

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluss des Spenderalters und weiterer Risikofaktoren auf das  
Transplantatversagen nach Lebertransplantation

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

Vorgelegt von

Helena Annett Wendisch  
aus Berlin

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung und Ziel.....	1
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation.....	3
2.1.1 Verwendung marginaler Spenderorgane .....	4
2.1.2 Eurotransplant donor risk index .....	5
2.2 Entwicklung des Spenderalters.....	7
2.3 Postoperatives Transplantatversagen .....	10
2.3.1 Transplantatdysfunktion.....	10
2.3.2 Retransplantationsraten.....	12
2.3.3 Gallengangskomplikationen.....	13
2.4 Weitere Risikofaktoren für das Transplantatversagen .....	15
3 Patientenkollektiv und Methoden .....	18
3.1 Patientenkollektiv .....	18
3.2 Methoden .....	18
3.2.1 Datenerhebung .....	18
3.2.2 Spender- und Empfängerdaten.....	19
3.2.3 Nachbeobachtungen.....	20
3.2.4 Statistische Auswertungsmethode.....	21
4 Ergebnisse .....	23
4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs .....	23
4.1.1 Demographische Daten der Organspender.....	23
4.1.2 Demographische Daten der Organempfänger.....	28
4.2 Ergebnisse nach Lebertransplantation .....	32
4.2.1 Transplantat- und Patientenüberleben.....	32
4.2.2 Einfluss des Spenderalters .....	36

4.2.3	<i>Retransplantationsraten</i> .....	38
4.2.4	<i>Gallengangskomplikationen</i> .....	38
4.2.5	<i>Weitere Risikofaktoren</i> .....	44
5	Diskussion .....	47
5.1	Diskussion des Patientenkollektivs .....	47
5.2	Diskussion der Methodik .....	48
5.3	Diskussion der Ergebnisse .....	50
5.3.1	<i>Spender- und Empfängercharakteristika</i> .....	50
5.3.2	<i>Einfluss des Spenderalters auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation</i> .....	54
5.3.3	<i>Ergebnisse nach Transplantation älterer Spenderorgane <math>\geq 80</math> Jahre</i> .....	57
5.3.4	<i>Retransplantationsraten</i> .....	59
5.3.5	<i>Gallengangskomplikationen</i> .....	60
5.3.6	<i>Weitere Risikofaktoren für das Transplantatversagen</i> .....	65
6	Schlussfolgerung .....	69
7	Zusammenfassung .....	70
8	Literaturverzeichnis .....	73
9	Danksagung .....	87
10	Lebenslauf .....	88

## Abkürzungsverzeichnis

AS	anastomotic strictures
BAR	balance of risk score
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
CVA	cerebrovascular accident
DAA	direct acting antivirals
D-MELD	donor age and recipient Model for End-Stage Liver Disease score
DRI	donor risk index
DRM	donor-to-recipient model
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ECD	extended/expanded criteria donor
ELTR	European Liver Transplant Registry
ET	Eurotransplant
ET-DRI	Eurotransplant donor risk index
GGT	Gamma-GT/ $\gamma$ -GT: Gamma-Glutamyl-Transferase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IBL	ischemic biliary lesion
INR	International Normalized Ratio
IPF	initial poor function
ITBL	ischemic-type biliary lesion
ITS	Intensivstation
LT	Lebertransplantation
labMELD	labormedizinisch bestimmter MELD-Score
MELD	Model for End-Stage Liver Disease score
matchMELD	zugewiesener MELD-Score
NAS	non anastomotic biliary strictures
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PBC	primär biliäre Cholangitis
PNF	primary non function
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
Re-Tx	Retransplantation

S-GOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
S-GPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TPG	Transplantationsgesetz
UNOS	United Network for Organ Sharing
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung des Spenderalters nach postmortalen Organspende im Eurotransplant-Gebiet, Alter als Median dargestellt, aus (150) .....	8
Abbildung 2: Histogramm des Spenderalters .....	24
Abbildung 3: Steigendes Spenderalter im Zeitraum von 1997-2017, Alter als Median dargestellt .....	25
Abbildung 4: Todesursachen der Organspender .....	26
Abbildung 5: Korrelation des Spender- und Empfängeralters .....	28
Abbildung 6: Steigendes Spender- und Empfängeralter im Vergleich, Alter als Median dargestellt .....	29
Abbildung 7: Indikationen zur Lebertransplantation .....	30
Abbildung 8: Transplantatversagen bezogen auf das Spenderalter, Re-Tx Retransplantation .....	32
Abbildung 9: Gesamt-Transplantatüberleben .....	33
Abbildung 10: Transplantatüberleben der Spenderaltersgruppen, $p=0,011$ .....	34
Abbildung 11: Patientenüberleben, $p=0,226$ .....	35
Abbildung 12: Gallengangskomplikationen .....	39
Abbildung 13: Gallengangskomplikationen in den Spenderaltersgruppen .....	40
Abbildung 14: Die Dauer der Ischämiezeit bis zur Reperfusion (min) .....	45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien des donor risk index und Eurotransplant donor risk index im Vergleich, aus (45, 47) .....	7
Tabelle 2: Zur Datenauswertung verwendete Parameter .....	19
Tabelle 3: Anzahl der Lebertransplantationen innerhalb der Spenderaltersgruppen im ersten und zweiten Abschnitt des Analysezeitraums .....	25
Tabelle 4: Spendercharakteristika der transplantierten Spenderlebern .....	27
Tabelle 5: Empfängercharakteristika .....	31
Tabelle 6: Cox-Regressionsanalyse .....	36
Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse mit Spenderaltersgruppen .....	37
Tabelle 8: Binär logistische Regressionsanalyse .....	41
Tabelle 9: Binär logistische Regressionsanalyse mit Spenderaltersgruppen .....	42
Tabelle 10: Empfänger mit und ohne Gallengangskomplikation .....	43
Tabelle 11: Übersichtstabelle .....	46

# 1 Einleitung und Ziel

Die Lebertransplantation stellt heutzutage eine lebensrettende und etablierte Therapiemethode für Patienten dar, die an einem irreversiblen chronischen oder akuten Leberversagen erkrankt sind. Jedoch liegt der aktuelle Bedarf an postmortal gespendeten Organen über dem tatsächlichen Angebot. Diese Problematik lässt die Mortalität der Organempfänger auf der Warteliste ansteigen (1). Aufgrund des operativen Fortschrittes und der guten Langzeiterfolge war es möglich, das Indikationsspektrum zur Lebertransplantation auszuweiten (2). Gleichzeitig wächst dadurch die Anzahl der Patienten weiter, welche auf der Warteliste zur Organtransplantation gemeldet sind.

Der Mangel an verfügbaren Organen führte in der Konsequenz dazu, Spender mit erweiterten Kriterien für eine Transplantation zu akzeptieren (3, 4). Darunter fällt so gesehen auch ein erhöhtes Spenderalter. Das durchschnittliche Spenderalter ist in Deutschland in den letzten Jahren durch eine längere Lebenserwartung und eine verbesserte Gesundheitsversorgung angestiegen (5). Organe älterer Spender können eine Vielzahl von Einschränkungen bezüglich der Organqualität aufweisen, die den Erfolg der Lebertransplantation reduzieren kann (6).

Eine absolute Altersgrenze zur Vergrößerung des Spenderpools scheint nicht zu existieren (7-12). Weitere Versuche durch Leberlebendspenden oder Teilleberspenden die sinkenden Spenderzahlen zu kompensieren, blieben bisher erfolglos, um die Lücke zwischen den Patienten auf der Warteliste und den verwendbaren Organen zu schließen.

Ziel der Dissertation ist es, den Einfluss des Spenderalters auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation zwischen 1997 und 2017 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin der Universitätsmedizin Mainz auszuwerten und die Resultate jüngerer und älterer Spender miteinander zu vergleichen.

Die bisherige Datenlage zur Verwendung von Spenderorganen fortgeschrittenen Alters und ihrer Auswirkungen verhält sich kontrovers. Es existiert bereits eine ganze Reihe von Studien, die den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Spenderalter und einem schlechteren postoperativen Ergebnis darlegen. Andere Arbeiten konnten vielversprechende Resultate mit älteren Spenderorganen aufzeigen.



Anhand der Ergebnisse dieser Studie soll bewertet werden, welchen Einfluss das Spenderalter auf das Transplantatversagen genommen hat. Damit verbunden, sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- 1) Wie hat sich das Spenderalter im Transplantationszentrum in Mainz in einem Zeitraum von 20 Jahren verändert?
- 2) Gibt es Unterschiede in den Spenderaltersgruppen bezogen auf das Transplantatversagen nach Lebertransplantation?
- 3) Welche zusätzlichen Risikofaktoren haben das Transplantatversagen beeinflusst?

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation

Der erste Versuch einer Lebertransplantation am Menschen wurde 1963 von Thomas E. Starzl in Denver, Colorado (USA) durchgeführt. Keine vier Stunden nach Reperfusion der Leber verstarb der dreijährige Empfänger an einem massiven Blutverlust auf dem Operationstisch (13).

Vier Jahre später gelangen T. E. Starzl die ersten klinisch erfolgreichen Lebertransplantationen. Durch verbesserte Therapiemöglichkeiten konnte ein Transplantatüberleben von mehreren Monaten in drei Fällen von postmortal gespendeten Lebern erzielt werden (14).

Die Entwicklung wirkungsvoll abstoßungshemmender Medikamente, insbesondere die Einführung des Kalzineurininhibitors Ciclosporin A 1982, brachte die Transplantationsmedizin in großen Schritten voran (15). Dadurch konnte die 1-Jahres-Überlebensrate von 30 auf 70 Prozent gesteigert werden (16-18).

In Deutschland erfolgte die erste Lebertransplantation von Alfred Gütgemann 1969 am Universitätsklinikum in Bonn (19). Die Weiterentwicklung der chirurgischen Operationsverfahren wurde von Henry Bismuth, welcher die Lebersegmenttransplantation beschrieb, und von Rudolf Pilchmayr, der die erste Splitlebertransplantation 1988 in Hannover vornahm, geprägt. Die Übertragung von Teilen einer Spenderleber sollte dem Mangel an Transplantatlebern für Empfänger im Kindesalter entgegenwirken (20, 21). Eine Leber konnte nun so geteilt werden, dass zwei Empfänger davon profitierten (22). Die zunehmenden Erfahrungen mit Teillebertransplantationen ebneten in den 1990iger Jahren den Weg für die Leberlebendspende. Am Universitätsklinikum in Chicago etablierte sich unter der Leitung von Christoph E. Broelsch das erste Programm für Leberlebendtransplantationen. Dabei wurde vorwiegend ein Teil des linken Leberlappens von einem erwachsenen Elternteil auf ein Kind transplantiert (23, 24). Die erfolgreiche Anwendung einer Leberlebendspende bei erwachsenen Empfängern wurde zuerst in Japan und Hong-Kong realisiert, da hier postmortale Organspender aus rechtlichen und kulturellen Gründen sehr selten waren und sind (25, 26).

Die zunehmende Verbesserung der operativen Techniken führte zu einer Verringerung von intra- und postoperativen Komplikationen (17, 27-30). Der stetige Fortschritt in der prä- und postoperativen intensivmedizinischen Betreuung, der Immunsuppression und

der Rezidiv-Prophylaxe bei Hepatitis-Patienten haben die wachsenden Erfolge in den Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation ermöglicht (17, 31, 32). In mehreren Transplantationszentren liegt das 1-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben mittlerweile bei über 90 bzw. über 80 Prozent (33). Nach 5 Jahren werden Überlebensraten von über 80 bzw. 75 Prozent erzielt (2, 34, 35).

Dadurch gilt die orthotope Lebertransplantation heutzutage als eine etablierte Therapiemethode für Patienten mit akut lebensbedrohlichen oder chronisch fortschreitenden Lebererkrankungen (16, 36, 37).

### 2.1.1 Verwendung marginaler Spenderorgane

Der Mangel an Organspenden bereitet zunehmend Schwierigkeiten in der ausreichenden Versorgung der Patienten, die auf der Warteliste für eine neue Leber aktiv gemeldet sind (38). 2018 verstarben in Deutschland 19 Prozent, während sie auf ein passendes Lebertransplantat warteten (38). Zur Ausweitung des Spenderpools wird von Transplantationsteams die Verwendung sogenannter marginaler Organe herangezogen. Gleichmaßen wie im angloamerikanischen Raum umfasst der Begriff „*extended criteria donors*“ (ECD) Spenderorgane, die mit einem schlechteren Transplantat- oder Patientenüberleben nach einer Lebertransplantation assoziiert werden (39). Eine einheitliche Definition existiert jedoch nicht (40, 41). Marginale Organe werden darüber hinaus mit dem Risiko einer frühen Transplantatdysfunktion, einer primäre Nichtfunktion oder der Entwicklung einer Leberarterienthrombose verbunden (42). Außerdem tolerieren sie die kalte Ischämiezeit, d.h., die Zeit, in der das Organ gekühlt, aber nicht durchblutet wird, weniger gut verglichen zu einem optimaleren Transplantat (43).

Die Bundesärztekammer veröffentlichte 2004 folgende ECD-Kriterien, die auf den Empfehlungen der ständigen Kommission Organtransplantation basieren:

- Alter des Spenders >65 Jahre,
- Intensivtherapie einschließlich Beatmung des Spenders >7 Tage,
- Adipositas des Spenders mit BMI >30,
- Fettleber (histologisch gesichert) >40 Prozent,
- S-Natrium >165 mmol/l (letzter Wert vor der Spendermeldung),
- SGOT oder SGPT >3 x normal (letzter Wert vor der Spendermeldung) oder
- S-Bilirubin >3 mg/dl (letzter Wert vor der Spendermeldung) (44).

Wird ein Kriterium vom Spender erfüllt, gilt die Leber als marginal. Eine Einschränkung der Vermittelbarkeit besteht auch, wenn beim Spender eine Virushepatitis, eine Meningitis, eine Sepsis, oder eine Drogenabhängigkeit vorliegt oder maligne Tumoren in der Vorgeschichte bekannt sind (44). Über 50 Prozent der Spenderorgane im Eurotransplant-Bereich werden somit als suboptimal angesehen (45).

In der Literatur werden noch weitere potenzielle spenderseitige Risikofaktoren genannt wie beispielsweise das Geschlecht, das Gewicht, die ethnische Herkunft, eine kalte Ischämiezeit über 12 Stunden, die Ursache des Hirntods, die Blutgruppe, eine pulmonale Dekompensation und der Einsatz von Katecholaminen (46-48).

Bezüglich der Ergebnisse nach Transplantation marginaler Organe ist die Datenlage widersprüchlich. Braat et al. heben hervor, dass die ECD-Kriterien ausgenommen des Spenderalters nicht validiert wurden. In ihrer Studie zeichnete sich ein vergleichbares Ergebnis zu den „*standard criteria donors*“ ab (45). Einigkeit herrscht darüber, dass der Einsatz von marginalen Organen die Zeit auf der Warteliste verkürzt sowie die Wartelistensterblichkeit reduziert (39, 49-51).

#### 2.1.2 Eurotransplant donor risk index

Mehrere Studien haben versucht, unterschiedliche Prognose-Scores zu entwickeln, um kalkuliertere Vorhersagen über das Ergebnis nach der Lebertransplantation treffen zu können und die Zuordnung von Spendern und Empfängern zu erleichtern (52). Es wurden unabhängige Risikofaktoren und ihr Einfluss auf das Transplantatversagen untersucht. Die meisten beinhalten das Spenderalter als eine Variable (52). Der Donor Age and Recipient Model for End-Stage Liver Disease (D-MELD)-Score, der balance of risk (BAR)-Score und das donor-to-recipient model (DRM) kombinieren sowohl Spender-, Empfänger- als auch Transplantatmerkmale, wohingegen der donor risk index (DRI) und der Eurotransplant donor risk index (ET-DRI) lediglich auf spezifische Spender- und Transplantatfaktoren basieren (45, 47, 53-55).

Risikofaktoren von Seiten des Spenders und Empfängers bestimmen die 1-Jahres-Überlebensrate, die als international anerkannter Parameter im Hinblick auf das früh postoperative Ergebnis gilt (56).

Der DRI wurde von Feng et al. auf der Basis von Spender- und Transplantatmerkmalen entwickelt und beruht auf der Idee, ein quantitatives Scoring-System zu schaffen, das zur Entscheidung über die Akzeptanz einer Transplantatleber beitragen soll (47). In der Studie sind besonders das Spenderalter, die Splitleber und die Spender nach

Herzstillstand mit einem höheren Transplantatversagen assoziiert gewesen. Die Herkunft, die Größe und die Todesursache des Spenders zeigten ein relevantes wenn auch geringes Risiko. Demnach ist der ideale Spender laut Feng et al. jünger als 40 Jahre alt und eine Vollorganspende nach diagnostiziertem Hirntod in Folge eines Unfalls oder Sauerstoffmangels.

Im Kontrast zum mittleren DRI von 1,45 des Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) fiel der DRI mit 1,70 im Eurotransplant-Gebiet, welches acht europäische Länder umfasst, deutlich höher aus (45). In den USA ist der Anteil der suboptimalen Spender somit geringer. Deshalb werden auch weniger Organe mit reduzierter Qualität transplantiert. Im Gesamt-Eurotransplant-Bereich besitzen 32 Prozent der Spender einen DRI über 1,6. In den USA sind es lediglich 18 Prozent (56). Ein hoher DRI soll nicht zum Ausschluss des Organangebots führen, aber die Strategie der Allokation im Hinblick auf das „*perfect match*“ beeinflussen (45).

Aufgrund der abweichenden Merkmale zu Europa entwarfen Braat et al. ein modifiziertes Modell, das auf die Eurotransplant-Region angewandt werden kann (45). Der Eurotransplant donor risk index sollte helfen, das Gesamtrisiko einzuschätzen, welches eine angebotene Leber auf das Transplantatüberleben nach Lebertransplantation hat. Eine Validierung des DRI wurde vorgenommen, weil bestimmte Parameter aus den USA nicht mit dem Ergebnis nach LT in Eurotransplant korrelierten (45). Die Herkunft und die Größe des Spenders blieben unberücksichtigt, wohingegen die Serum- Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und die „*rescue allocation*“ hinzugezogen wurden. Ein erhöhter GGT-Wert wird mit einer beeinträchtigten Leberfunktion verbunden, kann aber auch ein unspezifisches Anzeichen einer anderen Erkrankung beispielsweise eines Diabetes mellitus darstellen.

Die Tabelle 1 fasst die relevanten Kriterien beider Systeme zusammen. Die Datenlage zur Einschätzung der prognostischen Relevanz des DRI fällt kontrovers aus. Blok et al. identifizierten den DRI als einen Score mit einer hohen prognostischen Vorhersagekraft hinsichtlich des Transplantationsergebnisses (57). Im gleichen Jahr stellte eine andere Arbeitsgruppe fest, dass der ET-DRI keine validierte Aussage über das Dreimonatsüberleben ihrer Patienten oder der Organe treffen konnte (58). Sie kamen zu dem Resultat, dass der ET-DRI im Rahmen des Vermittlungsverfahrens der Organe nicht angewandt werden sollte. Eine Studie von de Boer verglich sieben Vorhersage-Modelle untereinander und kam zu dem Resultat, dass die Prognose-Scores mit Empfänger-dominierenden Faktoren, am besten zur Einschätzung für das

kurzfristige Überleben der Empfänger dienen, wohingegen Modelle mit genügend spenderseitigen Faktoren das langfristige Transplantatüberleben vorhersagen könnten (59).

DRI Kriterien	ET-DRI Kriterien
Spenderalter	Spenderalter
Todesursache des Spenders	Todesursache des Spenders
Organspende nach Herzstillstand	Organspende nach Herzstillstand
Teillebertransplantation	Teillebertransplantation
Kalte Ischämiezeit	Kalte Ischämiezeit
Allokationsort	Allokationsort
Herkunft des Spenders	Rescue-Allokation
Größe des Spenders	GGT (U/L)

*Tabelle 1: Kriterien des donor risk index und Eurotransplant donor risk index im Vergleich, aus (45, 47)*

## 2.2 Entwicklung des Spenderalters

Laut statistischem Bundesamt (Destatis) werden die älteren Bevölkerungsgruppen weiterwachsen. 1997 gehörten nahezu 13 Millionen der Generation 65 plus an (60). Bis 2030 werden mindestens 21 Millionen Menschen in Deutschland über 65 Jahre alt sein. Das würde einen Anstieg dieser Altersgruppe auf 26 Prozent (2018:21,5 Prozent) der Gesamtbevölkerung bedeuten (61).

Der fortgeschrittene demographische Wandel in der Bevölkerung zu mehr Älteren in der Gesellschaft spiegelt sich in der Altersverteilung der Spenderpopulation der letzten Jahre wider (34). Im Jahr 2018 waren im Eurotransplant- Bereich 27 Prozent der Organspender 65 Jahre oder älter. Die Grafik verdeutlicht, dass der kontinuierliche Anstieg des Spenderalters alle Organe betrifft, insbesondere den der Leber. Bei der Lebertransplantation beträgt das mediane Spenderalter aktuell 55 Jahre (62).

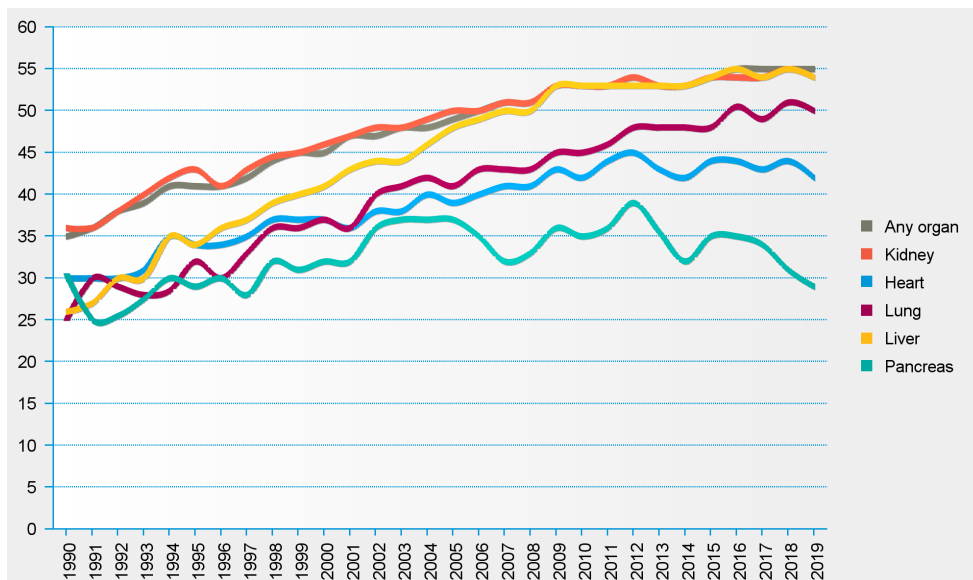


Abbildung 1: Entwicklung des Spenderalters nach postmortaler Organspende im Eurotransplant-Gebiet, Alter als Median dargestellt, aus (150)

Dabei wird die Verwendbarkeit älterer Transplantatlebern in der Literatur vielfältig diskutiert, um dem Organmangel entgegenzutreten (63). Ein moderater Anstieg von Spenderzahlen betrifft vorwiegend die Gruppe über 65 Jahre (64). Diese Organe werden laut Bundesärztekammer mit einer sinkenden Organqualität assoziiert und sind als marginal einzustufen (65). In mehreren retrospektiven Analysen wurde das Spenderalter als Risikofaktor auf das Transplantat- und Empfängerüberleben und die Transplantatfunktion untersucht und war prädiktiv für ein schlechteres Ergebnis nach der Transplantation (45, 52, 53, 55, 66, 67). Adam et. al konnten bei der Analyse der europäischen Datenbank von 1988-1997 ein erhöhtes Mortalitätsrisiko entdecken, wenn die Lebern von über 55 Jahre alten Spendern stammten (68). Dennoch verwiesen die Autoren darauf, dass das Spenderalter im Hinblick auf den Organmangel keine Kontraindikation darstellen sollte. In einer jüngeren Analyse der gleichen Datenbank konnte ein vergleichbares 1-Jahres-Organüberleben in den Altersgruppen unter 55 und über 65 erzielt werden (69). Ein prägnanter Unterschied im Langzeitüberleben äußerte sich erst nach fünf Jahren. Feng et al. zeigten anhand einer großen amerikanischen Datenbank, dass schon ein Spenderalter >60 Jahre ein stark negativer Prädiktor für ein Transplantatversagen sei (47). Bereits ein Spenderalter ab 40 Jahren hatte hier Auswirkungen auf die Sterblichkeit nach der Transplantation. Darüber hinaus fiel das 95%-Konfidenzintervall für die adjustierte 1-Jahres-Überlebensschätzung nach der Transplantation von 84-86% auf 61-76%, für Spender, die jünger als 40 Jahre alt waren, verglichen mit Spendern über 70 Jahre. Auf dieser Grundlage könnte geschlossen werden, dass das Spenderalter besonders die frühe Mortalität beeinflusst hat (47). Im Gegensatz dazu bekräftigen

Anderson et al. mit ihren Ergebnissen das Argument, dass Spender über 60 Jahre eine sichere und wichtige Erweiterung für die Lebertransplantation darstellen (70). Selbst nach 5 Jahren unterschied sich das Transplantat- und Patientenüberleben nach LT von Lebern unter 60- und über 60-jährigen Spendern nicht signifikant.

Die Leber erfährt im Vergleich zu anderen parenchymatösen Organen weniger strukturelle wie auch funktionelle Veränderungen während des Alterungsprozesses (48, 71). Diese äußern sich u.a. in einer Volumenreduktion der Leber und ihrer abnehmenden Durchblutung (72, 73). Anhand von Leberfunktionstests zeigten sich jedoch keine eindeutigen funktionellen Einschränkungen, die sich durch das Alter des Organs ergeben (74). Nichtsdestotrotz besitzen ältere Spenderlebern eine geringere Regenerationskapazität, die sich in einem verminderten Zellzyklus der Hepatozyten und einer gesteigerten Apoptose darstellt (52, 74). Der Verlust der Regenerationsfähigkeit wirkt sich auch nachteilig auf die Proteinbiosynthese der Leber aus (4). Nachweislich ist darüber hinaus eine moderate Beeinträchtigung der biliären Funktionen wie die Reduktion der Gallensäureproduktion und die Abnahme des Gallenabflusses um 50% (6, 75). Diese Veränderungen könnten in Zusammenhang mit einer vermehrten Anfälligkeit des älteren Spenderorgans gegenüber eines Endothelschadens, einer Steatose oder einer längeren kalten Ischämiezeit stehen (4, 48). Epigenetische Faktoren, Telomerverkürzungen und das geringere Ansprechen auf Wachstumsfaktoren sind Ansätze, welche die sinkende Regenerationsrate der Leber im Alter begründen (52).

Borchert et al. befürworten dennoch die Strategie, den Spenderpool durch die Akzeptanz von älteren Spenderorganen über 70 Jahre zu vergrößern (76). Sie konnten nicht bestätigen, dass die Prävalenz der Cholestase mit dem Alter der Spenderleber zunimmt, was einen Anstieg der postoperativen Komplikationsrate zur Folge hätte (77). Dennoch bestehen weiterhin Bedenken hinsichtlich der Verwendung dieser Transplantate. Während einige Autoren über gute Ergebnisse mit Spendern  $\geq 70$  und  $\geq 80$  Jahren berichteten (4, 7, 9, 10, 78-81), zeigten andere geringere Überlebenschancen mit Spendern über 75 (12). Die Patienten- und Organüberlebensraten von kleineren Studien mit 41 und 55 Spendern über 70 variierten nach einem Jahr zwischen 91 und 94% bzw. 86 und 93% (82, 83). Bei Máthé et al. wiederum fiel das 1-Jahres-Patientenüberleben mit 62% deutlich schlechter aus. Seehofer et al. zufolge wird besonders die frühe Transplantatfunktion von Spenderfaktoren beeinflusst (56). Einige Studien verweisen darauf, dass der Unterschied zwischen älteren und jüngeren Spendern im Hinblick auf das Überleben



besonders im ersten Jahr nach der Lebertransplantation ausgeprägt sei und sich im weiteren Verlauf stabilisiert, was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Feng et al. stehen würde (1, 9). Im Gegensatz dazu deuten Daten aus Spanien darauf hin, dass das Alter des Spenders selbst auf die 5-Jahres-Überlebensrate nachteilige Auswirkungen hatte (84). Eine systematische Übersichtsarbeit von Wang et al. wiederum, welche den Einfluss von Transplantaten älterer Spender auf das Ergebnis nach LT untersuchte, konnte zeigen, dass in der frühen Phase der LT die Transplantatfunktionen gut erhalten blieben, wenn Transplantate von älteren Spendern verwendet wurden (85). Ursächlich dafür könnte die funktionelle Reserve der Leber gewesen sein, welche die negativen Effekte des Spenderalters auf die Prognose ausgeglichen haben könnte (86).

## **2.3 Postoperatives Transplantatversagen**

### 2.3.1 Transplantatdysfunktion

Das Überleben nach einer Lebertransplantation kann durch einen zweigipfligen Verlauf veranschaulicht werden. Die Überlebensrate wird einerseits durch die Sterblichkeit im Verlauf des ersten Jahres nach Transplantation und andererseits durch die Langzeitmortalität bestimmt (56).

Die postoperative Transplantatfunktion hängt maßgebend von dem Grad der ischämischen Schädigung während der Kühlung und der Entnahme der Leber ab (87). Eine Transplantatfehlfunktion in einem frühen Stadium nach einer Lebertransplantation ist eine Komplikation, die mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität des Organempfängers assoziiert wird. Sie tritt mit einer Häufigkeit zwischen 21-25% Prozent auf (88, 89).

Nach der Definition von Olthoff et al. liegen einer frühen Transplantatdysfunktion (early allograft dysfunction, EAD) drei spezifische Laborparameter zugrunde, um die Leberfunktion innerhalb der ersten Woche einschätzen zu können. Hierzu zählen ein Anstieg des Serum-Bilirubin  $\geq 10$  mg/dl oder des International Normalized Ratio (INR)  $\geq 1,6$  jeweils am siebten postoperativen Tag oder eine Erhöhung der Transaminasen ALT oder AST  $> 2000$  IU/l innerhalb der ersten Woche (89). Der präoperative Zustand des Organempfängers sollte dabei die Klassifikation der EAD nicht beeinflussen. Als ein Schlüsselprozess in der Entwicklung einer frühen Transplantatdysfunktion wird der Ischämie-Reperfusionsschaden angesehen (90). Ein Schaden dieser Art kann in dem zeitlichen Intervall zwischen dem Ende der Blutversorgung des Transplantats durch den Spender und der Wiedereröffnung der Gefäße im Organempfänger auftreten (91).

Die Definition der EAD sollte helfen, Lebertransplantate mit initialer Minderfunktion zu erkennen und korrelierte stark mit dem Organ- und Empfängerüberleben (87). Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Prognose-Scores, die mehr das Gesamttransplantat- und Patientenüberleben betrachten, steht gemäß der EAD Definition die unmittelbar postoperative Transplantatfunktion im Fokus. Auf der Grundlage der EAD könnten Risikofaktoren charakterisiert werden, welche die postoperative Funktion des Transplantats beeinflussen. Dieser Aspekt spielt auch eine Rolle bei der Berücksichtigung der geeigneten Spender-Empfänger-Konstellation. Es könnten passende Empfänger anhand der erwarteten Transplantatfunktion ausgewählt werden (87).

Die EAD kann ein primäres Transplantatversagen (primary non-function, PNF) verursachen. Die Inzidenz der PNF liegt bei 1-8% der Fälle und tritt oftmals am ersten oder zweiten postoperativen Tag nach einer Lebertransplantation auf. Häufig wird eine Retransplantation des Organs notwendig oder der Organempfänger verstirbt (92). Die PNF lässt sich auf verschiedene Risikofaktoren zurückführen. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass ein fortgeschrittenes Alter des Spenders mit der Entwicklung einer PNF oder IPF (initial poor function, IPF) korreliert (9, 93). Neben dem erhöhten Spenderalter werden die makrovesikuläre Verfettung und eine verlängerte Kalt- und Warmischämiezeit mit einer steigenden Inzidenz der PNF in Verbindung gebracht (94, 95). In der multivariaten Analyse von Olthoff et al. waren das Spenderalter >45 und der Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score, welcher die zunehmende Dringlichkeit und Schwere der Lebererkrankung widerspiegelt (65), mit einem erhöhten Risiko einer frühen Transplantatdysfunktion assoziiert. Außerdem war das Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 6 Monate bei Organempfängern mit einer EAD gegenüber den Empfängern, die keine EAD Kriterien aufwiesen, um den Faktor 10 erhöht (89). In diesem Kontext wiesen Zouh et al. darauf hin, dass die Einteilung in zwei Gruppen mit und ohne EAD diejenigen Organempfänger vernachlässigt, deren Laborparameter geringfügig unter den Grenzwerten lagen, obwohl sie eine schlechte Transplantatfunktion präsentierten (90).

Weitere Faktoren, die im Zusammenhang mit der Entwicklung einer frühen Minderfunktion stehen können, sind spenderassoziierte Risikofaktoren wie die Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation, das Ausmaß der Leberverfettung, der BMI, die Größe der Leber, die GGT und das Serum-Natrium (87, 88, 96). Organempfänger-spezifische Faktoren umfassen das Alter, die Dringlichkeit der Transplantation, die

Hospitalisierungszeit auf einer Intensivstation und das Vorhandensein einer Azidose (88).

Chirurgische Komplikationen oder eine Infektion können hingegen die Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres bedingen. Bei Organempfängern, die sich vor der Lebertransplantation in einem schlechteren klinischen Zustand befanden, besteht beispielsweise das Risiko einer erhöhten Infektanfälligkeit. Aber auch eine intensive immunsuppressive Therapie kann das Auftreten einer Infektion begünstigen. Wohingegen das Langzeitüberleben durch ein Rezidiv der Grunderkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse oder Spätinfektionen determiniert wird (56, 92).

### 2.3.2 Retransplantationsraten

Trotz der verbesserten Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation benötigen 10-22% der Organempfänger aus verschiedenen Gründen eine Retransplantation (97). Die Retransplantation stellt die Therapie der Wahl dar, wenn beim Organempfänger ein irreversibles Transplantatversagen diagnostiziert wird.

Eine Retransplantation kann sowohl in einem frühen Stadium als auch zu einem späteren Zeitpunkt nach der Transplantation notwendig werden. Zu den frühen Indikationen zählen die bereits beschriebene initiale Minderfunktion und das primäre Transplantatversagen (97), was in der klinischen Symptomatik mit einem akuten Leberversagen mit hepatorenalem Syndrom vergleichbar ist.

Eine Thrombose der Leberarterie und andere vaskuläre Komplikationen sowie biliäre Komplikationen können ebenfalls zu einer frühen Retransplantation führen (30, 98). Das Wiederauftreten der Grunderkrankung oder eine chronische Abstoßung bestimmen maßgeblich die späten Gründe. Eine Retransplantation zeigt im Vergleich zur Erstransplantation in zahlreichen Studien niedrigere Überlebensraten (97).

Bei der Verwendung von älteren Spendern über 70 und 80 Jahren werden in der Literatur unterschiedliche Retransplantationsraten von 2-30 % angegeben (78, 83, 99). Tiermodelle sowie klinische Studien deuten darauf hin, dass ältere Spenderlebern anfälliger für einen Konservierungsschaden sind (42, 78, 83). Eine schwere ischämische Schädigung eines älteren Transplantats kann wiederum zu einer frühen Transplantatdysfunktion beitragen und die Notwendigkeit einer Retransplantation hervorrufen (100). Chapman et al. stellen in diesem Zusammenhang heraus, dass sie keinen nachteiligen Effekt aufgrund eines Spenderalters über 60 Jahre nachweisen konnten. Das Risiko für eine primäre Transplantatdysfunktion oder eine Leberarterienthrombose war nicht erhöht. Weitere Studien konnten darüber hinaus

keine Korrelation zwischen einem fortgeschrittenen Spenderalter und einer erhöhten Retransplantationsrate nachweisen (101-103).

### 2.3.3 Gallengangskomplikationen

Biliäre Komplikationen treten in 5 bis 25 Prozent der Fälle nach einer Lebertransplantation auf und sind ursächlich für eine erhöhte Morbidität sowie Mortalität des Organempfängers (104-107). Sie lassen sich anhand ihrer Lokalisation, ihrer Ätiologie oder ihres zeitlichen Auftretens einteilen. Von den Gallengangskomplikationen sind vorwiegend die Gallenganastomose, das intrahepatische Gallengangssystem des Spenders oder die extrahepatischen Gallengänge des Empfängers betroffen (108). Danach wird hauptsächlich zwischen den anastomotischen Läsionen, insbesondere den Gallengangsleckagen und den Gallengangsstenosen, und den extraanastomotischen Komplikationen, wie den ischämieartigen Gallengangsläsionen (ITBL) differenziert (109). Darüber hinaus kann es zu Funktionsstörungen des Sphinkter Oddi kommen oder zur Ausbildung von Biliomen, Gallengangssteinen oder Gallenblasen-Sludge (104). Die nicht-anastomotischen Läsionen (non anastomotic strictures, NAS) unterscheiden sich von den anastomotischen Strikturen (anastomotic strictures, AS) in ihrer Pathophysiologie, im klinischen Verlauf und in dem Ansprechen auf die therapeutische Intervention (110). Sie können mehrfach auftreten, sind länger und befinden sich intrahepatisch oder proximal der Anastomose (106). Die Mehrheit der Komplikationen nach postmortaler Organspende bilden die Leckagen, die meist früh innerhalb von vier Wochen oder danach entstehen, und die Strikturen bzw. Stenosen, welche eher zu den späteren Komplikationen gezählt werden (106). Sie bedürfen einer endoskopischen oder chirurgischen Intervention (111), wobei die endoskopische Technik als bevorzugtes diagnostisches und therapeutisches Mittel eingesetzt wird (112, 113). Nach der Behandlung der anastomotischen Stenosen wird von Erfolgchancen zwischen 70%-100% berichtet, wohingegen die Strikturen außerhalb der Anastomose deutlich schwieriger zu versorgen und mit schlechteren Ergebnissen assoziiert sind (106, 110, 114). Die Art der Komplikation wird von der Art der Gallenganastomose und des Spenderorgans beeinflusst (15). Galleleckagen oder Strikturen, die sich früh postoperativ entwickeln, sind oft chirurgisch bedingt (115). Außerdem wird die Vorstellung geteilt, dass die Stenosen auf einer Schädigung des peribiliären Gefäßplexus beruhen, welche die anfälligste Struktur im Gallengangssystem darstellt (108, 113, 114, 116). Zu den bekannten Risikofaktoren, die zu einer erhöhten Rate an

Anastomosenskomplifikationen führen können, zählen beispielsweise arterielle Perfusionsstörungen, eine lokale Ischämie des Gallengangssystems oder die Art der Perfusionslösung bei der Organkonservierung. Teillebertransplantationen sollen ebenfalls eine Rolle spielen (108). Verdonk et al. wiesen darauf hin, dass nach 1995 die Inzidenz der Strikturen an der Anastomose anstieg. Das verbesserte Organüberleben aber auch die gesteigerte Nutzung von Spenderorganen mit erweiterten Kriterien wurden in Zusammenhang mit dem Ergebnis gebracht (52, 117). Im Hinblick auf die zunehmende Verwendung suboptimaler Organe ist auch die Leberverfettung als Risikofaktor für eine Entwicklung einer Gallengangsläsion zu nennen (104). In einer multivariaten Analyse wurden das Spenderalter, vorangegangene Galleleckagen und Transplantationen, die nach der Einführung der MELD-Allokation (nach 2006) stattfanden mit einem erhöhten Risiko für Strikturen assoziiert (118).

Strikturen, die nicht an der Anastomose lokalisiert sind, werden beispielsweise durch arterielle Thrombosen der A. hepatica oder komplexe immunologische Prozesse hervorgerufen (106, 114). Sie manifestieren sich in etwa sechs bis neun Monate nach der Lebertransplantation (108). Die Läsionen infolge einer Leberarterienthrombose können als makroangiopathische Form der NAS angesehen werden, wohingegen Konservierungs-bedingte Schäden zu den mikroangiopathischen Komplikationen zählen (108, 114, 119). Zusätzlich wird ihr Vorkommen mit verlängerten kalten Ischämiezeiten in Verbindung gebracht (120). Das Vorhandensein zytotoxischer Gallensalze, die das Gallenepithel schädigen können, eine ABO-Inkompatibilität, eine chronische Abstoßung oder rezidivierende primär sklerosierende Cholangitiden können weitere Ursachen für die NAS sein (106, 108). Die ITBL muss von der ischämischen Gallengangsläsion (IBL) abgegrenzt werden, da sie in Abwesenheit einer arteriellen Durchblutungsstörung ausgelöst wird. Dennoch bleibt die Definition in der Literatur uneinheitlich und die genaue Ursache der ITBL unbekannt (121, 122). Einige Zentren zählen sie zu den intrahepatischen nicht-anastomotischen Strikturen (123, 124). International wird der Begriff oftmals als Ausschlussdiagnose verwendet, wenn die biliäre Läsion nicht-immunologisch und nicht-ischämisch bedingt ist (119). Die ITBL spielt aufgrund der warmen Ischämiezeit eine relevante Rolle bei den Organspenden nach Herzstillstand (104). Heidenhain et al. konnten das Spenderalter als Risikofaktor für die Entwicklung einer ITBL identifizieren (121). Dieser Zusammenhang lässt sich laut Lué et al. durch die Vulnerabilität der älteren Organe gegenüber der Entstehung eines Ischämie-Reperfusionsschadens erklären (52). Ein

erhöhtes Risiko einer ITBL bestand in der Konstellation eines Spender mit einem Diabetes mellitus, einer hämodynamischen Instabilität und einem höheren MELD-Score des Empfängers, wenn ältere Transplantatlebern verwendet wurden (125).

In der Metaanalyse von Domagala et al. ereigneten sich mehr Gallengangskomplikationen bei der Verwendung von Spendern, die über 80 Jahre alt waren (7,4%) im Vergleich zu den unter 80-jährigen Spenderorganen (1%) (101). Ein älteres Spenderalter über 75 Jahre war in der Zentrumsanalyse von Thorsen et al. ebenfalls mit einer höheren Komplikationsrate an den Gallenwegen assoziiert (126).

Wohingegen in der Übersichtsarbeit von Dasari et al. kein signifikanter Unterschied beim Auftreten von Gallengangskomplikationen bei Empfängern von älteren und jüngeren Spenderorganen zu verzeichnen war (127).

## **2.4 Weitere Risikofaktoren für das Transplantatversagen**

Nach Strasberg et al. kann zwischen relativen und absoluten Risikofaktoren unterschieden werden, die beispielsweise die Entwicklung einer PNF oder einer frühen Minderfunktion nach erfolgter Lebertransplantation bewirken können. Diese Einteilung beruht darauf, dass bestimmte Risikoparameter unabhängig und andere nur in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren eine Transplantatdysfunktion verursachen können (46). Es existieren keine einheitlichen Ergebnisse in Hinblick auf die Risikofaktoren des Spenders, was durch die Vielzahl von potenziellen Faktoren bedingt sein kann, die miteinander interagieren und sich somit unterschiedlich auf die Qualität des Transplantats auswirken können (128). Neben den Spendermerkmalen scheinen die Empfängermerkmale von Bedeutung für das Ergebnis nach der Lebertransplantation zu sein. Mehrere Studien berichten über einen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis nach der Transplantation und dem Alter oder dem klinischen Allgemeinzustand des Organempfängers (7, 11, 41, 129). Nach Halldorson et al. zufolge stellt beispielsweise der präoperative MELD-Score einen erheblichen Risikofaktor für das postoperative Ergebnis des Organempfängers dar (53). Der Operationsverlauf, das Auftreten von Infektionen oder anderen Komplikationen gehören zu den nicht vorhersehbaren Faktoren, die es schwierig gestalten, das Ergebnis einer einzelnen Transplantation richtig vorherzusagen (54). In der Literatur erhalten mehrere gleichzeitig auftretende Kriterien und die ideale Spender-Empfänger-Kombination zunehmend an Bedeutung für die Organakzeptanz (63).

Die als Steatosis hepatis bezeichnete Leberverfettung ist eine häufige Ursache, die aus einer Spenderleber ein Organ mit erweiterten Spenderkriterien macht (130). Sie

tritt vermehrt bei älteren Spendern auf und wird durch den Body-Mass-Index (BMI) bestimmt (46, 131). Neben der Leberbiopsie, welche den Goldstandard für die Untersuchung des Verfettungsgrades darstellt, zeigte eine retrospektive Analyse, dass ein BMI über 27,5 mit einer moderaten Steatosis zwischen 30 und 60 Prozent einherging (132). Es wird histologisch zwischen der mikrovesikulären und der makrovesikulären Verfettung unterschieden (48, 133). Letztere entsteht bevorzugt ernährungsbedingt und kann zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion durch eine eingeschränkte Syntheseleistung führen oder eine erhöhte Rate an Ischämie-Reperfusionsschäden, gefolgt von einer primären Nichtfunktion, auslösen (48, 130). Welchen Einfluss die Leberverfettung auf die Organfunktion und das Transplantatüberleben tatsächlich hat, wird in der Literatur kontrovers dargestellt. Laut einer Studie des wissenschaftlichen Registers von Transplantatempfängern (SRTR) von Spitzer et al. stellt eine makrovesikuläre Verfettung über 30 Prozent einen unabhängigen Risikofaktor für ein Transplantatversagen dar. Zudem wurde die Konstellation einer Steatosis hepatis von über 20, 25 oder 30 Prozent und einer kalten Ischämiezeit länger als 11 Stunden mit einem erhöhten Risiko assoziiert (134). Sind 15 Prozent der Leberzellen verfettet und ist der Spender über 65 Jahre alt, kann laut Salizzoni et al. von einem kürzeren Transplantat- und Patientenüberleben ausgegangen werden (135). Insofern keine zusätzlichen relevanten Faktoren bestehen, liefert eine Leber mit einer moderaten Verfettung unter 30 Prozent vergleichbare Ergebnisse zu einem nicht verfetteten Spenderorgan (48, 136). Eine vorangegangene lange Intensivtherapie des Spenders oder eine persistierende Hybernatriämie kann die Organqualität ebenfalls negativ beeinflussen (66, 93, 130, 137). Ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation des Spenders wird mit hämodynamischen, hormonellen oder ernährungsbedingten Veränderungen in Verbindung gebracht, welche die Leberfunktion nach der Transplantation beeinträchtigen können (138). In einer retrospektiven Analyse zeigte sich ein höheres Risiko eines frühen Transplantatverlustes, wenn der Natrium-Spiegel beim Spender über 155 mmol/l lag (139). Es wird angenommen, dass das Ungleichgewicht der Natriumkonzentrationen einen vermehrten Einstrom von Wasser in den Spender-Hepatozyten auslöst, was den Untergang der Zellen hervorruft (140). In der Studie von Busuttil et al. ließ sich kein relevanter Einfluss einer Hybernatriämie beim Spender auf das Ergebnis nach erfolgter Lebertransplantation nachweisen (66). Hohe Natriumkonzentrationen können vor der Transplantation korrigiert werden, was sich

durch die Prävention eines frühen Transplantatverlustes positiv auf das Überleben auswirkt (139, 140).

In einer multivariaten Analyse von Ploeg et al. zählten Transplantate mit einer verlängerten kalten Ischämiezeit, insbesondere nach 18 Stunden, zu den unabhängigen Risikofaktoren für die Transplantatfunktion (93). Bei Adam et al. wurde bereits eine kalte Ischämiezeit über 12 Stunden mit einem schlechteren Transplantatüberleben gefolgt von einem geringeren Patientenüberleben assoziiert (141). Bei der Transplantation älterer Organe in Kombination mit verlängerten Ischämiezeiten kann das Ergebnis nach LT zusätzlich negativ beeinflusst sein (67, 77).



## **3 Patientenkollektiv und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

In die vorliegende Studie wurden zuerst alle Patienten einbezogen, die innerhalb des Analysezeitraums vom 12.09.1997 bis zum 29.10.2017 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin (AVTC) der Universitätsmedizin Mainz lebertransplantiert worden sind. Es wurden insgesamt 916 Transplantationen erfasst. Jedes transplantierte Organ ist bis zum Erreichen eines primären Endpunkts, der sich durch den Tod des Organempfängers oder durch eine notwendig gewordene Retransplantation darstellt, oder bis einschließlich 04.11.2017 nachverfolgt worden. Eingeschlossen wurden alle Ersttransplantationen mit einem postmortal gespendeten Lebertransplantat. Es ergab sich somit ein Kollektiv aus 765 postmortalen Spenderlebern, mit dem 765 Patienten versorgt werden konnten. Bei allen Organempfängern war zum Zeitpunkt ihrer Lebertransplantation mindestens das 16. Lebensjahr vollendet.

Das Empfängerkollektiv wurde anhand des Spenderalters in sechs Gruppen eingeteilt. Die Gruppenaufteilung richtete sich nach den spenderbezogenen Quartilen und orientierte sich an der Gruppeneinteilung nach Braat et al. (45) mit einem besonderen Augenmerk auf die Spenderaltersgruppe  $\geq 80$  Jahre. Unterschieden wurden die Altersgruppen der jüngeren und älteren Spender  $< 40$ , 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 und  $\geq 80$  Jahre.

### **3.2 Methoden**

#### **3.2.1 Datenerhebung**

Die für die Studie relevanten Patientendaten sowie die spezifischen Parameter für den Analysezeitraum wurden prospektiv in einer Access-Datenbank der AVTC erhoben und retrospektiv durch Daten aus dem Verwaltungsprogramm SAP der Universitätsmedizin ergänzt. Die Spenderdaten sind aus der Datenbank von Eurotransplant extrahiert worden. Alle Daten und Dokumente wurden elektronisch erfasst, verwaltet und gespeichert. Es wurde eine Auswahl der Daten vorgenommen, um die Fragestellung hinsichtlich des Transplantatversagens nach Lebertransplantation zu analysieren und mithilfe Microsoft Excel 2010 eine Tabelle erstellt. In Tabelle 2 werden alle ausgewerteten Spender- und Empfängerdaten aufgelistet.

Spenderassoziierte Parameter	Empfängerassoziierte Parameter
Spenderalter bei LT	Empfängeralter bei LT
Geschlecht	Geschlecht
Größe	LT Datum
Gewicht	Indikation zur Lebertransplantation
Todesursache	labMELD
Dauer des Intensivaufenthalts	Dauer des Intensivaufenthalts
	Ischämiezeit bis zur Reperfusion

Tabelle 2: Zur Datenauswertung verwendete Parameter

### 3.2.2 Spender- und Empfängerdaten

Allgemeine Spenderparameter, wie das Alter, das Geschlecht, die Größe und das Gewicht, wurden berücksichtigt. Bei der Todesursache wurde zwischen anoxischer, vaskulärer, traumatischer und anderer Ursache differenziert.

Der Body-Mass-Index wurde anhand der gültigen WHO Formel berechnet und ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Ab einem BMI von  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$  und höher wird vom Übergewicht gesprochen.

Die Ischämiezeit der Spenderleber (*cold ischemic time, CIT*) wurde während der Transplantationsoperation dokumentiert und ist als das Zeitintervall zwischen dem Abklemmen der Aorta des Spenders und der Reperfusion des Organs im Empfänger definiert. Die Zeit wurde in Minuten (min) angegeben.

Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation des Spenders in Tagen (d) beschreibt den Zeitraum zwischen der Aufnahme auf die Intensivstation bis zum dokumentierten Datum der Lebertransplantation.

Erfolgte eine Lebertransplantation, ist der labormedizinisch bestimmte MELD-Score des Empfängers eingeholt worden, um die Schwere der Lebererkrankung zu erfassen. Auf der Basis des Serum-Kreatinins, des Gerinnungswerts International Normalized Ratio (INR) und des Serum-Bilirubins entsteht der labormedizinisch bestimmte MELD (labMELD) mit Werten zwischen 6 und 40 (65). Er wird nach folgender Formel berechnet (44):

$$10 [0,957 \times \text{Log}_e (\text{Kreatin mg/dl}) + 0,387 \times \text{Log}_e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,120 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 0,643].$$

Für die Patienten, die vor der Einführung des MELD-Scores 2006 transplantiert wurden, basierte der kalkulierte MELD-Score auf den gleichen für die Berechnung zugrundeliegenden Labormesswerten. Zusätzliche Punkte an Organempfänger mit einem hepatozellulären Karzinom sind nicht verteilt worden.

Die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation des Empfängers in Tagen (d) ist als die Zeitspanne zwischen der Aufnahme auf die Intensivstation und der Entlassung auf die Normalstation definiert.

Zusätzlich wurden die Indikationen zur Lebertransplantation erfasst. Die Gruppierung der zugrunde liegenden Lebererkrankungen der Organempfänger orientiert sich am European Liver Transplant Registry. Die Unterteilung ergab sechs Gruppen: die Zirrhosen (1), die Tumoren (2), das akute Leberversagen (3), die Lebererkrankungen metabolischer Genese (4) und cholestatische Lebererkrankungen (5). Alle weiteren Ursachen, wie beispielsweise benigne Tumoren, polyzystische Erkrankungen oder ein Budd-Chiari-Syndrom, sind in der Gruppe Sonstige (6) zusammengefasst.

### 3.2.3 Nachbeobachtungen

Das Transplantatversagen äußerte sich entweder durch den Tod des Organempfängers unabhängig von der Todesursache oder durch die Notwendigkeit einer Retransplantation, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat. Wenn keines der Ereignisse erreicht wurde, wurde die Beobachtung am Ende der Studie zensiert. Eine frühe Retransplantation ereignete sich in den ersten 30 postoperativen Tagen. Retransplantationen, die nach einem Jahr durchgeführt werden mussten, wurden als späte Retransplantationen gewertet.

Das Gesamt-Organüberleben wurde in Tagen (d) erfasst und als Zeitintervall zwischen dem Datum der Lebertransplantation und dem Erreichen eines primären Endpunkts im Sinne eines Transplantatversagens oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraums definiert.

Das Patientenüberleben wurde als die Zeitspanne zwischen dem Datum der Lebertransplantation und dem Tag des Todes des Organempfängers, unabhängig von der Todesursache, definiert. Die Überlebensraten von Transplantaten und Patienten wurden zwischen den Spenderaltersgruppen nach einem, drei und fünf Jahren verglichen.

Zusätzlich wurde das Auftreten der Gallengangskomplikationen nach LT untersucht, weil es in der Literatur mit einem erhöhten Spenderalter assoziiert wird. Hierbei wurde zwischen Leckagen, Stenosen und Ischämie-artigen Gallengangsläsionen differenziert. Die darüber hinaus entstandenen Komplikationen an den Gallengängen wurden nicht weiter klassifiziert.

### 3.2.4 Statistische Auswertungsmethode

Zur statistischen Auswertung wurden die tabellarisch aufgeführten Daten der Microsoft Excel Datei in SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 Armonk, NY: IBM Corp.) übertragen.

Für die deskriptive Statistik wurden die metrischen Variablen als Median angegeben. Ihre Streubreite ist durch das Minimum und Maximum gekennzeichnet. Für die kategorialen Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten verwendet. Durch die Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde im Vorfeld die Annahme einer Normalverteilung bei den stetigen Variablen verworfen. Zur Identifikation möglicher Risikofaktoren und um den Einfluss des Spenderalters auf das Transplantatversagen nach Lebertransplantation zu ermitteln, wurden verschiedene statistische Methoden angewandt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von Kreuztabellen und dem Chi<sup>2</sup>-Test ausgewertet und anhand der Spenderaltersgruppen untereinander verglichen. Die Stärke des Zusammenhangs wurde mittels Cramer V ermittelt, dabei beschreiben Werte von <0,1 keinen relevanten Zusammenhang, Werte zwischen 0,1-0,3 einen geringen Zusammenhang und Werte zwischen 0,3-0,5 einen mittelstarken bzw. >0,5 einen starken Zusammenhang. Die stetigen Variablen wurden mittels nichtparametrischer Tests untersucht. Es wurde entweder der Mann-Whitney-U-Test oder der Kruskal-Wallis-Test als Verallgemeinerung des Erstgenannten für mehr als zwei unverbundene Stichproben eingesetzt. Zur Ermittlung der Stärke eines Zusammenhangs wurde die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman angewandt. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang. Ab einem Wert von 0,10 kann von einer schwachen Korrelation ausgegangen werden.

Zur Analyse des Transplantat- und Patientenüberlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven herangezogen und mittels Log-Rank-Test verglichen. Zur feineren Unterscheidung wurde der Log-Rank-Test paarweise durchgeführt.

Unter Verwendung der Cox-Regression wurde das Hazard Ratio in Abhängigkeit von mehreren Einflussfaktoren geschätzt. Zu den Einflussfaktoren zählten das Spenderalter, der BMI, das Geschlecht und die Intensivzeit des Spenders, das Patientenalter, der labMELD-Score und die Dauer der Ischämiezeit bis zur Reperfusion. Das Hazard Ratio stellt hierbei im weiteren Sinn ein Maß für die Ereignisrate dar und ist der Quotient der Hazards, bei dem im Zählerhazard eine stetige Variable um eine Einheit höher ist als im Nennerhazard, während alle anderen Variablen gleich sind. Ein Hazard Ratio von 1 besagt, dass die Veränderung der Variable keinen Einfluss auf die Ereignisrate hat. Ein Hazard Ratio größer 1 assoziiert

eine mit dem Anstieg der Variable höhere Ereignisrate. Neben dem Hazard Ratio kam das Konfidenzintervall zum Tragen. Ein Referenzwert von 1 ist dabei mit keinem Effekt gleichzusetzen.

Die binär logistische Regressionsanalyse wurde angewandt, um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und weiteren Risikofaktoren und der Entwicklung einer Gallengangskomplikation beim Organempfänger besteht. Hierfür wurden die Odds Ratios für die unabhängigen Variablen bestimmt. Beträgt die Odds Ratio 1, dann zeigt die jeweilige unabhängige Variable keinerlei Einfluss auf das Risiko einer Gallengangskomplikation. Ein Odds Ratio über 1 bedeutet ein Anstieg des Risikos für eine Gallengangskomplikation um den Wert dieses Odds Ratios bei Erhöhung der Variable um eine Einheit, vorausgesetzt alle anderen Variablen im Modell werden konstant gehalten.

Bei allen Auswertungen wurde ein p-Wert von  $<0,05$  als statistisch signifikant erachtet. Die Grafiken und Diagramme wurden mit Microsoft Excel und SPSS erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

In dem Analysezeitraum von 1997 bis 2017 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin der Universitätsmedizin Mainz insgesamt 916 Lebertransplantationen realisiert. Es wurde ein Gesamtkollektiv aus 765 postmortalen Spenderlebern eingeschlossen, mit dem dieselbe Anzahl an Organempfängern versorgt wurde, von denen 26 Empfänger (3%) eine Splitlebertransplantation durchliefen. In 10 weiteren Fällen (1%) erfolgte zudem eine Größenreduktion der Leber. Bei 23 Empfängern (3%) wurde eine Lebertransplantation bei gleichzeitiger Übertragung eines weiteren Organs, hauptsächlich einer Niere, durchgeführt.

#### 4.1.1 Demographische Daten der Organspender

Nach der Aufteilung der Empfänger anhand des Spenderalters entstanden folgende Gruppenkonstellationen. Die größte Gruppe stellte die Gruppe 3 der 50-59-Jährigen mit 174 Spendern dar, gefolgt von der Gruppe 1 mit einer Größe von 167 Spendern, zu denen die unter 40-Jährigen zählten. Gruppe 2 bestand aus den 40-49-Jährigen mit 154 Spendern. Gruppe 4 wurde von 152 Spendern gebildet, welche der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren angehörte. In Gruppe 5, der Spender zwischen 70-79 Jahren, befanden sich 101 Spender. Zur Gruppe 6 gehörten 17 Spender, die über 80 Jahre alt waren. Von den 765 Organspendern waren 401 Spender (52%) männlich und 364 Spender (48%) weiblich. Auffällig war, dass in Gruppe 1 der Anteil der männlichen Spender mit 60 Prozent deutlich überwog, wohingegen die ältere Spendergruppe (70-79 Jahre) aus fast 60 Prozent Organspenderinnen bestand. Bei den Spendern  $\geq 80$  Jahre lag der Anteil der Spenderinnen bei 71 Prozent ( $p=0,024$ ). In den mittleren Spenderaltersgruppen war die Geschlechterverteilung wesentlich ausgeglichener.

Der jüngste Spender war zum Zeitpunkt der Transplantation 8 Jahre alt. Die älteste transplantierte Spenderleber stammte von einem 89-jährigen männlichen Organspender. Im Durchschnitt lag das Alter bei 51,98 Jahren (Standardabweichung: 16,4), während der Median des Spenderalters 53 Jahre betrug (Abbildung 2). Den Richtlinien der Bundesärztekammer zufolge zählten knapp 23 Prozent der Spender

hinsichtlich ihres fortgeschrittenen Alters über 65 zu der Gruppe mit erweiterten Marginalitätskriterien.

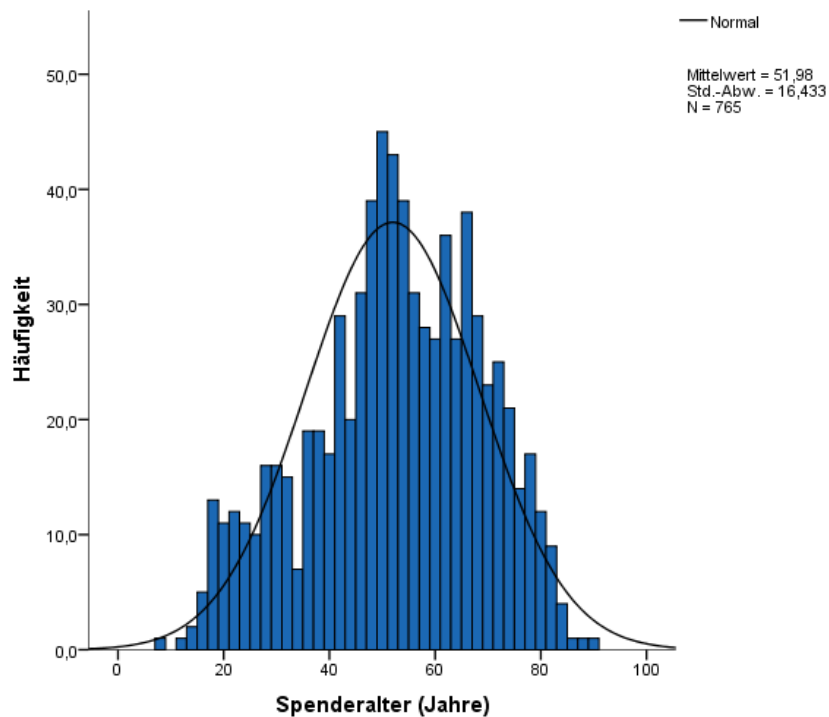


Abbildung 2: Histogramm des Spenderalters

In Abbildung 3 wird die Entwicklung des Spenderalters während des Analysezeitraums verdeutlicht. Verglichen mit dem Beginn des Jahres 1997 erhöhte sich das mediane Spenderalter von 41 auf 50 Lebensjahre im Jahr 2007. Bis zum Beobachtungsende (November 2017) erlangte der Altersmedian einen Wert von 52 Jahren.

Der Anteil der Spender zwischen 70-79 Jahren verdoppelte sich nahezu gegenüber dem ersten Jahrzehnt (1997-2007) von 9,4 auf 17,1 Prozent (2008-2017). In Kontrast dazu sank der Anteil der jüngeren Spender unter 40 um 7 Prozent ( $p < 0,001$ ; Tabelle 3). Transplantationen mit Organen von Spendern  $\geq 80$  Jahre wurden zwischen 2008-2017 im Vergleich zu 1997-2007 fast fünfmal öfter durchgeführt.

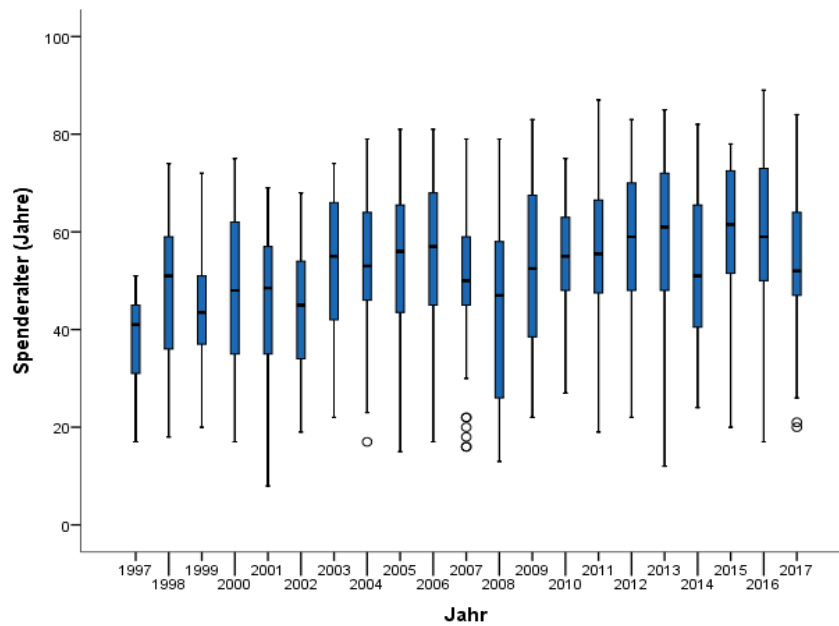


Abbildung 3: Steigendes Spenderalter im Zeitraum von 1997-2017, Alter als Median dargestellt

Zeitraum		Spenderalter						Gesamt
		<40	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	
1997-2007	Anzahl	97	85	82	81	36	3	384
	%	25,3	22,1	21,4	21,1	9,4	0,8	100,0
2008-2017	Anzahl	70	69	92	71	65	14	381
	%	18,4	18,1	24,1	18,6	17,1	3,7	100,0

Tabelle 3: Anzahl der Lebertransplantationen innerhalb der Spenderaltersgruppen im ersten und zweiten Abschnitt des Analysezeitraums

Die häufigste Todesursache der Organspender stellte mit 54 Prozent das cerebrovaskuläre Ereignis dar (Abbildung 4).

Die Haupttodesursache unter den jüngeren Spendern war vorwiegend traumatisch (48%) bedingt, wohingegen in allen anderen Altersgruppen der Tod infolge eines zerebralen Insults die vorrangige Ursache darstellte (50-75%). Bei den Spendern ≥80 Jahre überwogen ebenfalls die cerebrovaskulären Ereignisse, gefolgt von den



hypoxischen Ursachen. Die Tabelle 4 gewährt einen detaillierten Überblick über die erhobenen Spendercharakteristika der transplantierten Organe.

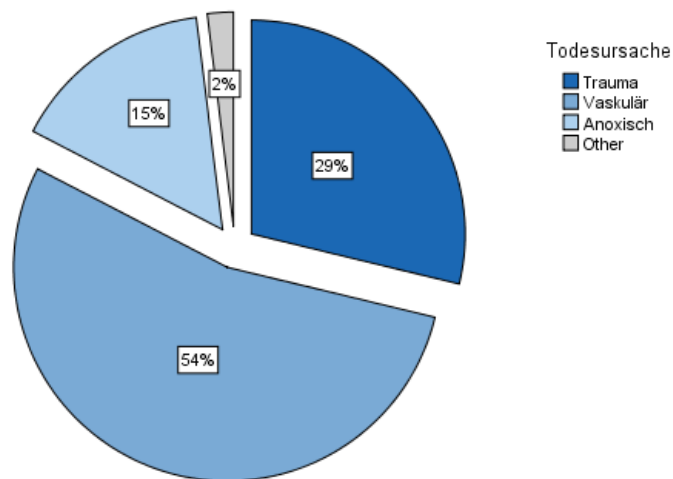


Abbildung 4: Todesursachen der Organspender

Spenderalter									
	Gesamt	Gruppe 1 (<40 Jahre)	Gruppe 2 (40-49 Jahre)	Gruppe 3 (50-59 Jahre)	Gruppe 4 (60-69 Jahre)	Gruppe 5 (70-79 Jahre)	Gruppe 6 (≥80 Jahre)	p	Test
n	765	167 (22)	154 (20)	174 (23)	152 (20)	101 (13)	17 (2)	-	-
Alter <sup>a</sup>	53 (8-89)	29 (8-39)	46	54	65	74	82 (80-89)	<0,001	Kruskal-Wallis
Geschlecht m <sup>b</sup>	401 (52)	100 (60)	75 (49)	93 (53)	85 (56)	43 (43)	5 (29)	0,024	Chi-Quadrat
BMI <sup>a</sup>	26 (13-47)	24 (13-41)	25 (18-41,5)	26 (16,5-47)	26 (16-39,5)	27 (17-39)	27 (22-29)	<0,001	Kruskal-Wallis
Intensivzeit <sup>a</sup> (in Tagen) (n=644)	4 (0-33)	3,5 (0-21)	4 (0-33)	4 (0-25)	4 (0-24)	3 (1-16)	4 (2-7)	0,438	Kruskal-Wallis
<u>Todesursachen</u> <sup>b</sup>									
Trauma	220 (29)	81 (48)	42 (27)	50 (29)	26 (17)	19 (19)	2 (12)	<0,001	Chi-Quadrat
Vaskulär	412 (54)	40 (24)	77 (50)	99 (57)	109 (71)	76 (75)	11 (65)	<0,001	Chi-Quadrat
Anoxisch	118 (15)	38 (23)	31 (20)	25 (14)	16 (10)	5 (5)	3 (17)	0,001	Chi-Quadrat
Sonstige	15 (2)	8 (5)	4 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (6)	0,016	Chi-Quadrat

Tabelle 4: Spendercharakteristika der transplantierten Spenderlebern

<sup>a</sup> Median (Minimum-Maximum), <sup>b</sup> Anzahl der Fälle (in Prozent)

## 4.1.2 Demographische Daten der Organempfänger

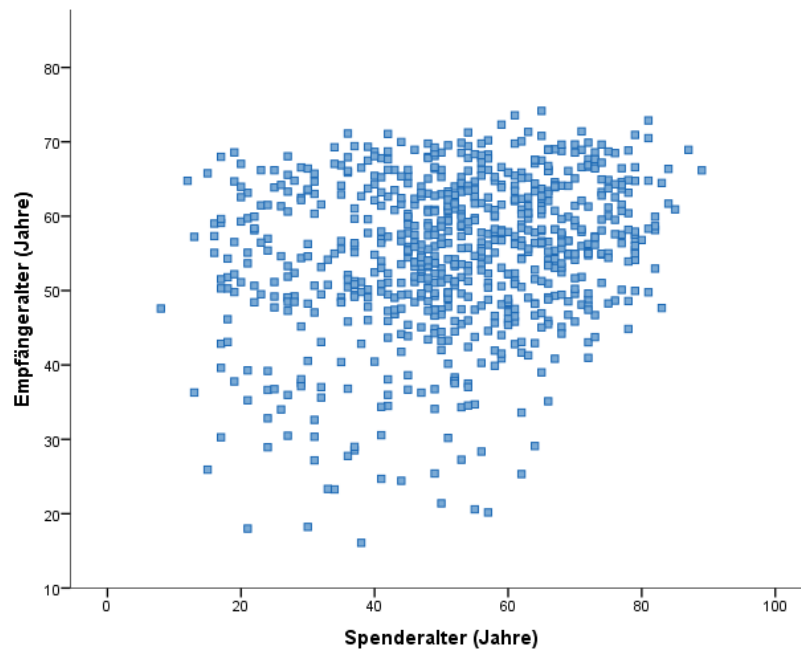


Abbildung 5: Korrelation des Spender- und Empfängeralters

Die unten aufgeführte Tabelle 5 stellt eine Charakterisierung der 765 lebertransplantierten Empfänger dar. In der Analyse der Organempfänger betrug das mediane Alter 56 Jahre, der Mittelwert 54,97 (Standardabweichung: 10,25). Ein geringer bis mittelstarker Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und dem Empfängeralter wurde mittels Spearmans Rangkorrelation ( $R=0,20$ ,  $p<0,001$ ; Abbildung 5) zum Ausdruck gebracht. Ältere Empfänger erhielten tendenziell Organe von älteren Spendern. Das Alter des Empfängers, der ein Organ eines jüngeren Spenders unter 40 Jahren erhielt, lag bei 52 Jahren im Median. Die Spenderlebern von den 40- bis 49-jährigen Spendern wurden an Empfänger mit einem medianen Alter von 54 Jahren verteilt. In Gruppe 3 und 4 lag das Alter bei 57 Jahren. Bei der Darstellung der älteren Spendergruppen 70-79 und  $\geq 80$  Jahre war der Altersmedian des Empfängers mit 58 und 61 Jahren der Höchste. Der Vergleich des ersten Jahrzehnts des Studienzeitraums (1997-2007) mit dem darauffolgenden Abschnitt (2008-2017) zeigt, dass sich nicht nur das Spenderalter, sondern auch das Empfängeralter von 54 auf 58 Jahre erhöhte ( $p<0,001$ , Abbildung 6).

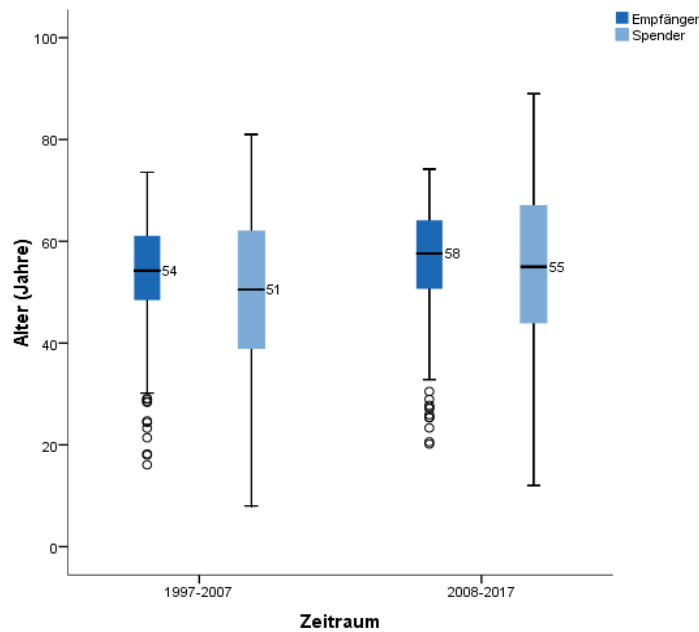


Abbildung 6: Steigendes Spender- und Empfängeralter im Vergleich, Alter als Median dargestellt

Auch bei den Organempfängern ließ sich in der Geschlechterverteilung ein Unterschied nachweisen. Insgesamt 66 Prozent der transplantierten Empfänger waren männlich. In allen sechs Spenderaltersgruppen überwog jeweils der Anteil der männlichen Organempfänger ( $p=0,003$ ). Besonders hervorzuheben ist, dass der Anteil der Organempfängerinnen in der Spenderaltersgruppe  $\geq 80$  Jahre mit 18 Prozent deutlich niedriger ausfiel gegenüber den Anteilen in den jüngeren Spendergruppen 1-5.

Die Mehrheit der Indikationen zur Lebertransplantation, die in Abbildung 7 veranschaulicht werden, machten die chronischen Lebererkrankungen mit einem Anteil von 92 Prozent aus. Dabei gehörte die Leberzirrhose des Organempfängers mit 41 Prozent zu der häufigsten Erkrankung, bei der eine Lebertransplantation indiziert war. Bei 37 Prozent führte das Vorliegen eines Tumors, insbesondere des hepatozellulären Karzinoms, zur Notwendigkeit einer Transplantation. Die cholestatischen Lebererkrankungen, wie die primär biliäre oder primär sklerosierende Cholangitis machten insgesamt 10 Prozent aus, gefolgt vom akuten Leberversagen mit 6 Prozent. Die metabolischen Erkrankungen, beispielsweise ein Morbus Wilson oder Morbus Osler, gehörten mit 5 Prozent zu den selteneren Diagnosen, die eine Lebertransplantation begründeten. Weitere Indikationen wurden aufgrund der Übersichtlichkeit in der Kategorie *Sonstige* aufgeführt. In der Altersgruppe der Spender, die über 80 Jahre alt waren, bildeten in 15 von 17 Fällen die Tumorerkrankungen und die Zirrhosen die Hauptindikationen zur Lebertransplantation beim Empfänger. Im Gegensatz dazu ist die Rate der Empfänger von jüngeren

Spendern, die sich aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms einer Lebertransplantation unterzogen haben, geringer (32% vs. 47%).

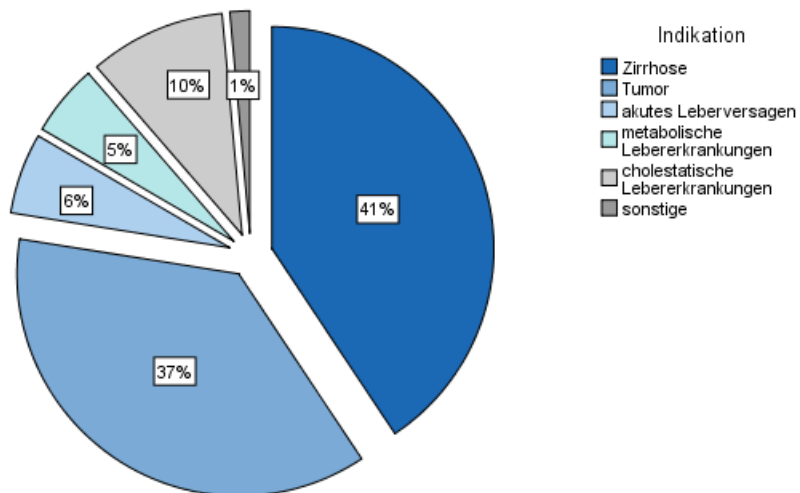


Abbildung 7: Indikationen zur Lebertransplantation

Spenderalter									
	Gesamt	Gruppe 1 (<40 Jahre)	Gruppe 2 (40-49 Jahre)	Gruppe 3 (50-59 Jahre)	Gruppe 4 (60-69 Jahre)	Gruppe 5 (70-79 Jahre)	Gruppe 6 (≥80 Jahre)	p	Test
n	765	167 (22)	154 (20)	174 (23)	152 (20)	101 (13)	17 (2)	-	-
Alter <sup>a</sup>	56 (16-74)	52 (16-71)	54 (24-71)	57 (20-72)	57 (25-74)	58 (41-71)	61 (48-73)	<0,001	Kruskal-Wallis
Geschlecht m <sup>b</sup>	508 (66)	94 (56)	112 (73)	127 (73)	101 (66)	60 (60)	14 (82)	0,003	Chi-Quadrat
Intensivzeit <sup>a</sup> (in Tagen)	4 (0-123)	4 (0-99)	3 (0-93)	3 (0-116)	4 (1-108)	3 (0-123)	2 (1-16)	0,010	Kruskal-Wallis
Ischämiezeit <sup>a</sup> (min) (n=733)	625 (297-1395)	648,5 (297-1167)	651,5 (337-950)	620,5 (402-1395)	621 (301-1026)	599 (348-893)	616 (393-1005)	0,194	Kruskal-Wallis
labMELD <sup>a</sup> (n= 746)	18 (6-40)	19 (6-40)	18 (6-40)	18 (6-40)	19 (6-40)	17 (6-40)	16 (6-38)	0,439	Kruskal-Wallis
Retransplantation <sup>b</sup>	90 (12)	11 (7)	17 (11)	32 (18)	20 (13)	7 (7)	3 (18)	0,011	Chi-Quadrat
Indikationen zur LT <sup>b</sup>								0,023	Chi-Quadrat
Zirrhose	311 (41)	66 (39)	66 (43)	60 (35)	70 (46)	42 (42)	7 (41)		
Tumor	282 (37)	53 (32)	51 (33)	72 (41)	52 (34)	46 (45)	8 (47)		
Akutes Leberversagen	45 (6)	15 (9)	9 (6)	13 (8)	7 (5)	1 (1)	0 (0)		
Metabolische Lebererkrankung	40 (5)	18 (11)	10 (7)	6 (3)	5 (3)	1 (1)	0 (0)		
Cholestatische Lebererkrankung	76 (10)	13 (8)	14 (9)	19 (11)	18 (12)	10 (10)	2 (12)		
Sonstige	11 (1)	2 (1)	4 (2)	4 (2)	0 (0)	1(1)	0 (0)		

Tabelle 5: Empfängercharakteristika

<sup>a</sup> Median (Minimum-Maximum), <sup>b</sup> Anzahl der Fälle (Prozent)

## 4.2 Ergebnisse nach Lebertransplantation

### 4.2.1 Transplantat- und Patientenüberleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Spenderorgane betrug 1246 Tage (3,4 Jahre), bei einer Spannweite von 1 bis 7349 Tagen. In 285 Fällen (37%) verstarb der Organempfänger innerhalb des Beobachtungszeitraums.

In 31 Fällen (11%) kam es zum Tod des Empfängers innerhalb der ersten 30 Tage nach der Lebertransplantation. Zwischen dem postoperativen Tag 31 und 365 verstarben 96 (34%) Organempfänger. Bei 55% ereignete sich der Tod des Organempfängers ein Jahr nach erfolgter Lebertransplantation, innerhalb einer Zeitspanne von Tag 377 bis Tag 6366.

Nach der Transplantation der älteren Spenderorgane  $\geq 80$  Jahre kam es in 4 Fällen (24%) zum Tod des Empfängers am postoperativen Tag 63, 204, 239 und 377.

In Abbildung 8 wird dargestellt, dass ein Unterschied zwischen den Spenderaltersgruppen hinsichtlich des Transplantatversagens im Sinne einer Retransplantation oder durch den Tod des Empfängers besteht, ( $p$ -Wert des  $\chi^2$ -Test=0,011), der aber schwach ausgeprägt ist (Cramer  $V=0,123$ ).

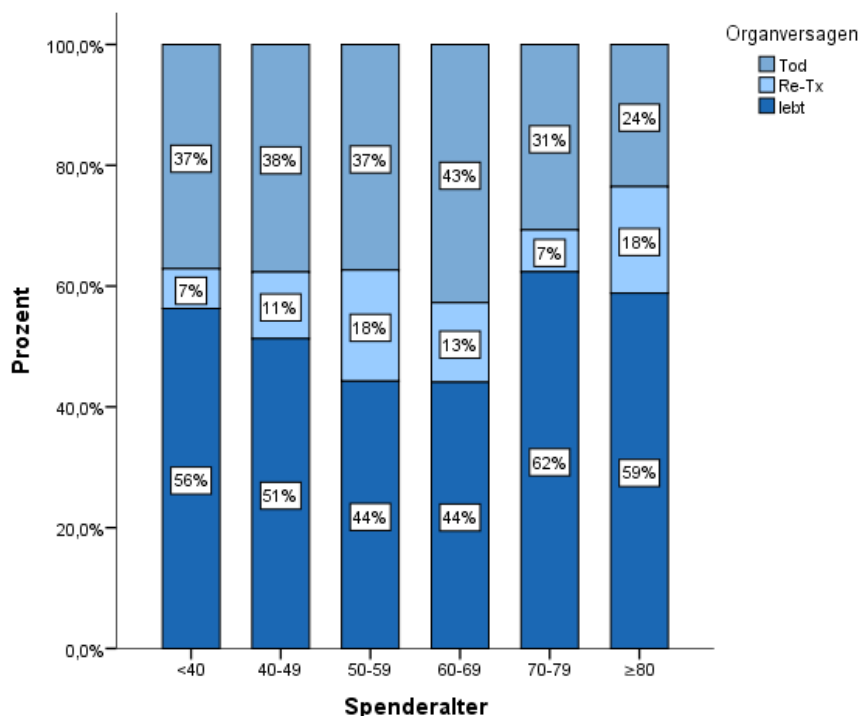


Abbildung 8: Transplantatversagen bezogen auf das Spenderalter, Re-Tx Retransplantation

Die anhand der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeit der Transplantate betrug bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 3391 Tage (9,3

Jahre). Das 1-,3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben lag bei 74%, 66% und 60%. Nach 10 Jahren ergab sich eine Überlebensrate von 47% (Abbildung 9).

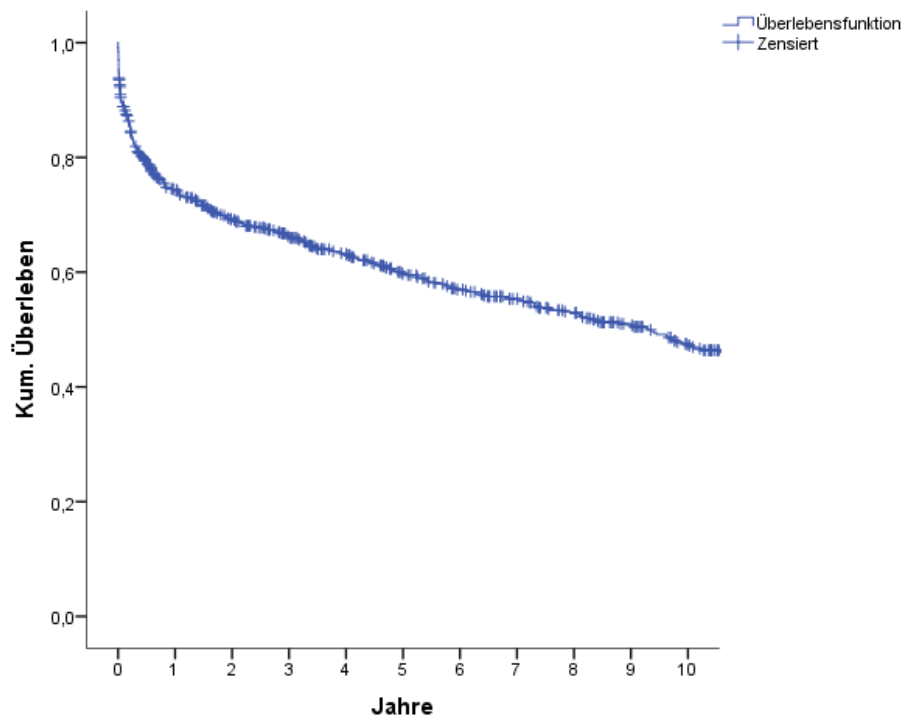


Abbildung 9: Gesamt-Transplantatüberleben

Bei den Transplantaten der <40-, 40-49-, 50-59-, 60-69- und 70-79-jährigen Spender lag die mediane Überlebenszeit bei 4968, 3612, 1981, 2362 und 4127 Tagen.

In der Darstellung der einzelnen Altersgruppen bezogen auf das Langzeitorganüberleben manifestierte sich anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurven ein signifikanter Unterschied (p-Wert des Log Rank Test =0,011). Das 1-Jahres-Überleben betrug in aufsteigender Reihenfolge nach Altersgruppen 79%, 73%, 68%, 72% und 82%. Nach 3 und 5 Jahren wurden Überlebensraten von 73%, 65%, 60%, 61% und 74% bzw. 70%, 58%, 53%, 53%, und 64% erreicht.

Das 1-, und 3-Jahres-Transplantatüberleben bei der Spendergruppe  $\geq 80$  Jahre lag bei 75% und 51%. Der Median der Überlebenszeit der Spenderaltersgruppe  $\geq 80$  Jahre konnte nicht berechnet werden, weil in der Gruppe zu wenig Fälle das Ereignis erreichten.

Im paarweisen Vergleich ergab sich ein prägnanter Unterschied speziell zwischen den Spenderaltersgruppen unter 40 und 50-59 Jahren ( $p=0,001$ ) und zwischen den unter 40-jährigen und den 60- bis 69-jährigen Spendern ( $p=0,007$ ). Insgesamt zeigt sich beim Anblick der Kurvenverläufe der Trend, dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten mit steigendem Spenderalter sinken, jedoch scheint dies nicht für die älteren



Spendergruppen ab 70 Jahren zuzutreffen. Nach der Transplantation der älteren Organe von Spendern zwischen 70-79 Jahren und  $\geq 80$  Jahre war das Transplantatüberleben nach einem Jahr nicht geringer als das der Transplantatlebern jüngerer Spender.

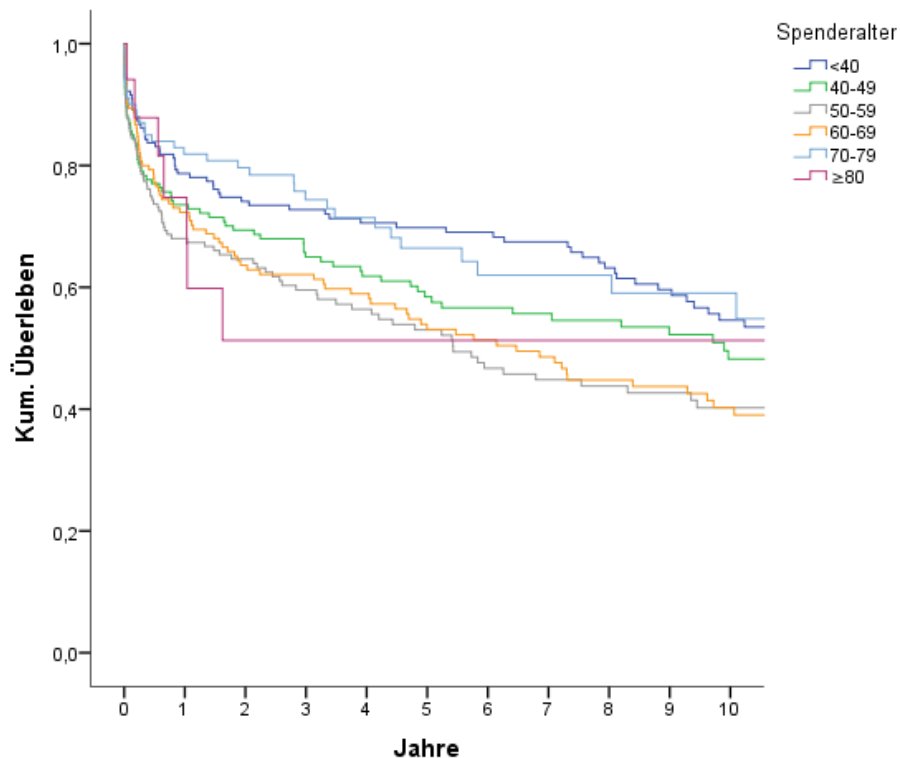


Abbildung 10: Transplantatüberleben der Spenderaltersgruppen,  $p=0,011$

Die Kaplan-Meier-Kurven skizzierten hinsichtlich des Patientenüberlebens nach der Transplantation sowohl junger als auch älterer Organe vergleichbare Ergebnisse ( $p$ -Wert des Log Rank Test=0,226). Das Ereignis wurde durch den Tod des Organempfängers, unabhängig der Todesursache, definiert. Die mediane Überlebenszeit betrug 4171 Tage. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben der Organempfänger lag bei 80%, 72% und 66%. Nach 10 Jahren ergab sich eine Überlebensrate von 53%. Lediglich leichte Unterschiede wurden durch den paarweisen Vergleich hervorgehoben. Diese betrafen die Empfängergruppe der Transplantate von unter 40-jährigen Spendern verglichen zu denen, die Transplantate der 50-59-jährigen und 60-69-jährigen Spender erhielten ( $p=0,046$  und  $p=0,039$ ). Aus Abbildung 11 wird das Patientenüberleben der unterschiedlichen Spenderaltersgruppen ersichtlich. Nach einem und drei Jahren betrug das Patientenüberleben in aufsteigender Reihenfolge der Spenderaltersgruppen 80%, 79%, 75%, 78% und 86% bzw. 74%, 70%, 69%, 70% und 79% und nach fünf Jahren

71%, 63%, 63%, 61% und 73%. Bei den Empfängern der  $\geq 80$ -jährigen Spenderorgane lag das 1- und 3-Jahresüberleben bei 80% und 73%. Hier fällt auf, dass die Lebertransplantation von Organen älterer Spender  $>70$  und  $\geq 80$  Jahren nicht mit einem schlechteren Patientenüberleben im Vergleich zu den jüngeren Spendern assoziiert gewesen ist.

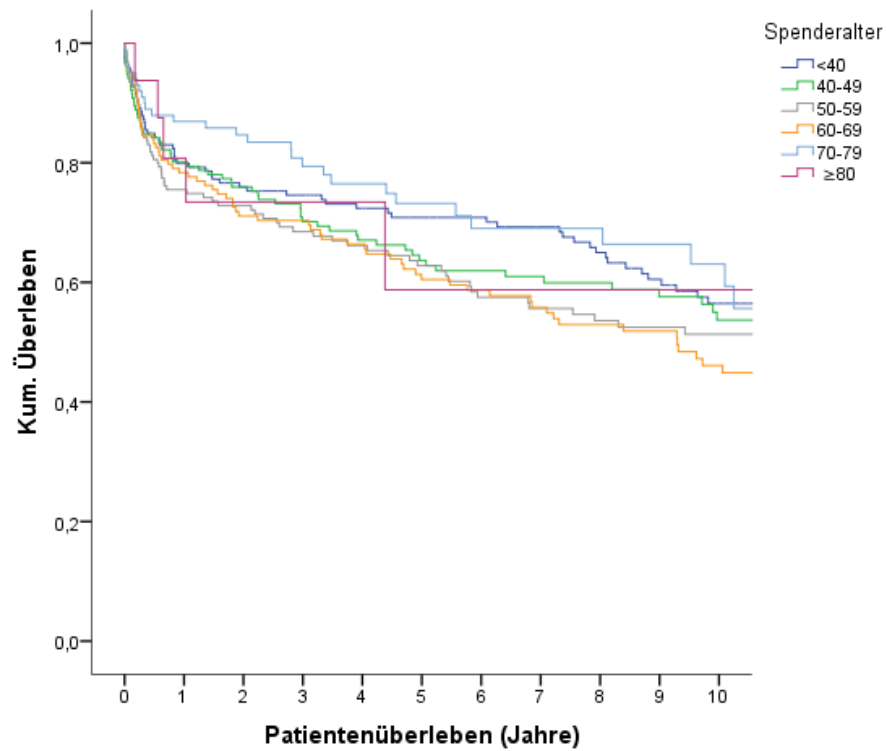


Abbildung 11: Patientenüberleben,  $p=0,226$

## 4.2.2 Einfluss des Spenderalters

	Univariate			Multivariate		
	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall (KI)	p	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall (KI)	p
Spenderalter bei LT (in Jahren)	1,006	1,000-1,013	0,046	1,007	1,000-1,014	0,049
Geschlecht w vs. m	0,970	0,792-1,189	0,772			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,999	0,973-1,025	0,915			
Intensivzeit (in Tagen)	1,016	0,992-1,041	0,188			
Empfängeralter bei LT (in Jahren)	1,013	1,002-1,023	0,015	1,010	0,998-1,021	0,094
Ischämiezeit (min)	1,001	1,001-1,002	<0,001	1,002	1,001-1,002	<0,001
labMELD	1,013	1,004-1,023	0,008	1,015	1,005-1,026	0,004

Tabelle 6: Cox-Regressionsanalyse

In der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse korrelierte das Spenderalter mit dem Gesamttransplantatüberleben. Ein Hazard Ratio von 1,007 für die stetige Variable *Spenderalter* in der multivariaten Analyse bedeutet, dass das relative Risiko für ein Transplantatversagen um 0,7 Prozent stieg, wenn sich das Spenderalter um 1 Jahr erhöhte. Das Transplantatversagen äußerte sich durch die Notwendigkeit einer Retransplantation oder durch den Tod des Patienten, unabhängig der Todesursache.

Weitere spenderspezifische Faktoren wie der BMI, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder das Geschlecht zeigten in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf das Transplantatversagen und blieben daher in der multivariaten Analyse unberücksichtigt.

Stiegen die Ischämiezeit bis zur Reperfusion oder der labMELD-Score des Organempfängers um jeweils eine Einheit, so nahm das relative Risiko eines Transplantatversagens um 0,2% bzw. 1,5% zu. Diese Aussagen gelten nur, wenn die jeweils anderen Variablen des Modells der Cox-Regression konstant gehalten wurden. In Tabelle 6 werden die Hazard Ratios der jeweiligen potenziellen Einflussfaktoren mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall abgebildet.

Bezüglich des Empfängeralters zeigte sich in der univariaten Analyse, dass ein Organempfänger, der 10 Jahre älter war, ein höheres Risiko für ein Transplantatversagen von 13,7% aufwies ( $HR=1,013^{10}= 1,137$ ;  $1,137-1=0,137$ ).

Dieser Einfluss konnte sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht mehr bestätigen ( $p=0,094$ ).

	Multivariate		
	Hazard Ratio	95%- Konfidenzintervall (KI)	p
Spenderalter <40	-	-	0,012
Spenderalter 40-49	1,341	0,949-1,895	0,096
Spenderalter 50-59	1,760	1,269-2,443	0,001
Spenderalter 60-69	1,582	1,133-2,210	0,007
Spenderalter 70-79	1,135	0,745-1,731	0,556
Spenderalter $\geq 80$	1,617	0,730-3,582	0,236
Empfängeralter bei LT (in Jahren)	1,011	0,999-1,022	0,062
Ischämiezeit (min)	1,002	1,001-1,002	<0,001
labMELD	1,015	1,005-1,026	0,004

Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse mit Spenderaltersgruppen

Bei der Betrachtung des Cox-Regressionsmodells (Tabelle 7), welches die einzelnen Spenderaltersgruppen einbezieht, fällt ein feinerer Unterschied auf. Die Referenzgruppe, mit der das Risiko eines Transplantatversagens jeweils verglichen wird, stellen für dieses Modell die Organempfänger der Transplantate aus der Spendergruppe <40 Jahre dar.

Zur Referenzgruppe konnte gezeigt werden, dass Empfänger der Spenderorgane der Gruppe 50-59 Jahre ein 1,76-fach so hohes Risiko für ein Transplantatversagen hatten. Empfänger von Spenderorganen der Gruppe 60-69 Jahre hatten ein 1,582-fach so hohes Risiko zu versterben oder retransplantiert zu werden im Vergleich zu Empfängern von Transplantaten der Spendergruppe <40 Jahre. Bei Empfängern einer Transplantatleber von Spendern, die zwischen 70 und 79 Jahren oder  $\geq 80$  Jahre alt waren, konnte zur Referenzgruppe kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse der multivariaten Analyse erschien der Einfluss des Spenderalters als stetige Variable im Vergleich zum labMELD-Score des Empfängers und der Ischämiezeit bis zur Reperfusion etwas geringer zu sein, im Hinblick auf das Risiko eines Transplantatversagens ( $p=0,049$  vs.  $p=0,004$  und  $p<0,001$ ). Das Modell der multivariaten COX-Regression mit dem Vergleich der

einzelnen Spenderaltersgruppen gibt einen Hinweis darauf, dass die Transplantate von älteren Spendern >70 und  $\geq 80$  Jahren keine Risikoerhöhung für ein Transplantatversagen bewirkten.

#### 4.2.3 Retransplantationsraten

Insgesamt mussten 90 (12%) Retransplantationen durchgeführt werden ( $p=0,011$ ). Davon waren 51 (56%) der 90 Retransplantationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation notwendig. In 14 Fällen erfolgte die Retransplantation zwischen dem postoperativen Tag 31 und 365. Nach einem Jahr fanden weitere 25 Retransplantationen statt mit einer Spannweite zwischen dem postoperativen Tag 397 bis Tag 5553.

Bei der Darstellung der einzelnen Lebensdekaden wurde eine erhöhte Rate an Retransplantationen mit jeweils 18 Prozent bei Spenderorganen zwischen 50-59 Jahren und  $\geq 80$  Jahre festgestellt ( $p=0,011$ ).

Bei den Spenderorganen  $\geq 80$  Jahre erfolgte eine Retransplantation (3/17) am postoperativen Tag 16, 379 und 592.

Die weiter unten aufgeführte Übersichtstabelle 8 fasst die wichtigsten Ergebnisse bezogen auf das Transplantatversagen nach Lebertransplantation zur besseren Gegenüberstellung zusammen.

#### 4.2.4 Gallengangskomplikationen

Insgesamt trat im postoperativen Verlauf bei 244 von 752 (32%) Organempfängern eine Gallengangskomplikation nach der Lebertransplantation auf. In 13 Fällen wurden keine eindeutigen Angaben bezüglich einer biliären Komplikationen gemacht. Das genaue Datum der Komplikation konnte in nur 164 Fällen erfasst werden. Von diesen ereigneten sich 46 (28%) in den ersten 30 Tagen, weitere 80 (49%) folgten zwischen dem postoperativen Tag 31 und 365. Bei 38 (23%) Organempfängern entstand die Gallengangskomplikation nach einem Jahr. Die Gallengangsstenosen und die ischämieartigen Gallengangsläsionen waren mit einer Anzahl von 96 (13%) und 91 (12%) am häufigsten vertreten, gefolgt von den Leckagen in 34 Fällen (4%). Andere Komplikationen an den Gallengängen, die wesentlich geringer auftraten, wurden mit einer Anzahl von 23 (3%) in der Kategorie Sonstige zusammengefasst (Abbildung 12).

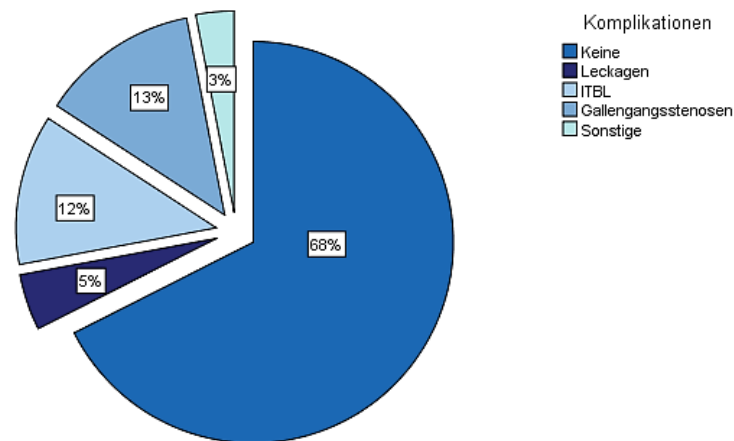


Abbildung 12: Gallengangskomplikationen

Bei Empfängern von jüngeren Spendern unter 40 betrug der Anteil an Gallengangskomplikationen 19 Prozent. Mit zunehmendem Spenderalter stieg die Häufigkeit an Komplikationen in den Spenderaltersgruppen 40-49, 50-59 und 60-69 Jahre von 30% über 37% auf 46%. Die Empfänger der Transplantatlebern älterer Spender zwischen 70-79 Jahren und  $\geq 80$  Jahre, entwickelten in 31% und 29% der Fälle eine Gallengangskomplikation nach der erfolgten Lebertransplantation. Somit waren die Empfänger der Organe aus der Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen Spender mit der höchsten Komplikationsrate an den Gallengängen konfrontiert. Die Gallengangsstenosen und die ITBL kamen mit jeweils 19% am häufigsten in dieser Spenderaltersgruppe vor (vgl. Abbildung 13).

Die Empfänger der ältesten Transplantate von Spendern  $\geq 80$  Jahre entwickelten in 5 von 17 Fällen eine Komplikation, dazu zählten zwei Gallengangsstenosen und zwei ITBLs. Im Vergleich zu den Empfängern der Spenderaltersgruppe 40-49, 50-59, 60-69 und 70-79 Jahre, waren diese Empfänger somit weniger betroffen.

Bei zwei Transplantationen mit Spenderorganen  $\geq 80$  Jahre, bei denen sich postoperativ eine Gallengangskomplikation innerhalb der ersten 12 Monate (nach 111 und 216 Tagen) ereignete, musste im Verlauf der Nachbeobachtungszeit eine Retransplantation der Leber erfolgen.

Bei zwei weiteren Fällen verstarben die Patienten jeweils nach 47 bzw. 61 Tagen, nachdem es im Verlauf am postoperativen Tag 157 zu einer ITBL bzw. am Tag 178 zu einer Gallengangsstenose gekommen war.

Das Balkendiagramm der Abbildung 13 suggeriert, dass mit zunehmendem Spenderalter die Anzahl an Gallengangskomplikationen anzusteigen scheint. Dieser Trend wird ab der Altersgruppe der 70-79-jährigen Spender nicht fortgeführt. Die Auswertung der Daten lässt einen Unterschied zwischen den Spenderaltersgruppen erkennen ( $p$ -Wert=0,002), der jedoch schwach ausgeprägt ist (Cramer  $V=0,119$ ).

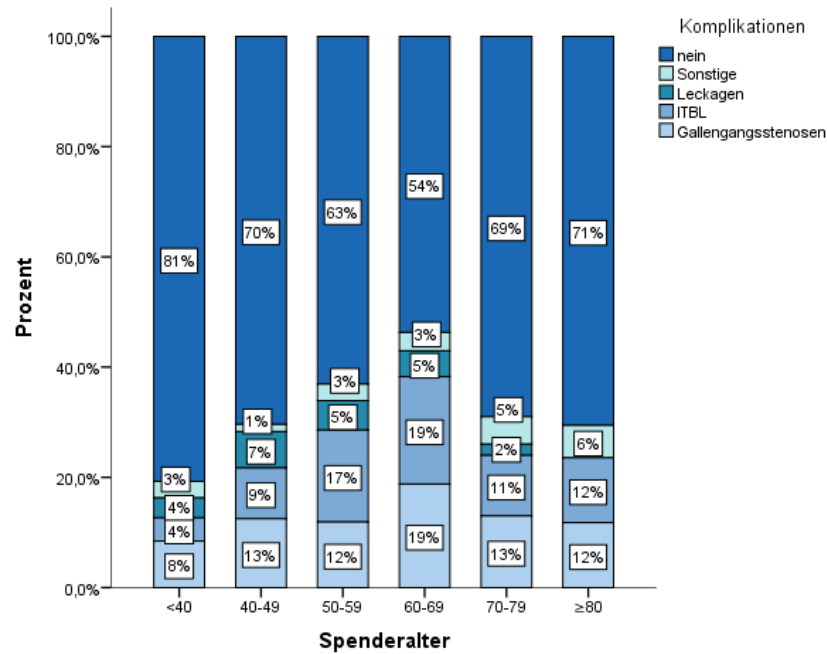


Abbildung 13: Gallengangskomplikationen in den Spenderaltersgruppen

Mit Hilfe der binär logistischen Regressionsanalyse, die in Tabelle 8 mit der stetigen Variable *Spenderalter* und in Tabelle 9 mit der Aufteilung in die einzelnen Spenderaltersgruppen dargestellt ist, sollte der Fragestellung nachgegangen werden, ob das Spenderalter und andere Faktoren das Risiko, eine Gallengangskomplikation nach der Lebertransplantation zu entwickeln, beeinflusst haben könnten.

Beide Modelle als Ganzes wiesen eine Signifikanz auf (Chi-Quadrat (4) = 31,738,  $p < 0,001$  bzw. Chi-Quadrat (8) = 41,417,  $p < 0,001$ ). In der Analyse mit der stetigen Variablen *Spenderalter* stieg das Verhältnis aus Fällen mit zu Fällen ohne einer biliären Komplikation um 2,4%, wenn sich das Spenderalter um 1 Jahr erhöhte, vorausgesetzt alle anderen Variablen wurden konstant gehalten. Bei einer Erhöhung des Patientenalter sank das Verhältnis aus Fällen mit zu Fällen ohne einer Komplikation an den Gallengängen um 2,5%.

Ein Einfluss der Intensivzeit und des labMELD-Scores des Empfängers konnte in der multivariaten Analyse gegenüber der univariaten Analyse nicht mehr bestätigt werden.

	Univariate			Multivariate		
	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall (KI)	p	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall (KI)	p
Spenderalter bei LT (in Jahren)	1,019	1,009-1,029	<0,001	1,024	1,013-1,035	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,016	0,987-1,055	0,426			
Intensivzeit des Spenders (in Tagen)	0,968	0,929-1,009	0,121			
Empfängeralter bei LT (in Jahren)	0,984	0,970-0,999	0,033	0,975	0,960-0,991	0,002
Intensivzeit des Empfängers (in Tagen)	1,010	1,001-1,019	0,034	1,010	1,000-1,020	0,055
Ischämiezeit (min)	1,000	0,999-1,002	0,495			
labMELD	1,015	1,000-1,030	0,049	1,013	0,997-1,029	0,114

Tabelle 8: Binär logistische Regressionsanalyse

Beim Anblick des zweiten Modells der binär logistische Regressionsanalyse mit den Spenderaltersgruppen, wird ein Unterschied zur Referenzgruppe der Spender <40 ersichtlich. Hier wurde das Risiko eine Gallengangskomplikation zu entwickeln innerhalb der fünf Spenderaltersgruppen 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 und ≥80 Jahre jeweils mit der Referenzgruppe der Spender <40 Jahre verglichen.

Empfänger einer Transplantatleber aus den Spenderaltersgruppen 40-49, 50-59 und 60-69 Jahre hatten jeweils ein 1,89; 2,69 und 3,98-fach höheres Chancenverhältnis (Odds) im Vergleich zu Empfängern der Organe der <40-jährigen Spender. Die Odds für einen Empfänger eines Spenderorgans der Gruppe 70-79 Jahre war 2,37-fach so hoch wie das eines Empfängers von Organen der <40 Jahre alten Spendern. Keine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Komplikation fand sich bei den Empfängern einer Transplantatleber der ≥80-jährigen Spender. Die Effektstärke des Modells nach Cohen  $f^2$  beträgt 0,08, was einem schwachen Effekt gleichkommt. Außerdem soll hier erwähnt werden, dass 464 von 497 Organempfänger, die keine Komplikation entwickelten, anhand dieser Analyse richtig klassifiziert wurden. Damit liegt die Spezifität des Modells bei 93,4%. Von denjenigen, die eine Gallengangskomplikation entwickelten, wurden nur 21 von 236 erfasst, das entspricht einer Sensitivität von 8,9%. Aufgrund der geringen Sensitivität eignet sich



das Modell weniger als Vorhersagemodell. Jedoch wird ersichtlich, dass das Spenderalter potenziell das Auftreten einer Gallengangskomplikation begünstigt hat. Der labMELD-Score und die Intensivzeit des Empfängers erwiesen sich als weniger relevante Einflussfaktoren.

	Multivariate		
	Odds Ratio	95%- Konfidenzintervall (KI)	p
Spenderalter <40	-	-	<0,001
Spenderalter 40-49	1,899	1,109-3,252	0,019
Spenderalter 50-59	2,692	1,606-4,512	<0,001
Spenderalter 60-69	3,981	2,355-6,728	<0,001
Spenderalter 70-79	2,377	1,304-4,333	0,005
Spenderalter ≥80	2,416	0,775-7,536	0,128
labMELD	1,012	0,996-1,028	0,137
Empfängeralter bei LT (in Jahren)	0,977	0,961-0,993	0,005
Intensivzeit des Empfängers (in Tagen)	1,009	0,999-1,019	0,089

Tabelle 9: Binär logistische Regressionsanalyse mit Spenderaltersgruppen

In der Gegenüberstellung der Empfängergruppen, bei denen es im Verlauf zu einer Gallengangskomplikation kam, zu denen, die keine entwickelten, konnten Unterschiede bezüglich ausgewählter Spender- und Empfängercharakteristika festgestellt werden.

Das Spenderalter fiel bei den Empfängern mit einer Komplikation im Median mit 56 Jahren um sechs Jahre höher aus ( $p < 0,001$ ). Außerdem war die Intensivzeit der Empfänger, die im Verlauf von eine Gallengangskomplikation betroffen waren, im Median um einen Tag länger (4 Tage vs. 3 Tage,  $p = 0,009$ ). Im Gegensatz dazu betrug die Intensivzeit des Spenders nur 3 Tage verglichen mit 4 Tagen bei den Empfängern, bei denen keine Gallengangskomplikation auftrat ( $p = 0,018$ ). Des Weiteren fiel ein höherer labMELD von 20 im Median bei den Empfängern auf, die nach der Lebertransplantation im Nachbeobachtungszeitraum eine biliäre Komplikation erlitten ( $p = 0,041$ ). Das mediane Transplantatüberleben war in dieser Gruppe um 1472 Tage kürzer und lag bei 2501 Tagen, verglichen zu 3973 Tagen im Median in der Empfängergruppe ohne Gallengangskomplikation. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant ( $p = 0,093$ ).

	Keine Gallengangs- kompli- kation	Gallengangs- kompli- kation	p	Test
n	508	244	-	-
Spenderalter bei LT <sup>a</sup> (in Jahren)	50 (8-89)	56 (15-82)	<0,001	Kruskal-Wallis
Geschlecht <sup>b</sup> (m)	296 (53)	124 (51)	0,584	Chi-Quadrat
<u>Spenderaltersgruppen<sup>b</sup></u>				
Spenderalter <40	134 (26)	32 (13)	-	-
Spenderalter 40-49	107 (21)	45 (18)	-	-
Spenderalter 50-59	106 (21)	62 (25)	-	-
Spenderalter 60-69	80 (16)	69 (28)	-	-
Spenderalter 70-79	69 (14)	31 (13)	-	-
Spenderalter ≥80	12 (2)	5 (2)	-	-
BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 (13-47)	26,1 (18-40)	0,094	Kruskal-Wallis
Intensivzeit des Spenders <sup>a</sup> (in Tagen)	4 (0-33)	3 (0-25)	0,018	Kruskal-Wallis
<u>Todesursachen<sup>b</sup></u>			0,599	Chi-Quadrat
Trauma	149 (29)	68 (28)		
Vaskulär	265 (52)	137 (56)		
Anoxisch	82 (16)	36 (15)		
Sonstige	12 (3)	3 (1)		
Empfängeralter bei LT <sup>a</sup> (in Jahren)	56,3 (16-74)	55,7 (18-71)	0,029	Kruskal-Wallis
Intensivzeit des Empfängers <sup>a</sup> (in Tagen)	3 (0-123)	4 (0-116)	0,009	Kruskal-Wallis
Ischämiezeit bis Reperfusion <sup>a</sup> (min)	615,5 (300-1395)	638,5 (297-1117)	0,229	Kruskal-Wallis
labMELD <sup>a</sup>	17 (6-40)	20 (6-40)	0,041	Kruskal-Wallis
Organüberleben in Tagen (Median)	3973	2501	0,093	Log-Rank
Retransplantationen <sup>b</sup>	51 (10)	32 (13)	0,208	Chi-Quadrat

Tabelle 10: Empfänger mit und ohne Gallengangskomplikation

<sup>a</sup> Median (Minimum-Maximum),  
<sup>b</sup> Anzahl der Fälle (Prozent)

#### 4.2.5 Weitere Risikofaktoren

Bei der Betrachtung der transplantierten Organe von älteren und jüngeren Spendern konnten weitere Unterschiede festgestellt werden.

Die ältesten Spender ab 70-79 und  $\geq 80$  Jahren besaßen einen BMI von  $27 \text{ kg/m}^2$  im Median, wohingegen die jüngeren Spender  $< 40$  Jahre einen durchschnittlichen BMI von  $24 \text{ kg/m}^2$  erreichten ( $p < 0,001$ ). In Gruppe 2 resultierte nach der Berechnung ein medianer BMI von  $25 \text{ kg/m}^2$ , in den Gruppen 3 und 4 betrug dieser  $26 \text{ kg/m}^2$  (vgl. Tabelle 3). Mit dem Alter des Spenders konnte somit ein Anstieg des BMI's und ein damit verbundenes gehäuftes Auftreten von übergewichtigen Spendern verzeichnet werden. Nichtsdestotrotz ergab die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse bezogen auf das Langzeitorganüberleben vergleichbare Ergebnisse zwischen den Transplantaten von Spendern mit einem BMI unter oder über  $25 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,740$ ). Bei der univariaten Cox-Regressionsanalyse hatte ein BMI-Anstieg um eine Einheit eine minimale Risikoreduktion hinsichtlich eines Transplantatversagens zur Folge, die jedoch ebenfalls nicht signifikant war (HR: 0,999,  $p = 0,915$ ; 95%-KI.: 0,973-1,025).

Die Länge des Intensivaufenthaltes vor der Lebertransplantation betrug bei den älteren Spendern zwischen 70-79 Jahren drei Tage und war gegenüber der medianen Intensivzeit von vier Tagen in den ersten vier Spenderaltersgruppen leicht verkürzt. Die Aufenthaltsdauer der Spender  $\geq 80$  Jahre lag ebenfalls bei 4 Tagen. Dennoch handelte es sich um keinen bedeutsamen Unterschied zwischen den Spenderaltersgruppen ( $p = 0,438$ , vgl. Tabelle 3). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse war eine Erhöhung der Intensivzeit mit keiner signifikanten Risikoerhöhung eines Transplantatversagens verbunden (HR: 1,016,  $p = 0,188$ ; 95%-KI.: 0,992-1,041).

Der Median des postoperativen Intensivaufenthalts des Empfängers lag bei 4 Tagen. In den Spenderaltersgruppen 1-5 variierte die mediane Intensivbetreuung zwischen 3 und 4 Tagen. Die Empfänger der älteren Transplantate von Spendern  $\geq 80$  Jahre benötigten mit 2 Tagen eine kürzere intensivmedizinische Betreuung ( $p = 0,010$ ). Ein Zusammenhang zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und dem Auftreten einer Gallengangskomplikation nach der Lebertransplantation konnte mittels binär logistischer Regressionsanalyse nicht nachgewiesen werden (OR: 1,010,  $p = 0,055$ ; 95%-KI.: 1,000-1,020).

Die Ischämiezeit bis zur Reperfusion dauerte im Median 625 Minuten, was 10,4 Stunden entspricht. Die kalte Ischämiezeit belief sich auf 565 Minuten bzw. 9,4 Stunden im Median. Bei der Transplantation von Organen der 70-79 und  $\geq 80$  Jahre

alten Spender war die Ischämiezeit mit 599 und 616 min etwas kürzer im Vergleich zu Empfängern jüngerer Organe <40, 40-49, 50-59 und 60-69 Jahre mit 649 min, 652 min und jeweils 621 min. Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant ( $p=0,194$ ). Die Dauer der Ischämiezeit zeigte in der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse einen leichten Einfluss auf das Eintreten des Endpunkts (HR: 1,002,  $p<0,001$ , 95%-KI: 1,001-1,002). Dauerte die Ischämiezeit bis zur Reperfusion 10 min länger, erhöhte sich das Risiko eines Transplantatversagen für den Empfänger um 2% ( $HR=1,002^{10}=1,020$ ;  $1,020-1=0,020$ ).

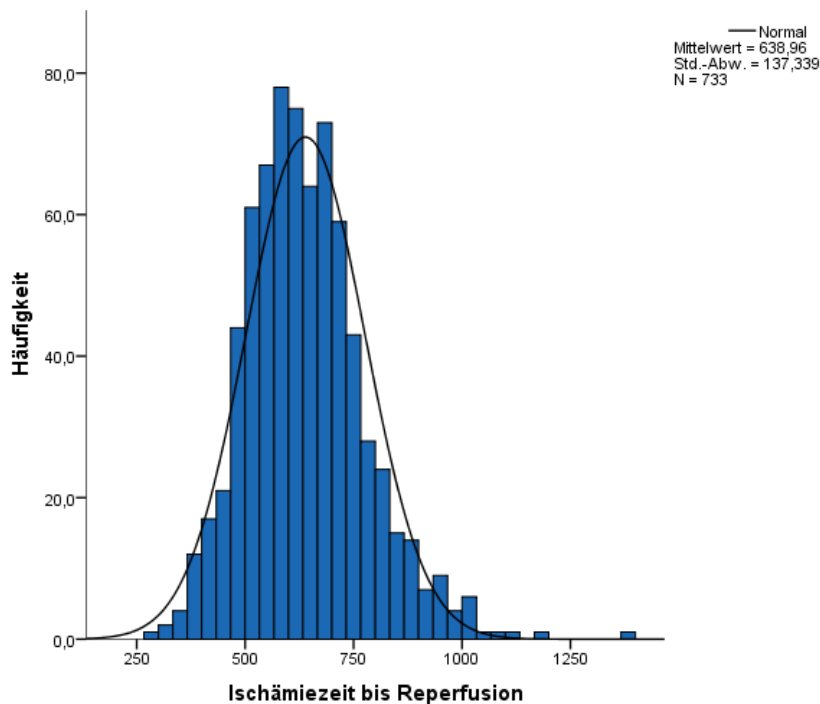


Abbildung 14: Die Dauer der Ischämiezeit bis zur Reperfusion (min)

Der präoperative labMELD-Score des Empfängers erreichte für das Gesamtkollektiv einen Wert von 18 im Median. Der Wert lag bei der Transplantation der jüngeren Organe <40, 40-49, 50-59 und 60-69 Jahre bei 19, 18, 18 und 19 im Median. Bei den Empfängern der Organe der älteren Spender zwischen 70-79 und  $\geq 80$  Jahren war der labMELD mit 17 und 16 im Median niedriger ( $p=0,439$ ). Die Empfänger ohne Gallengangskomplikation wiesen vor der Lebertransplantation einen labMELD-Score von 17 auf, der damit um 3 Punkte niedriger ausfiel, im Vergleich zu einem Wert von 20 bei den Empfängern, die im Verlauf eine Gallengangskomplikation hatten ( $p=0,041$ ). In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein Einfluss des labMELD-Scores auf das Gesamtorganüberleben. War der labMELD-Score um einen Punktwert erhöht, stieg das relative Risiko für den Empfänger zu versterben oder retransplantiert zu werden um 1,5%, vorausgesetzt die anderen Risikofaktoren wurden konstant gehalten (HR: 1,015,  $p=0,004$ ; 95%-KI.: 1,005-1,026).

Übersichtstabelle								
	Spenderalter <40	Spenderalter 40-49	Spenderalter 50-59	Spenderalter 60-69	Spenderalter 70-79	Spenderalter ≥80	p-Wert	Test
Anteil <sup>b</sup>	167 (22)	154 (20)	174 (23)	152 (20)	101 (13)	17 (2)	-	-
Geschlecht <sup>b</sup> m	100 (60)	75(49)	93 (53)	85(56)	43 (43)	5 (29)	0,024	Chi-Quadrat
Empfängeralter <sup>a</sup> (in Jahren)	52 (16-71)	54 (24-71)	57 (20-72)	57 (25-74)	58 (41-71)	61 (48-73)	<0,001	Kruskal-Wallis
labMeld-Score Empfänger (Median)	19	18	18	19	17	16	0,439	Kruskal-Wallis
Organ-ÜL (in Tagen, Median)	4968	3612	1981	2362	4127	-	0,011	Log-Rank
Retransplantationen <sup>b</sup>	11 (7)	17 (11)	32 (18)	20 (13)	7 (7)	3 (18)	0,011	Chi-Quadrat
biliäre Komplikationen <sup>b</sup>	32 (19)	45 (30)	62 (37)	69 (46)	31 (31)	5 (29)	<0,001	Chi-Quadrat

Tabelle 11: Übersichtstabelle

<sup>a</sup> Median (Minimum-Maximum), <sup>b</sup> Anzahl der Fälle (in Prozent)

## 5 Diskussion

Die vorliegende Studie verfolgte das Ziel, mittels retrospektiver Auswertung den Einfluss des Spenderalters im Hinblick auf das Ergebnis nach erfolgter Lebertransplantation in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin der Universitätsmedizin Mainz darzustellen. Über einen Studienzeitraum von 20 Jahren sollte die Veränderung der Altersstruktur in der Spenderpopulation an diesem Transplantationszentrum herausgearbeitet werden. Außerdem galt es zu untersuchen, inwiefern sich die älteren von den jüngeren Organen durch das Zusammenspiel weiterer relevanter Risikofaktoren unterscheiden.

### 5.1 Diskussion des Patientenkollektivs

Im ersten Schritt wurden in die retrospektiv erstellte Studie 883 postmortal gespendete Lebertransplantate eingeschlossen, mit denen 765 Patienten versorgt werden konnten. Unter den 883 Lebertransplantationen befanden sich 118 Retransplantationen, darunter fielen auch mehrfach transplantierte Organempfänger. Im Hinblick auf eine durchschnittlich geringere Überlebenszeit bei bereits retransplantierten Organempfängern wurden diese aus der Studie ausgeschlossen (142). Leberlebendspenden wurden überdies nicht in die Studie einbezogen, um statistische Verfälschungen zu vermeiden, da Leberlebendspender über eine sehr gute Organqualität verfügen und deshalb gesondert evaluiert werden sollten.

Die insgesamt hohe Fallzahl dieser Arbeit entspricht unizentrischen Studien, die Daten in einem ähnlichen Zeitrahmen von 20 Jahren auswerten (10, 143). Im Fokus sollten insbesondere die Ergebnisse der Lebertransplantationen stehen, wenn Organe von älteren Spendern über 70 Jahre und speziell  $\geq 80$  Jahre verwendet wurden. Mit 117 postmortal gespendeten Lebern aus diesen beiden Alterskategorien berücksichtigt die Analyse im Vergleich zu anderen Studien eine größere Anzahl älterer Spender (7, 80, 82, 83, 99, 144). Da die alleinige Stichprobe der Spender, die über 80 Jahre alt waren, weniger Fälle einbezog, könnten die Ergebnisse möglicherweise weniger repräsentativ sein.

Außerdem darf nicht der Einfluss des Zentrums selbst unbeachtet bleiben, wenn Fallstudien, die von der Beurteilung der Ergebnisse eines Transplantationszentrums ausgehen, miteinander verglichen werden (145). Die Universitätsmedizin Mainz stellt nach der Einteilung von Burroughs et al. mit jährlich zwischen 36 und 69

durchgeführten Lebertransplantationen ein mittelgroßes Transplantationszentrum dar (146). Der Einfluss des Transplantationszentrums vereint Faktoren, die neben der Spenderqualität und dem Allgemeinzustand des Patienten, eine Rolle bezüglich des Ergebnisses nach LT spielen. Nennenswert sind u.a. das Wartelisten-Management, die chirurgische Expertise, Erfahrungswerte im Organspendeprozess und logistische Voraussetzungen, die sich in Abhängigkeit des jeweiligen Zentrums unterscheiden (147). Eine weitere Schwierigkeit, Ergebnisse von unterschiedlichen Studien zu beurteilen, besteht in der Diskrepanz der Beobachtungszeiträume, die entweder Aufschluss über das Kurzzeit- oder Langzeitüberleben nach Lebertransplantation geben sollen (148). Durch den langen Studienzeitraum der hier vorliegenden Studie war es möglich, kurz-, mittel- bis langfristige Ergebnisse bezogen auf das Überleben der Transplantate und Patienten zu beurteilen und zwischen den Spenderaltersgruppen zu vergleichen. Eine Limitation der Studie bestand darin, dass die Empfänger der Transplantate der  $\geq 80$ -jährigen Spender in zu wenigen Fällen das vorher definierte Ereignis erreichten und daher keine Aussage über die mediane Überlebenszeit getroffen werden konnte. Hier wäre ein längerer Nachbeobachtungszeitraum notwendig gewesen, um eine schlüssige Subgruppenanalyse durchführen zu können.

Einige der Organe wurden im Jahr 2017 transplantiert. Komplikationen, die möglicherweise erst nach dem 29.10.2017 eintraten, konnten nicht erfasst werden. Dennoch blieben die kürzeren Nachbeobachtungszeiten der jüngsten Transplantationen zugunsten der Aussagekraft der Studie im Datensatz.

## **5.2 Diskussion der Methodik**

Eine Einschränkung der Datenerhebung ergibt sich aus dem langen Studienzeitraum. Im Laufe der Jahre sind sowohl Abweichungen im chirurgischen Transplantationsteam als auch im perioperativen Management möglich. Zudem kann in Abhängigkeit der intensivmedizinischen Betreuung die Aufnahme auf die Intensivstation oder die Liegedauer der Organempfänger variieren. Dennoch ist ein Ausgleich dieser Faktoren über die Zeit denkbar.

Weiterhin handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um ein retrospektives Studiendesign, das bei der Auswertung auf die Vollständigkeit der vorhandenen Daten angewiesen ist. Fehlende Daten konnten nur teilweise eruiert werden. Zudem können bei der manuellen Eingabe der Daten Fehler entstanden sein. Durch eine

stichprobenartige Kontrolle wurde versucht, auf eine korrekte Dokumentation zu achten.

Die Auswahl weiterer möglicher Einflussfaktoren auf das Transplantatversagen erfolgte durch bereits beschriebene Variablen mit dem Potential relevant zu sein. Unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren in den Regressionsmodellen wurde versucht, ein Confounding zu vermeiden. Durch die Vorselektion und die limitierte Anzahl an Einflussgrößen kann keine kausale Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Durch eine Vernachlässigung möglicherweise wichtiger Risikofaktoren sind Ergebnisverzerrungen nicht auszuschließen und müssen im Vergleich zu anderen Studienergebnissen in Betracht gezogen werden.

Zur Veranschaulichung von Ereigniszeiten wurden die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse und die Cox-Regressionsanalyse angewandt. Beide Methoden sind etablierte Verfahren zur Analyse von Überlebensdaten. Durch das Cox-Regressionsmodell sollte der Effekt mehrerer Variablen gleichzeitig berücksichtigt werden. Primärer Endpunkt der Studie war das Transplantatversagen. Die Retransplantation stellt ein zuverlässiges Ereignis im Hinblick auf ein Transplantatversagen dar. Der Tod des Organempfängers unabhängig der Todesursache als weiteres Ereignis orientiert sich ebenfalls an bereits publizierten Studien (148). Somit konnten Aussagen im Hinblick auf das Gesamtüberleben getroffen werden. Jedoch war eine Subgruppenanalyse, welche den Tod des Organempfängers speziell durch ein Leberversagen als Endpunkt einschließt, nicht möglich, was als Limitation der Studie angesehen werden könnte.

Weiterhin zu beachten ist, dass die Studie Daten vergleicht, die sowohl vor und nach der Einführung des MELD-abhängigen Allokationsverfahrens dokumentiert wurden. In der Literatur wird die Gesamtsituation der verminderten Ergebnisqualität nach Lebertransplantation von schwer erkrankten Organempfängern mit Spenderorganen mit einem höheren Risikoprofil beschrieben, die mit der Allokation nach Dringlichkeit in Verbindung steht (149). Viele Organempfänger erhalten nur aufgrund einer akuten Verschlechterung ihres Zustandes ein Transplantat, da nur so ein ausreichend hoher labMELD zustande kommt (56). Auf der anderen Seite werden Empfängern mit niedrigem labMELD marginale Organe transplantiert, um überhaupt eine Chance auf ein Transplantat zu erhalten. Die MELD-Allokation führte deutschlandweit zu einer Erhöhung der 1-Jahres-Mortalitätsrate. Vor diesem Hintergrund wäre eine separate Analyse der Einflussfaktoren auf das Transplantatversagen vor und nach der MELD-Ära interessant gewesen.



## 5.3 Diskussion der Ergebnisse

### 5.3.1 Spender- und Empfängercharakteristika

Fast 23 Prozent der Transplantatlebern, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin der Universitätsmedizin Mainz für eine Lebertransplantation ab 1997 bis 2017 genutzt werden konnten, stammten von Spendern im Alter von 65 Jahren oder älter. 101 (13%) Spender waren zwischen 70-79 Jahren und 17 (2%) Spender  $\geq 80$  Jahre alt.

Außerdem veränderte sich die Altersstruktur der Spenderkohorte innerhalb des Studienzeitraums von 20 Jahren gemessen am medianen Alter deutlich. Demnach erhöhte sich der Altersmedian von 51 auf 55 Jahre. Die Daten von Eurotransplant unterstützen diese spezifischen Veränderungen: Im Jahr 2010 betrug das mediane Spenderalter der transplantierten Lebern 53 Jahre und stieg im Jahr 2018 auf 55 Jahre an (150). Darüber hinaus waren laut eines Berichts des europäischen Registers für Lebertransplantationen, der sich mit der Datenauswertung in Europa von 1968 bis 2016 befasste, 58% der Spender jünger als 50 Jahre und 23% älter als 60 Jahre. Hier wurde über die Jahre ein sukzessiver Anstieg der 70-jährigen Spender beobachtet (1% im Jahr 1993, 10% im Jahr 2005 und 20% im Jahr 2015), der seitens der Autoren Ausdruck eines wachsenden Ungleichgewichts zwischen dem Spenderbedarf und dem vergleichsweise geringen Angebot zu sein scheint (69). Ein Zuwachs an älteren Organen, insbesondere der Spender, die älter als 70 Jahre alt waren, ließ sich auch in der hier vorliegenden Studie beobachten. Von 1997-2007 waren 47% der Spender jünger als 50 Jahre. In den höheren Altersgruppen sank die Anzahl an Spendern kontinuierlich. Im darauffolgenden Zeitabschnitt (2008-2017) verlagerte sich die Altersverteilung der Spenderkohorte zu mehr älteren Spendern, wobei sich die Altersgruppe der 50-59-jährigen Spender an der Spitze befand. Der Anteil, der unter 50-jährigen Spender fiel auf 36%, wohingegen der Spenderanteil, der über 60 Jahre alt war, von 31% auf 39% anstieg. Es zeigte sich hier, dass anteilig die Transplantationen von älteren Spenderorganen zwischen 70-79 Jahren um fast 8% und die von  $\geq 80$  Jahre alten Spendern von 0,8% auf 3,7% zunahmen. Eine vergleichbare Änderung in der Altersstruktur der Spender konnten auch Pratschke et al. feststellen und bestätigen mit ihrer Studie, die auf den Daten von Eurotransplant basiert, den Trend zu mehr älteren Organen. In einem Zeitraum von 13 Jahren wuchs hier der Anteil der 80-jährigen Spender von 0,1% auf 3,0% (151).

Die Ergebnisse vergegenwärtigen, dass insbesondere im Zeitraum von 2008-2017 im Transplantationszentrum Mainz auf die Verwendung von Transplantatlebern älterer Spender zurückgegriffen wurde, um der hohen Anzahl an Transplantationskandidaten auf der Warteliste gerecht werden zu können. Diese Vorgehensweise wird bereits von anderen Zentren vielfach beschrieben und lässt die Zahl der Spender mit erweiterten Kriterien ansteigen (48, 50). Der Mangel an Spenderorganen stellt einen zentralen Grund für die Erhöhung des durchschnittlichen Spenderalters dar. Ein allgemeiner Zuwachs an älteren Bevölkerungsgruppen (52), eine verbesserte Gesundheitsversorgung und eine höhere Lebenserwartung beeinflussen ebenso den Wandel in der Altersstruktur der Spender. Somit stellen ältere Spender eine leicht verfügbare Quelle für Transplantate dar, die erheblich zur Vergrößerung des Spenderpools beitragen könnten (152). Nebenbei sorgte ein sinkendes Vorkommen an Verkehrsunfällen unter den jüngeren Spendern für weniger junge Organspender (153, 154).

Lebern von Spendern im Alter von  $\geq 70$  Jahren wurden insbesondere vor der Jahrtausendwende nicht von allen Transplantationszentren routinemäßig verwendet. Teilweise waren sie Notfällen vorbehalten, da die strukturellen und funktionellen Veränderungen der Leber einen Risikofaktor für eine primäre Nichtfunktion des Transplantats darstellen können (152). Heutzutage ist die Verwendung von Spenderorganen mit ECD-Kriterien weit verbreitet (75). Dennoch sind in der Literatur Angaben vorhanden, die darauf hinweisen, dass der Einsatz der sehr alten Organe von über 70-jährigen und über 80-jährigen Spendern zwar in den letzten Jahrzehnten gewachsen ist, aber verglichen zu den jüngeren Organen immer noch weitaus niedriger ausfällt (155).

In diesem Zusammenhang wird in der Literatur die Frage diskutiert, ab welchem Alter ein Spender als „alt“ gilt. (76). Angesichts der aktuellen Herausforderungen scheint ein Spenderalter  $>65$  Jahre als ECD-Kriterium gemäß der ET-Leitlinie nicht mehr zeitgemäß zu sein (155, 156). Durch die bereits gewonnenen Erkenntnisse über Transplantationen mit älteren Spenderorganen, sollte das Spenderalter für sich kein Kriterium darstellen, das zur Ablehnung des dringend benötigten Organs führt (76). Im Jahr 2007 wurde in der Pariser Konsensuskonferenz postuliert, dass es keine absolute Grenze für das Spenderalter bei der Lebertransplantation gibt (40). Nach Durand et al. sollte zudem der Schwerpunkt viel eher auf der Suche danach liegen, wie die Organe älterer Spender am effizientesten genutzt werden können und für welche Patienten, anstelle der Frage nach zu gehen, ob sie hinzugezogen werden sollten (1).

Ältere Spender sind eine heterogene Gruppe und nicht immer muss das chronologische Alter mit dem biologischen Alter der Leber übereinstimmen (4, 155, 157). Nichtsdestotrotz gibt es Gründe, welche die Zurückhaltung in der Verwendung von alten Spendern rechtfertigen (91). Ein hohes Alter wird vermehrt mit vorhandenen Komorbiditäten wie u.a. einem Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie, einer Atherosklerose oder einem Hypertonus verbunden, die sich negativ auf die Qualität des Organs auswirken können (157). Eine weitere Erklärung stellt die bereits aufgeführte Annahme dar, dass bei älteren Organen das Risiko für den Empfänger erhöht ist, einen Ischämie-Reperfusionsschaden zu entwickeln, der wiederum eine Transplantatdysfunktion verursachen kann (91, 100, 127). Außerdem könnte die Wahrscheinlichkeit in der Übertragung occulte Tumoren höher ausfallen, was durch die gehäufte Prävalenz von Tumorerkrankungen in den älteren Bevölkerungsschichten in unserer Gesellschaft verstärkt anzunehmen wäre (158, 159). Trotzdem können Transplantatlebern von alten Spendern in Abhängigkeit ihres gesundheitlichen Allgemeinzustandes in ihrer Funktionstüchtigkeit variieren (6). Wie im Kapitel 2.2 thematisiert, ist die Leber während des Alterungsprozesses von pathophysiologischen Veränderungen betroffen. Hervorzuheben ist, dass sich die funktionelle Lebermasse zwar reduziert, die Hepatozyten von der Veränderung im Verhältnis dazu größtenteils verschont bleiben. Neben einem langsameren Metabolismus, einer erhöhten Immunogenität, einem reduzierten Blutfluss und der herabgesetzten Fähigkeit Erkrankungen zu bewältigen, erscheint die funktionelle Reserve der Leber dennoch ausreichend erhalten (78, 160-162). Es gilt deshalb herauszufinden, welche Parameter hinzugezogen werden können, die über den Zustand der Leber eine sichere Aussage ermöglichen, unabhängig vom chronologischen Alter des Spenders (155).

In einer Studie von Cescon et al. wurde die Einführung einer routinemäßig durchgeführten Leberbiopsie bei Spendern ab einem Alter von 60 Jahren etabliert. Sie berichteten, dass diese Politik für Transplantate von Spendern, die über 80 Jahre alt waren, den größten Gewinn erzielte. Der Anteil an präoperativen Leberbiopsien lag in dieser Gruppe mit 41 Spendern bei 85%. Sie schlussfolgerten auf Basis ihrer vergleichbaren 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten, dass Transplantationen mit älteren Organen, die mit einer vorangegangenen Leberbiopsie und einer kurzen Ischämiezeit ausgeführt wurden, unabhängig vom Schweregrad der Lebererkrankung des Organempfängers, funktionieren können (129). Eine ausführliche Betrachtung der Laborparameter, wie beispielsweise der  $\gamma$ -GT oder des Serum-Bilirubins, hätte in die

vorliegende Studie mit einfließen müssen, um eine differenziertere Antwort zur Organqualität treffen zu können.

Vom Phänomen der demografischen Alterung ist nicht nur die Spender- sondern auch die Empfängerkohorte zunehmend betroffen (1). Das bestätigte sich durch den steigenden Altersmedian der Organempfänger von 54 auf 58 Jahre zum Zeitpunkt ihrer Transplantation innerhalb des hier gewählten Studienzeitraums. In einer Analyse von Blok et al., die sich mit den Daten von 2008-2010 des Eurotransplant-Raums befasst, zeigte sich ein annähernd ähnliches medianes Empfängeralter von 55 Jahren (54). Außerdem wurde zwischen 2012 und 2016 von einem 16%-igen Anstieg der Patienten, die über 65 Jahre alt waren und auf ein Organ warteten, berichtet (1). Bestimmte Indikationen zur Lebertransplantation, wie beispielsweise die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) oder das hepatozelluläre Karzinom, sollen ursächlich für den Zuwachs an älteren Patienten auf der Warteliste sein, der wiederum auf den etablierten guten Ergebnissen nach LT beruht (163).

Bei der Betrachtung des mittelstarken Zusammenhangs zwischen Spender- und Empfängeralter erscheint die Annahme berechtigt, dass ältere Spenderorgane für ältere Empfänger zum Einsatz kamen. Einen ähnlich starken Zusammenhang zwischen Empfänger- und Spenderalter stellten auch Moosburner et al. in ihren Zentrumsdaten fest (164). Sie entdeckten keinen Überlebensnachteil der älteren Spenderorgane ( $\geq 65$  Jahre) und schlussfolgerten, dass vergleichbare Ergebnisse nach einer Lebertransplantation durch eine adäquate Empfängerauswahl erzielt werden können. Mehrere Autoren teilen diese Ansicht und verwenden Transplantate von älteren Spendern für ältere Organempfänger, um die Empfänger-Spender-Kombination zu optimieren (8). Eine Analyse des europäischen Lebertransplantationsregisters von 2018 konnte auf internationaler Ebene bestätigen, dass Transplantate von älteren Spendern häufiger an ältere Empfänger transplantiert werden (69). Ein fortgeschrittenes Alter des Organempfängers wird in der Literatur mit einer steigenden Wartelistenmortalität und mit einem Risiko für ein Transplantatversagen assoziiert (1, 8, 165). In einer Studie von Chapman et al. wurden die Ergebnisse nach Lebertransplantation bezogen auf die verschiedenen Alterskonstellationen verglichen. Organe von älteren Spendern (70 Jahre oder älter), die jungen Patienten ( $< 60$  Jahre) transplantiert wurden, hatten ähnliche Überlebenschancen wie Transplantate von jüngeren Spendern ( $< 60$  Jahre), die für junge Empfänger verwendet wurden (100). Hervorzuheben ist, dass eine kürzere Ischämiezeit bei der Verwendung von Transplantaten älterer Spender in diesem

Zentrum etabliert und vom Autor als ein Grund für die vergleichbaren Überlebenschancen genannt wurde. Für die Analyse weiterer relevanter Faktoren, die neben dem Spenderalter eine Rolle in Bezug auf das Transplantatversagen nach Lebertransplantation spielen, wird auf Abschnitt 5.3.6 verwiesen.

### 5.3.2 Einfluss des Spenderalters auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation

Der nachteilige Einfluss von Spendern fortgeschrittenen Alters auf das Transplantatüberleben nach einer Lebertransplantation ist Gegenstand vieler Diskussionen (47, 51, 166-168). Eine Vielzahl von Studien, die auf Analysen eines Zentrums beruhen, versuchten die Auswirkungen des Spenderalters zu erörtern, um die Einschränkungen in der Akzeptanz von Spenderorganen besser definieren zu können. Dabei wurden verschiedene Altersgrenzen verwendet, um den Einfluss des Spenderalters auf das Ergebnis nach einer Lebertransplantation bei jüngeren und älteren Organen zu beurteilen. Diese Grenze, die im angloamerikanischen Raum als „*cut-off age*“ bezeichnet wird, variiert zumeist zwischen 55 und 80 Jahren (100, 169). Dadurch fällt die Vergleichbarkeit der einzelnen Studienergebnisse und deren Einordnung oftmals nicht leicht.

Die hier vorliegende Studie fokussierte sich auf die Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse nach der Lebertransplantation in Abhängigkeit von verschiedenen Altersdekaden des Spenders. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Transplantationen mit Spendern, die zwischen 70-79 Jahren (13%) alt waren und Spendern, die älter als 80 Jahre (2%) waren, gelegt werden. Die Kaplan-Meier Überlebenskurven ließen zunächst darauf schließen, dass mit zunehmendem Spenderalter ein Rückgang der Transplantatüberlebensraten mit einem Tiefpunkt in den Spenderaltersgruppen 50-59 und 60-69 Jahre zu verzeichnen war. Transplantate von Spendern, die zwischen 70-79 Jahren und  $\geq 80$  Jahre alt waren, zeigten wiederum höhere Überlebensraten, die insbesondere nach einem Jahr vergleichbar mit den jüngeren Transplantaten waren. Lediglich im paarweisen Vergleich zeichnete sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten der Spenderaltersgruppen  $<40$  Jahre und 50-59 Jahren und  $<40$  Jahre und 60-69 Jahren ab. Anhand der univariaten und multivariaten Analysen konnte ebenfalls eine Korrelation zwischen dem Spenderalter und einem Transplantatversagen festgestellt werden. Im Gegensatz zu früheren Studien, die von schlechteren Ergebnissen mit älteren Spenderorganen berichteten (51, 67, 68, 144, 146), ließ sich zur Referenzgruppe der  $<40$  Jahre alten Spender jedoch keine Risikoerhöhung für ein Transplantatversagen bei Empfängern

von Transplantaten von Spendern nachweisen, die älter als 70 oder 80 Jahre alt waren. Abzugrenzen sind dabei die Empfänger der Spenderorgane aus der Gruppe drei (50-59 Jahre) und vier (60-69 Jahre). Sie zeigten einen Hinweis auf eine signifikante Risikoerhöhung im Vergleich zu den Empfängern der jüngeren Transplantate von Spendern, die unter 40 Jahre alt waren. Es wird deutlich, dass ein fortgeschrittenes Spenderalter ein Risikofaktor für ein schlechteres Ergebnis nach einer Lebertransplantation darstellen kann. Dennoch scheint es Unterschiede zwischen den einzelnen Altersdekaden des Spenders hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegeben zu haben.

Das Alter des Spenders gilt in der Literatur als einer der wichtigsten Risikofaktoren (53, 167, 170). Nicht ohne Grund ist es als Variable im DRI, im D-MELD oder im BAR-Score vertreten, was seine Relevanz als Risikofaktor untermauert (52). Busquets et al. werteten 400 Lebertransplantationen von 1994-1999 aus, von denen 5% mit Spendern, die älter als 70 Jahre alt waren, erfolgten. Ein Alter des Spenders  $\geq 70$  Jahre wirkte sich nachteilig auf das Langzeitorganüberleben und die Mortalität aus (167). Andere Autoren, die Langzeitergebnisse von 3200 Lebertransplantationen untersuchten, bestätigten den negativen Einfluss eines fortgeschrittenen Spenderalters. Hier war bemerkenswert, dass in der multivariaten Analyse Empfänger der Transplantate von Spendern, die zwischen 55-60 Jahren alt waren, das höchste Mortalitätsrisiko hatten. Das Risiko sank hingegen bei den Lebern der Spender  $> 60$  Jahre. Sie postulierten dennoch, dass Empfänger von jüngeren Transplantaten einen Überlebensvorteil hinsichtlich des Langzeitüberlebens hätten (66). Cuende et al. untersuchten in einer multivariaten Analyse 26 spender- und empfängerassoziierte Merkmale aus einem spanischen Register von 1994-2001 mit 3429 Lebertransplantationen. Auch hier war ein Spenderalter  $\geq 70$  Jahre (RR=1,4) mit einem signifikant negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben assoziiert (171). Dieses Ergebnis scheint mit zwei weiteren Studien übereinzustimmen, die über signifikant schlechtere Überlebensraten berichteten, wenn Transplantate von Spendern verwendet wurden, die älter als 70 Jahre alt waren (99, 144).

Andererseits werden zunehmend gute Resultate mit Transplantatlebern von über 70-jährigen Spendern in der internationalen Literatur veröffentlicht und zeigen, dass auf die Benutzung der Organe von 70-, 80- oder sogar 90-jährigen Spendern zurückgegriffen wird (76, 83, 152, 153, 172, 173). In einer Metaanalyse von Dasari et al. konnte in 6 untersuchten Studien ein 1-Jahres-Transplantatüberleben der über 70-jährigen Spender von 85,1% erzielt werden, was dem Ergebnis der Vergleichsgruppe,

die jünger als 70 Jahre alt war, mit 86,3% nahe kam (127). Die aufgeführten guten Ergebnisse stimmen auch mit den Auswertungen der vorliegenden Studie überein und sprechen für den Einsatz älterer Organe. Das Transplantat- und Patientenüberleben bei Empfängern von Spenderorganen zwischen 70-79 Jahren belief sich nach einem Jahr auf 82% und 86% und lag damit in dem von de Boer et al. veröffentlichten Durchschnitt von 58-91% bzw. 66-95% (155). Nach 3 und 5 Jahren betrug das Transplantatüberleben 74% und 64%, das Patientenüberleben 79% und 73%. Ein ähnliches Transplantatüberleben nach 5 Jahren mit 58% bei Empfängern von Spendern >70 Jahren berichteten Jiménez-Romero et al., was die hier vorliegenden Langzeitergebnisse unterstützt (9). Im Gegensatz dazu zeigte die Studie von Álamo et al., dass die Empfänger von Spendern, die älter als 70 Jahre alt waren, deutlich schlechtere 1- und 5-Jahres-Patientenüberlebensraten mit 69% und 58% aufwiesen (10). Obwohl das fortgeschrittene Spenderalter mit einem höheren Risiko für eine zunächst verminderte Transplantatfunktion und mit negativen Auswirkungen auf das Gesamtüberleben des Transplantats und Patienten assoziiert ist, zeigte sich bei Chedid et al. ein vergleichbares Langzeitüberleben bei Patienten und Transplantaten zwischen Empfängern von älteren Spendern gegenüber jüngeren Spendern, vorausgesetzt der Organempfänger war Hepatitis C negativ (80). Bertuzzo et al. verwiesen darauf, dass auch ohne eine Übereinstimmung von spezifischen Spender- und Empfängerkriterien vergleichbare Ergebnisse nach einer Lebertransplantation mit Spendern <70 und >70 Jahren möglich sind, wenn auf ein geeignetes Spendermanagement geachtet wurde (169). Zu den Schlüsselfaktoren, welche das höhere Spenderalter und den schlechteren Patientenzustand ausgeglichen haben könnten, gehörten nach ihrer Auffassung eine Transplantat-Histologie zum Zeitpunkt der Entnahme ohne einen Hinweis für eine mittelschwere bis schwere Leberverfettung oder für einen hohen Fibrose-Grad, eine niedrigere CIT unter 8 Stunden und kürzere Operationszeiten. Nicht zuletzt stellten Pratschke et al. einen linearen Zusammenhang zwischen dem Risiko eines Transplantatversagens und der Zunahme des Spenderalters fest, der darauf hindeutete, dass kein bestimmtes Alter mit einer exponentiellen Steigerung der Ereignisrate verbunden war (151).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie konnten aufzeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Alter des Spenders und dem Risiko eines Transplantatversagens gegeben hat. Interessanterweise war kein relevanter Unterschied im Organ- und Patientenüberleben nach einem, drei und fünf Jahren zwischen Empfängern von Transplantaten älterer Spender zwischen 70-79 Jahren im

Vergleich zu Empfängern von Organen jüngerer Spender <40, 40-49, 50-59 und 60-69 Jahren zu verzeichnen.

### 5.3.3 Ergebnisse nach Transplantation älterer Spenderorgane $\geq 80$ Jahre

In dieser Studie wurden 17 Transplantate von Spendern, die zwischen 80 und 89 Jahre alt waren, für eine Lebertransplantation verwendet. In der Literatur existieren bereits Studien mit ähnlichen Fallzahlen (79, 174). In Anbetracht der gestiegenen Wartelistenmortalität wächst die Studienlage und es werden zunehmend Ergebnisse nach Lebertransplantationen mit älteren Spenderorganen  $\geq 80$  Jahre von größeren Registern veröffentlicht (81, 86).

In mehreren Fallserien, in denen über Transplantationen mit  $\geq 80$ -jährigen Spendern berichtet wird, schwanken die Transplantatüberlebensraten nach einem, drei und fünf Jahren zwischen 75% und 100%, 61% und 86% (79, 81, 86, 175, 176) bzw. 64% und 81% (81, 129, 176). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten der Organempfänger variieren zwischen 80% und 100%, 40% und 90% (79, 81, 86, 175-177) bzw. 66% und 86% (81, 129, 176).

Das kurz- und mittelfristige Transplantat- und Patientenüberleben lag in der hier vorliegenden Studie nach einem und drei Jahren bei 75% und 51% bzw. bei 80% und 73%. Hervorzuheben ist, dass es, trotz einer gesteigerten Rate an Retransplantationen (18%), keinen signifikanten Unterschied im paarweisen Vergleich zwischen den Überlebensraten der Empfänger von Organen der ältesten Spender  $\geq 80$  Jahre und den Organen der jüngeren Spender gegeben hat. Durch die multivariate Analyse konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass keine statistisch relevante Risikoerhöhung für ein Transplantatversagen für die Empfänger der Organe von Spendern, die über 80 Jahre alt waren, zu verzeichnen war, verglichen zu den Empfängern der Spenderorgane aus der Referenzgruppe der <40-jährigen Spender (HR.: 1,617;  $p=0,236$ ; 95%-KI.:0,730-3,582). Die Lebertransplantation von Organen von Spendern  $\geq 80$  Jahre zeigte somit keinen Überlebensnachteil gegenüber jüngeren Spenderorganen. Lediglich die 3-Jahres-Transplantatüberlebensrate der Empfänger von den Lebern der über 80-jährigen Spender fiel im Kontrast zu Überlebensraten der Lebertransplantate älterer Spender  $\geq 80$  Jahre, die in der Literatur vorzufinden sind (78, 79, 86), niedriger aus.

Eine Metaanalyse von Domagala et al. aus dem Jahr 2019 wertete 789 Lebertransplantationen mit Organen von  $\geq 80$ -jährigen Spendern aus. Aus ihr wird ersichtlich, dass vergleichbare Transplantat- sowie Patientenüberlebensraten



existieren. Nach einem, drei und fünf Jahren zeigte sich in dieser Studie kein Unterschied im Überleben zwischen Empfängern von älteren Lebern der über 80-jährigen Spender und den Empfängern von jüngeren Lebertransplantaten (101).

Chedid et al. wählten ähnliche Gruppenkonstellationen (<50,50-59,60-69,70-79 und  $\geq 80$  Jahre) und konnten ebenfalls keinen Unterschied im Langzeitüberleben von Patienten und Transplantaten zwischen Hepatitis-C-negativen Organempfängern von Lebern älterer Spender im Vergleich zu jüngeren Spendern feststellen (80). Cescon et al. untersuchten 533 Lebertransplantationen mit 41 Spendern, die  $\geq 80$  Jahre alt waren. Die Transplantate von Spendern  $\geq 80$  Jahre wiesen sogar höhere Überlebensraten im Vergleich zu denen von Spendern im Alter von 60-79 Jahren auf und entsprachen denen von jüngeren Spendern (129). Ein Ansatz, der das Fehlen eines Transplantatverlustes bei Empfängern von Transplantaten der 80 Jahre alten Spender erklären könnte, schien hier in der strengen Auswahl des Organempfängers sowie im Spendermanagement (CIT<9h) zu liegen. Mehrfach wurde in der Literatur die Empfehlung ausgesprochen, dass Transplantate der sehr alten Spender ( $\geq 80$  Jahre) für klinisch stabilere Patienten verwendet werden sollten (81). In einem spanischen Zentrum wurde zudem darauf geachtet, dass die Lebern von über 80-jährigen Spendern nicht an Empfänger vergeben wurden, bei denen chirurgisch kompliziertere Eingriffe zu erwarten waren (Retransplantationen, frühere chirurgische Eingriffe, umfangreiche Pfortaderthrombose) (175). Das Spendermanagement stand gleichermaßen im Fokus. Die Verwendung von älteren Spendern  $>80$  Jahre ging mit einer niedrigeren Inzidenz einer Lebersteatose, eines Diabetes mellitus und einer hämodynamischen Stabilität des Spenders einher (175).

In der hier vorliegenden Studie waren die Überlebensraten insbesondere nach einem Jahr zwischen den älteren und jüngeren Transplantaten vergleichbar. Nach 3 Jahren sank das Transplantatüberleben auf 51%. Damit liegt es unter dem zuvor beschriebenen Durchschnitt, der in der Literatur zu finden ist. Die Überlebensraten der Patienten, denen Lebern älterer Spender  $\geq 80$  Jahre transplantiert wurden, unterschieden sich jedoch auch nach 3 Jahren nicht von denen der Patienten, die jüngere Transplantate erhielten. Eine anschließende Untersuchung an diese Studie hinsichtlich der Ergebnisse mit Spendern  $\geq 80$  Jahre wäre sinnvoll, um eine genauere Aussage über das Langzeitorgan- und Patientenüberleben nach 5 oder 10 Jahren treffen zu können. Die guten Ergebnisse nach einem Jahr könnten, wie bereits in der Literatur erwähnt, in Verbindung mit einer sorgfältigen Spender-Empfänger-Auswahl stehen. In den Empfängerkriterien war zumindest bei den  $\geq 80$ -jährigen

Spenderorganen ein niedrigerer labMELD, ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation und eine etwas kürzere Ischämiezeit auffällig, wenngleich nur der Unterschied zwischen den einzelnen Altersdekaden bezüglich der ITS-Dauer signifikant war.

#### 5.3.4 Retransplantationsraten

Fast die Hälfte aller Retransplantationen werden in Europa innerhalb des ersten Monats nach der Lebertransplantation durchgeführt (40). Das bestätigt auch die hier vorliegende Studie, indem 56% der Retransplantationen in diesem Zeitraum notwendig wurden.

Eine erhöhte Anzahl an Retransplantationen bei der Verwendung sehr alter Organe, wie sie von einzelnen Zentren beschrieben wird (164, 178), konnte in dieser Studie nur teilweise beobachtet werden. Die höchste Retransplantationsrate (18%) entstand bei der Transplantation von Lebern der Spender, die zwischen 50 und 59 Jahren und  $\geq 80$  Jahre alt waren, wohingegen die Empfänger der Transplantate der 70-79-jährigen Spender und der  $< 40$ -jährigen Spender die geringste ReTx-Rate besaßen. Mehrere Autoren bestätigen, dass ähnliche Retransplantationsraten bei Empfängern von Transplantaten der 70-jährigen Spender gegenüber den Empfängern der Transplantate jüngerer Spender existieren (3, 9, 83, 152). Ghinolfi et al. berichteten über 515 Empfänger, die Transplantate von  $\geq 70$ -jährigen Spendern erhielten und stellten die Ergebnisse 692 Organempfängern gegenüber, denen Lebern von Spendern, die jünger als 70 Jahre alt waren, transplantiert wurden. Sie konnten eine leichte Erhöhung der Rate an Retransplantationen (5,2%) bei den älteren Spenderorganen feststellen, die sich in den ersten 30 Tagen aber nicht von der Rate der jüngeren Spenderorgane unterschied. Die insgesamt höhere Anzahl an Retransplantationen erklärte sich hierbei durch ein vermehrtes Auftreten von primären Dysfunktionen der Lebertransplantate (178). Moosburner et al. untersuchten 21 Lebertransplantationen mit Spenderorganen  $\geq 80$  Jahre, bei denen in 28% der Fälle eine Retransplantation notwendig wurde (164). Angesichts der vergleichbar kleinen Fallzahl in der Gruppe der über 80-jährigen Spender zu der hier vorliegenden Arbeit, fiel die Rate an Retransplantationen deutlich höher aus. Álamo et al. konnten gute Langzeit-Patientenüberlebensraten bei Empfängern der Transplantate von Spendern, die älter als 80 Jahre alt waren, feststellen, obwohl gegenüber den jüngeren Spendern mehr Retransplantationen (20%) durchgeführt werden mussten (179). Diese Ergebnisse unterstützen die hier vorliegende Analyse, wenn die vergleichbaren

Patientenüberlebensraten der Empfänger der Transplantate von  $\geq 80$ -jährigen Spendern zu den jüngeren Spendern nach 3 Jahren betrachtet werden, trotz der höheren Rate an Retransplantationen. In der Altersgruppe der über 80-jährigen Spender könnte bei zwei von drei Organempfängern eine vorangegangene Gallengangskomplikation ursächlich für die Retransplantation gewesen sein. Diese wurde bei einem Empfänger nach 8 Monaten, bei dem zweiten Organempfänger nach 12 Monaten im Abstand zur biliären Komplikation notwendig. Weitere Ursachen, die bei der Verwendung älterer Organe zu einer Retransplantation führen können, stellen die primäre Nichtfunktion des Transplantats oder die Entwicklung von Gefäßkomplikationen dar (164). Die hohe Rate an Retransplantationen bei den Empfängern, die Transplantate der Spender zwischen 50-59 Jahren erhielten, könnte die niedrigen Überlebensraten der Transplantate und das höhere Risiko eines Transplantatversagen erklären, wenn sie mit den Empfängern der Transplantate von Spendern, die jünger als 40 Jahre alt waren, verglichen werden. Überdies ist die zweithöchste Rate an Gallengangskomplikationen auffällig, die in dieser Gruppe auftrat, die wiederum eine Ursache für die erhöhte ReTx-Rate darstellen könnte.

Im Gegensatz dazu konnten zwei weitere Zentrumsanalysen keinen Unterschied zwischen der Inzidenz an Retransplantationen bei jüngeren gegenüber älteren Spenderorganen feststellen. Sie verglichen die Ergebnisse der Lebertransplantationen bei Empfängern von Transplantaten der  $\geq 80$ -jährigen Spender, mit denen bei Empfängern der Transplantate von Spendern, die jünger als 65 bzw. 40 Jahre alt waren (78, 176). Eine jüngste Metaanalyse von Wang et al. schloss sich diesen Resultaten an und beobachtete ebenfalls keine Verbindung zwischen dem Spenderalter und dem Auftreten einer Retransplantation (85).

### 5.3.5 Gallengangskomplikationen

Die biliären Komplikationen nach einer Lebertransplantation gehören zu den wichtigsten Faktoren, welche das Überleben des Transplantats und des Patienten nachteilig beeinflussen können (180). Sie gelten nach wie vor als „Achillesferse“ der Transplantation und können wiederholte endoskopische oder operative Eingriffe erforderlich machen, was die Lebensqualität der betroffenen Patienten einschränken kann (104, 114, 181-183). Die Inzidenz der Gallengangskomplikationen variiert in der Literatur zwischen 10-40% (109, 113, 180, 184). Schätzungsweise ein Drittel davon ereignen sich innerhalb des ersten Monats (110). Die Gallengangsstenosen und die Leckagen stellen weiterhin, basierend auf einer ungarischen Übersichtsarbeit, die 45

Veröffentlichungen von 2008-2013 auswertete, die häufigsten Komplikationen dar, was in Einklang mit der hier vorliegenden Studie steht. Interessanterweise traten die ischämieartigen Gallengangsläsionen, die in der systematischen Übersicht von Nemes et al. unbeachtet blieben, nahezu im gleichen Ausmaß wie die Stenosen und häufiger als die Leckagen auf (12% vs. 4%). Die Stenosen entwickelten sich mit einer Häufigkeit von 13%, was in der Literatur auf Bestätigung trifft (106, 111, 183). Eine Vielzahl von Faktoren können zu der Entstehung von Gallengangskomplikationen beitragen (182, 184). Zu den Hauptrisikofaktoren zählen arterielle Komplikationen, eine verlängerte kalte und warme Ischämiezeit, das Auftreten eines früheren Gallecks, eine AB0-Inkompatibilität, eine Infektion mit dem Cytomegalie-Virus oder eine makrovesikuläre Steatose des Transplantats (104, 113, 180). Neben der Rekonstruktionstechnik, der Art des Lebertransplantationsverfahrens und dem postoperativen Verlauf spielen Spender- und Empfängermerkmale eine Rolle (182). Im Fokus der hier vorliegenden Untersuchung sollte besonders der Einfluss des Spenderalters als möglicher Risikofaktor für die Ausbildung einer Gallengangskomplikation nach der Lebertransplantation stehen. Bei der Darstellung der Spenderaltersgruppen wurde deutlich, dass die Häufigkeit der Gallengangskomplikationen mit fortgeschrittenem Spenderalter anstieg (<40 Jahre: 19%, 40-49 Jahre: 30%, 50-59 Jahre: 37%, 60-69 Jahre: 46%). Bemerkenswert ist, dass die Rate der Gallengangskomplikationen bei Empfängern der Transplantate von Spendern, die älter als 70 oder 80 Jahre alt waren, im Vergleich zu Empfängern der Organe jüngerer Spender, wiederum auf 30% bzw. 29% absank. Nichtsdestotrotz zeigte sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse (OR=1,019,  $p<0,001$  und OR=1,024,  $p<0,001$ ), dass es einen Zusammenhang zwischen einem fortgeschrittenen Spenderalter und der Wahrscheinlichkeit eine Gallengangskomplikation zu entwickeln, gegeben haben könnte. In der Literatur finden sich teilweise übereinstimmende Ergebnisse. Nemes et al. postulieren, dass ein höheres Alter des Spenders ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Gallengangskomplikation sei (180).

Thorsen et al. ermittelten eine Komplikationsrate von knapp 30% in der Empfängergruppe, die eine Leber von über 75-jährigen Spendern erhielt (126). Im Gegensatz dazu fiel die Rate bei den Empfängern jüngerer Spenderorgane zwischen 20-49 Jahren um fast 17% geringer aus. Das Überleben der Transplantate und der Patienten war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar, was in der hier vorliegenden Studie gleichermaßen zu beobachten war. Laut der Autoren muss bei den älteren Transplantaten im Unterschied zu den jüngeren Organen mit einer

verstärkten Vulnerabilität für Komplikationen an den Gallenwegen gerechnet werden, die sowohl Empfänger- als auch Spenderabhängig sein kann.

Im Hinblick auf das Spenderalter als unabhängiger Einflussfaktor berichteten Sudaram et al., dass das Alter des Spenders mit einem höheren Risiko ( $OR=1,01$ ) für die Entwicklung einer Strikturen assoziiert war (118). Bei Welling et al. war das Spenderalter in der univariaten Analyse mit einem Risiko einer Leckage verbunden (185). Eine belgische Arbeitsgruppe um Pirenne et al., die Risikofaktoren für biliäre Strikturen nach 403 durchgeführten Lebertransplantationen untersuchte, entdeckte keine Verbindung zwischen dem Spenderalter und der Entwicklung einer Strikturen beim Empfänger (116). Bei Ghinolfi et al. gehörten, wie in der hier vorliegenden Analyse, die Strikturen und die ischämieartigen Gallengangsläsionen zu den häufigsten biliären Komplikationen. Sie beobachteten ebenso eine steigende Inzidenz mit zunehmendem Spenderalter. Diese Erkenntnis galt bei genauerer Betrachtung der einzelnen Altersdekaden besonders für die ITBL (81). In diesem Zusammenhang sei es von Bedeutung, dass Strategien zur Minimierung der entnahme- und transplantationsbedingten Gallengangsverletzungen entwickelt und Forschungen zur Mikrovaskularisation der Gallenwege vorangebracht werden (81). Weitere Autoren konnten ebenfalls eine Verbindung zwischen einem erhöhten Spenderalter und dem Auftreten einer ITBL feststellen (119, 121, 122). Heidenhain et al. ermittelten in ihrer Studie mit 1843 Patienten ein fast fünf Jahre älteres Durchschnittsalter des Spenders in der ITBL-Gruppe gegenüber der Empfängergruppe ohne ITBL (121). In einer anderen retrospektiven Analyse waren die Spender in der Empfängergruppe mit ITBL nahezu 10 Jahre älter (119). Die Inzidenz der ITBL schwankt in der Literatur zwischen 1,4% und 26% (81, 122, 180, 186). Ursächlich für diese Diskrepanz kann, wie zu Beginn dieser Arbeit erwähnt wurde, die fehlende einheitlich verwendete Definition für die ITBL sein (121, 123).

Im Kontrast dazu erwies sich das Spenderalter bei Nakamura et al. nicht als Risikofaktor für eine intrahepatische biliäre Strikturen, obwohl das Alter des Spenders bei den Empfängern mit Komplikation deutlich erhöht war (186). In einer Studie mit 749 Organempfängern von Guichelaar et al. schien das Spenderalter in der Entwicklung einer biliären Stenose außerhalb der Anastomose ebenso keine Rolle gespielt zu haben (120). Moench et al. wiederum, die einen Einfluss des Spenderalters auf die ITBL beobachteten, verwiesen auf den schlechteren Zustand des Gefäßsystems bei älteren Spendern und eine damit verbundene Beeinträchtigung in der gleichmäßigen Perfusion der Gallengangskapillaren, weshalb das Alter des Spenders bei der

Entwicklung einer ITBL eine Rolle spielen kann (119). In vitro Studien ergaben, dass die vaskuläre Versorgung des Gallengangsystems besonders anfällig sei, wenn es zu ischämischen Ereignissen kommt (108, 187). Es wird angenommen, dass die Regenerationskapazität und die funktionelle Reserve der Leber verantwortlich dafür sind, einen möglichen Schaden abwenden zu können (52).

Die vorliegende Studie teilt die Erkenntnisse, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und dem Auftreten einer Gallengangskomplikation gegeben hat, auch wenn sich die Ergebnisse nicht nur auf eine besondere Art der Gallengangskomplikation beziehen. Ein signifikant höheres Spenderalter in der Gruppe der Empfänger mit Gallengangskomplikationen unterstreicht die Korrelation (65 vs. 50  $p < 0,001$ ). Die Rate an Retransplantationen war überdies in der Gruppe mit biliären Komplikationen um 3% erhöht und das Transplantatüberleben im Median um 4 Jahre kürzer. Beide Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz und lassen nur vermuten, dass die Organempfänger postoperativ mit einer erhöhten Morbidität zu rechnen hatten, wenn es nach der Lebertransplantation zu einer biliären Komplikation kam. Unter den Organempfängern der Transplantate von Spendern, die 60-69 Jahre alt waren, ereignete sich die höchste Rate an Gallengangskomplikationen. Erwähnenswert ist, dass das Vorkommen der Stenosen, der Leckagen und der ITBLs unter den Empfängern der Transplantate von Spendern im Alter von 70-79 Jahren oder  $\geq 80$  Jahre gesenkt werden konnte. Diese Beobachtung könnte wiederum ein Grund für die vergleichbaren Patientenüberlebensraten zu den jüngeren Spendern nach einem, drei und fünf Jahren darstellen. Eine Studie von Ghinolfi et al. aus dem Jahr 2018 bestätigt, dass ein älteres Spenderalter  $\geq 70$  Jahre nicht per se mit einem höheren Risiko für eine Gallengangskomplikation verbunden sein muss (178).

Weitere Kofaktoren oder potenzielle Komorbiditäten, die den Zusammenhang zwischen dem Alter des Spenders und dem Auftreten einer Gallengangskomplikation beeinflusst haben können, sollen ebenfalls diskutiert werden. Ein fortgeschrittenes Empfängeralter und eine reduzierte Leberfunktion des Empfängers vor der Transplantation scheinen zu den Risikofaktoren zu zählen, die eine biliäre Komplikation hervorrufen können (180, 182). In der Literatur wird ein erhöhter MELD-Score des Organempfängers zum Zeitpunkt der Transplantation als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Gallengangskomplikation genannt (109, 188). In der univariaten Analyse dieser Studie war ein erhöhter labMELD-Score mit dem

Auftreten einer biliären Komplikationen assoziiert. Dieser Zusammenhang konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht mehr nachgewiesen werden, obwohl der labMELD in der Gruppe der Empfänger mit Gallengangskomplikationen im Median um 3 Punkte höher ausfiel im Vergleich zur Empfängergruppe, die keine Komplikationen erlitt. Da der MELD-Score den klinischen Zustand des Organempfängers vor der Transplantation abbildet, scheint die Diskussion über einen Zusammenhang zwischen der Morbidität des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation und der Anfälligkeit der Gallenganastomose durchaus berechtigt (109). Die Ergebnisse von Welling et al. stehen in Einklang mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie. Bei ihnen zeigte sich in der multivariaten Analyse der Trend für ein erhöhtes Risiko für eine Leckage mit steigendem MELD-Score, was aber keine statistische Signifikanz erlangte, obwohl der MELD-Score in der Empfängergruppe mit Leckagen höher ausfiel (185). Aus einer anderen Studie ging hervor, dass ein präoperativ erhöhter Serum-Bilirubinspiegel, der im MELD-Score als ein diagnostischer Marker verwendet wird, ein unabhängiger Faktor für die Entwicklung von biliären Komplikationen zu sein scheint (189).

Das Alter des Empfängers zeigte überdies einen Einfluss auf das Auftreten einer Gallengangskomplikation. Im Gegensatz zum nachteiligen Effekt eines höheren Empfängeralters für eine biliäre Komplikation, wie er in der Literatur beschrieben wird (185), wirkte sich ein fortgeschrittenes Empfängeralter protektiv auf das Risiko aus. Eine genaue Erklärung für diese Beobachtung existiert nicht, aber die Vermutung liegt nahe, dass die scheinbar sorgfältige Auswahl des Empfängers dazu beigetragen haben könnte, den Einfluss eines höheren Empfängeralters zu minimieren. Eine verlängerte Intensivzeit des Organempfängers zeigte eine Tendenz für ein erhöhtes Risiko eine biliäre Komplikation zu entwickeln, jedoch ohne statistisch signifikant zu sein. Nichtsdestotrotz war die Intensivzeit im Median bei den Organempfängern mit Gallengangskomplikation um einen Tag länger im Vergleich zur Empfängergruppe, bei der sich keine Komplikation ereignete.

Weitere operative Faktoren wie die Dauer der Ischämiezeit, die in Verbindung mit einer höheren Inzidenz einer Gallengangsstriktur außerhalb der Anastomose gebracht wird (123, 180, 190-192), spielte in der hier vorliegenden Untersuchung als potenzieller Risikofaktor keine beachtliche Rolle. Dieser Unterschied zu anderen Zentren könnte darauf beruhen, dass grundsätzlich bei allen Lebertransplantationen versucht wurde, die Dauer der Ischämiezeit bis zur Reperfusion zu verkürzen, um die negativen Auswirkungen einer längeren Ischämiezeit zu kompensieren.

### 5.3.6 Weitere Risikofaktoren für das Transplantatversagen

In der Literatur herrscht Einigkeit darüber, dass das Ergebnis nach einer Lebertransplantation im Hinblick auf das Transplantat- und Patientenüberleben von mehreren Faktoren gleichzeitig abhängig ist. Diese Risikofaktoren beziehen sich insbesondere auf das Transplantat selbst, auf den Spender und den Organempfänger (53, 148, 156). Blok et al. postulierten, dass das Transplantatüberleben besonders von der Qualität der Leber und den Risikofaktoren des Spenders beeinflusst wird, wohingegen das Überleben des Organempfängers hauptsächlich von seiner präoperativen medizinischen Situation bestimmt wird (148). Außerdem sei es für die Optimierung des Transplantationsergebnisses von zentraler Bedeutung weitere Faktoren zu minimieren, die ein Transplantatversagen beeinflussen könnten, wenn Transplantate von älteren Spendern verwendet werden (4).

In der vorliegenden Studie sollte durch die multivariate Analyse eine mögliche Interaktion der Variablen untersucht werden. Im Fokus standen dabei der BMI und die ITS-Aufenthaltsdauer des Spenders, die Ischämiezeit und der labMELD-Score des Empfängers, die den Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und dem Ergebnis nach der Lebertransplantation beeinflussen haben könnten.

Mit Blick auf den fortgeschrittenen Verfettungsgrad der Leber, wird von einem erhöhten Verlustrisiko des Transplantats in Kombination mit Lebern von älterer Spendern über 65 berichtet (135). In einer Übersichtsarbeit von Nemes et al. wurde die Fettleber als ein unabhängiger Risikofaktor bezogen auf das Resultat genannt (75). Andere Autoren konnten wiederum keinen Unterschied im Ergebnis nach der Lebertransplantation in Abhängigkeit einer Steatosis hepatis feststellen (193). In der vorliegenden Analyse korrelierte ein Anstieg des Spenderalters mit einer Erhöhung des BMIs, was die Beziehung zwischen dem Spenderalter und dem Ergebnis nach LT beeinflusst haben könnte. Nichtsdestotrotz gab es keinen Anhalt für ein schlechteres Ergebnis oder ein erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens nach Transplantation einer Leber, die von einem Spender mit hohem BMI stammte. Angesichts der Organknappheit herrscht in der Literatur Akzeptanz bei der Transplantation von Spenderlebern mit einem milden Verfettungsgrad (<30%) zur Erweiterung des Spenderangebots (194). Außerdem wird hervorgehoben, dass besonders bei Verwendung von Lebern mit einer moderaten bis schweren makrovesikulären Verfettung (30-60% bzw. >60%) zusätzliche Risikofaktoren ausgeschlossen werden sollten (195). In den meisten Studien wird bei der Transplantation von Lebern von Spendern  $\geq 80$  Jahre eine Makrosteatose von über 30% vermieden (7, 78, 79).



Ein längerer Aufenthalt des Spenders auf der Intensivstation vor der Durchführung einer Lebertransplantation wurde in der Literatur als Risikofaktor diskutiert (42, 153, 196). In Verbindung damit stehen das Auftreten von Infektionen, ernährungsbedingte Veränderungen oder die Ausweitung der organprotektiven Therapie, welche das Transplantatüberleben nachteilig beeinflussen können (171). Einigen Studien zufolge kann eine Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, die länger als drei bzw. vier Tage anhält, mit einer steigenden Rate an Transplantatdysfunktionen oder primären Minderfunktionen nach der Transplantation assoziiert sein (42, 153, 196). Durch die multiple Cox-Regressionsanalyse konnte in der hier vorliegenden Studie kein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen bei einer verlängerten Intensivzeit ermittelt werden. In Übereinstimmung mit zwei weiteren Analysen wurde bei der Gegenüberstellung von Lebertransplantationen mit jüngeren Spenderorganen und Organen der Spender, die über 70 oder 80 Jahre alt waren, keine signifikante Differenz im Hinblick auf die ITS-Zeit festgestellt (78, 129) .

Die Ischämiezeit bis zur Reperfusion wiederum schien in Verbindung mit einem Risiko für ein Transplantatversagen zu stehen. Eine Verkürzung der kalten Ischämiezeit bei der Verwendung sehr alter Spenderorgane wird oftmals empfohlen, um das Risiko für ein Transplantatversagen auszugleichen (8, 52, 76, 126, 197). Deshalb wird bei der Transplantation von älteren Spenderorganen durch die Transplantationsteams versucht, mit der Empfängeroperation kurz nach der Spenderoperation zu beginnen, um die Kühlungszeit zu verringern (70, 78). Briceño et al. postulierten, dass eine CIT über 14 Stunden die Beeinträchtigung der Transplantatfunktion im Sinne eines Konservierungsschadens verdoppeln kann (42). Bei der Darstellung der einzelnen Altersdekaden des Spenders ließ sich in der hier vorliegenden Arbeit erkennen, dass bei allen Transplantationen eine Ischämiezeit bis zur Reperfusion, die kürzer als 11 Stunden andauerte, angestrebt wurde. Bei den Lebertransplantationen mit Organen von Spendern, die älter als 70 und 80 Jahre alt waren, war die kalte Ischämiezeit bis zur Reperfusion im Median am kürzesten. Auch wenn der Unterschied zu den anderen Altersgruppen nicht signifikant ausfiel, könnte die kürzere Ischämiezeit zu dem vergleichbaren Transplantat- und Patientenüberleben insbesondere nach einem Jahr beigetragen haben. Mehrere Publikationen stimmen mit diesen Ergebnissen überein (52, 70, 197). Bei Nardo et al. war die kalte Ischämiezeit der einzige Parameter, welcher sich zwischen den Empfängern von sehr alten Transplantaten gegenüber jüngeren Transplantatlebern signifikant unterschied (78). Gao et al. werteten Daten über einen Zeitraum von 25 Jahren aus und berichteten, dass die Verkürzung der

Ischämiezeit wesentlich zu den verbesserten Ergebnissen bei älteren Spendern geführt hat (8).

Ein allgemeiner Konsens existiert darüber, dass der MELD-Score das Sterberisiko des Patienten bei fehlender Lebertransplantation korrekt widerspiegelt und damit die Dringlichkeit einer Transplantation in der Mehrzahl der Fälle eingeschätzt werden kann (198, 199). Kontroverse Aussagen werden über das Vorhersagepotential des Scores im Hinblick auf das Ergebnis nach einer Lebertransplantation getroffen (54, 200, 201). In dieser Arbeit ließ sich die Tendenz erkennen, dass bei den Empfängern der Transplantate von Spendern, die zwischen 70-79 Jahren und über 80 Jahre alt waren, der labMELD-Score niedriger ausfiel. Das impliziert, dass zum Zeitpunkt der Transplantation auf einen stabileren Allgemeinzustand des Organempfängers geachtet wurde, wenn Organe der ältesten Spender verwendet wurden. Transplantate älterer Spender (70-79 und  $\geq 80$  Jahre) kamen insbesondere bei Organempfängern mit Tumoren zum Einsatz, was sich ebenfalls in der retrospektiven Studie von Nardo et al. beobachten ließ (78). HCC-Patienten besitzen oftmals einen niedrigeren labMELD-Score, der von ihrem eigentlichen Risiko zu versterben, abweicht (78, 86, 129). Organempfänger mit einer weniger fortgeschrittenen Lebererkrankung scheinen besser in der Lage zu sein, eine Transplantatdysfunktion nach der Operation kompensieren zu können als klinisch geschwächte Empfänger (81). Das könnte ein Grund darstellen, dass risikoreichere Transplantatlebern bei der Allokation für Organempfänger mit hohem Sterberisiko auf der Warteliste abgelehnt werden (54). Mehrere Autoren schlugen in der Vergangenheit vor, dass die Verwendung von Lebern der Spender, die älter als 70 oder 80 Jahre sind, bei klinisch instabileren Organempfängern gemessen an einem höheren MELD-Score ( $\text{MELD} > 24$ ) vermieden werden soll (81, 86, 129).

Nardo et al. zeigten anhand von drei Fällen, dass ältere Spenderorgane zudem bei Organempfängern mit einem fulminanten Leberversagen funktionieren können, und schlussfolgerten, dass ältere Transplantate nicht nur für stabile Organempfänger geeignet seien (78). Die Erkenntnis deckt sich mit den Berichten anderer Autoren. Aus der Untersuchung von Maluf et al. ging hervor, dass das relative Risiko eines Transplantatversagens nach der LT eines marginalen Organs nicht vom MELD-Score des Empfängers abhängig war (128). Sie leiteten daraus ab, dass die Organempfänger mit dem höchsten Mortalitätsrisiko einen Überlebensvorteil durch die Transplantation eines marginalen Organs aufweisen würden. Die Ergebnisse von Amin et al. legen ebenfalls nahe, dass bei Organempfängern mit fortgeschrittener Lebererkrankung

trotz eines höheren Risikos für ein primäres Transplantatversagen eine Transplantation mit einem verfügbaren marginalen Transplantat angestrebt werden sollte, anstatt auf das ideale Organ zu warten (202). Schaubel et al. untersuchten 2008 anhand eines großen US-amerikanischen Datensatzes die Korrelation zwischen dem MELD-Score und dem donor risk index. Die Studie zeigte, dass mit zunehmender Schwere der Lebererkrankung der mediane DRI tendenziell abnahm (203). Interessanterweise zeigten alle Organempfänger mit einem MELD-Score  $\geq 20$  einen Überlebensvorteil unabhängig von den Risikofaktoren des Spenders. Darüber hinaus war die Transplantation einer suboptimalen Leber für Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko vorteilhaft, da es die Wartelistenmortalität senken konnte. Jedoch profitierten Patienten in einem stabileren klinischen Zustand (niedriger labMELD) weniger von einer marginalen Leber im Vergleich zu Patienten, die auf der Warteliste in der Hoffnung auf ein besseres Organ verblieben (203).

Insgesamt deuten die hier vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass ältere Transplantate (70-79 und  $\geq 80$  Jahre), die häufig bei HCC-Patienten mit niedrigerem labMELD-Score verwendet wurden, vergleichbare Ergebnisse zu jüngeren Transplantaten nach der LT lieferten. Die Korrelation zwischen dem labMELD-Score und dem Risiko für ein Transplantatversagen könnte durch die spezielle Zuteilung der älteren Organe an Empfänger mit ausreichend stabilen Allgemeinzustand zustande gekommen sein. Angesichts dieser Tendenz sollte der Zusammenhang zwischen dem labMELD-Score und dem Risiko eines Transplantatversagens mit Zurückhaltung interpretiert werden.

Die Akkumulation von mehreren Marginalitätskriterien, insbesondere einer langen Intensivzeit in Kombination mit einer moderaten bis schweren Leberverfettung, einer verlängerten CIT, einem hohen Spenderalter und einer gesteigerten Therapie mit Dopamin, führte in einer Studie von Briceño et al. zur vermehrten Entwicklung eines Reperfusionsschadens, was in fallenden Transplantatüberlebensraten resultierte (42). Das bestärkt die von Borchert et al. formulierte These, dass die Kombination aus mehreren Risikofaktoren und nicht das Spenderalter als alleiniger Parameter ausschlaggebend für ein gutes Ergebnis nach Lebertransplantation sein kann (76).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Qualität der Leber in einem engen Zusammenhang mit der Entwicklung einer primären Dysfunktion nach einer Lebertransplantation steht (75). Um die Organqualität und das Transplantatüberleben präoperativ besser einschätzen zu können, müssen im Vorfeld wichtige Informationen wie die Koexistenz von Risikofaktoren seitens des Spenders durch eine in gesonderten

Fällen erforderliche Biopsie und der klinische Zustand des Organempfängers eingeholt werden (75). Ältere Spender können sicher verwendet werden, wenn bestimmte Spender-Empfänger-Kombinationen mit hohem Risikoprofil vermieden werden, wie zum Beispiel ein hohes Spenderalter und eine verlängerte Ischämiezeit (40, 204-206). Dabei kommt es nicht zuletzt auf die individuelle ärztliche Expertise der Chirurgen an (56, 66).

## 6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass das durchschnittliche Alter des Spenders bei der Lebertransplantation in den letzten Jahren signifikant gestiegen ist. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das Spenderalter mit dem Risiko eines Transplantatversagens korrelierte, aber dass es Unterschiede zwischen den einzelnen Altersdekaden des Spenders hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegeben hat. Bemerkenswert ist, dass Empfänger von Transplantatlebern von Spendern, die älter als 70 oder 80 Jahre alt waren, in Gegenüberstellung zu den jüngeren Spendern ein vergleichbares 5-Jahres- bzw. 3-Jahres-Überleben aufwiesen. Beachtet werden sollten die höhere Rate an Retransplantationen und ein geringeres Transplantatüberleben nach 3 Jahren unter den Empfängern von Spendern  $\geq 80$  Jahre. Obwohl die geringe Fallzahl dieser Spendergruppe keine abschließende Aussage zulässt, sprechen die Daten insgesamt dafür, dass selbst die ältesten Transplantate durch eine sorgfältige Evaluierung des Spenders verwendet werden können.

Anhand dieser Arbeit konnte darüber hinaus verdeutlicht werden, dass ein fortgeschrittenes Spenderalter das Auftreten einer Gallengangskomplikation beim Organempfänger begünstigt haben könnte. Dennoch sank die Komplikationsrate an den Gallengängen im Vergleich zu den jüngeren Spendern, wenn ältere Spender zwischen 70-79 Jahren und  $\geq 80$  Jahre verwendet wurden. Die Organempfänger mit Gallengangskomplikationen wiesen tendenziell ein erhöhtes Spenderalter, einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und ein fortgeschrittenes Stadium ihrer Lebererkrankung auf.

Die Ergebnisse der Arbeit lassen darüber hinaus die Aussage zu, dass das Risiko für ein Transplantatversagen von mehreren Kofaktoren beeinflusst wird, die bei der Allokation der Transplantate berücksichtigt werden sollten. Sowohl zusätzliche Risikofaktoren auf Seiten des Spenders wie auch auf der Empfängerseite können im

Hinblick auf das Transplantatversagen nach der Lebertransplantation maßgebend sein. Zu erwähnen sind hier, der labMELD-Score und die Ischämiezeit bis zur Reperfusion, die unabhängig voneinander den Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und dem Ergebnis nach Lebertransplantation beeinträchtigt haben könnten. Für eine gute Spender-Empfänger-Auswahl schien eine kürzere Ischämiezeit und ein klinisch stabiler Organempfänger verbunden mit einer älteren Spenderleber vorteilhaft für die Ergebnisqualität gewesen zu sein. Nichtsdestotrotz wäre zur Validierung der Ergebnisse eine größere Studie mit mehr Aussagekraft notwendig, um eine statistische Verzerrung der Ergebnisse besser ausschließen zu können.

## **7 Zusammenfassung**

Vor dem Hintergrund der stagnierenden Organspenderzahlen verbunden mit einer immer längeren Lebenserwartung der Bevölkerung wird die Anzahl der älteren Organspender in Deutschland weiterwachsen. Bisher fehlen zuverlässige Tests zur ausreichenden Beurteilung einer Spenderleber, um das Risiko eines Transplantatversagens nach der Lebertransplantation gezielt einschätzen zu können. Organe von Spendern derselben Altersklasse können in ihrer Qualität stark variieren. Daher herrschen sowohl international als auch abhängig vom Transplantationszentrum große Unterschiede in der Verwendung marginaler Organe. Diese Diskrepanz wird oftmals davon beeinflusst, wie stark die Wartelistenmortalität vom Organmangel betroffen ist oder auf welche alternativen Verfahren zurückgegriffen werden darf (Leberlebendspende, Spende nach Herzstillstand), um die Lücke zwischen den Patienten, die auf eine Transplantation warten, und einem verfügbaren Organ zu schließen.

In der vorliegenden Studie wurden 765 Lebertransplantationen in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren evaluiert. Das Empfängerkollektiv wurde anhand des Spenderalters in sechs Gruppen (<40, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, ≥80 Jahre) eingeteilt. Die Schwerpunkte der Untersuchung betrafen den Einfluss des Spenderalters und weiterer Risikofaktoren auf das Transplantatversagen nach Lebertransplantation. Das Transplantatversagen äußerte sich entweder durch einen Organverlust im Sinne einer Retransplantation oder durch den Tod des Organempfängers. Außerdem wurde die Rolle des Spenderalters in Bezug auf die Entwicklung einer Gallengangskomplikationen beim Empfänger nach LT untersucht.

Obwohl ein höheres Alter des Spenders die Tendenz aufwies, mit einem größeren Risiko eines Transplantatversagens verbunden zu sein, hat diese Studie gezeigt, dass bei Empfängern der Transplantate älterer Spender ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Transplantat- und Patientenüberlebens erzielt werden konnten wie bei den jüngeren Spendern. Außerdem war keine höhere Rate an Gallengangskomplikationen zu verzeichnen, wenn Transplantate von Spendern, die über 70 und 80 Jahre alt waren, verwendet wurden, wenngleich ein Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und dem Risiko für eine biliäre Komplikation beobachtet werden konnte. Durch die multivariate Analyse war es zudem möglich, weitere Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben zu ermitteln. Dazu zählten die Dringlichkeit der Transplantation (gemessen am labMELD-Score) und eine verlängerte Ischämiezeit bis zur Reperfusion.

In Zeiten der Organknappheit unterstreichen die guten Ergebnisse von Spenderorganen zwischen 70-79 und über 80 Jahren, dass es keine obere Altersbeschränkung geben darf, die zur Ablehnung des Organangebots führen könnte. In zahlreichen Studien ist das fortgeschrittene Spenderalter zwar mit einem schlechteren Ergebnis nach einer Lebertransplantation assoziiert, dennoch existieren gegenwärtig durch eine sorgfältige Auswahl des Empfängers und bei geeignetem Spendermanagement sehr gute Resultate mit Transplantaten von 60-, 70- oder 80-jährigen Spendern. Außerdem weisen die Ergebnisse daraufhin, dass sich bereits bekannte Risikofaktoren wie eine länger andauernde Ischämiezeit und ein erhöhter labMELD-Score höchstwahrscheinlich negativ auf das Risiko eines Transplantatversagens ausgewirkt haben. Das unterstreicht die Bedeutung des Zusammenspiels von spender-, transplantat- und empfängerassoziierten Faktoren bei der Betrachtung der Erfolgsaussichten nach einer Lebertransplantation.

Die Leber scheint im Unterschied zu anderen transplantablen Organen wie beispielsweise den Nieren, resistenter gegenüber Zellularalterung und weniger von funktionellen Veränderungen betroffen zu sein. Bestimmte Auswirkungen von sehr alten Organen, die jungen Patienten transplantiert werden, sind jedoch noch ungewiss, sodass der Alterungsprozess der Leber weiterhin im Fokus der Forschung steht. Dennoch sollten laut Durand et al. die Organe nicht nur in „gute oder schlechte“ Transplantate klassifiziert werden, sondern die Qualität der Leber muss als Risiko Kontinuum verstanden werden. Im Vordergrund aktueller Diskussionen steht die Ex-vivo-Maschinenperfusion von Spenderorganen während der Konservierungsphase. Sie führt besonders bei Organen mit ECD-Kriterien zu einem günstigeren

Transplantatüberleben und könnte angesichts des Organmangels und der demographisch bedingten Veränderungen der Spenderlandschaft zukünftig eine Perspektive darstellen, um die Qualität der Transplantate zu verbessern.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2019;70(4):745-58.
2. Pfitzmann R, Nüssler NC, Hippler - Benschmidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long - term results after liver transplantation. *Transplant International*. 2008;21(3):234-46.
3. Faber W, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O, Bertram C, Neuhaus P, et al. Donor Age Does Not Influence 12-Month Outcome After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2011;43(10):3789-95.
4. Díaz Jaime F, Berenguer M. Pushing the donor limits: Deceased donor liver transplantation using organs from octogenarian donors. *Liver Transplantation*. 2017;23(S1):S22-S6.
5. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *The lancet*. 2009;374(9696):1196-208.
6. Allaire M, Gilgenkrantz H. The aged liver: Beyond cellular senescence. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2020;44(1):6-11.
7. Darius T, Monbaliu D, Jochmans I, Meurisse N, Desschans B, Coosemans W, et al. Septuagenarian and Octogenarian Donors Provide Excellent Liver Grafts for Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(9):2861-7.
8. Gao Q, Mulvihill MS, Scheuermann U, Davis RP, Yerxa J, Yerokun BA, et al. Improvement in liver transplant outcomes from older donors: a US national analysis. *Annals of surgery*. 2019;270(2):333-9.
9. Jiménez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A, García-Sesma A, Calvo-Pulido J, Moreno-González E. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World journal of surgery*. 2013;37(9):2211-21.
10. Álamo J-M, Barrera L, Marín L-M, Bernal C, Suarez G, Serrano J, et al., editors. Results of liver transplantation with donors older than 70 years: a case-control study. *Transplantation proceedings*; 2011: Elsevier.
11. Kim DY, Moon J, Island ER, Tekin A, Ganz S, Levi D, et al. Liver transplantation using elderly donors: a risk factor analysis. *Clinical transplantation*. 2011;25(2):270-6.
12. Máthé Z, Paul A, Molmenti EP, Vernadakis S, Klein CG, Beckebaum S, et al. Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: is Mother Nature punishing us? *Liver Int*. 2011;31(7):1054-61.
13. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1963;117:659-76.
14. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK, et al. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery*. 1968;63(4):549.
15. Kohler S, Pascher A, Neuhaus P. Intensivmedizin – Aus Sicht des Transplantationschirurgen. *Der Chirurg*. 2006;77(8):687-95.



16. Wolff M, Kalff J, Schwarz N, Lauschke H, Minor T, Tolba R, et al. Lebertransplantation in Deutschland. Zentralblatt für Chirurgie. 2003;128(10):831-41.
17. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Keck H, editors. Progress in Liver Transplantation in the Past 10 Years 1992; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
18. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver transplantation. 2003;9(12):1231-43.
19. Gütgemann A, Schriefers K, Esser G, Lee T, Paquet K, Käufer C. Report of experience with homologous liver transplantation. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 1969;94(35):1713.
20. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery. 1984;95(3):367-70.
21. Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon M, Declere AD, Saliba F, et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. British Journal of Surgery. 1989;76(7):722-4.
22. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) - Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. Langenbecks Archiv für Chirurgie. 1988;373(2):127-30.
23. Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X, Gundlach M, Knoefel WT, Langwieler T, et al. Living donor for liver transplantation. Hepatology. 1994;20(S7):S49-S55.
24. Bechstein WO, Schnitzbauer A, Aselmann H. Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie Leber und Gallenwege / herausgegeben von Wolf Otto Bechstein, Andreas Anton Schnitzbauer ; mit Beiträgen von Heiko Aselmann [und 28 weiteren]. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
25. Chan SC, Fan ST. Historical perspective of living donor liver transplantation. World J Gastroenterol. 2008;14(1):15-21.
26. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y, et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. The Lancet. 1994;343(8907):1233-4.
27. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, et al., editors. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. Seminars in liver disease; 1985: © 1985 by Thieme Medical Publishers, Inc.
28. Haberal M, Boyvat F, Moray G, Karakayalı H, Emiroğlu R, Dalgıç A, editors. A new technique for bile duct reconstruction in liver transplantation. Transplantation proceedings; 2006: Elsevier.
29. Neuhaus P, Steffen R, Blumhardt G, BESCHSTEIN W, Lemmens P, Keck H, et al. Verbesserte Überlebenschancen nach Lebertransplantation durch Verminderung perioperativer Komplikationen. Zeitschrift für Gastroenterologie. 1991;29:169-72.
30. Azoulay D, Hargreaves GM, Bismuth H. Impact of liver surgery on liver transplantation. Current Opinion in Organ Transplantation. 2000;5(2):57-63.
31. Graziadei I. Intensivmedizinisches Management vor und nach Lebertransplantation. Wiener klinisches Magazin. 2015;18(1):10-5.

32. Furukawa H, Todo S, editors. Evolution of immunosuppression in liver transplantation: contribution of cyclosporine. Transplantation proceedings; 2004: Elsevier.
33. Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. [Model for end-stage liver disease. New basis of allocation for liver transplantations]. Chirurg. 2008;79(2):157-63.
34. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, et al. [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]. Z Gastroenterol. 2011;49(1):30-8.
35. Schrem H, Till N, Becker T, Bektas H, Manns M, Strassburg C, et al. Long-term results after liver transplantation. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin. 2008;79(2):121-9.
36. Mogl M, Neuhaus P. Transplantationschirurgie: Leber. In: Bauch J, Bruch HP, Heberer J, Jähne J, editors. Behandlungsfehler und Haftpflicht in der Viszeralchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 349-58.
37. Diseases AAftSoL. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation—June 20-23, 1983. Hepatology. 1984;4(1 Suppl):107S-10S.
38. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2018 [Internet] Letzte Aktualisierung: Juni 2019. Zitiert am: 19.01.2020. URL: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202018%20Leber.pdf> 2019.
39. Pratschke J, Mittler J, Neuhaus P. [Expanding the liver donor pool through extended-criteria donation]. Chirurg. 2008;79(2):130-4.
40. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien P-A, Porte RJ, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. Liver Transplantation. 2008;14(12):1694-707.
41. Gordon Burroughs S, Busuttil RW. Optimal utilization of extended hepatic grafts. Surgery Today. 2009;39(9):746-51.
42. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. Transplantation. 2002;74(4):522-6.
43. Line PD. Frontiers in liver transplantation. Journal of British Surgery. 2020;107(7):790-2.
44. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. 2019.
45. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. Am J Transplant. 2012;12(10):2789-96.
46. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: Risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. Hepatology. 1994;20(4):829-38.
47. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. Am J Transplant. 2006;6(4):783-90.

48. Busutil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver transplantation*. 2003;9(7):651-63.
49. Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant*. 2007;7(5):1265-70.
50. de Boer JD, Blok JJ, Putter H, Koopman JJ, van Hoek B, Samuel U, et al. Optimizing the Use of Geriatric Livers for Transplantation in the Eurotransplant Region. *Liver Transplantation*. 2019;25(2):260-74.
51. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Annals of surgery*. 2006;244(3):439.
52. Lué A, Solanas E, Baptista P, Lorente S, Araiz JJ, Garcia-Gil A, et al. How important is donor age in liver transplantation? *World J Gastroenterol*. 2016;22(21):4966-76.
53. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009;9(2):318-26.
54. Blok JJ, Putter H, Rogiers X, van Hoek B, Samuel U, Ringers J, et al. Combined effect of donor and recipient risk on outcome after liver transplantation: Research of the Eurotransplant database. *Liver Transpl*. 2015;21(12):1486-93.
55. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation?: A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Annals of surgery*. 2011;254(5):745-54.
56. Seehofer D, Schöning W, Neuhaus P. Lebertransplantation mit postmortalen Organen. *Der Chirurg*. 2013;84(5):391-7.
57. Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs AK, Putter H, Kooreman NG, et al. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transplantation*. 2012;18(1):112-9.
58. Reichert B, Kaltenborn A, Goldis A, Schrem H. Prognostic limitations of the Eurotransplant-Donor Risk Index in liver transplantation. *J Negat Results Biomed*. 2013;12:18.
59. de Boer JD, Putter H, Blok JJ, Alwayn IP, van Hoek B, Braat AE. Predictive Capacity of Risk Models in Liver Transplantation. *Transplantation Direct*. 2019;5(6):e457.
60. Statistisches Bundesamt (Destatis). Rund jede fünfte Person in Deutschland ist 65 Jahre oder älter [Internet] Zitiert am: 25.11.2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2018/09/PD18\\_370\\_12411.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2018/09/PD18_370_12411.html). : Statistisches Bundesamt (Destatis); 2018.
61. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 [Internet ]Erschienen am 27.06.2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2019.

62. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2018 [Internet] Zitiert am: 19.01.2020.URL: [https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2019/12/032675-\\_ET\\_Jaarverslag\\_2018\\_v7-1.pdf](https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2019/12/032675-_ET_Jaarverslag_2018_v7-1.pdf) 2019.
63. Pratschke S, Loehe F, Graeb C, Jauch KW, Angele MK. [Usage of marginal organs for liver transplantation: a way around the critical organ shortage?]. *Zentralbl Chir.* 2009;134(2):107-12.
64. Schnitzbauer A, Bechstein W. Lebertransplantation bei Erwachsenen – aktuelle Herausforderungen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date.* 2017;11(05):509-24.
65. Settmacher U, Scheuerlein H, Dittmar Y, Rauchfuss F. [Liver transplantation - current aspects of allocation, indication and donor pool expansion]. *Zentralbl Chir.* 2013;138(6):604-10.
66. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Annals of surgery.* 2005;241(6):905.
67. Reese PP, Sonawane SB, Thomasson A, Yeh H, Markmann JF. Donor age and cold ischemia interact to produce inferior 90-day liver allograft survival. *Transplantation.* 2008;85(12):1737-44.
68. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet (London, England).* 2000;356(9230):621-7.
69. Adam R, Karam V, Cailliez V, JG OG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293-317.
70. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S, et al. Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2008;207(6):847-52.
71. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Experimental gerontology.* 2005;40(8-9):650-9.
72. Zeeh J, Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology.* 2002;48(3):121-7.
73. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology.* 1989;9(2):297-301.
74. Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Current gerontology and geriatrics research.* 2011;2011.
75. Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2016;10(7):827-39.
76. Borchert D, Glanemann M, Mogl M, Langrehr JM, Neuhaus P. Older liver graft transplantation, cholestasis and synthetic graft function. *Transpl Int.* 2005;18(6):709-15.
77. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, Jenkins RL. Graft function and outcome of older ( $\geq 60$  years) donor livers. *Transplantation.* 1996;61(7):1062-6.

78. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(7):1139-47.
79. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl*. 2003;9(11):1174-80.
80. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(9):852-8.
81. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant*. 2014;14(9):2062-71.
82. Borchert DH, Glanemann M, Mogl M, Langrehr J, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1186-7.
83. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, Errazti G, Hernandez M, Gonzalez J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3851-4.
84. Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A. Activity and results of liver transplantation in Spain during 1984-2012. Analysis of the Spanish Liver Transplant Registry. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2015;144(8):337-47.
85. Wang W, Liu Z, Qian J, Xu J, Que S, Zhuang L, et al. Systematic Assessment of Safety Threshold for Donor Age in Cadaveric Liver Transplantation. *Frontiers in medicine*. 2021;8:199.
86. Singhal A, Sezginsoy B, Ghuloom AE, Hutchinson IV, Cho YW, Jabbour N. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit? *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2010;8(3):196-201.
87. Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, Molmenti EP, Reinhardt R, Minor T, et al. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. *Liver Int*. 2015;35(1):156-63.
88. Deschenes M. Early allograft dysfunction: Causes, recognition, and management. *Liver Transplantation*. 2013;19(S2):S6-S8.
89. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplantation*. 2010;16(8):943-9.
90. Zhou J, Chen J, Wei Q, Saeb-Parsy K, Xu X. The Role of Ischemia/Reperfusion Injury in Early Hepatic Allograft Dysfunction. *Liver Transpl*. 2020;26(8):1034-48.
91. Quante M, Tullius SG. Konservierungsmethoden von Organen für die Transplantation: Organqualität lässt sich verbessern. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(6):A-235.
92. Michels G, Ruhparwar A, Pfister R, Welte T, Gottlieb J, Andriopoulos N, et al. Transplantationsmedizin in der Intensivmedizin. In: Michels G, Kochanek M,

- editors. Repetitorium Internistische Intensivmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 755-804.
93. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807-13.
  94. Ramirez CGB. Orthotopic Liver Transplantation: Complications. In: Doria C, editor. *Contemporary Liver Transplantation: The Successful Liver Transplant Program*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 1-13.
  95. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1991;51(1):157-63.
  96. Lee DD, Croome KP, Shalev JA, Musto KR, Sharma M, Keaveny AP, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Annals of hepatology*. 2016;15(1):53-60.
  97. Hong JC, Busuttil RW, Klintmalm GGB. Chapter 98 - Outcome Predictors in Transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GBG, editors. *Transplantation of the Liver (Third Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015. p. 1366-78.
  98. Wang ZF, Liu C. Liver retransplantation: indications and outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004;3(2):175-8.
  99. Fouzas I, Sgourakis G, Nowak K, Lang H, Cicinnati V, Molmenti E, et al., editors. *Liver transplantation with grafts from septuagenarians*. Transplantation proceedings; 2008: Elsevier.
  100. Chapman WC, Vachharajani N, Collins KM, Garonzik-Wang J, Park Y, Wellen JR, et al. Donor Age-Based Analysis of Liver Transplantation Outcomes: Short- and Long-Term Outcomes Are Similar Regardless of Donor Age. *J Am Coll Surg*. 2015;221(1):59-69.
  101. Domagala P, Takagi K, Ijzermans JN, Polak WG. Grafts from selected deceased donors over 80years old can safely expand the number of liver transplants: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019;33(4):209-18.
  102. Biancofiore G, Bindi M, Ghinolfi D, Lai Q, Bisa M, Esposito M, et al. Octogenarian donors in liver transplantation grant an equivalent perioperative course to ideal young donors. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2017;49(6):676-82.
  103. Rabelo AV, Bastante MD, Raya AM, Méndez CS, Ramirez AR, Suarez YF. Liver Transplantation Results by Donor Age. *Transplant Proc*. 2016;48(9):2994-6.
  104. Gastaca M, editor *Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors*. Transplantation proceedings; 2012: Elsevier.
  105. Weiss K, Gotthardt D, Dogan A, Riediger C, Kulaksiz H, Schaible A, et al. Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation: Ergebnisse der endoskopischen und interventionellen Therapie. *Endoskopie heute*. 2007;20(01):P25.
  106. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(19):2841.

107. Hampe T, Dogan A, Encke J, Mehrabi A, Schemmer P, Schmidt J, et al. Biliary complications after liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2006;20:93-6.
108. Seehofer D, Eurich D, Veltzke - Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(2):253-65.
109. Kaltenborn A, Gutcke A, Gwasda J, Klempnauer J, Schrem H. Biliary complications following liver transplantation: Single-center experience over three decades and recent risk factors. *World journal of hepatology*. 2017;9(3):147.
110. Daniel K, Said A. Early Biliary complications after liver transplantation. *Clinical liver disease*. 2017;10(3):63.
111. Villa NA, Harrison ME. Management of Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(5):316-28.
112. Thuluvath P, Pfau P, Kimmey M, Ginsberg G. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy*. 2005;37(09):857-63.
113. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Digestive surgery*. 2008;25(4):245-57.
114. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transplantation*. 2008;14(6):759-69.
115. Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver transplantation*. 2001;7(11B):s46-s52.
116. Pirenne J, Monbaliu D, Aerts R, Desschans B, Liu Q, Cassiman D, et al. Biliary strictures after liver transplantation: risk factors and prevention by donor treatment with epoprostenol. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3399-402.
117. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl*. 2006;12(5):726-35.
118. Sundaram V, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW, et al. Posttransplant biliary complications in the pre - and post - model for end - stage liver disease era. *Liver Transplantation*. 2011;17(4):428-35.
119. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transpl*. 2003;9(3):285-9.
120. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non - anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(7):885-90.
121. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23(1):14-22.
122. Maccagno G, Heise M, Hoppe-Lotichius M, Weyer V, Conradi R, Hitzler W. Ischemic-type biliary lesions after liver transplantation: a retrospective analysis of risk factors and outcome. *Clinical laboratory*. 2013;59(7-8):747-55.
123. Sanchez - Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, et al. Ischemic - type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992;16(1):49-53.

124. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2006;13(6):517-24.
125. Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Balzano E, et al. Risk analysis of ischemic - type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transplantation*. 2016;22(5):588-98.
126. Thorsen T, Aandahl EM, Bennet W, Olausson M, Ericzon B-G, Nowak G, et al. Transplantation with livers from deceased donors older than 75 years. *Transplantation*. 2015;99(12):2534-42.
127. Dasari BV, Mergental H, Isaac JR, Muiesan P, Mirza DF, Perera T. Systematic review and meta-analysis of liver transplantation using grafts from deceased donors aged over 70 years. *Clin Transplant*. 2017;31(12).
128. Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation*. 2006;82(12):1653-7.
129. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, Ravaioli M, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria. *Liver Transplantation*. 2008;14(5):672-9.
130. Krukemeyer MG. *Transplantationsmedizin : ein Leitfaden für den Praktiker [36 Tabellen]* / hrsg. von Manfred G. Krukemeyer. Berlin [u.a.]: Berlin u.a. : de Gruyter; 2006. XXII, 335 S. : p.
131. Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J, Abecassis M, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transplantation*. 2001;7(5):409-14.
132. Peng C, Yuan D, Li B, Wei Y, Yan L, Wen T, et al., editors. *Body mass index evaluating donor hepatic steatosis in living donor liver transplantation. Transplantation proceedings; 2009*: Elsevier.
133. Steggerda JA, Bloom MB, Nouredin M, Brennan TV, Todo T, Nissen NN, et al. Higher thresholds for the utilization of steatotic allografts in liver transplantation: Analysis from a U.S. national database. *PLoS one*. 2020;15(4):e0230995.
134. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Yeh MM, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high - risk donor assessment. *Liver Transplantation*. 2010;16(7):874-84.
135. Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, Ricchiuti A, Cocchis D, Fop F, et al. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transplant international*. 2003;16(7):486-93.
136. Zhang QY, Zhang QF, Zhang DZ. The Impact of Steatosis on the Outcome of Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2019;2019:3962785.
137. Briceño J, Lopez-Cillero P, Rufian S, Diaz-Iglesias C, Solorzano G, Padillo J, et al. Impact of marginal quality donors on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29(1-2):477-80.
138. Novitzky D, Cooper DK, Wicomb WN. Endocrine changes and metabolic responses. *Transplant Proc*. 1988;20(5 Suppl 7):33-8.
139. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human



- liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transplantation and Surgery*. 1999;5(5):421-8.
140. Bloom MB, Raza S, Bhakta A, Ewing T, Patel M, Ley EJ, et al. Impact of deceased organ donor demographics and critical care end points on liver transplantation and graft survival rates. *J Am Coll Surg*. 2015;220(1):38-47.
  141. Adam R, Bismuth H, Diamond T, Morino M, Astarcioglu I, Johann M, et al. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *The Lancet*. 1992;340(8832):1373-6.
  142. Álamo JM, Gómez M, Pareja F, Martínez A, López F, Romero E, et al., editors. *Morbidity and mortality in liver retransplantation. Transplantation proceedings; 2006: Elsevier.*
  143. Lipshutz GS, Hiatt J, Ghobrial RM, Farmer DG, Martinez MM, Yersiz H, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. *Arch Surg*. 2007;142(8):775-81; discussion 81-4.
  144. Lai Q, Melandro F, Levi Sandri GB, Mennini G, Corradini SG, Merli M, et al. Use of elderly donors for liver transplantation: has the limit been reached? *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011;20(4):383-7.
  145. Blok JJ, de Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP, et al. The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Transplant International*. 2018;31(6):610-9.
  146. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *The Lancet*. 2006;367(9506):225-32.
  147. Asrani SK, Kim WR, Edwards EB, Larson JJ, Thabut G, Kremers WK, et al. Impact of the center on graft failure after liver transplantation. *Liver transplantation*. 2013;19(9):957-64.
  148. Blok JJ, Putter H, Metselaar HJ, Porte RJ, Gonella F, de Jonge J, et al. Identification and Validation of the Predictive Capacity of Risk Factors and Models in Liver Transplantation Over Time. *Transplant Direct*. 2018;4(9):e382.
  149. Settmacher U. Lebertransplantation. *Der Chirurg*. 2013;84(5):361-2.
  150. Eurotransplant International Foundation. Deceased donors used in All ET, median age, by year, by organ used [Internet]. [statistics.eurotransplant.org : 1082P\\_All ET : 20.02.2020](https://statistics.eurotransplant.org:1082P_All%20ET%20:20.02.2020). Aktualisiert am: 20.02.2020. Zitiert am: 19.04.2020. URL: <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=52105-6141&format=html&download=0> 2020.
  151. Pratschke S, Bender A, Boesch F, Andrassy J, van Rosmalen M, Samuel U, et al. Association between donor age and risk of graft failure after liver transplantation: an analysis of the Eurotransplant database. *Transplant International*. 2019;32(3):270-9.
  152. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years *Transplantation*. 1996;62(1):62-5.
  153. Jiménez-Romero C, Maestro OC, Molero FC, Alonso IJ, Torrado CA, Municio AM, et al. Using old liver grafts for liver transplantation: where are the limits? *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(31):10691.

154. Schulte K, Borzikowsky C, Rahmel A, Kolibay F, Polze N, Frankel P, et al. Decline in Organ Donation in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(27-28):463-8.
155. de Boer JD, Koopman JJ, Metselaar HJ, Braat AE, Blok JJ. Liver transplantation with geriatric liver allografts: the current situation in Eurotransplant. *Transpl Int.* 2017;30(4):432-3.
156. Schlitt HJ, Hackl C, Knoppke B, Brunner SM, Sinner B, Peschel G, et al. Organmangel und Organallokation zur Lebertransplantation in Deutschland. *Der Gastroenterologe.* 2019;14(4):252-9.
157. Lai JC, Covinsky K, Feng S. The octogenarian donor: can the liver be “younger than stated age”? *American Journal of Transplantation.* 2014;14(9):1962-3.
158. Healey PJ, Davis CL. Transmission of tumours by transplantation. *Lancet (London, England).* 1998;352(9121):2-3.
159. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth B-M, Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. 2010.
160. Wynne HA, James OFW. The Ageing Liver. *Age and Ageing.* 1990;19(1):1-3.
161. Oberhuber R, Ge X, Tullius SG. Donor age-specific injury and immune responses. *Am J Transplant.* 2012;12(1):38-42.
162. Slegtenhorst BR, Dor FJ, Elkhal A, Rodriguez H, Yang X, Edtinger K, et al. Mechanisms and consequences of injury and repair in older organ transplants. *Transplantation.* 2014;97(11):1091-9.
163. Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of liver transplant registrants and recipients: trends and impact on waitlist outcomes, post-transplantation outcomes, and transplant-related survival benefit. *Gastroenterology.* 2016;150(2):441-53. e6.
164. Moosburner S, Ritschl PV, Wiering L, Gassner JMGV, Öllinger R, Pratschke J, et al. Hohes Spenderalter bei Lebertransplantation. *Der Chirurg.* 2019;90(9):744-51.
165. Levy MF, Somasundar PS, Jennings LW, Jung GJ, Molmenti EP, Fasola CG, et al. The elderly liver transplant recipient: a call for caution. *Ann Surg.* 2001;233(1):107-13.
166. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology.* 1995;22(6):1754-62.
167. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation.* 2001;71(12):1765-71.
168. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg.* 2006;243(6):748-53; discussion 53-5.
169. Bertuzzo VR, Cescon M, Odaldi F, Di Laudo M, Cucchetti A, Ravaioli M, et al. Actual Risk of Using Very Aged Donors for Unselected Liver Transplant Candidates: A European Single-center Experience in the MELD Era. *Ann Surg.* 2017;265(2):388-96.

170. Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, Imagawa D, Shackleton C, Martin P, et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation*. 1995;60(8):790-4.
171. Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Garrido G, Matesanz R. Donor Characteristics Associated with Liver Graft Survival. *Transplantation*. 2005;79(10).
172. Ghinolfi D, De Simone P, Tincani G, Pezzati D, Filipponi F. Beyond the limit: approaching systematic use of nonagenarian donors in liver transplantation. *Transplantation*. 2016;100(7):e37-e8.
173. Kim DY, Cauduro SP, Bohorquez HE, Ishitani MB, Nyberg SL, Rosen CB. Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified? *Transplant international*. 2005;18(1):73-7.
174. Cuende N, Grande L, Sanjuán F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation*. 2002;73(8):1360.
175. Gastaca M, Guerra M, Alvarez Martinez L, Ruiz P, Ventoso A, Palomares I, et al. Octogenarian Donors in Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48(9):2856-8.
176. Jiménez-Romero C, Cambra F, Caso O, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, et al. Octogenarian liver grafts: Is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol*. 2017;23(17):3099-110.
177. Petridis I, Gruttadauria S, Nadalin S, Viganò J, di Francesco F, Pietrosi G, et al. Liver transplantation using donors older than 80 years: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1976-8.
178. Ghinolfi D, Lai Q, Pezzati D, De Simone P, Rreka E, Filipponi F. Use of elderly donors in liver transplantation: a paired-match analysis at a single center. *Annals of surgery*. 2018;268(2):325-31.
179. Álamo JM, Olivares C, Jiménez G, Bernal C, Marín LM, Tinoco J, et al. Donor Characteristics That Are Associated With Survival in Liver Transplant Recipients Older Than 70 Years With Grafts. *Transplantation Proceedings*. 2013;45(10):3633-6.
180. Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2015;9(4):447-66.
181. Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;10(7):841-59.
182. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transplant International*. 2011;24(4):379-92.
183. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver*. 2011;5(2):133-42.
184. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2006;13(6):487-96.

185. Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end - stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transplantation*. 2008;14(1):73-80.
186. Nakamura N, Nishida S, Neff GR, Vaidya A, Levi DM, Kato T, et al. Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: an analysis of 1,113 liver transplantations at a single center. *Transplantation*. 2005;79(4):427-32.
187. Cutrin JC, Cantino D, Biasi F, Chiarpotto E, Salizzoni M, Andorno E, et al. Reperfusion damage to the bile canaliculi in transplanted human liver. *Hepatology*. 1996;24(5):1053-7.
188. Cantero JB, Rodero GC, Álvarez JM, Terán MA, Polo CN, Rivas EF, et al., editors. Biliary complications after liver transplantation using side-to-side choledochocholedochostomy reconstruction with or without T-tube. *Transplantation proceedings*; 2012: Elsevier.
189. Qian YB, Liu CL, Lo CM, Fan ST. Risk factors for biliary complications after liver transplantation. *Arch Surg*. 2004;139(10):1101-5.
190. Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2014;19(3):209-16.
191. Stahl JE, Kreke JE, Malek FA, Schaefer AJ, Vacanti J. Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis. *PloS one*. 2008;3(6):e2468.
192. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl*. 2007;13(5):708-18.
193. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997;64(2):248-51.
194. Kwon C, Joh J, Lee K-W, Kim S, Han Y, Park J, et al., editors. Safety of donors with fatty liver in liver transplantation. *Transplantation proceedings*; 2006: Elsevier.
195. Urena MA, Moreno Gonzalez E, Romero CJ, Ruiz-Delgado FC, Moreno Sanz C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepato-gastroenterology*. 1999;46(26):1164-73.
196. Greig P, Forster J, Superina R, Strasberg S, Mohamed M, editors. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplantation proceedings*; 1990.
197. Grazi G, Ravaioli M, Zanella M, Ercolani G, Cescon M, Varotti G, et al., editors. Using elderly donors in liver transplantation. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier.
198. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.

199. Pischke S, Lege MC, von Wulffen M, Galante A, Otto B, Wehmeyer MH, et al. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. *World journal of hepatology*. 2017;9(8):427.
200. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, et al. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver transplantation*. 2004;10(7):903-7.
201. Klein KB, Stafinski TD, Menon D. Predicting survival after liver transplantation based on pre-transplant MELD score: a systematic review of the literature. *PLoS one*. 2013;8(12).
202. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Jr., Freeman RB, Jr., Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl*. 2004;10(12):1468-75.
203. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant*. 2008;8(2):419-25.
204. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*. 2007;83(5):588-92.
205. Berenguer M, Prieto Mn, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology*. 2002;36(1):202-10.
206. Segev DL, Maley WR, Simpkins CE, Locke JE, Nguyen GC, Montgomery RA, et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology*. 2007;46(6):1907-18.

## 9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung bei allen Fragestellungen und Überlegungen, die die Fertigstellung dieser Doktorarbeit in großen Schritten vorangebracht hat.

Ich danke zudem der wissenschaftlichen Mitarbeiterin der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin, die mich in jeder Phase der Arbeit unterstützte und mich stets motivierte. Durch ihre konstruktiven Ratschläge und ihre Hilfsbereitschaft gelang es jede Problematik zu erfassen.

Mein weiterer Dank gilt dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die umfassende statistische Beratung. Die ausführlichen Gespräche erleichterten die Datenauswertung erheblich und lieferten wesentliche Erkenntnisse.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihr Mitwirken, insbesondere beim letzten Feinschliff. Während der Erstellung dieser Arbeit spendeten sie mir Kraft und appellierten an mein Durchhaltevermögen. Ihre Korrekturen und wegweisenden Empfehlungen waren unverzichtbar.

Schließlich danke ich besonders meiner Mutter für ihre Unterstützung, ihren Ansporn und für das Ermöglichen meiner akademischen Ausbildung.

## 10 Lebenslauf