Rutgrink, E. (1992). "Report of the Liver meeting at the Eurotransplant Meeting 1992." Eurotransplant Newsletter 99: 6-7.
- Sanfilippo, F., W. K. Vaughn, R. R. Bollinger and E. K. Spees (1982). "Comparative effects of pregnancy, transfusion, and prior graft rejection on sensitization and renal transplant results." Transplantation 34(6): 360-366.
- Schaafsma, M. and M. Possemis (2000). "National allocation rules within Eurotransplant." Eurotransplant Newsletter 162: 4-6.
- Schäfers, H.-J. and A. Haverich (1989). "Lung transplantation." Eurotransplant Newsletter 64: 10-12.
- Schareck, W. D., U. T. Hopt, H. V. Gaertner, M. Buesing, G. Koeveker and H. Smit (1990). "Risk evaluation in the use of kidneys from elder organ donors for transplantation." Transplant Proc 22(2): 371-372.
- Scheld, H. H. (1992). "Letter to the editor." Eurotransplant Newsletter 97: 5.
- Schippers, H. M. (1971a). "Financial." Eurotransplant Newsletter 12.
- Schippers, H. M. (1971b). "Statistics." Eurotransplant Newsletter 12.
- Schippers, H. M. (1972a). "Cross match sera." Eurotransplant Newsletter 13.
- Schippers, H. M. (1972b). "Interregional collaboration." Eurotransplant Newsletter 13.
- Schippers, H. M. (1973). "High urgency list." Eurotransplant Newsletter 14.
- Schippers, H. M. (1974a). "HL-A antibodies in potential kidney recipients." Eurotransplant Newsletter 15.
- Schippers, H. M. (1974b). "Report on the high urgency list as per May 1st. 1974." Eurotransplant Newsletter 15.
- Schippers, H. M. (1974c). "Statistics 1973." Eurotransplant Newsletter 14.
- Schippers, H. M. (1994). "New Structure Eurotransplant Organization." Eurotransplant Newsletter 120: 2-6.
- Schlich, T. (1998a). Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930). Frankfurt/Main, Campus Verlag GmbH.

- Schlich, T. (1998b). *Transplantation Geschichte, Medizin, Ethik der Organverpflanzung*. München, Beck.
- Schmid, C., S. Hirt and H. H. Scheld (2009). *Anhang 1 - Eurotransplant International Foundation. Leitfaden Herztransplantation*, Steinkopff-Verlag Heidelberg. 3: 171-179.
- Schroeder, P., O. Goulet and P. A. Lear (1990). "Small-bowel transplantation: European experience." *Lancet* 336(8707): 110-111.
- Schüler, S. and H. Reichenspurner (1993). "Letter to the editor." *Eurotransplant Newsletter* 100: 7.
- Schulz, S., K. Steigleder, H. Fangerau and N. W. Paul (2006). *Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin eine Einführung*. Frankfurt am Main, Suhrkamp.
- Siegmund-Schultze, N. (2015). "Deutsche Stiftung Organtransplantation: Kernaufgaben im Krankenhaus." *Dtsch Arztebl International* 112(15): 662-.
- Slooff, M. (1991). "Letters to the editor." *Eurotransplant Newsletter* 86: 6-7.
- Slooff, M. and H. De Winter (1996). "Report of the Liver Users Meeting held on Thursday September 26, 1996 at the Holiday Inn, Leiden, the Netherlands." *Eurotransplant Newsletter* 137: 9-13.
- Slooff, M. and H. De Winter (1997). "Report of the Eurotransplant Liver users meeting." *Eurotransplant Newsletter* 144: 16-21.
- Slooff, M. and G. Stellingwerff (1998a). "Report of the Eurotransplant Liver Users Meeting." *Eurotransplant Newsletter* 149: 16-20.
- Slooff, M. and G. Stellingwerff (1998b). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Advisory Committee (ELAC) held on April 27, 1998." *Eurotransplant Newsletter* 149: 9-10.
- Slooff, M. and G. Wiesenhaan-Stellingwerff (2000a). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Advisory Committee (ELAC)." *Eurotransplant Newsletter* 163: 10.
- Slooff, M. and G. Wiesenhaan-Stellingwerff (2000b). "Report of the meeting of the Eurotransplant Liver Advisory Committee (ELAC) on September 19, 2000." *Eurotransplant Newsletter* 166: 4-6.
- Slot, M. and V. Diepeveen (2005). "Report of the telephone conference of the Eurotransplant Pancreas Advisory Committee (EPAC)." *Eurotransplant Newsletter* 201.
- Smits, J. (2005). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (EThAC)." *Eurotransplant Newsletter* 199: 9-10.

Smits, J. (2006). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (EThAC)." Eurotransplant Newsletter 205: 15-16.

Smits, J. (2008). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (EThAC)." Eurotransplant Newsletter 213: 32.

Smits, J. (2009). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (EThAC)." Eurotransplant Newsletter 216: 7-8.

Smits, J. (2010). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (EThAC)." Eurotransplant Newsletter 217: 10-11.

Smits, J., J. De Boer and A. Varkevisser (2002). "High Urgency requests for thoracic transplant candidates - 2 years experience of HU status auditing." Eurotransplant Newsletter 183: 10-12.

So, S. K., E. J. Minford, K. C. Moudry-Munns, K. Gillingham and D. E. Sutherland (1990). "DR matching improves cadaveric pancreas transplant results." Transplant Proc 22(2): 687-688.

Starzl, T. E., C. G. Groth, L. Brettschneider, I. Penn, V. A. Fulginiti, J. B. Moon, H. Blanchard, A. J. Martin, Jr. and K. A. Porter (1968). "Orthotopic homotransplantation of the human liver." Annals of Surgery 168(3): 392-415.

Starzl, T. E., G. B. Klintmalm, K. A. Porter, S. Iwatsuki and G. P. Schroter (1981). "Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone." N Engl J Med 305(5): 266-269.

Starzl, T. E., T. L. Marchioro, K. N. Vonkaulla, G. Hermann, R. S. Brittain and W. R. Waddell (1963). "Homotransplantation of the Liver in Humans." Surg Gynecol Obstet 117: 659-676.

Starzl, T. E., S. Todo, J. Fung, A. J. Demetris, R. Venkataramman and A. Jain (1989). "FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation." Lancet 2(8670): 1000-1004.

Starzl, T. E., R. Weil, 3rd, S. Iwatsuki, G. Klintmalm, G. P. Schroter, L. J. Koep, Y. Iwaki, P. I. Terasaki and K. A. Porter (1980). "The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation." Surg Gynecol Obstet 151(1): 17-26.

Steiner, E., J. Koller, S. Geleff, O. Dietze, A. Königsrainer and R. Margreiter (1990). "Who can serve as a pancreas donor?" Eurotransplant Newsletter 72: 10-11.

Süsal, C. (2015). "Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) zur Festlegung von nicht akzeptablen HLA-Antigendifferenzen (NAHA) bei Nierentransplantatempfängern." Transfusionsmedizin - Immunhämatologie, Hämotherapie, Immungenetik, Zelltherapie 5(04): 189-191.

- Tan, S. Y. and C. Graham (2013). "Karl Landsteiner (1868-1943): originator of ABO blood classification." *Singapore Med J* 54(5): 243-244.
- Terpstra, O. T., J. Jeekel and J. L. Terpstra (1991). "Letters to the editor." *Eurotransplant Newsletter* 85: 3-4.
- The Associated Press (2003). James D. Hardy, 84, Dies; Paved Way for Transplants. *New York Times*: C 11.
- Thorogood, J. (1988). "Prognostic Indices: A New Development Within Eurotransplant." *Eurotransplant Newsletter* 54.
- Thorogood, J. (1989). "The Eurotransplant Prognostic Indices." *Eurotransplant Newsletter* 71: 7.
- Thorogood, J., J. C. v. Houwelingen, G. G. Persijn and J. J. v. Rood (1993). "Match Prognostic Index for predicting waiting time to renal transplantation." *Eurotransplant Newsletter* 103: 8-10.
- Thorsby, E. (2009). "A short history of HLA." *Tissue Antigens* 74(2): 101-116.
- Tuffs, A. (1997). "At last - a transplant law for Germany." *Eurotransplant Newsletter* 141.
- van der Woude, F. J. (1991). "Pancreas allocation within Eurotransplant." *Eurotransplant Newsletter* 84: 6-7.
- Van Rosmalen, M. (2012). "Report of the meeting of the Eurotransplant Pancreas Advisory Committee (EPAC)." *Eurotransplant Newsletter* 224: 8-9.
- Vanrenterghem, Y. (1994). "Kidney & Pancreas Meeting." *Eurotransplant Newsletter* 119: 30-34.
- Vanrenterghem, Y. (1997). "Highlights of the Presidential Address." *Eurotransplant Newsletter* 143: 6-7.
- Vanrenterghem, Y. and G. G. Persijn (1996a). "The Implementation of the new Eurotransplant Kidney Allocation System." *Eurotransplant Newsletter* 131: 4-7.
- Vanrenterghem, Y. and G. G. Persijn (1996b). "Report of the Kidney Users Meeting held on Thursday, September 26, 1996 at the Holiday Inn, Leiden, the Netherlands." *Eurotransplant Newsletter* 137: 4-8.
- Vast, B. (2002). "ENIS - The solid Workhorse Behind Eurotransplants Mission." *Eurotransplant Newsletter* 180.

- Venuta, F. and D. Van Raemdonck (2017). "History of lung transplantation." *J Thorac Dis* 9(12): 5458-5471.
- Vinkers, M. T., A. O. Rahmel, M. C. Slot, J. M. Smits and W. D. Schareck (2008). "How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors." *Transplant Proc* 40(5): 1275-1278.
- Warnecke, H., S. Schüler, K. Wagner and R. Hetzer (1987). "Selection criteria for donor hearts - what are the limits?" *Eurotransplant Newsletter* 44: 8-10.
- Werle, T. (2000a). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (ThAC) on September 28, 2000." *Eurotransplant Newsletter* 166: 7.
- Werle, T. (2001). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (ThAC)." *Eurotransplant Newsletter* 172: 11-12.
- Werle, T. and V. Diepeveen (2002). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (ThAC)." *Eurotransplant Newsletter* 179: 11.
- Werle, T. R. (2000b). "Report of the meeting of the Eurotransplant Thoracic Advisory Committee (ThAC)." *Eurotransplant Newsletter* 163: 11.
- Wiesenhaan-Stellingwerff, G. (1999). "Liver Users Meeting." *Eurotransplant Newsletter* 157: 8-9.
- Wiesenhaan-Stellingwerff, G. (2000). "Overview of the Eurotransplant Liver Allocation System." *Eurotransplant Newsletter* 166: 8-9.
- Wiesner, R. H., S. V. McDiarmid, P. S. Kamath, E. B. Edwards, M. Malinchoc, W. K. Kremers, R. A. Krom and W. R. Kim (2001). "MELD and PELD: application of survival models to liver allocation." *Liver Transpl* 7(7): 567-580.
- Williams, R. and A. E. Gimson (1984). "An assessment of orthotopic liver transplantation in acute liver failure." *Hepatology* 4(1 Suppl): 22S-24S.
- Wright, C. (1992). "European Donor Hospital Education Programme Progress Report." *Eurotransplant Newsletter* 98: 4.
- Wright, C. (1995). "The European Donor Hospital Education Programm in 1994." *Eurotransplant Newsletter* 126: 7.
- Wright, C. (1997). "Donor Action Progress Report." *Eurotransplant Newsletter* 144: 6-7.
- Wujciak, T. and G. Opelz (1993a). "Computer analysis of cadaver kidney allocation procedures." *Transplantation* 55(3): 516-521.

Wujciak, T. and G. Opelz (1993b). "A proposal for improved cadaver kidney allocation." *Transplantation* 56(6): 1513-1517.

Zantvoort, F. (1987). "New procedures for transport of donor material." *Eurotransplant Newsletter* 45.

Ziemer, G. and A. Haverich (2010). *Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. Berlin, Springer.

## **7 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner wunderbaren Frau, ohne deren Unterstützung, Motivation und Geduld diese Arbeit nicht fertiggestellt worden wäre.

Besonders danken möchte ich darüber hinaus meinem Betreuer für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Auch möchte ich der zweiten Gutachterin meinen Dank aussprechen, die mich im Rahmen meiner beruflichen Ausbildung mit Rat, Anregungen und produktiven Gesprächen begleitet hat und auch weiterhin unterstützt.

Nicht zuletzt möchte ich der Korrekturleserin und dem Korrekturleser für die Geduld danken, die sie beim Gegenlesen dieser für sie fachfremden Arbeit sicherlich benötigt haben.

Für den Zugang zu den Archiven und die hervorragende Zusammenarbeit in vielerlei Hinsicht danke ich den Mitarbeitern von Eurotransplant.