

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Langzeitverlauf nach Lebertransplantation in Mainz

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

vorgelegt von

Lina-Frederike Sälter
aus Papenburg

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06.12.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATURDISKUSSION	2
2.1	HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER LEBERTRANSPLANTATION	2
2.1.1	Historische Entwicklung des chirurgischen Know-hows	2
2.1.2	Historische Entwicklung der Immunsuppression	5
2.1.3	Historische Entwicklung der rechtlichen Rahmenbedingungen	9
2.1.4	Historische Entwicklung der Allokation der Spenderorgane	11
2.2	MANGELWARE SPENDERLEBER	13
2.3	INDIKATIONEN ZUR LTX	15
2.3.1	Hepatitis C Virus-Zirrhose	15
2.3.2	Hepatitis B Virus-Zirrhose	15
2.3.3	Äthyltoxische Zirrhose	16
2.3.4	Nichtalkoholische Steatohepatitis	16
2.3.5	Hepatozelluläres Karzinom	16
2.3.6	PBC	17
2.3.7	PSC	17
2.3.8	Autoimmunhepatitis	17
2.3.9	Akutes Leberversagen	17
2.4	KONTRAINDIKATIONEN ZUR LTX	18
2.5	PATIENTENÜBERLEBEN NACH LTX	19
2.6	KOMPLIKATIONEN NACH LTX	22
2.6.1	Rekurrenz der Grunderkrankung nach LTX	22
2.6.2	Infektionen nach LTX	25
2.6.3	De Novo Malignome nach LTX	26
2.6.4	Kardiovaskuläre Erkrankungen nach LTX	28
2.6.5	Niereninsuffizienz nach LTX	29
2.6.6	Abstoßungsreaktionen nach LTX	30
2.6.7	Primäres Transplantatversagen	31
2.6.8	Biliäre Komplikationen nach LTX	31
2.6.9	Vaskuläre Komplikationen nach LTX	32

3	PATIENTEN UND METHODEN	33
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN MAINZ	33
3.2	DATENERFASSUNG	33
3.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	34
4	ERGEBNISSE	35
4.1	EMPFÄNGERDATEN	35
4.2	DATEN DES SPENDERS UND SPENDERORGANS	37
4.3	PATIENTEN- UND ORGANÜBERLEBEN	37
4.3.1	Patienten- und Organüberleben nach LTX in Mainz	38
4.3.2	Einflussfaktoren auf das Organüberleben nach LTX in Mainz	39
4.3.3	Todesursachen nach LTX in Mainz	50
4.3.4	Retransplantationen nach LTX in Mainz	53
4.3.5	Verlust des Spenderorgans und Organüberleben nach LTX in Mainz	43
4.4	KOMPLIKATIONEN NACH LTX IN MAINZ	55
4.4.1	Rekurrenz der zugrundeliegenden Lebererkrankung nach LTX in Mainz	55
4.4.2	Infektionen nach LTX in Mainz	57
4.4.3	De Novo Malignome nach LTX in Mainz	60
4.4.4	Kardiovaskuläre Erkrankungen nach LTX in Mainz	61
4.4.5	Nierenfunktionsstörungen nach LTX in Mainz	63
4.4.6	Abstoßungsreaktionen nach LTX in Mainz	64
4.4.7	Primäres Transplantatversagen nach LTX in Mainz	65
4.4.8	Biliäre Komplikationen nach LTX in Mainz	66
4.4.9	Hepatische Komplikationen nach LTX in Mainz	68
5	DISKUSSION	72
5.1	EMPFÄNGERDATEN	72
5.2	DATEN DES SPENDERS UND SPENDERORGANS	77
5.3	PATIENTEN- UND ORGANÜBERLEBEN	78
5.3.1	Patienten- und Organüberleben nach LTX	78
5.3.2	Todesursachen nach LTX	80
5.3.3	Retransplantationen nach LTX	81
5.4	KOMPLIKATIONEN NACH LTX	81
5.4.1	Rekurrenz nach LTX	81
5.4.2	Infektionen nach LTX	86
5.4.3	De Novo Malignome nach LTX in Mainz	90
5.4.4	Kardiovaskuläre Erkrankungen nach LTX	91
5.4.5	Nierenfunktionsstörungen nach LTX	92
5.4.6	Abstoßungsreaktionen nach LTX	93

5.4.7	Primäres Transplantatversagen nach LTX.....	94
5.4.8	Biliäre Komplikationen nach LTX	94
5.4.9	Hepatische Komplikationen nach LTX	95
6	ZUSAMMENFASSUNG	96
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	98
8	ANHANG	114
8.1	INDIKATIONEN FÜR EINE LTX IN MAINZ	114
8.2	TODESURSACHEN NACH LTX IN MAINZ (INKLUSIVE DER RETRANSPLANTIERTEN PATIENTEN)	115
8.3	ERREGERSPEKTRUM IN ABHÄNGIGKEIT VOM INFEKTIONSFOKUS NACH LTX IN MAINZ ..	116
9	DANKSAGUNG	118
10	LEBENS LAUF	119

Abkürzungsverzeichnis

A

AIH	Autoimmunhepatitis
ALD	äthyltoxische Leberzirrhose
ALV	akutes Leberversagen
ANV	akutes Nierenversagen

B

BMI	Body-Maß-Index
-----------	----------------

C

CCC	cholangiozelluläre Karzinome
CDCD	Choledochocholedochostomie
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CTP	Childstadium
CyA	Cyclosporin A
CZJ	Cholezystojejunostomie

D

DM	Diabetes mellitus
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation

E

EBV	Epstein-Barr-Virus
ELTR	European Liver Transplant Registry

H

HAS	Stenosen in der Leberarterie
HAT	Thrombose in der Leberarterie
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus

HDV Hepatitis D Virus
HRS hepatorenales Syndrom
HSV Herpes simplex Virus
HU High-Urgency
HWI Harnwegsinfektionen
HZV Herpes zoster Virus

I

IBL Ischämische Gallengangsläsion
INR International Normalized Ratio
ITBL Ischemic-Type-Biliary-Lesions

K

KHK koronare Herzkrankheit
KrypZ kryptogene Zirrhosen
KVE kardiovaskuläre Erkrankung

L

LLS Leberlebendspende
LTX Lebertransplantation

M

MELD Model-of-End-Stage-Liver-Disease
MLD metabolische Lebererkrankungen
MMF Mycophenolat-Mofetil

N

NASH nichtalkoholische Steatohepatitis
NI Niereninsuffizienz
NIH National-Institutes-of-Health
NTX Nierentransplantation

P

pAVKperiphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC primär biliäre Cholangitis
PDF primäre Transplantatdysfunktion
PNF primäres Transplantatversagen
PSC primär sklerosierende Cholangitis
PTLD Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disorder

R

Re-LTX.....Retransplantation

S

SBP spontane bakterielle Peritonitis
SLT..... Splitlebertransplantation

T

Tac Tacrolimus
TIPStransjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TPGTransplantationsgesetz

V

VZV Varizella zoster Virus

Tabellenverzeichnis

1) Unerwünschte Nebenwirkungen von Immunsuppressiva (23)	8
2) King's College- und Clichy-Kriterien (43).....	12
3) Lebenserwartung nach LTX im Vereinigten Königreich zwischen 1985 und 2003 (45).....	20
4) Prädiktoren für das Organüberleben nach LTX (47).....	21
5) Anzahl der verstorbenen und retransplantierten Patienten nach LTX in Mainz in Abhängigkeit von dem CTP, einem DM oder einer Dialysepflicht vor der LTX ...	37
6) Abhängigkeit des Organüberlebens nach LTX von der jeweiligen Indikationen in Mainz	42
7) Signifikante Faktoren der multivariaten Cox-Regression.....	42
8) Ursachen für eine Re-LTX nach LTX in Mainz	46
9) Organversagen in Abhängigkeit von den Indikationen nach LTX in Mainz	50
10)Indikationen zur LTX in Abhängigkeit von den Re-LTX-Ursachen	55
11)Mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs mit mindestens sechs Fällen nach LTX in Mainz	56
12)Mittlere Zeitspanne des Organüberlebens der Patienten mit Rezidiv nach LTX in Mainz	57
13)Zeitpunkt des Auftretens von KVE nach LTX in Mainz	62

Abbildungsverzeichnis

1) Mortalitätsrisiko bei LLS vs. Nicht-LLS (23).....	5
2) Überlebensrate bei CyA vs. Azathioprin (21).....	7
3) Anzahl der Spenderlebern in Deutschland von 2000 bis 2018 (lila:Deutschland) (57).....	14
4) Geschehnisse auf der Warteliste im Eurotransplantraum von 2011-2015 (57) ...	14
5) Alter und Geschlecht bei LTX in Mainz.....	35
6) Indikationen für eine LTX in Mainz.....	36
7) Organüberleben nach LTX in Mainz	38
8) Patientenüberleben nach LTX in Mainz.....	39
9) Organüberleben nach LTX in Abhängigkeit vom Alter bei LTX in Mainz.....	40
10)Organüberleben nach LTX in Abhängigkeit von einer Dialysepflicht vor LTX in Mainz	40
11)Organüberleben nach LTX in Abhängigkeit vom Alter des Spenders in Mainz ...	41
12)Organüberlebens nach LTX in Abhängigkeit von den verschiedenen Indikationen in Mainz.....	41
13)Ursachen für Transplantatverluste nach LTX in Mainz.....	44
14)Todesursachen bei Transplantatversagen nach LTX in Mainz.....	44
15)Re-LTX-Ursachen bei Transplantatverlust.....	45
16)Ursachen für den Organverlust nach LTX bei den Patienten unter 50 Jahren in Mainz	46

17) Ursachen für den Organverlust nach LTX bei den Patienten über 49 Jahren in Mainz	47
18) Ursachen für den Organverlust nach LTX bei einem Spenderalter unter 50 Jahren in Mainz.....	47
19) Ursachen für den Organverlust nach LTX bei einem Spenderalter über 49 Jahren in Mainz.....	48
20) Zeitpunkt des Organversagens nach LTX in Mainz bei einem Empfängeralter unter 50 Jahren.....	49
21) Zeitpunkt des Organversagens nach LTX in Mainz bei einem Empfängeralter über 49 Jahren	49
22) Todesursachen aller verstorbenen Patienten nach LTX in Mainz	52
23) Todesursachen aller verstorbenen Patienten nach LTX in Mainz (prozentual) ...	52
24) Todesursachen in Abhängigkeit von den jeweiligen Indikationen für die LTX in Mainz	53
25) Ursachen für die Re-LTX im Zusammenhang mit den Indikationen für die LTX .	54
26) Häufigkeit der Rezidive der Grunderkrankungen nach LTX in Mainz.....	56
27) Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Sepsis nach LTX in Mainz	58
28) Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Pneumonie nach LTX in Mainz	59
29) Zeitpunkt des Auftretens der De Novo Malignome nach LTX in Mainz	60
30) Indikationen für die LTX bei Patienten mit De Novo Malignomen nach LTX in Mainz	61
31) Indikationen für die LTX bei Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen nach LTX in Mainz	63
32) Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nach LTX in Mainz.....	64

33)Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Abstoßungsreaktion nach LTX in Mainz	65
34)Indikationen für die LTX bei Patienten mit PNF nach LTX in Mainz	66
35)Zeitpunkt des Auftretens der Gallenwegskomplikationen nach LTX in Mainz	67
36)Indikationen für die LTX bei Patienten mit Gallengangskomplikationen nach LTX in Mainz.....	68
37)Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Komplikation im Bereich der Leberarterie in Mainz	69
38)Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer pathologischen Veränderung in der Leber in Mainz	70
39)Indikationen für die LTX bei Patienten mit Folgeerscheinungen einer Leberzirrhose nach LTX in Mainz	71

1 Einleitung

Die Lebertransplantation (LTX) etablierte sich in einem rasanten Tempo zu einer lebensrettenden Maßnahme bei Lebererkrankungen im Endstadium, akutem Leberversagen (ALV) oder einem hepatozellulärem Karzinom (HCC) bei zirrhotisch veränderter Leber. Während 1963 die LTX erstmalig an einem Menschen durchgeführt wurde und noch von mäßigem Erfolg gekrönt war, so zeigte bereits 1983 eine Studie des National-Institutes-of-Health (NIH) mit 540 Fällen aus vier verschiedenen Transplantationszentren einen deutlichen Gewinn an Lebenszeit nach LTX (1). Merion et al. konnten 2005 zeigen, dass die Mortalität nach einer LTX im Vergleich zu der Mortalität ohne eine LTX im Durchschnitt um ein Fünffaches geringer ausfiel (2).

Die rasante Verbesserung der Überlebensrate nach der LTX war eng mit dem großen Wissensdurst und Forscherstreben in dem neu betretenen Feld verknüpft. Durch die genaue Analyse von Problemen und Komplikationen sowie die Etablierung zahlreicher sich immer weiter entwickelnden Herangehensweisen für deren Lösung, konnte eine stetige Verbesserung der LTX selbst und der Nachbehandlung erreicht werden. Beides mündete in einem höheren Langzeitüberleben.

Durch die Erfolge in der Vorbeugung und Behandlung früher Komplikationen und dem längeren Überleben nach einer LTX, zeigten die Patienten ein neues Muster an Komplikationen, welches es zu analysieren galt.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der großen Kohorte und dem langen Follow-up einen Überblick über jegliche Komplikationen nach einer LTX zu gewinnen. Die Komplikationen werden zudem nach verschiedenen Gesichtspunkten genauer betrachtet. Dabei spielt der Zeitpunkt des Auftretens, beeinflussende Faktoren sowie ein möglicher Einfluss auf das Organüberleben eine Rolle. So können Barrieren für einen erfolgreichen Langzeitverlauf entdeckt und abgebaut werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Historische Entwicklung der Lebertransplantation

Die LTX etablierte sich zu einer lebensrettenden Maßnahme. Auf dem Weg dorthin mussten einige Hürden genommen werden. So war es erforderlich, dass sich die chirurgischen Fertigkeiten entwickelten und die Verwendung geeigneter Immunsuppressiva erprobt wurde. Zudem wurden juristische Rahmenbedingungen geschaffen, um eine möglichst sinnvolle Allokation der Spenderorgane zu garantieren.

2.1.1 Historische Entwicklung des chirurgischen Know-hows

Die erste LTX am Menschen wurde am 1. März 1963 von Thomas Starzl durchgeführt (3). Diese war allerdings nicht sehr erfolgreich, so verblutete der dreijährige Patient noch auf dem Operationstisch (4). Im selben Jahr führte Starzl weitere Lebertransplantationen durch. Die Patienten überstanden zwar die Operation, jedoch zeigte sich durch die LTX kein Überlebensvorteil (4). Ein 48-jähriger Patient lebte 22 Tage und ein 67-jähriger Patient 7 Tage (4). Auch die darauffolgenden Lebertransplantationen in Colorado, Boston und Denver lieferten zunächst keine überzeugenden Ergebnisse (5). Die LTX stellte sich aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten und der durch die Grunderkrankung entstandenen vaskulären Neubildungen an der Leber als extrem anspruchsvoll heraus (5). Die Hauptprobleme nach der LTX stellten respiratorische Insuffizienzen, ein akutes Nierenversagen (ANV) und Gerinnungsstörungen dar (5). Am 23. Juli 1967 gelang mit der weltweit zehnten durchgeführten LTX schließlich der Durchbruch (6). Ein 19 Monate altes Mädchen lebte 13 Monate nach LTX und verstarb letztendlich nicht an den unmittelbaren Folgen der Operation, sondern an der Metastasierung des HCC (3).

In der Anfangszeit stellte die Explantation der häufig schwer geschädigten Leber eine große Herausforderung dar. Besonders die Hepatektomie bei Patienten mit makronodulärer Leberzirrhose oder mit diversen Voroperationen war mit einer hohen

Komplikationsrate verbunden (5). Um diese Komplikationen zu umgehen, gab es Versuche ähnlich wie bei der NTX die erkrankte Leber im Situs zu belassen und die Spenderleber an anderer Stelle zu transplantieren (5). 1964 führten Absolon et al. eine erste heterotope LTX durch (7). Sowohl Gefäße als auch Gallenwege waren in heterotoper Lage schwieriger zu anastomosieren, sodass häufiger Insuffizienzen und Stenosen auftraten und letztlich dieser Weg rasch verlassen und nicht weiterverfolgt wurde (5).

Neben der schwierigen Hepatektomie zeigten sich nach der Transplantation häufig Komplikationen an den Gallengängen mit schwerwiegenden Folgen. Um diese Komplikationen zu verringern gab es diverse Untersuchungen der einzelnen Varianten der Anastomosierung der Gallenwege. 1982 fanden Starzl et al. in einer Studie mit 75 Patienten heraus, dass die Erfolgsrate bei einer Choledochocholedochostomie (CDCD) mit einem Stent oder einer T-Drainage wesentlich besser waren als bei einer Cholezystojejunostomie (CZJ) (5). So wurde von der zunächst praktizierten Cholezystoduodenostomie oder CZJ abgesehen und eine obligate Cholezystektomie mit einer CDCD oder einer Choledochojejunostomie durchgeführt (5). Dieses Verfahren führte zu weitaus mehr zufriedenstellenden Ergebnissen (5). Jedoch stellten Leckagen und Stenosen in den Gallengängen nach wie vor gefürchtete Komplikationen nach LTX dar (8-10).

Bereits 1969 beschrieb der amerikanische Transplantationschirurg Smith eine Möglichkeit, die linke Leberhälfte eines Lebendspenders zu entfernen und Kindern zu implantieren (11). Dies war der Grundstein für neue Möglichkeiten im Bereich der pädiatrischen LTX. Da es nur wenige kindliche Spenderorgane gab, war es nun möglich aus Spenderlebern von Erwachsenen geeignete Organe für Kinder zu modellieren (12, 13). Bismuth verfeinerte diese Variante 1982 indem er einen Vorgang der Separierung einer Spenderleber in zwei Teile beschrieb (14). Zusätzlich zur Vergabe des kleineren Leberteils an ein Kind konnte der größere Teil einem erwachsenen Empfänger transplantiert werden (12, 15, 16). 1988 führte Pichlmayr in Deutschland die erste Splitlebertransplantation (SLT) durch (3, 15, 16). Im selben Jahr führten Bismuth et al. eine SLT durch, bei der beide Leberteile in erwachsene Patienten transplantiert wurden (15). Die Vergabe beider Splitleberanteile an Erwachsene ist jedoch nach wie vor unkonventionell. In einer Studie von 2001 zeigten Azoulay et al., dass trotz aller Verbesserungen auf dem Gebiet der SLT

Patienten mit Erhalt der linken Splitleberhälfte ein deutlich schlechteres Patienten- und Organüberleben aufwiesen (17).

Splitlebern für einen Erwachsenen und ein Kind werden regelmäßig transplantiert, jedoch sind auch in diesen Fällen die Überlebensraten (sowohl Patienten- als auch Organüberleben) reduziert gegenüber der Patienten, die eine ganze Spenderleber transplantiert bekamen (18, 19). In Deutschland machten SLT 5,4% aller LTX aus (20). 2016 wurden deutschen Transplantationszentren von Eurotransplant 38 Splitlebern zur Verfügung gestellt, von denen 37 transplantiert wurden (20). Insgesamt wurden in diesem Jahr in Deutschland 689 Lebern transplantiert (20).

Ein weiterer Meilenstein wurde 1988 mit der ersten Leberlebendspende (LLS) in Brasilien erreicht (21). Eine 23 Jahre alte Mutter spendete einen Teil ihrer gesunden Leber ihrer vierjährigen Tochter (21). Während die Mutter den Eingriff gut überstand, starb die Tochter sechs Tage nach der LTX (21). 1990 wurde in Australien eine weitere LLS durchgeführt. Der linke Leberlappen einer 29-jährigen Mutter wurde in ihren 17 Monate alten Sohn transplantiert (12). Diese LLS verlief sowohl für den Spender als auch den Empfänger erfolgreich, sodass die Patienten nach 40 Tagen entlassen werden konnten und nach fünf Monaten weiterhin wohlauf waren (12). 1993 folgte die erste erfolgreiche LLS an einen Erwachsenen (3). Dabei spendete ein 25-jähriger Mann seiner 53-jährigen Mutter den linken Teil seiner Leber (22). Sowohl der Spender als auch die Empfängerin konnten in einem guten Zustand aus dem Krankenhaus entlassen werden (22).

Die LLS stellt eine Möglichkeit dar, dem Organmangel entgegenzutreten. Berg et al. zeigten in einer Studie, dass Empfänger einer LLS gegenüber Patienten, welche eine reguläre Spenderleber erhielten oder auf der Warteliste verblieben, profitierten (23). In Abbildung 1 wird dies verdeutlicht. Ein nicht unerheblicher Nachteil der LLS sind die Risiken, vor allem für den vorher gesunden Spender (3). In einer von Hashikura et al. durchgeführten Studie zeigten 8,4% der 3565 untersuchten Leberlebendspender prä-, intra- oder postoperative Komplikationen (24). Intraoperative Komplikationen (N=27) entstanden vor allem durch Verletzungen der Lebervene, während postoperative Komplikationen (N=270) vorrangig durch Leckagen an den Gallengängen und Wundinfektionen bestimmt wurden (24). Ein Spender starb dabei an den direkten Folgen der LLS (24). Allerdings zeigte die Studie von Muzaale et al., dass das Langzeitüberleben für Leberspender ähnlich dem einer gesunden Vergleichsgruppe war (25).

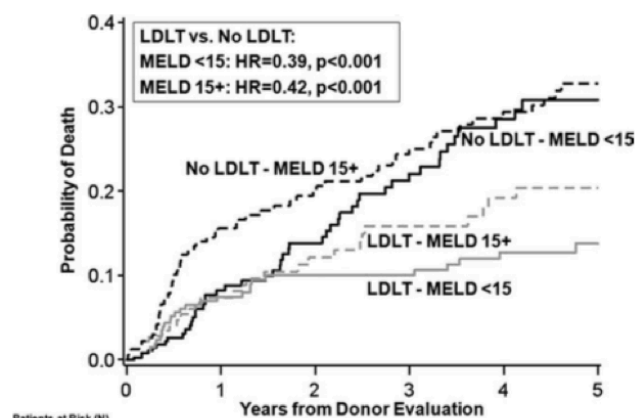


Abbildung 1: Mortalitätsrisiko bei LLS vs. Nicht-LLS (23)

1989 stellten Tzakis et al. eine neue chirurgische Technik vor: die LTX in der Piggy-Back-Technik (26, 27). Das bis dato durchgeführte konventionelle Vorgehen wurde in diversen Experimenten mit Hunden als erfolgreiche Methode beschrieben und somit von Starzl für die ersten LTX am Menschen angewandt (3). Während bei der konventionellen Technik der Teil der Vena cava, welcher hinter der Leber entlang läuft, durchtrennt und mit der Leber entfernt wird, bleibt die ursprüngliche Vena cava des Empfängers bei der Piggy-Back-Technik vollständig erhalten (27, 28). Da die Abklemmzeit dadurch verkürzt ist, muss bei dieser Technik kein veno-venöser Bypass zur Überbrückung der Dauer der Anastomosierung der Vena cava eingerichtet werden (27, 29). Gurusamy et al. verglichen das Outcome beider Verfahren und fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der postoperativen Sterblichkeit (30).

2.1.2 Historische Entwicklung der Immunsuppression

Um das Risiko einer Abstoßungsreaktion der transplantierten Leber zu reduzieren ist eine Immunsuppression nötig. Die Möglichkeiten zur immunsuppressiven Therapie nahmen durch die stetig wachsende Anzahl neu zugelassener Medikamente in den letzten Jahren deutlich zu. Außerdem wurden bereits zugelassene Immunsuppressiva genauer erforscht. Mit den exakten Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen war nun eine individuell an den Patienten angepasste Therapie möglich. Des Weiteren ermöglichte die Entwicklung von laborchemischen Messmethoden wie dem Radioimmunassay oder der high-performance liquid chromatography eine exaktere Dosierung der Immunsuppressiva, wodurch zum einen Abstoßungsreaktionen aufgrund einer Unterdosierung und zum anderen das

Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen durch eine zu hohe Dosierung verhindert werden konnten (5, 31).

Diese Errungenschaften in ihrer Summe führten dazu, dass die Abstoßungsreaktionen in akuter, subakuter und auch chronischer Form gemildert oder gar verhindert werden konnten (3, 32). Während Starzl 1985 publizierte, dass die Abstoßungsreaktionen in der ersten Zeit nach Einführung der LTX die Hauptursache für eine Dysfunktion der Leber darstellten, so führt mittlerweile eine Abstoßungsreaktion nur sehr selten zu einem Organversagen oder Tod des Lebertransplantierten (3, 31, 33).

Bei den ersten Lebertransplantationen orientierte sich die immunsuppressive Therapie an dem Vorgehen, welches nach einer Nierentransplantation (NTX) angewandt wurde. Es wurden standardmäßig Azathioprin und Prednisolon verabreicht (5).

1976 wurde von Dreyfus et al. das Cyclosporin A (CyA) entdeckt (34). Im selben Jahr konnten Borel et al. die immunsuppressive Wirkung beweisen (34). 1979 wurde es im Lancet von Calne et al. als ein potentes Immunsuppressivum beschrieben, welches auch ohne Steroide eine gute Wirkung erzielte (35). CyA war mit einer wesentlich geringeren Toxizität bei gleichzeitig verbesserter Abwehr von Rejektionen und opportunistischen Infektionen im Vergleich zu einer Corticosteroidtherapie verbunden (3). Zudem zeigte es eine hohe Wirksamkeit bei Host versus Graft Erkrankungen (34). Des Weiteren präsentierten sich unter CyA wesentlich weniger maligne Erkrankungen als unter der damals herkömmlichen Therapie und es gab keine Limitierung der Dosierung durch eine Knochenmarksdepression wie sie bei Azathioprin und Prednisolon bestand (5, 31). Wie in Abbildung 2 verdeutlicht, hatte sich das Überleben nach LTX seit Einführung von CyA rapide verbessert (31).

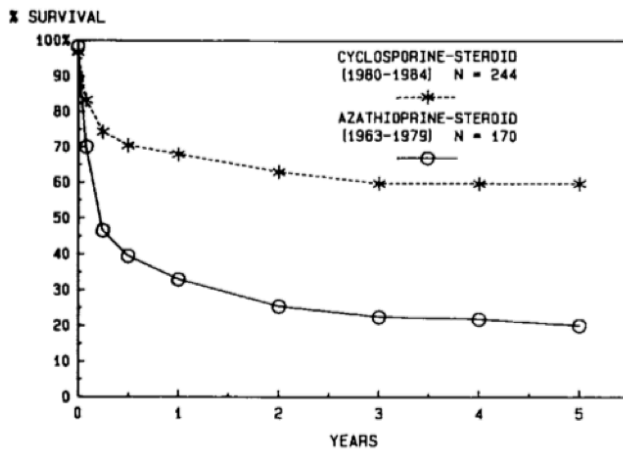


Abbildung 2: Überlebensrate bei CyA vs. Azathioprin (21)

Eine weitere Errungenschaft im Gebiet der Immunsuppression stellte die Markteinführung von Tacrolimus (Tac) dar (3). Tac hemmt genau wie CyA die Calcineurin-Phosphatase, allerdings bindet es an dem Tac-Bindungsprotein FKBP12, wohingegen CyA an dem Protein Cyclophilin bindet (36). Es wird vom *Streptomyces tsukubaensis* produziert und wurde 1984 in Japan auf der Suche nach neuen Immunsuppressiva entdeckt (37). 1987 konnten Kino et al. und Ochiai et al. die immunsuppressive Wirkung des neuen Wirkstoffs zeigen (37, 38). Starzl et al. fanden 1989 in einer Studie heraus, dass Patienten, bei denen die herkömmliche Immunsuppression fehlschlug, von einer Therapie mit Tac profitieren (38). Im Vergleich zu CyA sank unter Tac die Rate an akuten Abstoßungsreaktionen und Transplantatverlusten und folglich verringerte sich auch die Mortalitätsrate (36). Aguirrezabalaga et al. konnten 2002 in einer Studie mit 319 Patienten zeigen, dass Patienten unter Tac einen signifikant niedrigeren Cholesterin- und Triglyceridspiegel entwickelten (39). Dieses Phänomen zeigt sich auch bei Patienten, welche im Verlauf von CyA auf Tac umgestellt wurden (39). Die niedrigeren Lipidlevel weisen auf ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) unter Tac hin (40).

Das heutzutage angewandte Immunsuppressionsschema sieht eine perioperative Induktionstherapie mit darauffolgender dauerhafter Erhaltungstherapie vor (10). Nicht alle Transplantationszentren in Deutschland führen aktuell noch eine herkömmliche Induktionstherapie durch (41). Die Induktionstherapie kann mit Antilymphozytenantigen, einem IL-2-Rezeptor Antigen (Basiliximab oder Daclizumab) oder einem monoklonalem Antikörper (Alemtuzumab) eingeleitet werden (26, 41, 42).

Zudem erfolgt in den ersten 3-6 Monaten nach LTX eine Steroidtherapie, welche lediglich bei Patienten mit einer Autoimmunhepatitis (AIH) länger durchgeführt werden sollte (41).

Die Erhaltungstherapie beinhaltet in der Regel einen Calcineurininhibitor (CNI), entweder Tac oder CyA (43). Als First Line Medikament wird in der Regel Tac gewählt (41). Um jedoch Langzeitkomplikationen wie eine Niereninsuffizienz (NI) zu mildern, können diese niedriger dosiert und mit weiteren Immunsuppressiva kombiniert werden (41). Dabei stellen vor allem Mycophenolat-Mofetil (MMF) und der mTOR Inhibitor Everolimus geeignete Kombinationspartner dar (41, 43). Es ist folglich wichtig, ein individuelles Konzept für die jeweiligen Patienten zu erstellen.

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Immunsuppressiva mit ihren Wirkungsweisen und den Nebenwirkungen aufgelistet (10, 33). CNI sind mit einer Nephrotoxizität, Neurotoxizität, arteriellen Hypertonie, Hyperkaliämie und einer Hyperlipidämie assoziiert (10). Typische Nebenwirkungen der Steroide sind Osteoporose, Diabetes mellitus (DM), ein Cushing-Syndrom, arterielle Hypertonie sowie Hyperlipidämie (10). MMF können zu Knochenmarksdepression, gastrointestinalen Symptomen sowie Häufungen lymphoproliferativer Erkrankungen und opportunistischer Infektionen führen (10).

Tabelle 1: Unerwünschte Nebenwirkungen von Immunsuppressiva (23)

TABLE 5. Unwanted Side Effects of Immunosuppressives				
Side Effect	Corticosteroids	CNIs	mTOR Inhibitors	Mycophenolate Mofetil
Kidney injury	-	+++	+ (proteinuria)	-
Bone disease	+++	-	-	-
Gastrointestinal	+/-	-	-	+
Bone marrow suppression	-	-	-	+
Pulmonary fibrosis	-	-	+	-
Hypercholesterolemia	+	+	+++	-
Diabetes	++	+ (tacrolimus)	-	-
Hypertension	+	++	+	-

2.1.3 Historische Entwicklung der rechtlichen Rahmenbedingungen

In Deutschland konnte die Bildung eines rechtlichen Rahmens mit dem schnellen Fortschritt in der Transplantationsmedizin zu Beginn schwer Schritt halten. Als Ausgleich der fehlenden gesetzlichen Regelungen bildeten sich in Deutschland und auch supranational diverse Arbeitsgruppen und Kooperationen zwischen den einzelnen Transplantationszentren. Im Rahmen dieser Zusammenschlüsse konnten sich Ärzte und weitere Wissenschaftler austauschen, beraten und einheitliche Konzepte für die Transplantationen entwickeln.

Nachdem im Bereich der NTX das Prinzip der Histokompatibilität entdeckt wurde, organisierte der Niederländer J. J. van Rood im Jahr 1967 eine überregionale Zusammenarbeit, um eine weitgehende Identität der Human-Leukocyte-Antigen (HLA) zwischen Spender und Empfänger auch bei der LTX zu gewährleisten (44). Die erste supranationale Organaustauschorganisation namens Eurotransplant entstand (44). Diesem lockeren Verbund weniger Transplantationszentren schlossen sich aufgrund der ertragreichen Ergebnisse mit der Zeit immer mehr Transplantationszentren aus verschiedenen umliegenden Ländern an (44). Zum jetzigen Zeitpunkt besteht Eurotransplant aus acht Mitgliedsländern (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien) und 81 Transplantationszentren (3, 45). Im weiteren Verlauf übernahm Eurotransplant weitere Aufgaben, von denen die Allokation der Spenderlebern die wichtigste darstellte (46).

Auf nationaler Ebene wurde 1984 die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) gegründet (47). Im selben Jahr wurde auch die Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Transplantationszentren und 1992 die Deutsche Transplantationsgesellschaft ins Leben gerufen (47). Zusammen mit Eurotransplant versuchten diese Organisationen bei einer stetig steigenden Anzahl an Transplantationen und einer zunehmenden Bedeutung dieser in der Gesellschaft die gesetzlichen Lücken in Deutschland auszufüllen. 1987 wurde von der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Transplantationszentren ein Transplantationskodex entwickelt, nach dem sich die Vertreter westdeutscher Transplantationszentren richteten (47). 1992 wurde dieser in eine Selbstbindungsvereinbarung umgestaltet (47). Sie enthielt neben medizinischen,

ethischen und juristischen Verfahrensprinzipien auch Empfehlungen zur Organvermittlung und Vorschläge zu administrativen Vorgängen (47).

1997 wurde letztendlich ein Gesetzentwurf vom Bundestag verabschiedet, welcher auf Bundesebene die Spende, Annahme und Allokation von Organen und menschlichem Gewebe regelte (48). Mit der Inkraftsetzung des Transplantationsgesetzes (TPG) waren Spenderorgane nicht länger das moralische Eigentum von Chirurgen, Transplantationszentren und Krankenversicherungen, sondern ein gesellschaftliches Gut, welches nach Maßgabe öffentlich-rechtlicher Verteilungsregeln an Wartende vergeben wird (47). Viele Regelungen wurden jedoch nicht im Gesetz verankert. Sie wurden vielmehr an die bereits etablierten Arbeitsgemeinschaften und Stiftungen delegiert (48).

Gemäß §12 Abs.1 TPG liegt die Festlegung konkreter Verteilungsregeln bei Eurotransplant, während die Grundprinzipien der Transplantationen von der Bundesärztekammer zu formulieren sind (47).

Laut §3 Abs. 2 Nr. 2 TPG muss vor der Entnahme der Organe ein endgültiger, nicht behebbarer Ausfall der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms festgestellt werden.

Da die Bundesärztekammer bereits vor der Gesetzgebung die Kriterien für die Feststellung und Dokumentation des Hirntods durch den Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer niedergelegt hat, wurden eben diese mit der Inkraftsetzung des TPG nach §16 Abs.1 Nr.1 damit beauftragt den Stand der Erkenntnisse in einer Richtlinie festzuhalten und bei neuen Erkenntnissen in der Wissenschaft zu überarbeiten (49, 50). Diese Richtlinien gelten als bindend und stellten sich auch nach genauer Überprüfung als sichere Diagnostik des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls dar (50). Seit einer Gesetzesänderung 2013 müssen die von der Bundesärztekammer erarbeiteten Richtlinien, wie in §16 Abs.3 beschrieben, dem Bundesministerium für Gesundheit zur Genehmigung vorgelegt werden (50).

Der Paragraph 11 des TPG „Zusammenarbeit bei der Entnahme von Organen und Gewebe, Koordinierungsstelle“ bestimmt, dass eine Koordinierungsstelle die Vorgänge innerhalb des Entnahmekrankenhauses betreuen soll. Dabei muss die Koordinierungsstelle die Meldung des Spenders kontrollieren und weiterleiten, die Spenderidentität und Einwilligung überprüfen sowie die Entnahme, Konservierung, Verpackung und Kennzeichnung der Organe inklusive deren sicheren und

angemessenen Transport organisieren (51). Der Bund der Krankenkassen, die Bundesärztekammer und die Deutsche Krankenhausgesellschaft haben der DSO die Aufgaben der Koordinierungsstelle erteilt (52). Sie nimmt bei der Feststellung eines potenziellen Spenders eine beratende Rolle ein und vermittelt bei Bedarf Fachärzte für die Hirntoddiagnostik (53). Nach Feststellung des Hirntods übernimmt die DSO die Klärung der medizinischen und juristischen Voraussetzungen einer Organspende (53, 54). Sie sammelt alle notwendigen Daten des jeweiligen Spenders beziehungsweise Spenderorgans und übermittelt diese an Eurotransplant (53, 54). Des Weiteren organisiert die DSO die Organentnahme und –konservierung und führt diese letztendlich auch durch (53, 54). Nach Abschluss der Organentnahme steht die DSO sowohl dem Krankenhauspersonal als auch den Angehörigen für betreuerische Zwecke zur Verfügung (53).

Laut §12 TPG „Organvermittlung, Vermittlungsstelle“ sind der Spitzenverband Bund der Krankenkassen, die Bundesärztekammer und die Deutsche Krankenhausgesellschaft dazu verpflichtet eine Vermittlungsstelle einzurichten oder zu beauftragen und die Aufgaben und Pflichten vertraglich festzuhalten (55, 56). In Deutschland agiert Eurotransplant als Vermittlungsstelle. Die Kernaufgaben und Expertisen von Eurotransplant liegen im Bereich der Registrierung, Allokation und Logistik (47). Des Weiteren sammelt Eurotransplant die Daten von den Allokationen, den Transplantationen und des jeweiligen Outcomes, um stetig Verbesserungen der Allokationen ausarbeiten zu können (57). Verantwortlich für die Verbesserung der Allokation von Lebern ist der Beratungsausschuss ELIAC (Eurotransplant Liver and Intestine Advisory Committee) (58). Zur Evaluierung der Allokation werden Daten über den Spender, die Organvermittlung, die Transplantation und das Outcome des Patienten gesammelt und ausgewertet (58).

2.1.4 Historische Entwicklung der Allokation der Spenderorgane

Die Allokation mittels Eurotransplant erfolgt auf Basis eines jeden einzelnen Patienten, d.h. die Organe werden nicht einem Transplantationszentrum, sondern einem bestimmten Patienten zugeteilt (3).

In Punkto Dringlichkeit werden drei Stufen unterschieden: der High-Urgency-Status (HU), der Approved-Combined-Organ-Status und elektive Transplantationen (58). Ein HU-Status hat oberste Priorität und besteht bei Vorliegen eines ALV mit Erfüllung der

in Tabelle 2 dargestellten Kings-College- oder Clichy-Kriterien, eines Transplantatversagens innerhalb von 14 Tagen nach LTX, eines ALV bei einem rasch fortschreitendem Morbus Wilson beziehungsweise Budd-Chiari Syndrom oder einem lebensbedrohlichen Lebertrauma (58). Patienten im Approved Combined Organ Status benötigen kombinierte Organtransplantationen, wie beispielsweise eine Herz- und Lebertransplantation (58). Da es schwieriger ist zwei passende Organe für einen Patienten zu finden, stellt dieser Status nach dem HU-Status den zweitdringlichsten dar (58). Im Bereich der elektiven Transplantationen wird das Spenderorgan dem Patienten an oberster Stelle der Rankingliste angeboten (58). Die Rankingliste wird mit Hilfe des Model-of-End-Stage-Liver-Disease (MELD) erstellt (58). Falls die Allokation nicht glücken sollte, hat Eurotransplant ein System, welches verhindern soll, dass Spenderorgane ungenutzt bleiben (58).

Tabelle 2: King's College- und Clichy-Kriterien (43)

King's College-Kriterien

- Paracetamolintoxikation
 - pH < 7,3 oder
 - PTT > 6,5 (INR) und
 - Serumkreatinin > 3,4 mg/dl
- keine Paracetamolintoxikation
 - PTT > 6,5 (INR) oder
 - drei von fünf der folgenden Kriterien sind erfüllt:
 - Alter < 10 oder > 40 Jahre
 - Ätiologie: Non-A-non-B-Hepatitis, idiosynkratische Medikamentenreaktion
 - Dauer der Gelbsucht vor Beginn der Enzephalopathie >7 d
 - PTT > 3,5 (INR)
 - Serumbilirubin > 17,6 mg/dl

Clichy-Kriterien

- hepatische Enzephalopathie und
- Faktor V < 20% bei Patienten unter 30 Jahren
 - Faktor V < 30% bei Patienten ab 30 Jahren
-

Der MELD-Score wurde ursprünglich entwickelt, um die 3-Monats Mortalität nach einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) bei Varizenblutungen oder rezidivierendem Aszites zu bestimmen (59, 60). In einer Studie mit 3437 Patienten zeigte sich, dass der MELD-Score die 3-Monats-Mortalität der Patienten auf der Warteliste exakter widerspiegelt als die Bestimmung des Childstadiums (CTP) (61). Aus diesem Grund und wegen der besseren Objektivierbarkeit setzte sich der MELD-Score 2002 in den USA als zentrales Allokationskriterium durch und etablierte sich 2006 auch im Eurotransplant-Raum (3, 10, 59).

Der sogenannte labMELD wird berechnet und setzt sich aus den drei Parametern Bilirubin, Kreatinin und International Normalized Ratio (INR) zusammen (10). Er nimmt einen Wert von 1 bis 40 ein (10). Zusätzlich gibt es den sogenannten exceptionalMELD (61). Dieser kommt bei bestimmten Indikationen wie beispielsweise einem HCC zum Einsatz, um die Dringlichkeit einer LTX beim HCC adäquat widerzuspiegeln (61).

Seit Einführung des MELD-Scores zeigt sich eine verringerte Wartelistenmortalität (62). Das 1-Jahres-Organ- und Patientenüberleben ist nach Einführung des MELD-Scores unverändert geblieben (62). Es zeigte sich, dass besonders der Kreatininwert eine große Rolle in der Bestimmung des MELD-Scores und somit auch in der Allokation der Spenderlebern spielt (61). Dies hat zur Folge, dass besonders Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion eine Spenderleber zugeteilt wird (61). In der Konsequenz stieg die Zahl der kombinierten Leber- und Nierentransplantation, sowie die Häufigkeit der Dialysepflichtigkeit der Patienten nach Einführung des MELD-Scores rapide an (63). Sharma et al. stellten die These auf, dass das Kreatinin im MELD-Score überrepräsentiert sei und forderten eine höhere Gewichtung des Bilirubins und niedrigere Gewichtung des Kreatinin innerhalb des MELD-Scores, um so eine präzisere 3-Monats Mortalität ohne LTX darstellen zu können (64). Diese Neugewichtung wurde bislang nicht durchgeführt.

2.2 Mangelware Spenderleber

Die Entwicklung im Bereich der Allokation der Spenderorgane sorgte für eine verringerte Mortalitätsrate der gelisteten Patienten. Nach wie vor verhindert der Organmangel, dass Patienten lebertransplantiert werden, die eindeutig von einer LTX profitieren würden (61). Dies betrifft nach aktueller Studienlage Patienten mit einem MELD-Score von 15 oder mehr (65).

Die Abbildung 3 zeigt einen Rückgang der Anzahl an Spenderlebern seit 2010 in Deutschland (57). Obwohl 2018 nur 750 Spenderlebern zur Verfügung gestellt wurden, gab es in Deutschland aufgrund des sogenannten Cross-Border-Organ-Exchange zwischen den Mitgliedsstaaten von Eurotransplant 820 Lebertransplantationen (57).

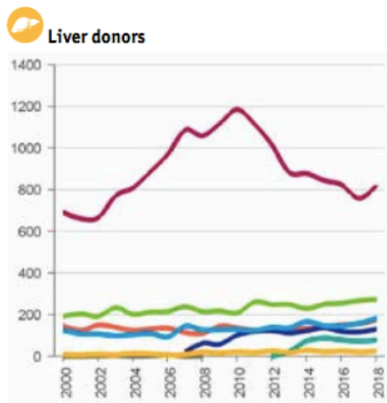
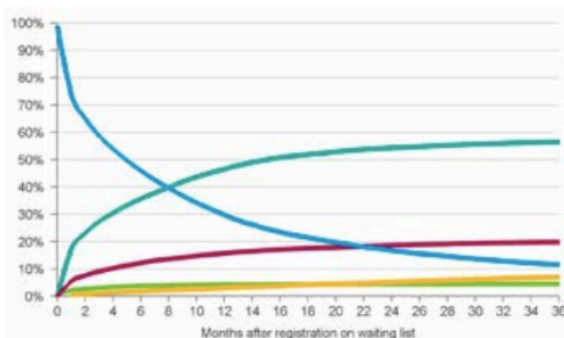


Abbildung 3: Anzahl der Spenderlebern in Deutschland von 2000 bis 2018 (lila:Deutschland) (57)

2018 gab es in Deutschland 1301 Registrierungen für die Warteliste, davon sind 336 Patienten auf der Warteliste verstorben oder waren in einem so schlechten Zustand, dass sie sich keiner LTX unterziehen konnten (57). In der Abbildung 4 ist die Entwicklung der Patienten auf der Warteliste über drei Jahre nach erstmaliger Listung dargestellt. Es zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation von Jahr zu Jahr zunahm, jedoch auch die Mortalität und die Transplantationsunfähigkeit (57).



Outcome	1 year	2 years	3 years
Transplanted (deceased donor)	47%	54%	57%
Transplanted (living donor)	4%	5%	5%
Died on the WL	16%	19%	20%
Removed other	3%	5%	7%
Still on WL	30%	17%	12%

- Transplanted (deceased donor)
- Transplanted (living donor)
- Died on the WL
- Removed other
- Still on WL

Abbildung 4: Geschehnisse auf der Warteliste im Eurotransplantraum von 2011-2015 (57)

2.3 Indikationen zur LTX

Diverse Erkrankungen der Leber machen im fortgeschrittenen Stadium eine LTX notwendig. Die häufigsten Ursachen waren in der vergangenen Dekade laut European Liver Transplant Registry (ELTR) virale Zirrhosen, vor allem durch Infektionen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) und dem Hepatitis B Virus (HBV), äthyltoxische Zirrhosen (ALD) sowie Lebertumore (66). Metabolische und autoimmune Genesen wie beispielsweise eine primär biliäre Cholangitis (PBC) oder eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) führten ebenfalls relativ häufig zu einer LTX (66). Auch seltene angeborene Stoffwechselerkrankungen und Speicherkrankheiten wie Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel und Glykogenose Typ 1 stellten Indikationen für eine LTX dar (43). Neben den chronischen Lebererkrankungen gibt es ebenfalls Patienten mit einem ALV, als deren einzig lebensrettende Maßnahme sich eine LTX erwies (43).

2.3.1 Hepatitis C Virus-Zirrhose

2008 lag die weltweite Infektionsrate von HCV bei etwa 3% – in der ägyptischen Bevölkerung lag sie bei bis zu 12,2%-17,4%, je nach Geschlecht und Alter (67, 68). Im selben Zeitraum lag in Deutschland die Prävalenz bei etwa 0,4-0,7% (69). Bei 50-75% kam es zu einer chronischen Infektion und bei 15-25% schließlich zu einer Zirrhose (6). Neben einer Dekompensation der viralen Leberzirrhose bestand die Gefahr der Entwicklung eines HCC (6).

Eine HCV stellte in den USA und Europa eine häufige Indikation dar (70). 2002 konnte bei 44% aller Lebertransplantierten in den USA eine HCV-Reinfektion nachgewiesen werden (6).

2.3.2 Hepatitis B Virus-Zirrhose

Eine chronische HBV machte in den USA und Westeuropa gegen Ende des 20. Jahrhunderts 5-10% der Ursachen für eine LTX aus (6, 33).

2.3.3 Äthyltoxische Zirrhose

Alkoholmissbrauch ist in unserem Kulturkreis mit einer hohen Prävalenz verbunden, folglich fand sich ein schädlicher Alkoholkonsum als häufigste Ursache einer Leberzirrhose wieder (71, 72).

Patienten mit einer ALD wiesen nicht nur ein signifikant erhöhtes Risiko für eine begleitende HBV- oder HCV-Infektion auf, sondern auch für ein HCC (6, 73). Die jährliche Inzidenz eines HCC bei Patienten mit einer ALD lag bei 1-2% (74).

2.3.4 Nichtalkoholische Steatohepatitis

Adipöse Patienten mit einem DM entwickelten immer eine milde Steatose und bei etwa 20% entstand sogar eine Leberzirrhose (75, 76). Die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) wurde zu einem wesentlichen Bestandteil des chronischen Leberversagens und trat als alleinige Ursache oder als Koerkrankung mit beschleunigender Wirkung der Leberfibrosierung auf (77). Angulo et al. beschrieben einen Anstieg der Prävalenz der NASH von 0,1% im Zeitraum 1995-2000 auf 3,5% in 2005 (77). Haldar et al. zeigten bei der Bewertung der ELTR Lebertransplantationen einen Anstieg von 1,2% im Jahre 2002 auf 8,4% 2016 (78). Charlton et al. glaubten, dass die NASH in der Zukunft die häufigste Ursache für eine LTX sein könnte (79, 80). Des Weiteren gab es Theorien, dass ein großer Teil der Zirrhosen, die als kryptogene Zirrhosen (KrypZ) bezeichnet wurden, bereits Zirrhosen auf Grundlage einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung waren (81-83).

2.3.5 Hepatozelluläres Karzinom

Das HCC war in diversen Studien der häufigste primäre Lebertumor (6, 72, 84). Etwa 80% der Patienten mit einem HCC wiesen eine begleitende Leberzirrhose auf, wodurch eine LTX als einzige kurative Therapieoption angesehen werden konnte (72, 84, 85). Die Leberzirrhose galt als größter Risikofaktor für die Entstehung eines HCC (85, 86). 3-10% aller Patienten mit einer Zirrhose erkrankten jährlich an einem HCC (6). Durch die Entzündungsreaktionen, Nekrosen und Fibrosierungsprozesse in einer zirrhatischen Leber bestand das Risiko einer malignen Transformation und folglich eines HCC (6, 84). Häufige Formen der dem HCC zu Grunde liegenden Leberzirrhose waren viraler oder äthyltoxischer Genese (6, 86, 87). Immer mehr an Bedeutung gewann die NASH als Risikofaktor des HCC (84). Ungewöhnliche

Grunderkrankungen im Zusammenhang mit einem HCC stellten eine AIH, ein Morbus Wilson oder eine PBC dar (6, 86).

2.3.6 PBC

Eine PBC wurde als eine chronische Erkrankung der Leber definiert, welche durch eine Zerstörung der interlobulären und septalen Gallengänge charakterisiert wurde (6, 88). Die Indikationen für eine LTX bei PBC waren neben einer dekompensierten Lebererkrankung ein ausgeprägter therapierefraktärer Pruritus, eine exzessive Schläfrigkeit ohne andere Ursache und eine nicht therapierbare hepatische Enzephalopathie (89).

2.3.7 PSC

Bei einer PSC kam es zu einer chronischen Entzündung der Gallengänge, gefolgt von einer Fibrosierung und Gallengangsverengung (6, 90). Daraus resultierte eine biliäre Zirrhose, welche im Endstadium eine LTX notwendig machte (6, 90). Eine weitere Indikation stellten rezidivierende bakterielle Cholangitiden durch eine chronische Gallengangsobstruktion dar (6). Bei der Überlegung eines geeigneten Zeitpunktes einer LTX für Patienten mit einer PSC sollte auch immer das steigende Risiko, ein cholangiozelluläre Karzinom (CCC) zu entwickeln, bedacht werden (43).

2.3.8 Autoimmunhepatitis

Eine AIH wurde als eine inflammatorische, nekrotisierende Lebererkrankung unklarer Genese mit dem Nachweis verschiedener Autoantikörper und einer Hypergammaglobulinämie definiert (91, 92). Histologisch waren sowohl eine Interface-Hepatitis sowie periportale Plasmazellinfiltrationen sehr spezifisch für eine AIH (93, 94). Bei einem ALV oder einer Dekompensation einer AIH-assoziierten Leberzirrhose war die LTX die Therapie der Wahl (94, 95).

2.3.9 Akutes Leberversagen

Bussutil et al. definierten das ALV als eine schwere Leberschädigung mit einer hepatischen Enzephalopathie ohne eine vorher bereits bestehende chronische Lebererkrankung (6). Es sollte zunächst die Ursache ermittelt werden und bei

Erfüllung der King's-College-Kriterien und/oder der Clichy-Kriterien eine LTX angestrebt werden (43). Aufgrund der hohen Mortalität ohne eine rasche LTX sollte diese frühzeitig geplant und durchgeführt werden (6). Die Prognose bei rascher Indikationsstellung mit HU-Meldung und unverzüglicher Transplantation ist gut (43).

2.4 Kontraindikationen zur LTX

Über mehrere Jahre hinweg wurden die Indikationen für eine LTX stetig angepasst. Während zu Beginn das HCC, CCC und Klatskin-Tumore uneingeschränkt zu einer LTX führten, wurden diese Grunderkrankungen aufgrund ihres schlechten Outcomes als Indikationen später stark eingegrenzt beziehungsweise das CCC und Klatskin-Tumore wurden sogar als Kontraindikationen für eine LTX definiert (5, 43). Zudem beobachtete man, dass Patienten mit einem großen oder multiplen HCC häufig nach LTX ein Rezidiv aufwiesen, womit folglich ein kürzeres Organüberleben assoziiert war (3). Um diesen Umstand besser eingrenzen zu können und das HCC dennoch als eine Indikation für eine LTX zu etablieren, legten Mazzaerro et al. Anfang der 1990er die Milano-Kriterien fest (61). Demnach durften entweder ein Tumorherd mit maximal 5cm oder bis zu drei Tumorherde mit je maximal 3cm vorhanden sein (43, 61). Des Weiteren galten Makro-Angioinvasionen und extrahepatische Metastasen in der radiologischen Bildgebung als Ausschlusskriterien (6, 43).

Absolute Kontraindikationen in Deutschland stellen eine unbehandelte Erkrankung mit dem Human-Immundeficiency-Virus, eine floride Tuberkulose, eine gesicherte und nicht sanierte Sepsis, schwere Infektionen, nicht behandelbare Infektionen wie beispielsweise Tollwut, Pneumonien, ein nicht kurativ behandeltes extrahepatisches Malignom mit Ausnahme von primären Hirn- und Hauttumoren, fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankungen (außer bei geplanter kombinierter Leber- und Herztransplantation), eine manifeste floride Alkoholkrankheit und eine Non-Compliance des Patienten dar (43, 53). Eine relative Kontraindikation stellt ein fortgeschrittenes Alter dar, wobei keine absolute Altersgrenze definiert wurde (43). Einzig entscheidend ist das biologische Alter, wobei aufgrund des ausgeprägten Organmangels Transplantationen bei über 65jährigen Patienten eher selten durchgeführt werden. 2017 waren es in den USA 20% (96).

Bevor Patienten auf die Warteliste für ein Spenderorgan geschrieben werden, muss zum einen eine Indikation festgelegt werden und zum anderen müssen Kontraindikationen ausgeschlossen werden (43). Der Ausschluss von Kontraindikationen erfolgt standardmäßig im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im jeweiligen Transplantationszentrum (43). Zudem müssen für die Operation und die Nachbehandlung relevante Erkrankungen des Patienten dokumentiert und potenzielle Infektionsherde systematisch aufgedeckt und saniert werden (43).

Nach der Listung des Patienten bei Eurotransplant muss sich dieser in der Wartezeit regelmäßigen Kontrollen unterziehen (43). Außerdem muss eine gute Erreichbarkeit sichergestellt werden, um bei einem Organangebot eine zügige Einleitung aller Verfahren beginnen zu können (43). Kurz vor der Operation wird der Patient erneut auf Kontraindikationen untersucht (43).

2.5 Patientenüberleben nach LTX

Dank der Errungenschaften im Bereich der Immunsuppression und der Weiterentwicklung der chirurgischen Technik konnte eine Verbesserung des Patientenüberlebens nach LTX erreicht werden. Laut ELTR lag das 1-Jahres-Patienten-Überleben 2001 in Europa bei 83% (66). Die kritischste Phase nach LTX liegt innerhalb der ersten sechs Monate. In dieser Zeit werden 58% aller Todesfälle und 68% aller Retransplantationen der Leber (Re-LTX) verzeichnet (66).

Etwa ein Zehntel aller Lebertransplantierten benötigten eine Re-LTX. Die Hauptursachen stellen vaskuläre Komplikationen, ein primäres Transplantatversagen (PNF) und Abstoßungsreaktionen dar (66).

Die Häufigkeiten der zum Tod führenden Ursachen veränderten sich im Verlauf. Innerhalb des ersten Jahres nach LTX spielten Infektionen, ein PNF und perioperative Komplikationen eine vorrangige Rolle (3, 33). Im Langzeitverlauf machten De Novo Malignome, KVE und Rezidenzen einen größeren Teil der Todesursachen aus (3, 33). Bei den Rezidenzen spielten vor allem die HCV-Reinfektionen der Transplantatleber mit HCV-assoziiertes Rezirrhose und das HCC als Todesursachen die Hauptrollen (33). Die chronische HCV-Reinfektion und HCC-Rezidive wurden durch die Immunsuppression begünstigt (3). KVE und ANV waren häufige nicht-hepatische Todesursachen im Langzeitverlauf (3).

Trotz der Steigerung der Überlebenszeit nach einer LTX zeigten Lebertransplantierte im Vergleich zur Normalbevölkerung einen durchschnittlichen Verlust an Lebenszeit von 7 Jahren (3). Während das Patientenüberleben nach LTX im Durchschnitt bei 22,2 Jahren lag, befand sich das der Normalbevölkerung bei 29,2 Jahren (65). In der Tabelle 3 ist das Patientenüberleben nach Alter, Geschlecht und Grunderkrankung aufgegliedert (65). Je jünger die Patienten bei der LTX waren, desto größer wurde der Überlebensunterschied im Vergleich zur nach dem Alter gematchten Normalbevölkerung (3, 65).

Tabelle 3: Lebenserwartung nach LTX im Vereinigten Königreich zwischen 1985 und 2003 (45)

Risk factor	Life expectancy (y) of allograft recipients*	National population life expectancy (y)	No of life years lost	No of allograft recipients	No of deaths
Sex					
Male	18.3 (15.6–21.5)	27.6	9.3	1474	287
Female	26.8 (22.3–32.3)	31.1	4.3	1228	218
Age group (y)					
17–34	28.8 (19.2–43.3)	51.2	22.4	221	35
35–44	24.6 (18.7–32.4)	38.3	13.7	440	80
45–54	25.3 (20.5–31.2)	29.7	4.4	933	158
55–64	19.5 (16.1–23.6)	21.8	2.3	905	183
65+	12.2 (8.8–17.0)	16.2	4.0	203	49
Primary liver disease					
PBC	35.8 (28.1–45.6)	29.2	–6.6	704	105
Autoimmune cirrhosis	24.5 (15.8–38.2)	29.2	4.7	148	26
HBV	24.2 (15.0–39.2)	29.2	5.0	147	22
Sclerosing cholangitis	26.0 (18.4–36.8)	29.2	3.2	284	44
Cryptogenic cirrhosis	33.9 (21.9–52.7)	29.2	–4.7	207	27
ALD	15.0 (12.2–18.6)	29.2	14.2	533	117
HCV	12.0 (9.2–15.7)	29.2	17.2	339	70
Cancer	5.3 (3.9–7.1)	29.2	23.9	107	46
Other	16.5 (12.0–22.9)	29.2	12.7	233	48
Median life expectancy (y) of allograft recipients	$(\exp \{9.92 + (0.03 \times \text{sex}) - (0.27 \times \text{age}_{35\text{to}44}) - (0.27 \times \text{age}_{45\text{to}54}) - (0.56 \times \text{age}_{55\text{to}64}) - (1.09 \times \text{age}_{65\text{andover}}) - (0.56 \times \text{AC}) - (0.48 \times \text{HBV}) - (0.48 \times \text{SC}) - (0.14 \times \text{CC}) - (0.98 \times \text{ALD}) - (1.20 \times \text{HCV}) - (2.05 \times \text{CA}) - (0.97 \times \text{other})\} + 182) / 365.25$				

*Median (95% confidence interval).

ALD, alcoholic liver disease; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; PBC, primary biliary cirrhosis.

Final model: values of risk factors included:

Sex: Sex = 1 if male, 0 if female.

Age group: $\text{age}_{35\text{to}44}$ = 1 if patient aged between 35 and 44 years, 0 otherwise; $\text{age}_{45\text{to}54}$ = 1 if patient aged between 45 and 54 years, 0 otherwise; $\text{age}_{55\text{to}64}$ = 1 if patient aged between 55 and 64 years, 0 otherwise; $\text{age}_{65\text{andover}}$ = 1 if patient aged 65 years or over, 0 otherwise.

Primary liver disease: AC = 1 if patient has autoimmune cirrhosis, 0 otherwise; HBV = 1 if patient has HBV, 0 otherwise; SC = 1 if patient has sclerosing cholangitis, 0 otherwise; CC = 1 if patient has cryptogenic cirrhosis, 0 otherwise; ALD = 1 if patient has ALD, 0 otherwise; HCV = 1 if patient has HCV, 0 otherwise; CA = 1 if patient has cancer, 0 otherwise; *other* = 1 if patient has an other liver disease to those categorised, 0 otherwise.

Parameter des Spenders, welche zu einem schlechteren Outcome führen könnten, waren ein fortgeschrittenes Alter, ein hoher Body-Maß-Index (BMI), die Hospitalisierungsdauer, der Gebrauch von Vasopressoren, die Leberfunktion, eine Steatosis, die Natriumkonzentration im Blutserum und das Vorhandensein von

Infektionen (3, 10). Empfänger im HU-Status, in einem schlechten Ernährungszustand, mit fortgeschrittenem Alter, einer Nierenfunktionsstörung, einer Beatmungspflicht, einer HCV-Infektion oder anderen Infektionen zeigten ebenfalls ein schlechteres Outcome (3, 10). Perioperativ präsentierten sich eine lange kalte und warme Ischämiezeit (>12 Std, >35 min), ein starker Blutverlust, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das nicht sofortige Einsetzen der Galleproduktion, eine Oligurie und chirurgische Komplikationen als das Outcome bestimmende Faktoren, während es postoperativ das primäre Transplantatversagen, die Erhöhung der Transaminasen oder des Bilirubins, eine Verlängerung der Prothrombinzeit, eine Nierenfunktionsstörung beziehungsweise ein erhöhtes Kreatinin, die Erfahrung des Transplantationszentrums, die Beatmungspflicht und die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung waren (3, 10). In der Tabelle 4 sind die wichtigsten Faktoren zusammengefasst, welche 2011 von Sharma et al. publiziert wurden (97).

Tabelle 4: Prädiktoren für das Organüberleben nach LTX (47)

Variables	Hazard ratio	95% CI	p-Value
Post-LT ESRD (time dependent)	3.32	2.96-3.71	<0.0001
Age 18-29 years (ref: age 50-59 years)	0.85	0.72-1.00	0.0429
30-39	0.80	0.71-0.91	0.0009
40-49	0.88	0.82-0.94	0.0001
60-64	1.18	1.09-1.27	<0.0001
65 and above	1.40	1.29-1.52	<0.0001
African American (ref: white)	1.25	1.15-1.36	<0.0001
Hispanic	0.86	0.79-0.93	0.0003
Asian	0.80	0.70-0.92	0.0012
Hepatitis C (ref: non-HCV)	1.39	1.31-1.48	<0.0001
HCC (ref: non-HCC)	1.34	1.25-1.44	<0.0001
Pre-LT DM (ref: no DM)	1.18	1.11-1.25	<0.0001
Ln Creatinine at LT	1.13	1.07-1.20	<0.0001
Ln Albumin at LT	0.73	0.66-0.81	<0.0001
Hospitalized ICU (ref: ambulatory)	1.34	1.20-1.50	<.0001
Hospitalized non ICU	1.16	1.07-1.25	0.0001
Mechanical life support at LT (ref: no mechanical life support)	1.58	1.40-1.79	<0.0001
Status 1 (ref: non-status 1)	0.74	0.64-0.85	<0.0001
Repeat LT (ref: no)	1.70	1.54-1.87	<0.0001
Portal vein thrombosis (ref: none)	1.39	1.25-1.56	<0.0001
Donor age 0-17 (ref: 18-39)	0.90	0.81-1.003	0.0571
40-49	1.20	1.12-1.29	<0.0001
50-59	1.32	1.23-1.42	<0.0001
60-69	1.58	1.46-1.72	<0.0001
70 and above	1.71	1.53-1.90	<0.0001
Cold ischemia time	1.01	1.004-1.02	0.0030
DCD (ref: no)	1.25	1.10-1.43	0.0006
Regional (ref: local)	1.03	0.97-1.10	0.2893
National	1.16	1.05-1.28	0.0034

2.6 Komplikationen nach LTX

Über die letzten Jahrzehnte verbesserte sich die Lebensqualität nach LTX stetig (33). Dennoch zeigten Lebertransplantierte im Vergleich zu Nicht-Transplantierten derselben Altersgruppe häufigere Nebenerkrankungen (33).

Die postoperativen Komplikationen traten als eine Folge der chirurgisch-technisch komplexen Operation auf. Zu den technischen Problemen gehörten typischerweise Nachblutungen, Gefäßkomplikationen und Gallenwegskomplikationen (42). Da die Immunsuppression direkt im Anschluss an die LTX hochdosiert verabreicht wurde, traten in der postoperativen Phase zusätzlich zu den genannten Komplikationen regelmäßig Infektionen auf (43). Bei niedrig dosierter Immunsuppression traten in dieser Phase häufig akute Abstoßungsreaktionen auf (43).

Im weiteren Verlauf stellten Infektionen, metabolische Erkrankungen, De Novo Malignome, Rezurrenzen und irreversible Nierenschädigungen häufige Komplikationen dar (3, 5, 33, 98). Durch die stetig wachsende Lebenserwartung fielen diese Komplikationen und Folgeerkrankungen, welche vor allem mit einer langjährigen Immunsuppression einhergingen, stärker ins Gewicht (3).

2.6.1 Rezurrenz der Grunderkrankung nach LTX

Bei jeder Grunderkrankung, die zur LTX führte, bestand die Möglichkeit des Rezidivs. Sowohl die Rezidivrate als auch die Schwere und Tragweite eines Rezidivs fielen jedoch in Abhängigkeit von der Grunderkrankung sehr unterschiedlich aus. Des Weiteren spielte es eine Rolle, ob die Grunderkrankung in der chronischen Form auftrat oder als ALV.

2.6.1.1 Hepatitis C Virus-Rezidiv nach LTX

Das primäre Ziel nach LTX war eine dauerhafte Negativierung der Viruslast, um eine erneute Infektion beziehungsweise Fibrosierung der Spenderleber zu verzögern oder zu verhindern (33, 99).

Durch die neuen direkt antiviralen Substanzen mit Heilungsraten von bis zu 100% mussten kaum noch Patienten mit HCV-Zirrhose transplantiert werden (100-103). Nach Transplantation konnten mittlerweile praktisch alle HCV-Reinfektionen geheilt werden (104). Dies führte dazu, dass sogar HCV-positive Organe in HCV-negative Spender transplantiert wurden (105).

2.6.1.2 Hepatitis B Virus-Rezidiv nach LTX

Während in der Vergangenheit Rekurrenzen der HBV nach LTX ein großes Problem darstellten und mit einem signifikant schlechterem Patienten- und Organüberleben vergesellschaftet waren, so wurde die HBV-Reinfektion nach LTX durch die neuen Errungenschaften in der Prävention stark verringert (33, 106). Zusätzlich zu den HBV Immunglobulinen etablierten sich in den 1990ern die antiviralen Medikamente Lamivudin und Adefovir zur Reduktion der Viruslast vor und nach der LTX (106-109). Seit der Einführung dieser medikamentösen Prophylaxe wurde die 5-Jahres-Rezidivrate von 90,5% auf 11,8% gesenkt und das Patienten- und Organüberleben signifikant verbessert (106, 108). Das Überleben der lebertransplantierten Patienten mit einer HBV als Grunderkrankung ist heutzutage durch die HBV-Reinfektionsprophylaxe und die antiviralen Therapien sehr gut (33). Steinmüller et al. gaben 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 91%, 81% und 73% an (107). Sollte jedoch eine Reinfektion auftreten, so zeigten die Ergebnisse von Steinmüller et al. trotz der antiviralen Therapien eine signifikante Verschlechterung des 5-Jahres Überlebens auf 69% (107). Nichtsdestotrotz gehörte die HBV zu den Grunderkrankungen mit den besten Langzeitüberlebensraten nach LTX (110). So zeigten Kim et al. ein 1- und 3-Jahres-Patientenüberleben von 87,4% und 80,7% im Vergleich zu den Patienten ohne HBV Diagnose mit 86,5% und 78,6% (109).

2.6.1.3 Rezidiv einer äthyltoxischen Zirrhose nach LTX

Die Rückfallquote nach LTX fiel in Studien sehr unterschiedlich aus (33). Es zeigten sich viele Variationen in der Definition eines Rückfalls. So galt in einigen Studien jeglicher Alkoholkonsum bereits als ein Rezidiv, wohingegen in anderen Studien zunächst ein problematischer Alkoholgebrauch erreicht werden musste, wobei auch dieser einen großen Spielraum zuließ (6). Erschwerend kam hinzu, dass viele Patienten keine ehrlichen Angaben machten und es sich schwierig gestaltete, genaue Daten über das Trinkverhalten in Bezug auf Alkohol zu erstellen (6). Ein Review von Tome et al. ergab, dass 20-50% der Lebertransplantierten mit einer ALD als Grunderkrankung den Konsum von Alkohol innerhalb der ersten 5 Jahre nach LTX bestätigten (111). Bei Patienten, die 3-6 Monate vor der LTX abstinent waren, zeigte sich eine Rückfallquote von 10-27% (112, 113). Allerdings sollte man dies immer vor dem Hintergrund betrachten, dass Patienten mit einer ALD nach LTX häufig unter dem Druck standen, einen Rückfall verbergen zu müssen (111).

Ein möglichst langer Zeitraum einer Alkoholkarenz von mindestens sechs Monaten, besser noch einem Jahr, ist mit einer geringeren Rückfallquote und somit langfristig besseren Prognose nach LTX assoziiert (43).

2.6.1.4 Rezidiv einer nichtalkoholischen Steatohepatitis

Ein Rezidiv nach LTX war häufig und nahm des Öfteren einen schweren Verlauf (6, 114). 60% der Patienten entwickelten innerhalb eines Jahres nach LTX erneut eine Steatosis in der Spenderleber, 33% eine Steatohepatitis und 12,5% eine Zirrhose (115). Risikofaktoren für eine Rekurrenz stellten ein erhöhter BMI, ein DM, ein arterieller Hypertonus, eine Hypertriglyzeridämie und eine Steatosis in der Biopsie dar (33, 116). Zur Verhinderung eines Rezidivs sollten die Patienten dazu angehalten werden eine Gewichtsreduktion durchzuführen und sich körperlich zu betätigen (6, 117).

2.6.1.5 Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms nach LTX

Die Rezidivrate eines HCC, welches die Milanokriterien erfüllte, lag innerhalb von 4 Jahren nach der LTX bei 8-10% (118). Das 4-Jahres-Patientenüberleben lag bei 75% (6). Wenn das HCC jedoch außerhalb der Milanokriterien lag, erkrankten die Patienten innerhalb von 4 Jahren zu 40-60% an einem Rezidiv (118).

Um ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen, sollten alle 6 Monate für 3 Jahre nach LTX eine Thorax- und Abdomen-Computertomographie durchgeführt werden (33). Des Weiteren sollten bei Patienten mit einem initial erhöhten Alpha-Fetoprotein nach der LTX regelmäßige Kontrollen vorgenommen werden (33).

2.6.1.6 PBC-Rezidiv nach LTX

Die Rezidivraten einer PBC lagen zwischen 8 und 25% nach 5 Jahren und zwischen 22 und 30% nach 10 Jahren (89). Ein PBC-Rezidiv ließ sich sicher nur durch eine Biopsie nachweisen, da sowohl der Antikörper-Titer als auch andere Lebertests eine hohe falsch-negativ Rate aufwiesen (89, 119). Drei der vier Kriterien mussten zur Erfüllung der Rezidivdiagnostik vorliegen: lymphoplasmazelluläre Infiltrate, lymphohistiozytäre Infiltrate, epitheloidzellige Granulome oder Gallengangsschädigungen (89, 119). PBC-Rezidive zeigten signifikante Zusammenhänge zu dem Spender- und Empfängeralter, der Wahl der Immunsuppression und der kalten und warmen

Ischämiezeit (88, 89). Der Einfluss eines Rezidivs auf das Organüberleben war bei einer PBC gering (33, 120).

2.6.1.7 PSC-Rezidiv nach LTX

50% der Patienten mit einer PSC erlitten innerhalb der ersten fünf Jahre nach der LTX ein Rezidiv (33). Risikofaktoren für ein PSC-Rezidiv stellten das männliche Geschlecht, Steroid-resistente Abstoßungsreaktionen, eine nach der LTX auftretende aktive chronisch-ulzerierende Colitis, unterschiedliche Geschlechter zwischen Spender und Empfänger, eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) und bestimmte HLA-Typen dar (33). Eine prä- oder peri-LTX stattfindende Kolektomie verringerte die Rezidivwahrscheinlichkeit hingegen (121). Diverse Studien zeigten, dass ein Rezidiv keinen Einfluss auf das Organ- und Patientenüberleben hatte (122, 123). Wohingegen andere Studien, welche vor allem ein längeres Follow-up aufwiesen, einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PSC-Rezidiv und dem Organüberleben, der Retransplantationsrate und wahrscheinlich dem Patientenüberleben zeigten (121, 124).

2.6.1.8 Rezidiv einer Autoimmunhepatitis nach LTX

17% der Patienten erlitten eine Rekurrenz, welche in der Regel mild ausfiel und gut therapierbar war.(125) Es wurden verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten einer Rekurrenz wie rezidivierende Episoden akuter Abstoßungsreaktionen, HLA-DR3 positive Organe, HLA-DR3 Dismatch zwischen Spender und Empfänger und eine immunsuppressive Therapie mit Tac diskutiert.(6, 95, 125)

2.6.2 Infektionen nach LTX

Lebertransplantierte Patienten sind aus diversen Gründen besonders anfällig für Infektionen. Der Allgemeinzustand bei der LTX war durch das lange Warten auf ein Spenderorgan in der Regel schlecht, die LTX stellte zudem einen komplexen operativen Eingriff mit großer Wundfläche dar und es war eine lebenslange Immunsuppression indiziert (6). Insgesamt erkrankten 60-80% aller Lebertransplantierten mindestens einmal nach LTX an einer Infektion (126, 127). Die durchschnittliche Anzahl an Infektionen für diese Patienten lag bei etwa 2,5 (126).

Die meisten Infektionen traten innerhalb der ersten beiden Monate nach LTX auf (128-131). Das Auftreten der Infektionen wurde in drei Zeiträume aufgeteilt:

Infektionen innerhalb des ersten Monats nach LTX, ein bis sechs Monate nach LTX und ab sechs Monate nach LTX (129, 132).

Typische Infektionen innerhalb des ersten Monats nach einer LTX waren Pneumonien, Harnwegsinfektionen, Cholangitiden und intraabdominelle Abszesse (10). Das Erregerspektrum entsprach überwiegend den konventionellen nosokomialen Erregern nach chirurgischen Eingriffen (6, 132). Unter den viralen Erregern spielten im ersten Monat nach LTX die Reaktivierung eines Herpes simplex Virus (HSV) eine wesentliche Rolle (129).

Im Intervall 1-6 Monate nach LTX präsentierten sich vor allem immunmodulierende und opportunistische Keime wie CMV, Herpes zoster Virus (HZV) und HSV, Epstein-Barr-Virus (EBV), Aspergillus, Cryptococcus, Nocardia, Lysterien, Mykobakterien, Pneumocystis carinii und Toxoplasmen (10, 33, 131-133).

Sechs Monate nach LTX war die Wahrscheinlichkeit einer Infektion wesentlich geringer (33). Dies lag vermutlich in einer zuvor reduzierten Dosis der Immunsuppression begründet (33). Bei den meisten Patienten war der Bedarf an Immunsuppressiva nach sechs Monaten so gering, dass die aufgetretenen Infektionen der Transplantatempfänger denen der allgemeinen Bevölkerung glichen und vor allem aus viralen Atemwegsinfektionen mit Influenzaviren, Harnwegsinfektionen (HWI) und Pneumokokkenpneumonien bestanden (129, 132). Patienten mit einer schlechten Leberfunktion und/ oder hohem immunsuppressivem Bedarf beispielsweise bei chronischen oder rezidivierenden Abstoßungsreaktionen wiesen chronische Infektionen mit HBV, HCV, CMV, EBV oder Papillomaviren auf (10, 132). Auch opportunistische Erreger wie Pneumocystis carinii, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Cryptococcus neoformans und Varizella zoster Virus (VZV) traten bei Patienten mit chronischen Virushepatitiden oder hohem Immunsuppressionsbedarf noch nach 6 Monaten auf (129, 132).

2.6.3 De Novo Malignome nach LTX

Mit der stetig verbesserten Behandlung von Infektionen, Rekurrenzen und Abstoßungen nach LTX wuchs die Anzahl der Langzeitüberlebenden und mit Ihnen die Relevanz von De Novo Malignomen (134, 135). Diese wurden als häufigste Todesursache im Spätverlauf nach LTX beschrieben (136-138). Diverse Studien gaben Inzidenzen von 2-16% an (134, 139-142). Das Risiko nach LTX an einem Malignom zu erkranken ist um das 3-4 fache höher als in einer nach Alter und

Geschlecht gematchten Vergleichsgruppe ohne LTX (143, 144). Die Hauptursache lag in der dauerhaften Immunsuppression (136, 143). Insbesondere viral ausgelöste Malignome wie EBV-assoziierte Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disease (PTLD), mit dem Humanen-Herpesvirus-8 assoziierte Karposi-Sarkome oder mit dem Humanen Papillomvirus assoziierte Cervixkarzinome fanden sich bei lebertransplantierten Patienten gehäuft (6, 143).

Kutane Malignome waren mit Inzidenzen von 30-70% der diagnostizierten Malignome nach LTX die häufigsten De Novo Malignome und etwa 10-70mal häufiger als in der Normalbevölkerung (134, 135, 137, 144-146). Des Weiteren traten diese häufiger an mehreren Stellen auf, entwickelten sich bereits in einem früheren Alter, rezidierten häufiger und der Anteil an Plattenepithelkarzinomen war höher als der von Basalzellkarzinomen (6, 147). Aufgrund dieses erhöhten Risikos sollten Patienten darauf achten, ihre Haut zu schützen und regelmäßige dermatologische Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen (33, 137). Das 1-Jahres-Überleben nach Diagnosestellung eines Hauttumors lag bei 90,9% (146).

Das Risiko für ein Oropharynx- und Ösophaguskarzinom war bei Lebertransplantierten um das 7,6- und 8,3-fache erhöht (134, 146). Lungenkarzinome traten etwa 1,7 mal häufiger als in der Normalbevölkerung auf (6, 137, 146, 148). Prostatakarzinome schienen bei Lebertransplantierten nicht häufiger aufzutreten als in der Normalbevölkerung (135, 137). Mammakarzinomen und urogenitale Karzinome präsentierten sich nach LTX sogar seltener als in der Normalbevölkerung (135, 137, 146). Das 1-Jahres Überleben nach Diagnosestellung oropharyngealer, pulmonaler, genitouretraler und gastrointestinaler Karzinome lag bei 42,9%, 37,5%, 100% und 80% (146).

Eine PTLD trat bei etwa 2,9-5,4% der lebertransplantierten Patienten auf (6, 149-151). Sie manifestierte sich in Form von Lymphadenopathien, Zytopenien, Fieber unklarer Genese, gastrointestinaler Beschwerden, Erkrankungen der Milz, der Lungen und des Zentralen Nervensystems (33). Die Diagnose erfolgte im Durchschnitt 15 Monate nach LTX (6, 149). Umso früher die PTLD nach LTX auftrat, desto häufiger war sie mit EBV assoziiert (33, 149, 150, 152).

Risikofaktoren für eine PTLD waren eine primäre EBV-Infektion, CMV-Spender-Empfänger-Mismatch, eine CMV-Infektion, eine hohe Dosierung der Immunsuppression, eine längere Dauer der Immunsuppression und ein fortgeschrittenes Empfängeralter bei LTX (144, 151, 153, 154). Eine PTLD trat bei Patienten mit viralen Leberzirrhosen sowie einer PBC oder ALD häufiger auf (6, 151,

154, 155). Kremers et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem ALV und dem Auftreten einer PTLD herstellen (150, 156).

2.6.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen nach LTX

KVE sind ein entscheidender Faktor im Langzeitüberleben nach LTX (157-159). Izzy et al. und Fussner et al. beschrieben sie als einer der führenden Todesursachen nach LTX (157, 160). Bei den Todesursachen innerhalb der ersten 30 Tage machten KVE einen Anteil von 40,2% aus (158). Bei den Todesursachen ein Jahr nach LTX waren es 14% (161). Für lebertransplantierte Patienten lag das relative Risiko ein ischämisches kardiales Ereignis zu erleiden im Vergleich zur nach Alter gematchten Bevölkerung ohne LTX bei 3,07(6). Das Risiko, an einem KVE zu versterben, lag hingegen bei 2,56 (6).

Die Inzidenz von KVE innerhalb der ersten 6 Monate nach LTX lag bei etwa 22% und danach bei durchschnittlich 12% (160). Es schien wahrscheinlich zu sein, dass die Häufigkeit von KVE nach LTX in der Zukunft weiter ansteigen würde, da das Spenderalter steige, NASH als Indikation häufiger werde und die Lebertransplantierten eine zunehmend schlechtere Nierenfunktion aufwiesen (162, 163).

Patienten mit einem metabolischen Syndrom litten häufiger an KVE als Patienten, die dieses nicht aufwiesen (164, 165). Da Adipositas, DM, Hyperlipidämien und arterielle Hypertonie unter anderem aufgrund der Immunsuppression nach LTX zunahmen, erklärte sich so auch das per se erhöhte Risiko für KVE (6, 33, 164, 166). Während nach 4 Monaten 23,8% von Adipositas betroffen waren, so waren es nach 3 Jahren bereits 40,8% (157). Neben dem metabolischen Syndrom spielten auch chronische Nierenerkrankungen eine wichtige Rolle in der Entstehung einer KVE (138). Ein ANV vor LTX führte zu einer Erhöhung der Rate an KVE nach LTX (160). Weitere signifikante Risikofaktoren für ein KVE waren das Alter sowie Tac oder CyA als Immunsuppression (157).

Etwa drei Viertel aller Patienten zeigten nach der LTX einen arteriellen Hypertonus (139, 167). Adipositas, NI und CyA stellten die Hauptursachen für das Auftreten der arteriellen Hypertonie dar (6, 139, 168, 169). Eine arterielle Hypertonie korrelierte mit dem Risiko für eine KVE und galt deswegen als negativer Prognosefaktor für das Patientenüberleben nach LTX (114, 139, 170).

Bei diesen Patienten sollte neben der Lifestyleänderung eine Verringerung der Immunsuppression (vor allem Corticosteroide, CyA und Tac) angestrebt werden (170). Bei fehlender Besserung sollte eine medikamentöse Therapie mit antihypertensiven Medikamenten je nach Komorbiditäten begonnen werden (171).

2.6.5 Niereninsuffizienz nach LTX

Bis zu 80% der Patienten nach einer LTX entwickelten im Langzeitverlauf eine NI (172). Das Risiko, in Folge der NI eine dauerhafte Dialysepflicht zu entwickeln oder eine NTX zu benötigen, lag zwischen 2% und 8% (33, 139, 173). Patienten, welche bei terminaler NI eine Transplantatniere erhielten, hatten eine um etwa 50% reduzierte Mortalität gegenüber dialysepflichtigen Patienten (33).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer NI waren die Dauereinnahme von einem CNI, arterielle Hypertonie, DM, Adipositas, Arteriosklerose, Hyperlipidämie, eine chronische HCV-Infektion, eine Nierenfunktionsstörung vor der LTX, eine perioperative Nierenschädigung und chronische Glomerulonephritiden, die mit einer chronischen Lebererkrankung einhergingen, z.B. bei einer HBV-Infektion (6, 33, 114, 172). Nachdem sich CsA und Tac als Risikofaktoren für eine verschlechterte Nierenfunktion nach LTX herausstellten, wurde zunehmend MMF in die immunsuppressive Therapie nach LTX integriert (41, 139, 174, 175). Weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV waren eine Hypernatriämie, eine TIPS vor LTX, eine vorherige LTX und ein weiblicher Spender (47).

Patienten mit einer NI zeigten ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Abstoßungsreaktionen und einen arteriellen Hypertonus (114, 139).

Das Risiko, nach einer LTX ein ANV zu entwickeln, stieg seit Einführung des MELD-Scores um etwa 15% an (97). Sharma et al. erklärten dieses Phänomen mit der bedeutenden Rolle des Kreatinins in der Berechnung des MELD-Scores (97). Patienten mit einem erhöhten Kreatininwert vor LTX bekamen nach Einführung des MELD-Scores als Allokationskriterium vorrangig eine Spenderleber (97). Da der Kreatininwert vor der LTX einen starken Prädiktor für ein ANV nach der LTX darstellte, stieg mit Einführung des MELD-Scores auch die Rate an ANV (97). Dabei konnte der MELD-Score nicht zwischen einem erhöhten Kreatininwert aufgrund einer akuten und potenziell reversiblen Nierenschädigung bei hepatorenalem Syndrom (HRS) und einem erhöhten Kreatininwert aufgrund einer chronischen und

überwiegend irreversiblen Nierenschädigung bei beispielweise arterieller Hypertonie oder DM unterscheiden (97).

2.6.6 Abstoßungsreaktionen nach LTX

Die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion wurde auf Basis klinischer, laborchemischer und histologischer Kriterien gestellt (42). Eine akute Abstoßung entwickelte sich in der Regel innerhalb von Tagen und wies vor allem eine zelluläre Komponente auf (42). Im Gegensatz dazu zeigten chronische Abstoßungen eine wesentlich längere Entwicklungsphase von Monaten bis Jahren und führten zu einem Verlust der kleinen Gallengänge (42). In der Regel endete eine chronische Abstoßung in einem Organversagen, dessen einzige Therapie eine Re-LTX darstellte (42). In seltenen Fällen konnte ein Wechsel des immunsuppressiven Regimes von CyA auf Tac eine biochemische und histologische Verbesserung erreichen (6). Es zeigten sich signifikant weniger Rejektionen unter mit Tac behandelten Patienten als unter CyA (139). Eine chronische Abstoßung zeigte sich aufgrund der verbesserten Immunsuppression selten (42, 114). Sie trat bei weniger als 4% aller Patienten auf (176).

20% der akuten Abstoßungen fanden innerhalb des ersten Monats nach LTX statt (6, 139). Späte Abstoßungsreaktionen waren als Rejektionen später als 90 Tagen nach der LTX definiert (33). Während die Verringerung oder das Absetzen der Immunsuppression und eine Nonadhärenz des Patienten generelle Risikofaktoren für eine akute Abstoßung darstellten, waren eine AIH, cholestatische Lebererkrankungen oder ein ALV, eine gleichzeitige Gabe von Interferonen oder ein Alter unter 30 Jahren Risikofaktoren für das Auftreten später Abstoßungsreaktionen (6, 33, 139).

Eine milde Form der Abstoßung wurde in der Regel nur mit einer Erhöhung der Immunsuppression behandelt (33). Bei schwerwiegenderen Fällen wurde über 3 Tage hochdosiertes Cortison verabreicht und die Dosierung der Baseline Immunsuppression erhöht (33). Insgesamt zeigten 16,3% der akuten Abstoßungsreaktionen eine Steroidresistenz (139).

2.6.7 Primäres Transplantatversagen

Ein PNF wurde als ein Organversagen innerhalb von 12 Tagen nach der LTX mit der Notwendigkeit einer Re-LTX definiert (10). Die Kriterien des United-Network-for-Organ-Sharing (UNOS) definierten das PNF mit einem Aspartat-Amino-Transferase $> 5000\text{U/l}$ und entweder einer $\text{INR} \geq 3$ oder einer Azidose innerhalb der ersten zehn Tage nach LTX (10). 3-4% aller Lebertransplantierten erlitten ein PNF (10). Risikofaktoren seitens des Spenders waren ein fortgeschrittenes Alter, Steatosis, Hybernatriämie, hämodynamische Instabilität, die Notwendigkeit einer hochdosierten inotropen Therapie, eine lange intensivmedizinische Therapie, lange kalte Ischämiezeiten und suboptimale Bedingungen des Spenders (10, 140).

Wenn bei Auftreten eines PNF eine Besserung innerhalb von 24-48 Stunden ausblieb, so sollte eine rasche Re-LTX angestrebt werden, um die Mortalität zu senken (140).

2.6.8 Biliäre Komplikationen nach LTX

Trotz der Verbesserungen der chirurgischen Techniken, der Organkonservierung, der Immunsuppression und sogar der Anastomosen der Gallenwege mit obligater Cholezystektomie und End-zu-End CHCH stellten Gallenwegsprobleme nach wie vor einen hohen Handlungsbedarf nach LTX dar (10, 177-180). Es wurden Inzidenzen von bis zu 30% angegeben, welche mit einer Mortalität von 10% verbunden waren (179). Es zeigte sich zudem eine erhöhte Rate an Re-LTX bei Patienten mit biliären Komplikationen (180).

Etwa zwei Drittel der biliären Komplikationen traten innerhalb der ersten drei Monate nach LTX auf (180, 181). In der ersten postoperativen Phase traten vor allem Gallengangsleckagen auf, während im Langzeitverlauf häufiger Strikturen in den Gallengängen problematisch wurden (181). Des Weiteren waren früh auftretende biliäre Komplikationen häufig durch chirurgisch-technische Ursachen begründet, wohingegen ein späteres Auftreten eher auf eine komplexere multifaktorielle Genese hinwies (180).

Die erweiterte Zulassung von Spenderorganen aufgrund des Organmangels schien einen signifikanten Einfluss auf die Rate an biliären Komplikationen wie auch auf die Leberfunktion nach LTX zu haben (8). Weitere Risikofaktoren für

Gallenwegskomplikationen waren die präoperative Konzentration von Bilirubin im Blutserum, der INR, der Gebrauch einer T-Drainage, Verwendung einer Splitleber und eine LLS (8, 182). In diesen Fällen stieg die Inzidenz eines biliären Geschehens auf über 60% an (8). Risikofaktor für eine Gallengangsstenose war eine biliäre Leckage (183).

Biliäre Komplikationen waren häufig mit Infektionen assoziiert (127).

2.6.9 Vaskuläre Komplikationen nach LTX

Thrombosen in der Leberarterie traten häufig etwa 3 Monate nach LTX auf (33). Sie äußerten sich als intrahepatische Stenosen, die nicht im Bereich der Anastomosen lagen, Flüssigkeitsansammlungen oder Biliome (33). Des Weiteren stellten ischämische Cholangiopathien oder lithogene Substanzen in den Gallengängen im Rahmen eines Biliären Cast Syndroms Hinweise für eine Leberarterienthrombose dar (33). Spät auftretende Thrombosen der Leberarterie konnten auch in einer vorher bestehenden Stenose begründet liegen und bereits gut funktionierende Kollateralen ausgebildet haben, sodass diese symptomlos blieben (10). 4-6% der lebertransplantierten Patienten entwickelten innerhalb der ersten 7 Tage nach LTX eine Thrombose in der Leberarterie (10). Solche frühen arteriellen Thrombosen wurden durch technische Defekte oder Konservierungsfehler verursacht (10). Eine Kombination aus einer Leberarterienthrombose und biliären Komplikationen erforderte häufig eine Re-LTX (33).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Mainz

In der Universitätsmedizin Mainz wurden zwischen 09/1997 und 08/2015 insgesamt 805 LTX an 696 Patienten durchgeführt.

Ausgeschlossen von dieser Untersuchung wurden 26 Patienten mit kombinierter Organtransplantation: Herztransplantation (N=4) und Leber-Nieren-Transplantation (N=22), sowie 2 Patienten, die im Anschluss an die LTX ins Ausland zogen. Folglich umfasst diese retrospektive Analyse 668 Patienten.

Aus dem Patientenkollektiv erhielten 91 Patienten eine Re-LTX, 14 Patienten wurde eine weitere Re-LTX zu Teil und bei vier Patienten wurden je vier Spenderlebern transplantiert.

3.2 Datenerfassung

Die retrospektive Auswertung bediente sich einer Datenbank, in der die Patientendaten erfasst wurden. Diese Daten wurden mit Hilfe der stationären und ambulanten Akten ergänzt.

Die Patientendaten wurden ab dem Zeitpunkt der LTX bis zum Ende des Studienzeitraumes bzw. bis zum Organversagen oder dem Versterben der Patienten erfasst und aufgetretene Komplikationen dokumentiert. Sowohl Ursachen für ein Organversagen als auch Komplikationen wurden in Gruppen unterteilt und innerhalb dieser genauer benannt. Die Gruppen waren Rekurrenzen, Infektionen, De Novo Malignome, KVE und Andere.

Faktoren wie Alter bei LTX, Geschlecht, CTP, HU-Listung, präL-TX DM, prä-LTX Dialysepflichtigkeit, Alter des Spenders, Art der Leberspende (Dominoleber, Splitleber) und vorgenommene Größenreduktion der Leber wurden dokumentiert und ausgewertet.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 23. Um das Patienten- und Organüberleben darzustellen wurden Kaplan-Meier Kurven genutzt. Zur Detektion signifikanter Variablen für das Organüberleben wurde der log-Rank Test angewandt. Als multivariates Regressionsmodell wurde die Cox-Regression der signifikanten Risikoparameter zur Prüfung ihrer Unabhängigkeit angewandt.

Das Statistikkniveau wurde für alle Testverfahren auf 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

Um festzustellen, ob bestimmte Faktoren in einem signifikanten Zusammenhang zum Auftreten bestimmter Komplikationen standen, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei zu hoher Variablenzahl wurde hier alternativ zur genaueren Bestimmung der Signifikanz ein Fisher's Exact Test genutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Empfängerdaten

Die Patienten der Kohorte waren im Mittel 55 Jahre alt. Der Median lag bei 56 Jahren, der jüngste Patient war 16 Jahre alt und der älteste Patient 74 Jahre alt.

Für die Analyse wurden die Patienten in zwei Altersgruppen aufgeteilt: Alter des Empfängers < 50 Jahre (N=189) und Alter des Empfängers ≥ 50 Jahre (N=479).

Von den 668 Patienten waren 220 (33%) weiblichen und 448 (67%) männlichen Geschlechts. In der Abbildung 5 ist das Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der LTX dargestellt. Bei der Betrachtung fiel auf, dass der Frauenanteil bei Patienten unter 40 Jahren geringfügig höher war, wobei bei Überschreiten dieses Alters der Männeranteil zunahm. In der Altersgruppe der Vierzig- bis Fünfzigjährigen waren 68% der Patienten männlich. Bei LTX im Alter zwischen 50 und 60 Jahren lag der Männeranteil bei 69% und bei den über 60-jährigen bei 70%. Diese Tendenz spiegelte sich auch in dem mittleren Alter der Geschlechter wider: Frauen erhielten mit 53 Jahren (+/- 12 Jahre) eine Spenderleber und Männer mit 56 Jahren (+/- 9 Jahre).

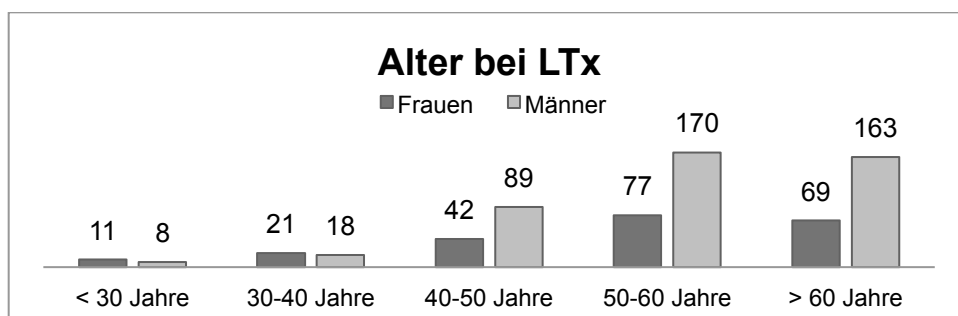


Abbildung 5: Alter und Geschlecht bei LTX in Mainz

Die Indikationen zur LTX wurden in sieben Gruppen zusammengefasst: Lebertumore, virale Zirrhosen, ALD, autoimmune und metabolische Lebererkrankungen (MLD)/ NASH/ KrypZ, ALV sowie weitere seltenere Indikationen. In der Abbildung 6 sind diese grafisch dargestellt.

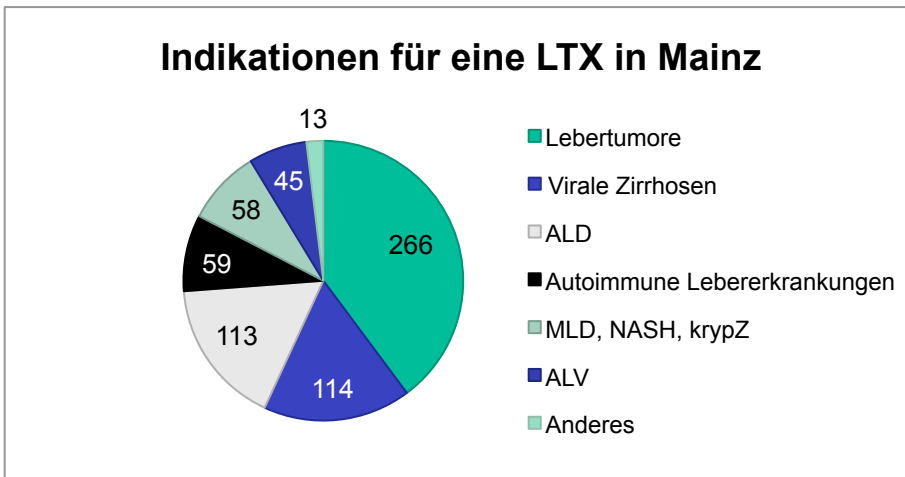


Abbildung 6: Indikationen für eine LTX in Mainz

Die häufigsten Transplantationsindikationen stellten in diesem Patientengut neben den Lebertumoren (39,8%) die viralen Zirrhosen (17,1%) und ALD (16,9%) dar. Den Großteil der Lebertumore machte mit 97,4% das HCC aus. Die Gruppe der viralen Zirrhosen setzte sich aus folgenden Ätiologien zusammen: HCV (N=64), HBV (N=41) oder beide Hepatitiden (N=9); bei 15 Patienten lag parallel eine Infektion mit dem Hepatitis D Virus (HDV) vor. Die genaue Auflistung der Indikationen zur LTX und ihre Verteilungen sind in der Tabelle 1 im Anhang dargestellt.

Um den Einfluss vorbestehender Erkrankungen auf das Organüberleben zu prüfen, wurden Patienten mit einem DM und einer dialysepflichtigen NI ermittelt. Von den 668 Patienten befanden sich 25,9% vor der LTX in einer diabetischen Stoffwechsellage (N=173). Diese Patienten zeigten im Vergleich zur gesamten Kohorte eine geringfügig höhere Sterbe- und geringfügig niedrigere Retransplantationsrate nach LTX (siehe Tabelle 5). Bei 12,6% der Lebertransplantierten bestand vor der LTX eine dialysepflichtige NI (N=84). Wie in der Tabelle 5 dargestellt, wiesen diese sowohl eine höhere Sterbe- als auch Retransplantationsrate auf.

Zur Beurteilung der Dringlichkeit wurde der CTP herangezogen. Dieser lag bei mehr als der Hälfte aller Lebertransplantierten im Stadium C (N=390), bei 126 Patienten im Stadium A (18,9%) und bei 110 Patienten im Stadium B (16,5%). 54 lebertransplantierte Patienten wurden ins HU-Stadium eingestuft (8,1%). In der Tabelle 5 konnte abgebildet werden, dass Patienten im CTP C im Vergleich zu

Patienten im CTP A und B eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, nach der LTX zu versterben oder retransplantiert zu werden.

Tabelle 5: Anzahl der verstorbenen und retransplantierten Patienten nach LTX in Mainz in Abhängigkeit von dem CTP, einem DM oder einer Dialysepflicht vor der LTX

	Patienten insgesamt	Verstorbene Patienten	Retransplantierte Patienten
Prä-LTX DM	173	73 (42,2%)	16 (9,2%)
Prä-LTX Dialysepflicht	84	37 (44%)	11 (13,1%)
CTP A und B	236	73 (30,9%)	23 (9,7%)
CTP C	390	142 (36,4%)	58 (14,9%)
HU	54	18 (33,3%)	7 (13%)
Patienten insgesamt	668	234 (41,5%)	(12,4%)

4.2 Daten des Spenders und Spenderorgans

Das mittlere Alter der Spender lag bei 51 Jahren mit einem Median von 52 Jahren. Der jüngste Spender war 8, der älteste Spender 87 Jahre alt. Das Alter des Spenders wurde in zwei Gruppen unterteilt: Alter < 50 Jahre (N=296) und Alter ≥ 50 Jahre (N=372).

Bei insgesamt 41 Patienten wurde die Spenderleber nicht im Gesamten transplantiert. Ursachen hierfür waren ein inkompatibles Größenverhältnis zwischen Spender und Empfänger, sodass eine intraoperative Größenreduktion notwendig wurde (N=10). 31 Patienten erhielten Splitlebern und 22 Patienten wurden eine Dominoleber transplantiert.

4.3 Patienten- und Organüberleben

In dem Zeitraum der Datenerfassung von 09/1997 bis 08/2015 starben 277 der insgesamt 668 Patienten (41,5%). Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 0 und 215 Monaten mit einem Median von 106 Monaten. Im Mittel betrug die Nachbeobachtungszeit 104 Monate (9 Jahre).

4.3.1 Patienten- und Organüberleben nach LTX in Mainz

Es wurden 634 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von über einem Jahr erfasst (94,9%), 482 Patienten von über 5 Jahren (72,2%), 275 von über 10 Jahren (41,2%) und 81 von über 15 Jahren (12,1%).

Das 1-, 5-, 10-, 15- Jahres Patientenüberleben lag bei 78,7% (499 von 634 Patienten), 64,9% (313 von 482 Patienten), 53,1% (146 von 275 Patienten) und 42,7% (35 von 82 Patienten). Das Organüberleben betrug in diesen Zeiträumen 73,7% (467 von 634 Patienten), 58,3% (281 von 482 Patienten), 45,8% (126 von 275 Patienten) und 36,6% (30 von 82 Patienten). In das Follow-up für mindestens 1, 5, 10 und 15 Jahre gingen 634, 482, 275 und 82 Patienten ein.

Das durchschnittliche Organüberleben lag bei 1860 Tagen (Median:1353 Tage mit einer Range von 0 - 6535 Tagen).

In den Abbildungen 7 und 8 sind die Überlebenskurven für das Organ- und Patientenüberleben nach LTX dargestellt.

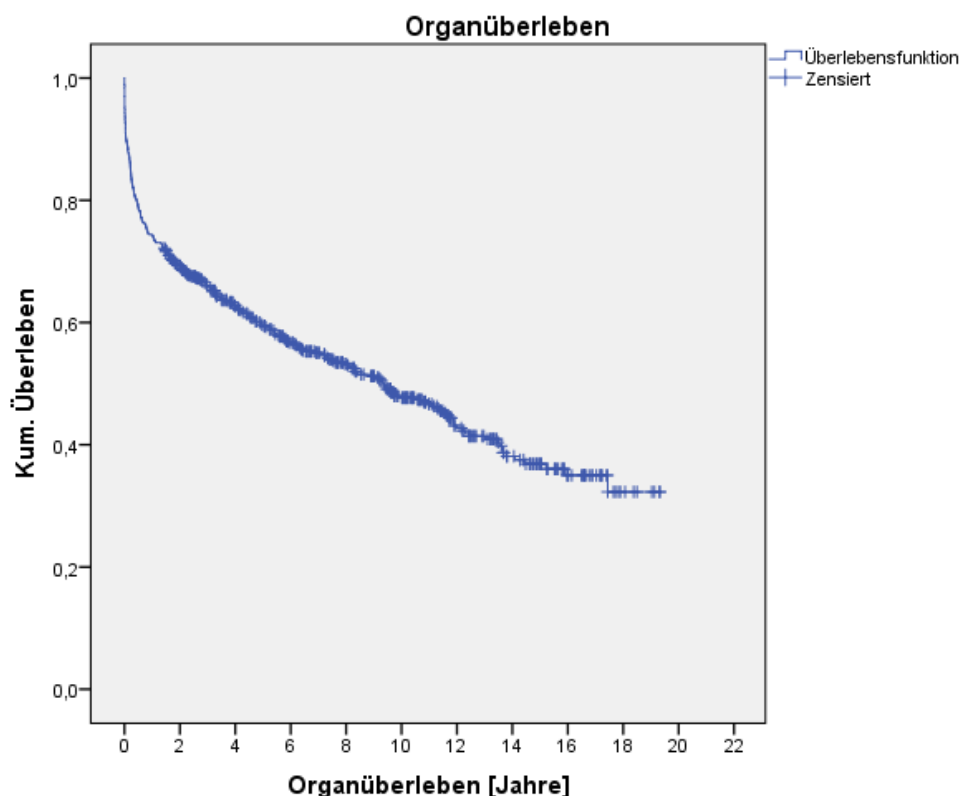


Abbildung 7: Organüberleben nach LTX in Mainz

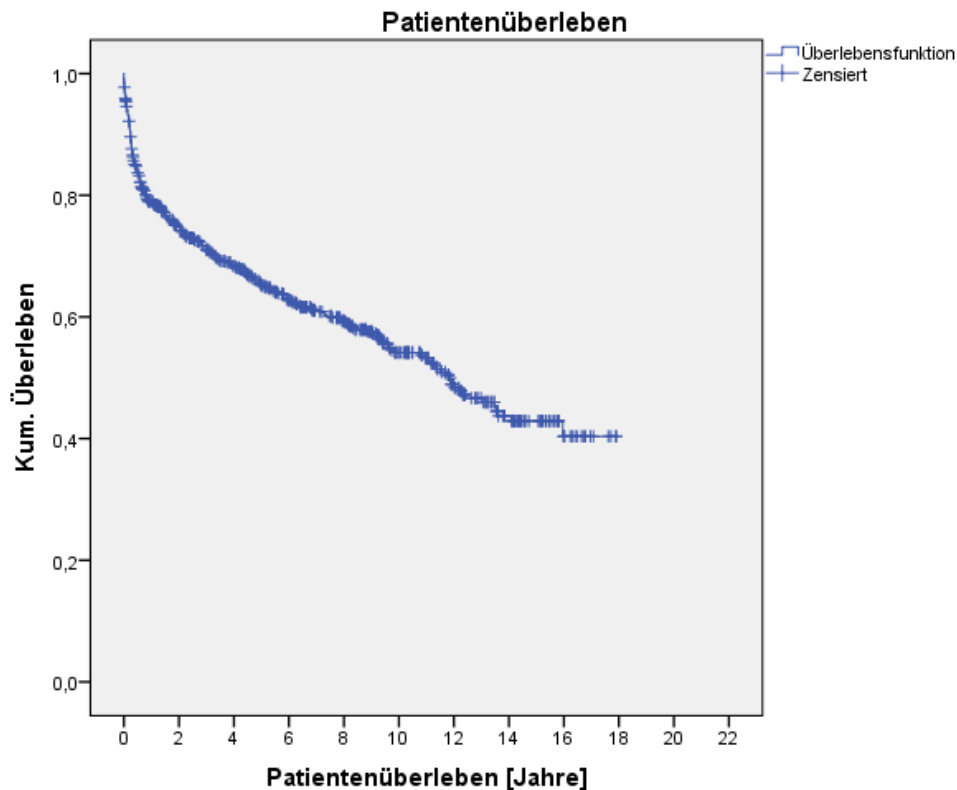


Abbildung 8: Patientenüberleben nach LTX in Mainz

4.3.2 Einflussfaktoren auf das Organüberleben nach LTX in Mainz

Eine signifikante Verkürzung des Organüberlebens erfolgte in Abhängigkeit vom Alter des Empfängers ($p=0,024$), von einer Dialysepflicht vor der LTX ($p=0,002$), vom Alter des Spenders ($p=0,022$) sowie von den Indikationen für die LTX ($p=0,031$). Der Einfluss wird in Form von Organüberlebenskurven in den Abbildungen 9 bis 12 dargestellt. Zur besseren Verdeutlichung ist in Tabelle 6 eine Auflistung des medianen sowie mittleren Organüberlebens nach LTX je nach Indikation aufgelistet. Folgende im Verlauf nach LTX auftretenden Komplikationen beeinflussen das Organüberleben ebenfalls signifikant: Bakterielle Sepsis ($p<0,001$), bakterielle Pneumonie ($p<0,001$), Thrombose der Leberarterie (HAT) ($p<0,001$), Pilzpneumonien ($p<0,001$), HCC-Rezidiv ($p=0,001$), Nekrosen in der Leber ($p=0,001$), Hepatische Enzephalopathie ($p=0,001$), Bakteriämie ($p=0,005$), Stenosen der Leberarterie (HAS) ($p=0,007$), Aszites ($p=0,012$), Ischemic-Type-Biliary-Lesions (ITBL) ($p=0,018$), spontane bakterielle Peritonitis (SBP) ($p=0,020$), Leberabszesse ($p=0,024$), Cholestase ($p=0,030$) und Katheterinfektion ($p=0,034$).

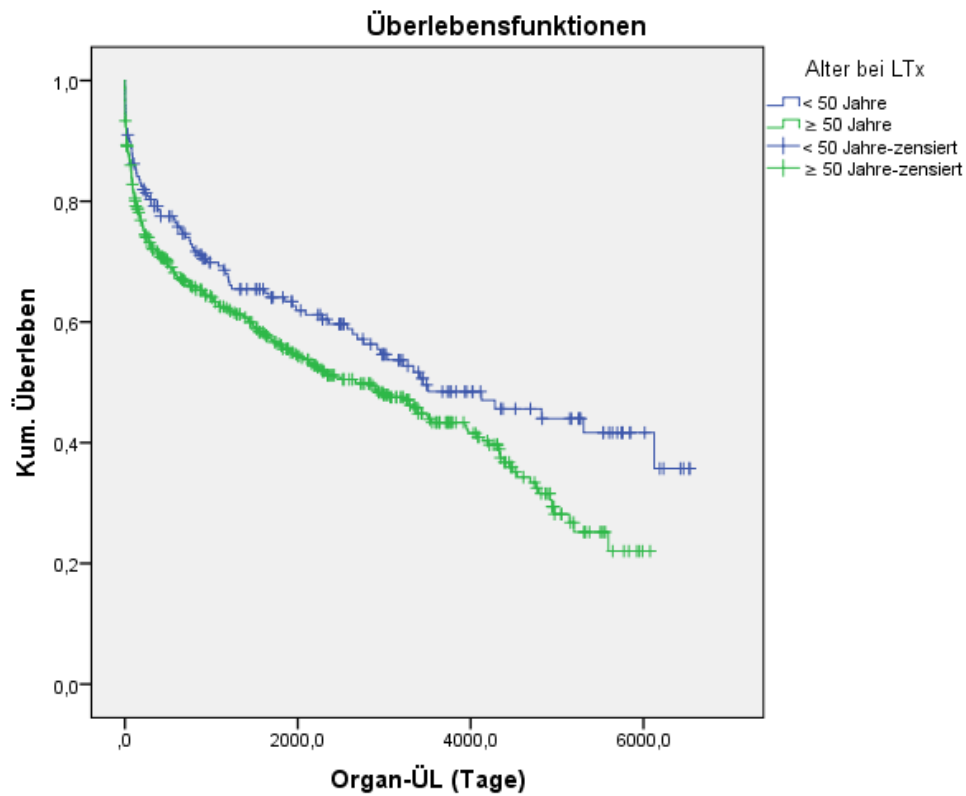


Abbildung 9: Organüberleben nach LTx in Abhängigkeit vom Alter bei LTx in Mainz

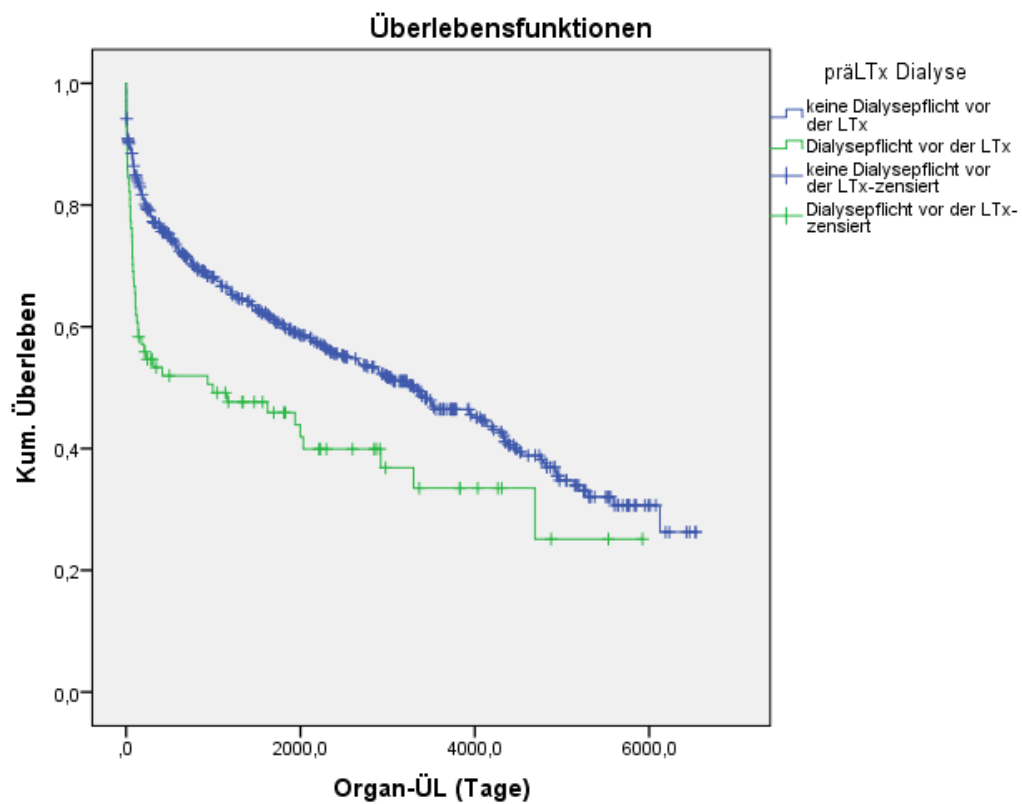


Abbildung 10: Organüberleben nach LTx in Abhängigkeit von einer Dialysepflicht vor LTx in Mainz

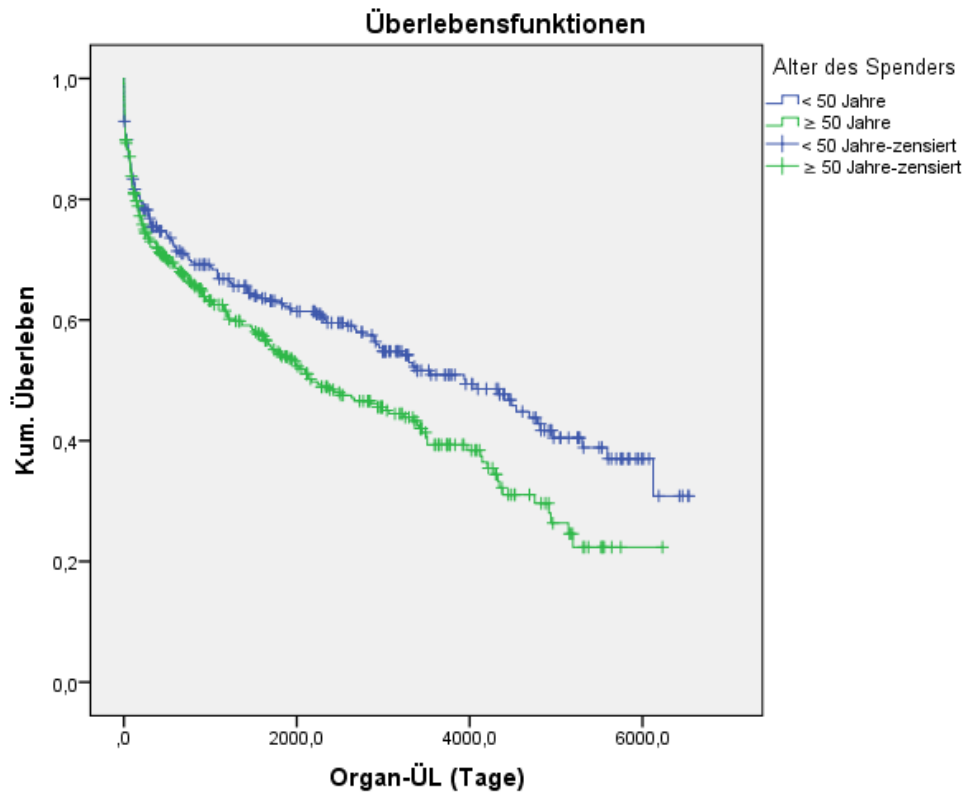


Abbildung 11: Organüberleben nach LTX in Abhängigkeit vom Alter des Spenders in Mainz

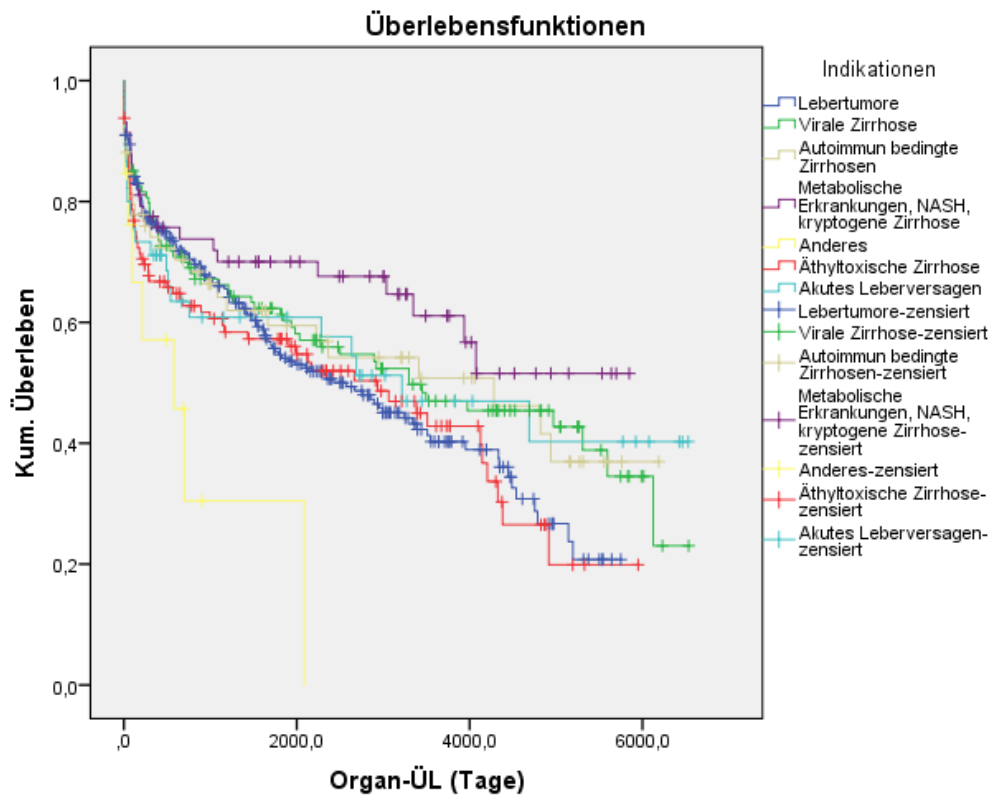


Abbildung 12: Organüberlebens nach LTX in Abhängigkeit von den verschiedenen Indikationen in Mainz

Tabelle 6: Abhängigkeit des Organüberlebens nach LTX von der jeweiligen Indikationen in Mainz

Indikation	Anzahl	medianes Organüberleben	Min; Max	mittleres Organüberleben
Lebertumor	266	1325,5	0; 5749	1692,14
Virale Zirrhosen	114	1894	0; 6535	2310,16
Autoimmune Lebererkrankungen	59	1081	0;6189	1974,17
MLD, NASH, KrypZ	58	2137	0; 5849	2263,76
ALD	113	1042	0;5949	1644,77
ALV	45	903	0; 6530	1983,98
Anderes	13	213	0; 2091	456,85

Für die in Tabelle 7 aufgeführten Faktoren konnte in einer multivariaten Untersuchung ein signifikanter Einfluss auf das Organversagen nachgewiesen werden: HAT, Pilz-Pneumonien, Dialysepflicht vor LTX, hepatische Enzephalopathie, Empfängeralter über 50 Jahre, Nekrosen in der Leber, HAS, Aszites sowie ITBL.

Tabelle 7: Signifikante Faktoren der multivariaten Cox-Regression

Untersuchte Faktoren	p
HAT	< 0,001
Pilz-Pneumonie	< 0,001
Dialysepflicht vor LTX	0,003
Hepatische Enzephalopathie	0,006
Alter bei LTX > 50 Jahre	0,014
Nekrosen in der Leber	0,021
HAS	0,023
Aszites	0,025
ITBL	0,026

Keinen signifikanten Einfluss auf das Organüberleben hatten die Faktoren Geschlecht, das CTP, eine HU-Listung, ein prä-LTX DM, eine Größenreduktion der Leber, eine Splitleber oder eine Dominoleber.

4.3.3 Transplantatverlust nach LTX in Mainz

Das Versterben des Patienten wie auch eine Re-LTX wurden als Transplantatverlust bezeichnet. Von den insgesamt 668 Patienten erlitten 317 Patienten ein Transplantatverlust, davon wurden 83 Patienten durch eine Re-LTX gerettet und 234 verstarben. Der Transplantatverlust trat im Mittel 929 Tage nach LTX auf.

Die Ursachen für den Transplantatverlust wurden in fünf Gruppen unterteilt und in einem Diagramm (Abbildung 13) dargestellt. Rezidiven und Infektionen stellten die häufigsten Ursachen für den Transplantatverlust dar. 20,5% (N=65) der Transplantatverluste entstanden aufgrund einer Rezidiv der Grunderkrankung und 16,1% (N=51) durch Infektionen. 7,6% (N=24) erlitten den Transplantatverlust als Folge einer KVE und 6,9% (N=22) als Folge einer malignen Neoplasie. Als weitere Erkrankungen traten eine PDF (N=44, 13,9%), eine ITBL (N=26, 8,2%), chirurgische Komplikationen (N=15, 4,7%), eine IBL wie auch ein Verschluss der Leberarterie (jeweils N=9, 2,8%) auf.

Um einen besseren Überblick zu bekommen, wurden die Patienten, welche einen Transplantatverlust mit letalem Verlauf erlitten, in Abbildung 14 nach dem gleichen Schema dargestellt. Patienten welche eine Re-LTX erhielten sind in der Abbildung 15 zu sehen.

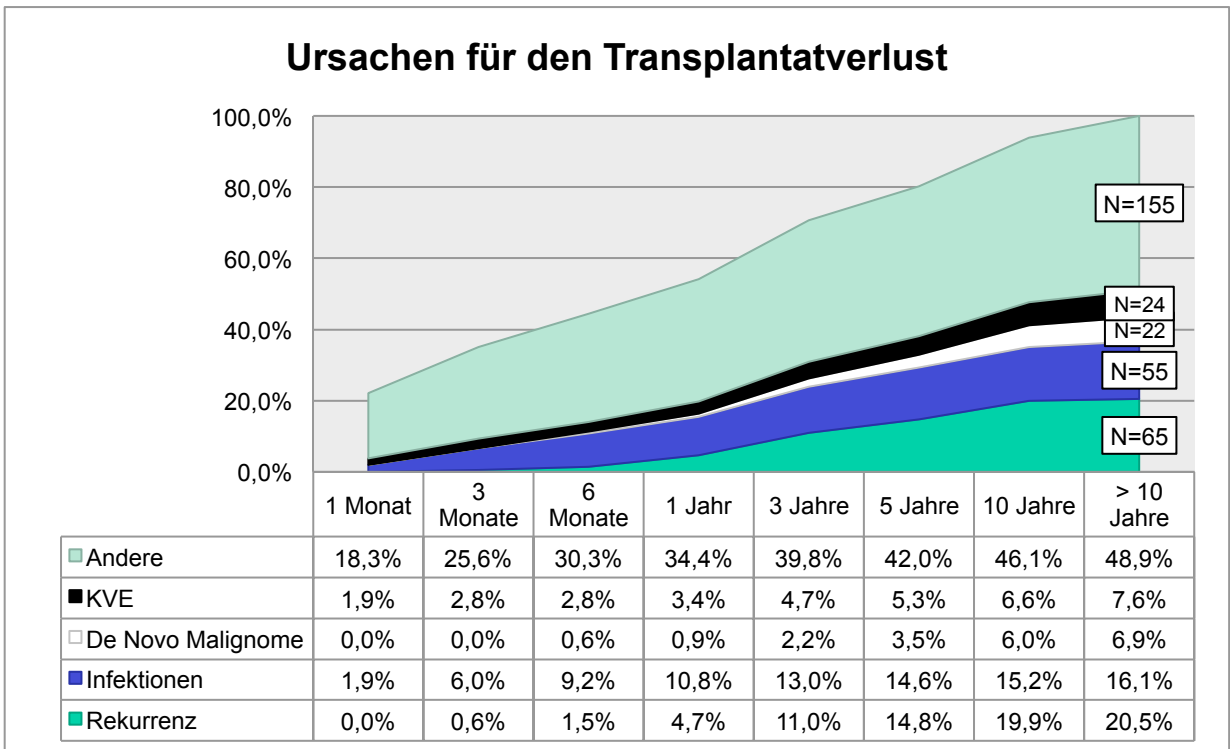


Abbildung 13: Ursachen für Transplantatverluste nach LTX in Mainz

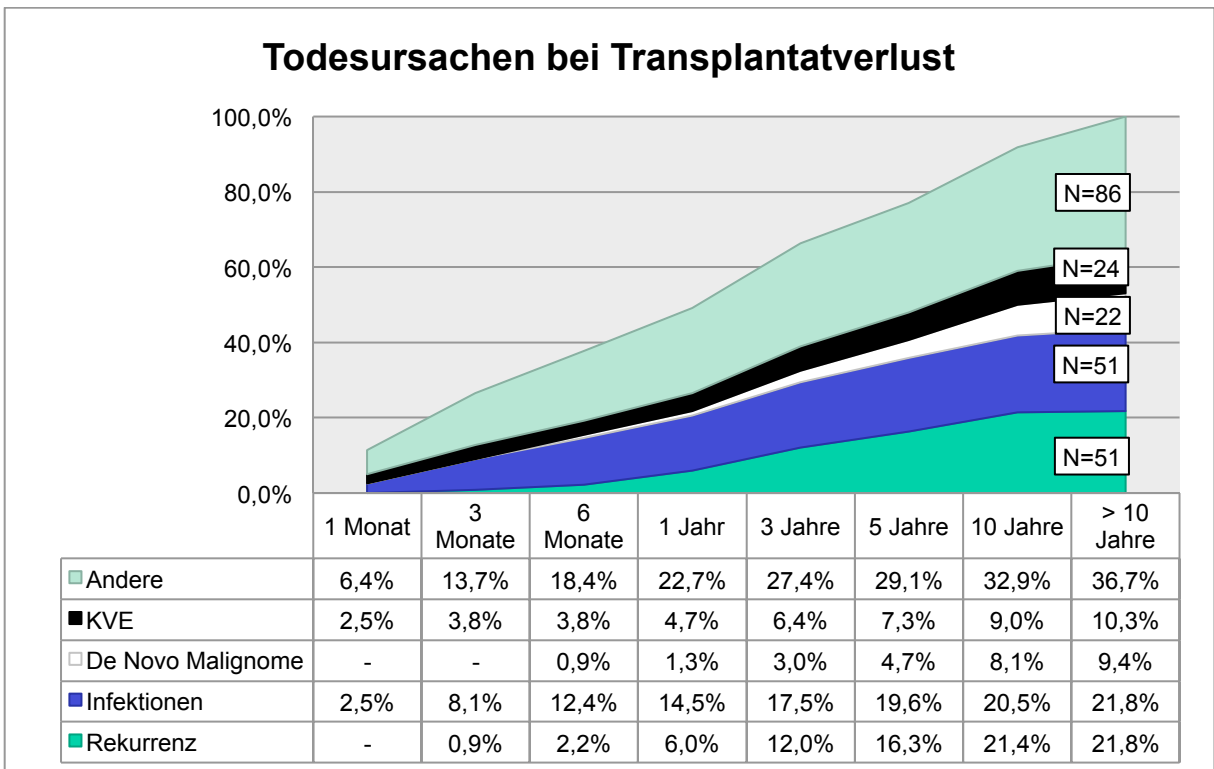


Abbildung 14: Todesursachen bei Transplantatversagen nach LTX in Mainz

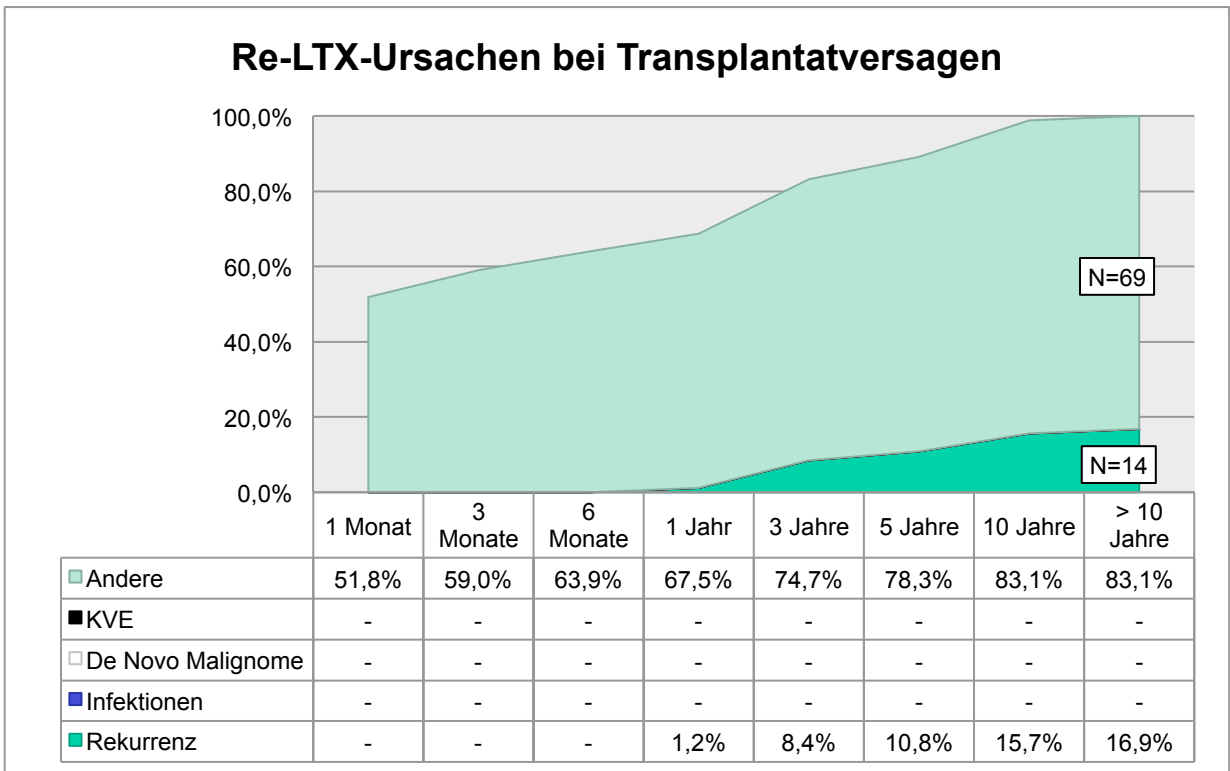


Abbildung 15: Re-LTX-Ursachen bei Transplantatverlust

78,5% der Patienten, die einen Transplantatverlust auf dem Boden einer Rekurrenz erlitten (N=65), verstarben (N=51). Im Umkehrschluss erhielten 14 Patienten (21,5%) eine erfolgreiche Re-LTX. Bei den Patienten mit einem Transplantatverlust aufgrund von Infektionen, De Novo Malignomen oder KVE kam eine Re-LTX als lebensrettende Maßnahme nicht in Frage, sodass diese Patienten verstarben. 69 der insgesamt 155 Patienten mit einem Transplantatverlust aufgrund verschiedener anderer Ursachen unterliefen eine Re-LTX (44,5%). Den größten Teil der Re-LTX machte die PDF aus (N=36, 52,2%). Weitere Ursachen für eine Re-LTX sind in der Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8: Ursachen für eine Re-LTX nach LTX in Mainz

Ursachen für ReTx	Anzahl	< 1 Monat	1-12 Monate	> 12 Monate
Rekurrenz	14	-	1	13
HCV	8	-	1	7
PSC	4	-	-	4
PBC	1	-	-	1
HBV	1	-	-	1
Anderes	69	43	13	13
PDF	36	34	2	-
ITBL	10	-	2	8
IBL	9	1	5	3
Verschluss der Leberarterie	9	6	3	-
Chronische Abstoßung	3	-	1	2
Verschluss der Pfortader	1	1	-	-
Spender mit Rektumkarzinom	1	1	-	-
Insgesamt	83	43	14	26

Da sowohl das Alter des Empfängers als auch das Alter des Spenders einen signifikanten Einfluss auf das Organüberleben hatten, erfolgte eine eingehende Betrachtung der Ursachen für den Transplantatverlust in den Altersgruppen. Diese ist in den Abbildungen 18 bis 21 dargestellt.

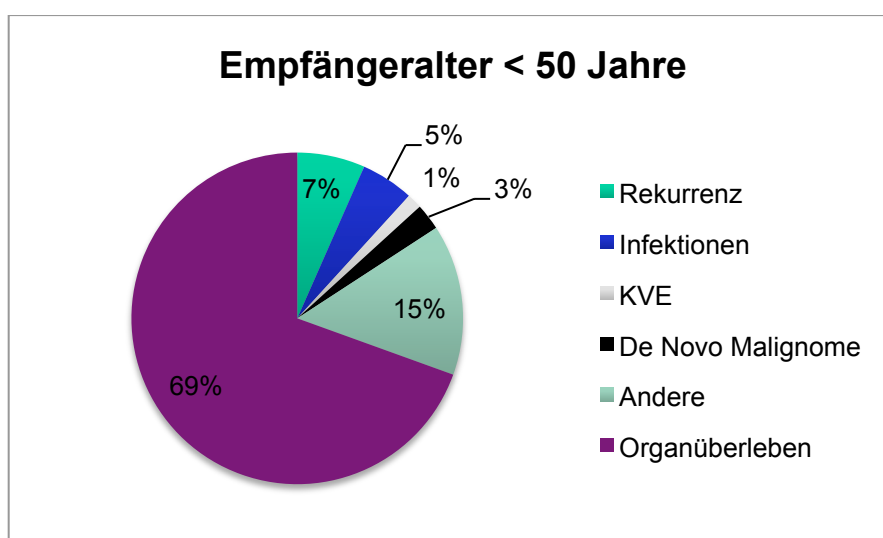


Abbildung 16: Ursachen für den Organverlust nach LTX bei den Patienten unter 50 Jahren in Mainz

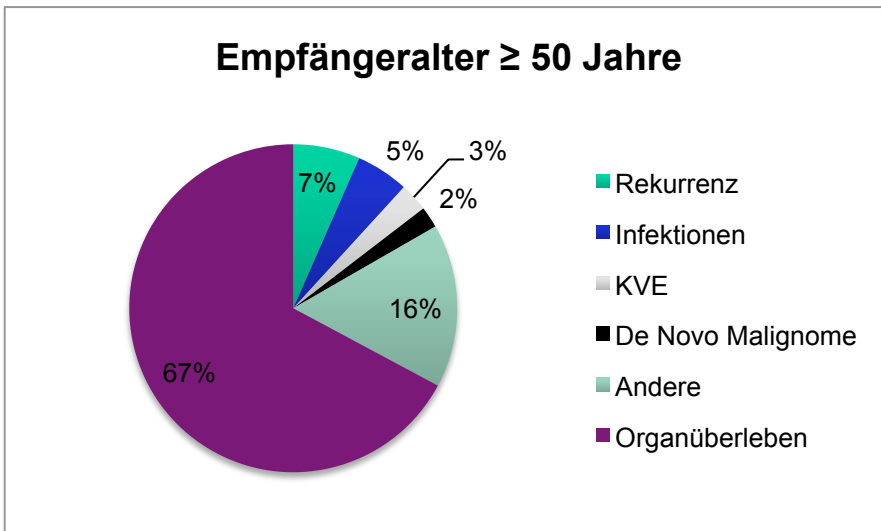


Abbildung 17: Ursachen für den Organverlust nach LTX bei den Patienten über 49 Jahren in Mainz

Es fiel auf, dass sich die Ursachen für den Transplantatverlust nach Aufgliederung des Empfängeralters in über und unter 50 Jährige sowie des Spenderalters in dieselben Kategorien nicht wesentlich unterschieden. Von den 234 Patienten, die erst nach dem vollendeten 49. Lebensjahr eine Leber empfangen, starben 20 Patienten (9%) an einer KVE. Bei den 83 Patienten mit einer LTX vor dem 50. Lebensjahr starben vier Patienten (5%) an KVE. Anteilig an der Gesamtzahl der Lebertransplantierten der jeweiligen Kohorte zeigte sich prozentual ein kleiner Unterschied, so starben 1% der unter 50 Jährigen und 3% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Lebertransplantation 50 Jahre oder älter waren.

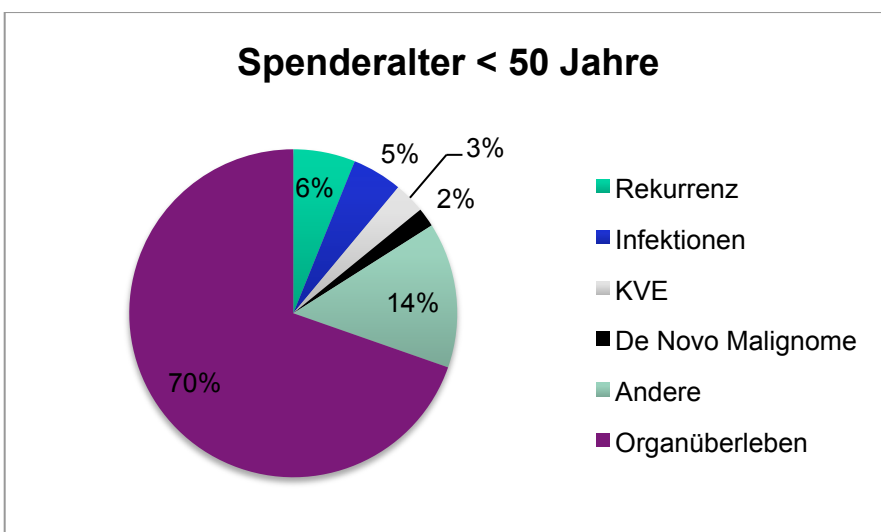


Abbildung 18: Ursachen für den Organverlust nach LTX bei einem Spenderalter unter 50 Jahren in Mainz

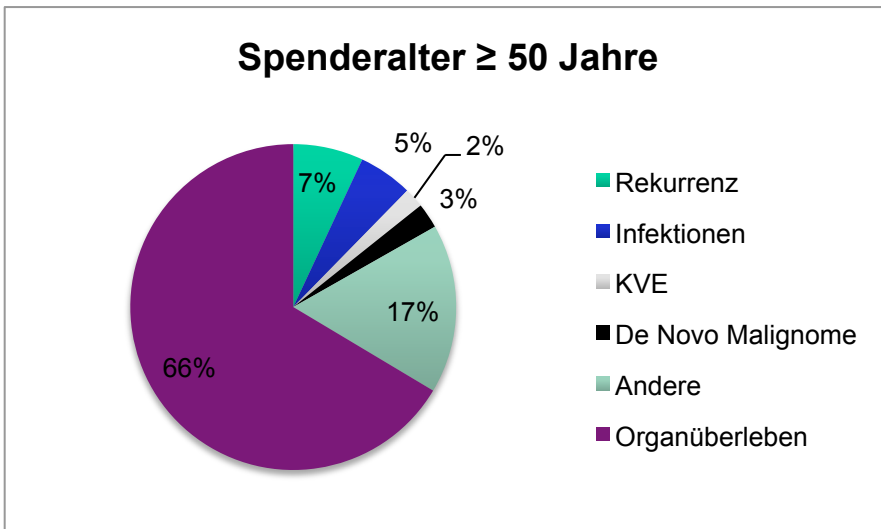


Abbildung 19: Ursachen für den Organverlust nach LTX bei einem Spenderalter über 49 Jahren in Mainz

Die Ursachen für den Transplantatverlust waren bei den beiden Kohorten aufgegliedert nach Spenderalter sehr ähnlich. Lediglich in dem Zeitraum 10 Jahre nach LTX zeigten die Ursachen für den Transplantatverlust einen Unterschied: Während bei den Spenderlebern von jüngeren Verstorbenen (<50 Jahre) KVE und andere Ursachen die Genesen für das Organversagen darstellten, waren es bei den \geq 50 Jahre alten Spendern auch Rekurrenzen, Infektionen und De Novo Malignome. Es zeigte sich jedoch sowohl für Rekurrenzen, als auch Infektionen und De Novo Malignome keine signifikanten Unterschiede ($p=0,2$ respektive $p=0,12$ respektive $p=0,12$).

Betrachtet man jedoch den Zeitpunkt und die Ursachen des Organverlustes für die jeweiligen Altersgruppen, fielen, wie in den Abbildungen 22 bis 25 dargestellt, einige Unterschiede auf.

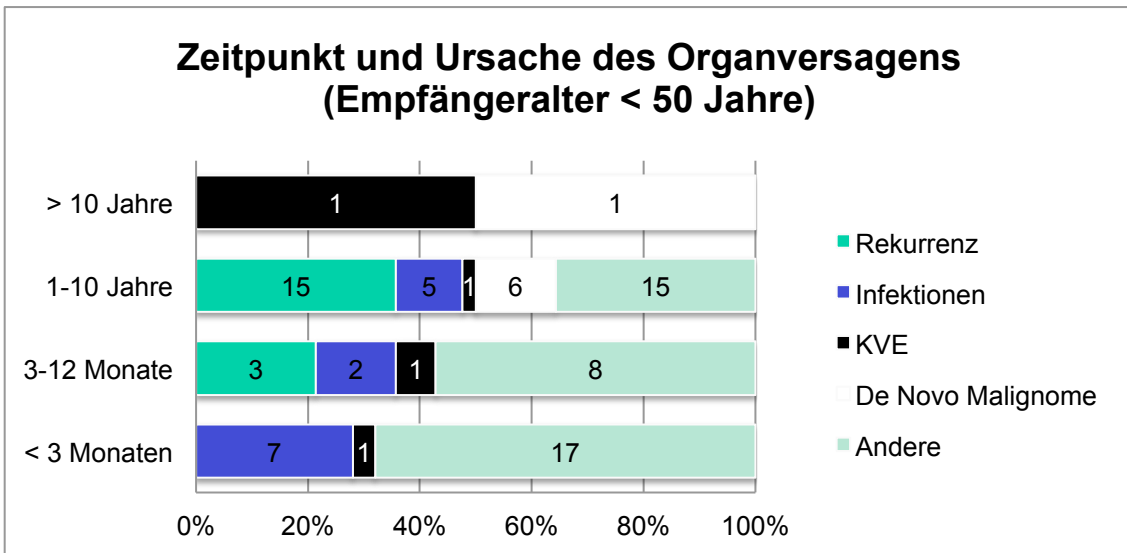


Abbildung 20: Zeitpunkt des Organversagens nach LTX in Mainz bei einem Empfängeralter unter 50 Jahren

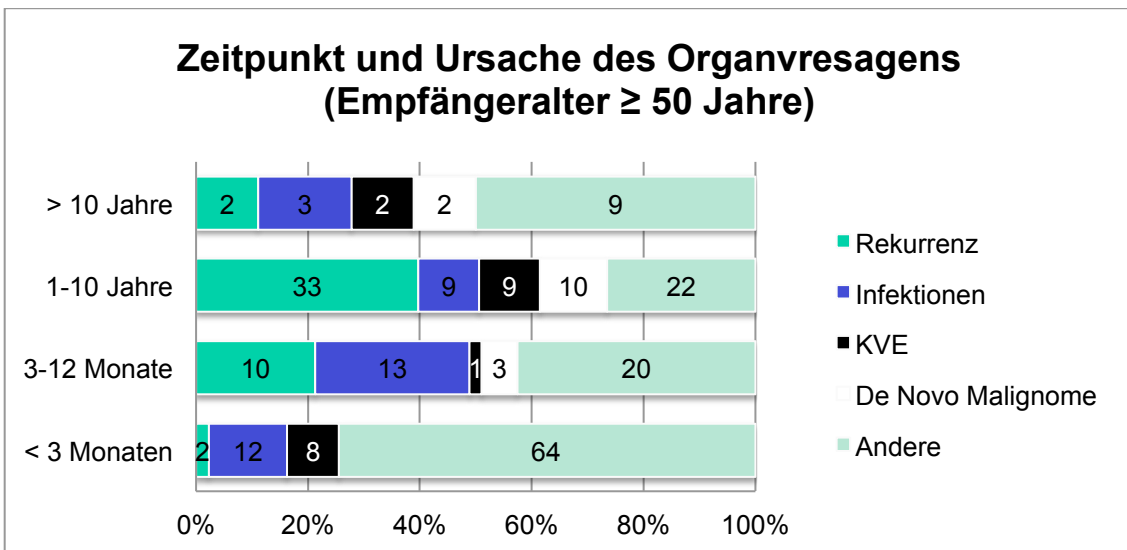


Abbildung 21: Zeitpunkt des Organversagens nach LTX in Mainz bei einem Empfängeralter über 49 Jahren

Bei den jüngeren Empfängern eines Lebertransplantats spielten Infektionen in den ersten drei Monaten eine größere Rolle als bei den Patienten ≥ 50 Jahre ($p=0,4$). Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Kohorten fand sich nach zehn Jahren post-LTX: Während Infektionen, Rekurrenzen und andere Ursachen für den Transplantatverlust bei den unter 50 Jährigen keine Rolle spielten, waren dies die Hauptursachen bei den ≥ 50 Jährigen. Es zeigten sich jedoch für Infektionen, Rekurrenzen und andere Ursachen, die zu einem Transplantatverlust führten, keine signifikanten Unterschiede ($p=0,28$ respektive $p=0,37$ respektive $p=0,058$).

In der Tabelle 9 ist das Organversagen nach LTX in Mainz in Abhängigkeit von der Indikation für die LTX dargestellt. Patienten, welche aufgrund seltener Erkrankungen wie einem Budd-Chiari-Syndrom (N=3) oder einem M. Osler (N=2) lebertransplantiert wurden, erlitten am häufigsten ein Organversagen (61,5%). Patienten mit einer ALD zeigten eine ähnliche Rate: 54% erlitten ein Organversagen und 44,2% verstarben daran. Eine Signifikanz konnte jedoch für beide Gruppen nicht nachgewiesen werden (p=0,3 respektive p=0,13). Im Gegensatz dazu starben von den Patienten mit einer MLD, NASH oder KrypZ lediglich 31%. Dennoch zeigte diese Gruppe kein signifikant besseres Organüberleben (p=0,13). Die höchsten Retransplantationsraten zeigten sich bei Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung (18,6%) oder einer viralen Zirrhose (18,6%). Diese waren ebenfalls nicht signifikant erhöht (p=0,13).

Tabelle 9: Organversagen in Abhängigkeit von den Indikationen nach LTX in Mainz

Indikation	Anzahl gesamt	Re-LTX	Tod	Organ- versagen
Lebertumor	266	30 (11,3%)	93 (35%)	123 (46,2%)
Virale Zirrhose	114	20 (17,5%)	35 (30,7%)	55 (48,2%)
Autoimmune Lebererkrankung	59	11 (18,6%)	16 (44,1%)	27 (45,8%)
MLD, NASH, KrypZ	58	4 (6,9%)	18 (31%)	22 (37,9%)
ALD	113	11 (9,7%)	50 (44,2%)	61 (54%)
ALV	45	5 (11,1%)	16 (35,6%)	21 (46,7%)
Anderes	13	2 (15,4%)	6 (46,2%)	8 (61,5%)

4.3.4 Todesursachen nach LTX in Mainz

Insgesamt verstarben 277 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Bei den Verstorbenen wurden auch die 42 Patienten inkludiert, die bereits ein Organversagen erlitten und nach mindestens einer erfolgreichen Re-LTX verstarben. Die Todesursachen wurden in die Gruppen Rekurrenz, Infektionen, KVE, De Novo

Malignome und Anderes unterteilt. Infektionen und Rezidiven stellten mit 23,5% (N=65) und 20,2% (N=56) die häufigsten Todesursachen dar. Innerhalb dieser beiden Gruppen waren das HCC mit 31 Patienten (11,2%) und die Sepsis mit 48 Patienten (17,3%) die häufigsten Todesursachen. 9,9% (N=27) starben an KVE und 8,8% (N=24) an De Novo Malignomen. Als weitere Erkrankungen mit letalem Verlauf zeigten sich 19 Patienten (6,9%) mit ITBL, 16 mit chirurgischen Komplikationen (5,8%), 13 mit einer primären Transplantatdysfunktion (PDF) (4,7%) und 8 Patienten mit Hirnblutungen (2,9%). Als chirurgische Komplikationen wurden intraoperative Komplikationen wie Blutungen und Thrombosen sowie postoperative Komplikationen wie hämorrhagischer Schock, Schocklunge und Durchblutungsstörungen der Leber gelistet. Eine genaue Aufgliederung ist in der Tabelle 2 im Anhang dargestellt.

Insgesamt verstarben 139 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach LTX. Das waren etwas mehr als die Hälfte aller Todesfälle. Den größten Anteil der Todesursachen in diesem Zeitraum machten Infektionen mit 33,1% (N=46) aus (33 Septitiden und 13 Pneumonien). Nach einem Jahr nach LTX verstarben 49,8% der Patienten. Die häufigste Todesursache in diesem Zeitraum war mit 29,7% eine Rezidiv der Grunderkrankung (23 HCC-Rezidive und 13 HCV-Reinfektionen). Das zeitliche Auftreten der jeweiligen Todesursachen ist in den Abbildungen 22 und 23 aufgeschlüsselt. Hier zeigten sich für die einzelnen Todesursachen deutliche Unterschiede. Bei etwa einem Viertel der Patienten, welche an einem Rezidiv verstarben, trat der Tod innerhalb eines Jahres nach LTX ein und bei der Hälfte innerhalb von drei Jahren nach LTX. Ähnlich hierzu fanden bei den Patienten, die an De Novo Malignomen verstarben, ein Viertel der Todesfälle innerhalb der ersten drei Jahre nach LTX statt und die Hälfte aller Fälle innerhalb von 5 Jahren nach LTX. Konträr hierzu traten die KVE mit letalem Verlauf häufig innerhalb eines Jahres nach LTX auf. In der Gruppe der Patienten mit Infektionen als Todesursache verstarben ebenfalls mehr als 50% innerhalb des ersten Jahres nach LTX.

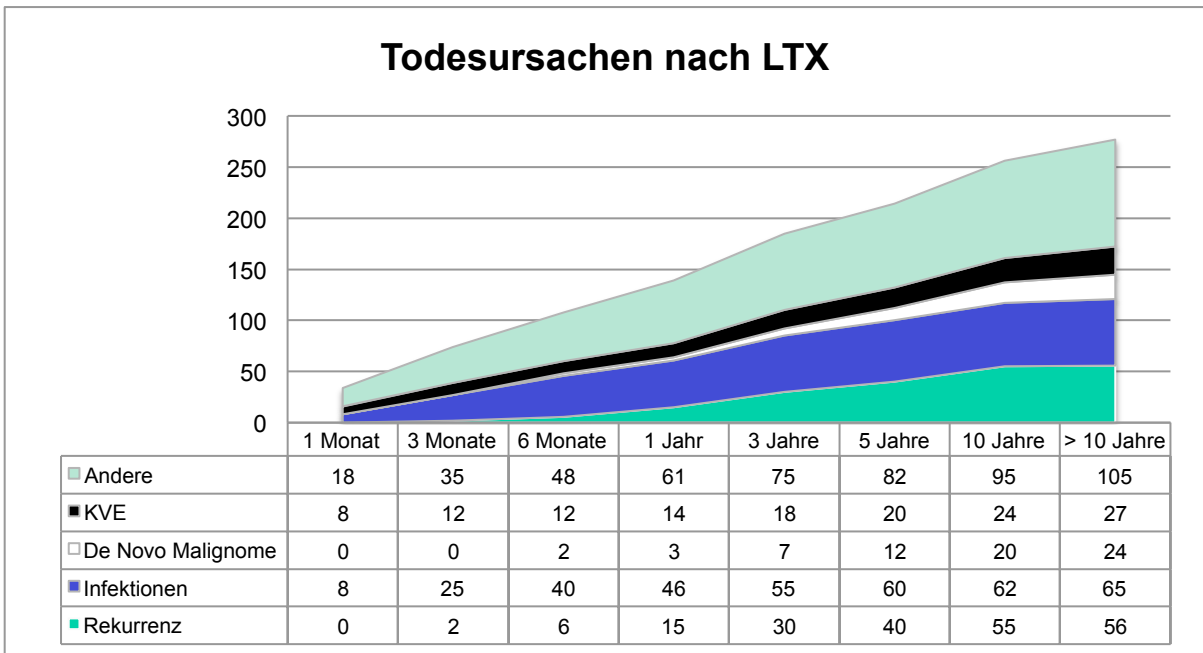


Abbildung 22: Todesursachen aller verstorbenen Patienten nach LTX in Mainz

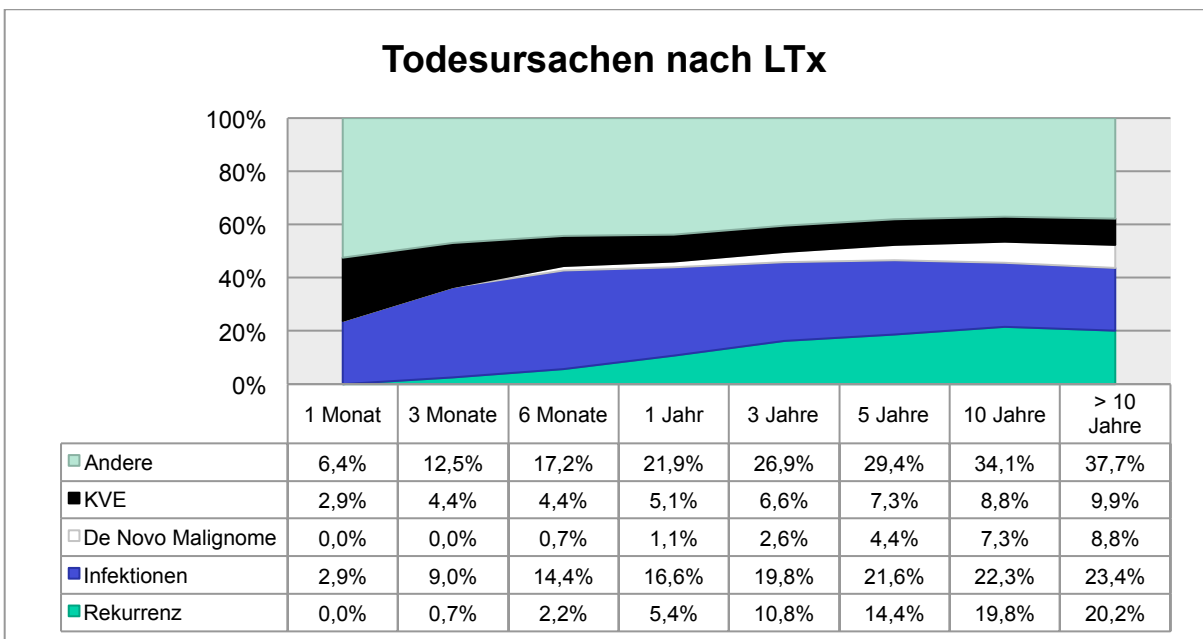


Abbildung 23: Todesursachen aller verstorbenen Patienten nach LTX in Mainz (prozentual)

In der Abbildung 24 sind die Indikationen für die LTX für die jeweiligen Todesursachen dargestellt. Es zeigte sich, dass Patienten, welche an einer Rekurrenz verstarben, häufig aufgrund eines Lebertumors transplantiert wurden. Patienten, die hingegen einem De Novo Malignom oder einer Infektion unterlagen, wurden im Vergleich zu der restlichen Kohorte häufiger auf der Grundlage einer MLD, NASH oder KrypZ lebertransplantiert. Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung als Transplantationsindikation verstarben seltener an De Novo

Malignomen oder Rezurrenzen als durch die anderen Todesursachen. Es konnten jedoch keine signifikanten Korrelationen aufgezeigt werden.

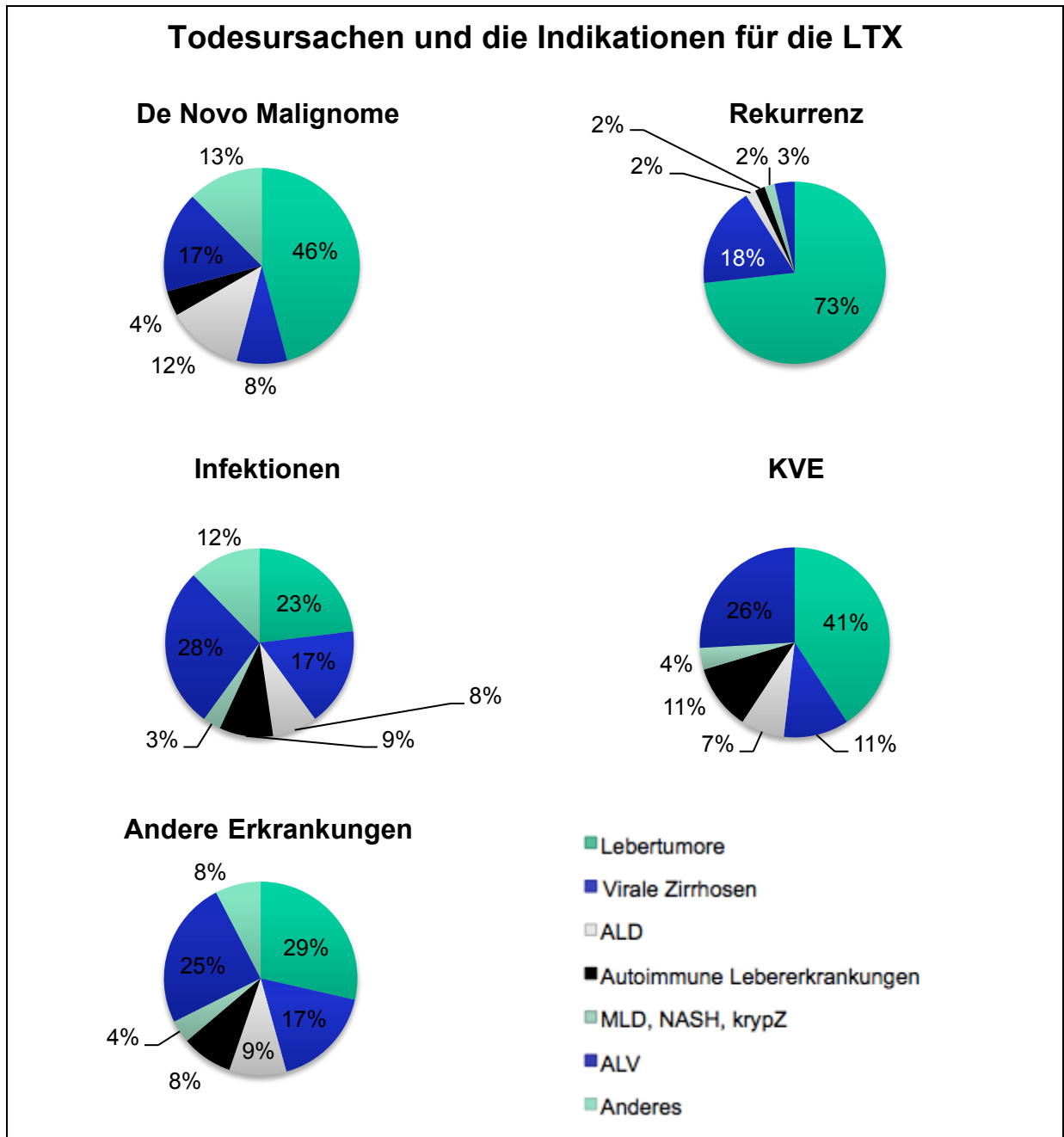


Abbildung 24: Todesursachen in Abhängigkeit von den jeweiligen Indikationen für die LTX in Mainz

4.3.5 Retransplantationen nach LTX in Mainz

83 Patienten (12,4%) erhielten nach der ersten LTX eine Re-LTX. Von diesen mussten sich 8 Patienten (1,2%) einer weiteren Re-LTX unterziehen und 2 Patienten (0,3%) erhielten insgesamt vier LTX.

Die erste Re-LTX wurde im Durchschnitt nach 472 Tagen durchgeführt. Die zweite Re-LTX erfolgte im Mittel 4 Jahre und 240 Tage nach der ersten LTX. Die dritte Re-LTX wurde im Durchschnitt 4 Jahre und 244 Tage nach der ersten LTX vollzogen. Fast die Hälfte der Re-LTX erfolgten aufgrund einer PDF (N=36, 43,4%). Weitere Ereignisse, die zu einer Re-LTX führten, waren ein Verschluss der Leberarterie (N=18, 21,7%), Rekurrenzen (N=14, 16,9%), ITBL (N=10, 12%) und andere Ursachen (N=5, 6%). In der folgenden Abbildung 25 und Tabelle 10 sind die Ursachen für die Re-LTX in Abhängigkeit von den jeweiligen LTX-Indikationen dargestellt. Bei den Ursachen für eine Re-LTX fällt auf, dass Patienten mit einem Lebertumor vor allem eine PDF oder Verschlüsse der Leberarterie zeigten. Patienten mit einer viralen Zirrhose als Grunderkrankung zeigten vorrangig eine PDF oder eine Rekurrenz als Ursache des Organversagens. Bei einer LTX aufgrund einer autoimmunen Lebererkrankung als Grunderkrankung zeigten sich am häufigsten Rekurrenzen als Ursache für eine Re-LTX. Eine ITBL als Grund für eine Re-LTX fand sich weder bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankung noch bei Patienten mit einem ALV.

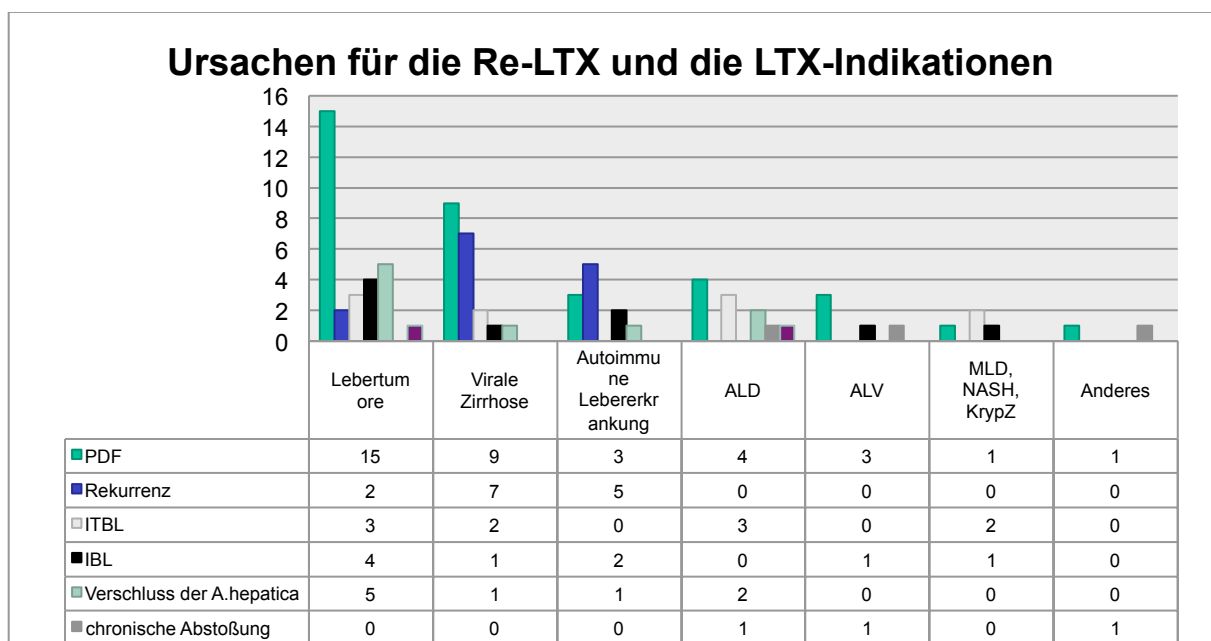


Abbildung 25: Ursachen für die Re-LTX im Zusammenhang mit den Indikationen für die LTX

Tabelle 10: Indikationen zur LTX in Abhängigkeit von den Re-LTX-Ursachen

	Lebertumore	Virale Zirrhose	Autoimmune Lebererkrankung	ALD	ALV	MLD, NASH, KrypZ	Anderes
PDF	42%	25%	8%	11%	8%	3%	3%
Rekurrenz	14%	50%	36%				
ITBL	30%	20%		30%		20%	
IBL	44%	11%	22%		11%	11%	
Verschluss der Leberarterie	56%	11%	11%	22%			
chronische Abstoßung				33%	33%		33%
Anderes	50%			50%			

4.4 Komplikationen nach LTX in Mainz

4.4.1 Rekurrenz der zugrundeliegenden Lebererkrankung nach LTX in Mainz

In unserer Kohorte traten insgesamt 173 Rezidive bei 149 Patienten auf. 77,7% der Patienten blieben nach LTX rezidivfrei. In der Abbildung 26 werden die Rezidive genauer dargestellt. Am häufigsten erlitten Patienten mit einer durch eine HCV-Infektion induzierten Leberzirrhose (N=167, 25%) eine Reinfektion: Über die Hälfte aller Patienten mit einer HCV-Infektion (55,7%) infizierten sich nach der LTX erneut. Bei Patienten mit einer NASH als Grunderkrankung traten ebenfalls häufig Rezidive auf (40%), allerdings ist die Fallzahl wesentlich kleiner (N=5), sodass in absoluten Zahlen ausgedrückt nur zwei Patienten eine erneute NASH entwickelten. 18,1% der Patienten mit einem Lebertumor erlitten im Beobachtungszeitraum ein Tumorrezidiv (N=48). Die geringste Rezidivrate fand sich bei Patienten mit einer ALD: Ein Patient entwickelte auf dem Boden einer alkoholischen Steatohepatitis eine histologisch gesicherte Re-Zirrhose in der Transplantatleber. Patienten mit einer Amyloidose entwickelten in 10,5% der Fälle ein Rezidiv (N=2).

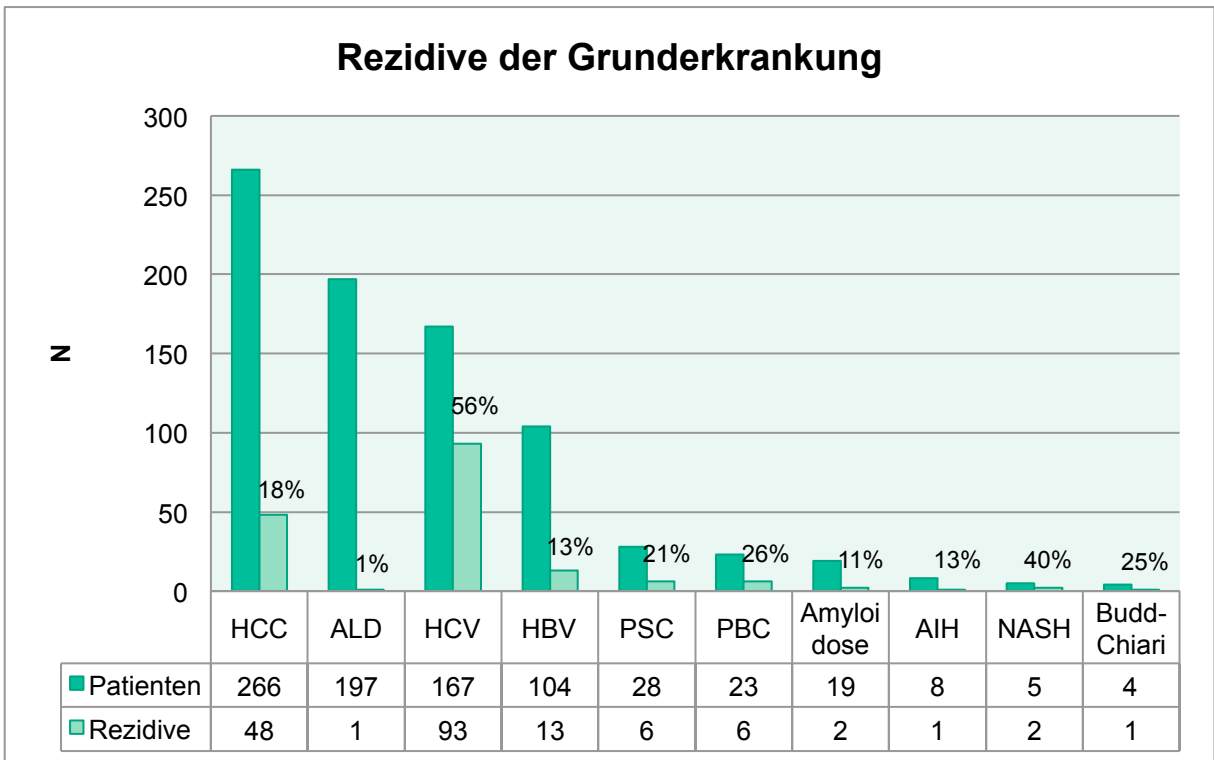


Abbildung 26: Häufigkeit der Rezidive der Grunderkrankungen nach LTX in Mainz

In der Tabelle 11 ist das zeitliche Auftreten der Rezidive nach LTX abgebildet. Im Durchschnitt traten die Rezidive nach 841 Tagen (2,3 Jahren) auf. HCV-Reinfektionen wurden im Mittel bereits nach 527 Tagen diagnostiziert. Dabei wurde bei 9 von insgesamt 93 Patienten (9,7%) die HCV-Reinfektion nach einem Zeitraum von 3 Jahren und länger nach LTX erkannt. Konträr dazu verhielten sich HBV-Reinfektionen: Diese traten im Mittel erst 4 Jahre nach LTX auf. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den PBC- und PSC-Rezidiven mit ca. 3,5 Jahren. Das Wiederauftreten von Lebertumoren nach LTX entsprach mit 2,5 Jahren am ehesten dem Gesamtdurchschnitt.

Tabelle 11: Mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs mit mindestens sechs Fällen nach LTX in Mainz

	Mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs in Jahren
HCV	1,4
Lebertumore	2,5
PSC	3,9
HBV	4
HDV	4
PBC	4,5
Insgesamt	2,3

In der Tabelle 12 sind die unterschiedlichen Dauern des Organüberlebens nach LTX je nach Art des Rezidiv dargestellt. Es zeigte sich ein reduziertes Organüberleben im Falle von Rezidiven der Lebertumore. Bei HCC-Rezidiven lag dieses bei 1429 Tagen. Im Gegensatz dazu lag das Organüberleben für rezurrenente Amyloidosen bei 4049 Tagen und für eine rezurrenente NASH bei 4214 Tage.

Tabelle 12: Mittlere Zeitspanne des Organüberlebens der Patienten mit Rezidiv nach LTX in Mainz

	HCV	HCC	HBV	PBC	PSC	Amyloidose	NASH
Anzahl	93	39	13	6	6	2	2
Organ- überleben	41 (44%)	9 (23%)	5 (38,5%)	3 (50%)	1 (16,7%)	1	-
Mittleres Organ- überleben in Tagen	2209	1429	2110	2796	3279	4049	4214
	CCC	ALD	HDV	AIH	Budd- Chiari	Karzinoid	
Anzahl	1	1	1	1	1	1	
Organ- überleben	-	-	-	-	-	-	
Mittleres Organ- überleben in Tagen	239	3511	1533	2690	2091	851	

4.4.2 Infektionen nach LTX in Mainz

Die Patienten, die sich einer LTX unterzogen, zeigten sich nicht zuletzt aufgrund der Immunsuppression anfälliger für Infektionen. Insgesamt traten 425 Infektionen bei 312 Patienten auf. 115 Infektionen fanden innerhalb eines Monats nach LTX statt und mehr als die Hälfte der Infektionen traten innerhalb des ersten Jahres auf (N=263).

23,1% der Patienten mit mindestens einer Infektion nach LTX wurden aufgrund einer ALD transplantiert. Das waren überdurchschnittlich viele, da in der gesamten Kohorte die ALD als Indikation für eine LTX einen Anteil von 16,9% ausmachte.

Eine häufige Infektion war die Pneumonie (N=144). Es kamen unterschiedliche Erreger für die Genese der Pneumonie in Frage: unter den Bakterien waren Enterobakterien (N=9) und Staphylococcus aureus (N=8) häufige Auslöser. Bei den viralen Pneumonien spielte CMV eine relevante Rolle (N=9) und bei den durch Pilzen ausgelösten Pneumonien vor allem der Aspergillus (N=13). 99 Pneumonien traten bereits innerhalb des ersten Jahres nach LTX auf (68,8%), davon ereigneten sich fast die Hälfte bereits im ersten Monat (N=60). In 13 Fällen führte die Pneumonie zu einem septischen Multiorganversagen und schließlich zum Tod. Dieser letale Verlauf trat in 85% der Fälle innerhalb der ersten 12 Monate auf.

Bei Betrachtung der Patienten, die im Verlauf eine Pneumonie entwickelten, fanden sich gehäuft Patienten mit einem prä-LTX CTP C (66,1% statt 58,4%) sowie eine häufiger vorbestehende Dialysepflichtigkeit (20,7% statt 12,6%). Ebenfalls zeigten Patienten mit den Transplantationsindikationen ALD (22,3% statt 16,9%) und ALV (9,9% statt 6,7%) häufiger Pneumonien nach LTX als Patienten, die wegen Lebertumoren (31,4% statt 39,8%) oder autoimmune Lebererkrankung (5,8% statt 8,8%) transplantiert wurden (siehe Abbildung 27).

Patienten, welche prä-LTX dialysepflichtig waren, zeigten signifikant häufiger Pneumonien ($p=0,006$). Bei Betrachtung der Erregergruppen der Pneumonien zeigten sich bakterielle Pneumonien ($p=0,001$) und Pilz-Pneumonien ($p=0,001$) als signifikant häufigste Ursachen.

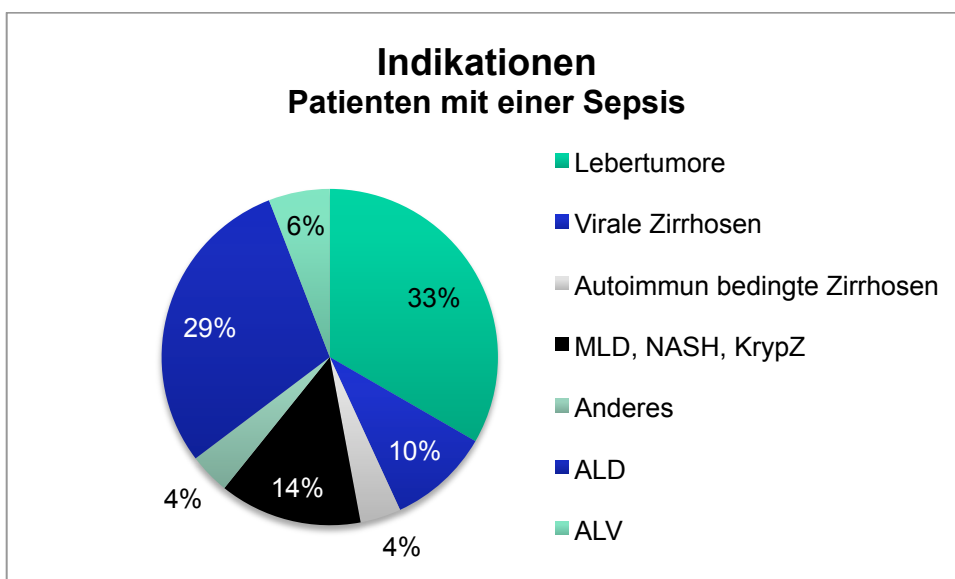


Abbildung 27: Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Sepsis nach LTX in Mainz

Eine Sepsis führte bei 36 Patienten zum Multiorganversagen und schließlich zum Tod und war somit die am häufigsten letal verlaufende Infektion. 59% der Septitiden traten in den ersten 12 Monaten auf (N=33). Typische Erreger einer Sepsis waren in Mainz Bakterien wie Enterobakterien (N=9), Staphylococcus aureus (N=5) und Enterokokken (N=5).

Im Vergleich der Patienten, die einen septischen Verlauf zeigten, fiel eine Häufung von DM (31,4% statt 25,9%) und eine Dialysepflicht (19,6% statt 12,6%) vor der LTX auf. Das Spenderalter war häufiger über 50 Jahre (66,7% statt 55,7%). Des Weiteren musste im Rahmen der LTX häufiger eine Größenreduktion der Spenderleber (5,9% statt 1,5%) vorgenommen werden und es wurde keine Splitleber transplantiert (0% statt 4,6%). Das Geschlecht des Empfängers war häufiger männlich (74,5% statt 67,1%).

Bezüglich der Indikationsstellung wurden die Transplantierten mit septischem Verlauf häufiger wegen einer MLD, NASH sowie KrypZ (13,7% statt 8,7%) oder einer ALD (29,4% statt 16,9%) transplantiert (siehe Abbildung 28).

Bei Patienten, welche eine Split-, Domino- oder größenreduzierte Leber als Spenderorgan erhielten, zeigte sich signifikant häufiger eine Pilz-Sepsis ($p < 0,001$).

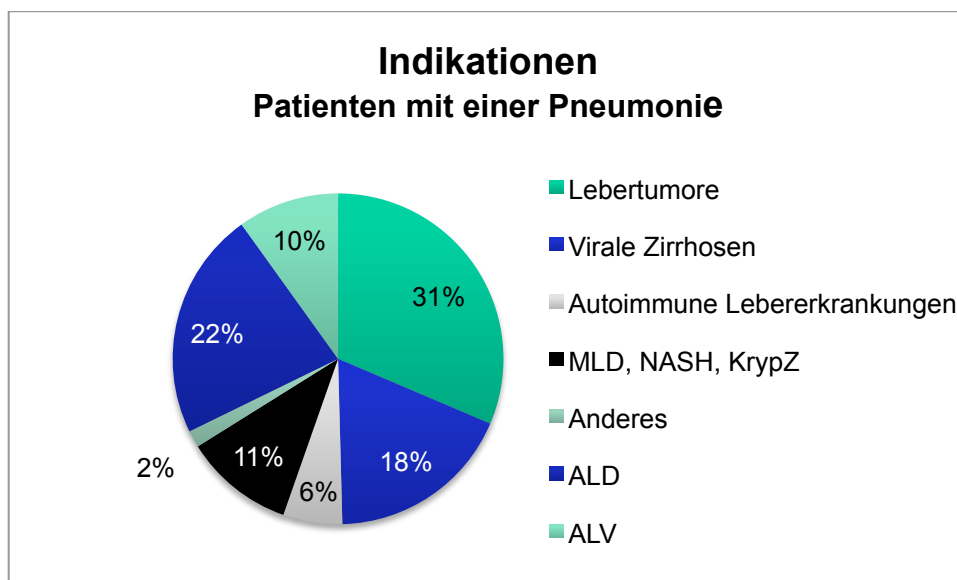


Abbildung 28: Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Pneumonie nach LTX in Mainz

Weitere statistische Zusammenhänge zeigten sich bei der Indikation für die LTX und dem Auftreten von Wundinfektionen ($p=0,024$) und weiterer Infektionen ($p=0,014$). Zudem zeigte sich eine Signifikanz bei dem CTP und dem Auftreten von HWI

($p=0,042$), genauer dem Auftreten bakterieller HWI ($p=0,001$). Eine HU-Listung und eine Dialysepflicht vor LTX waren signifikant für ein Auftreten weiterer Infektionen.

4.4.3 De Novo Malignome nach LTX in Mainz

De Novo Malignome traten vor allem im Zeitraum 1-10 Jahre nach der LTX auf. Das deutlich spätere Auftreten unterscheidet diese Komplikation wesentlich von den Rezurrenzen und den Infektionen, welche innerhalb des ersten Jahres nach LTX respektive in den ersten drei Jahren nach LTX auftraten. In der Abbildung 29 ist das zeitliche Auftreten der jeweiligen De Novo Malignome dargestellt.

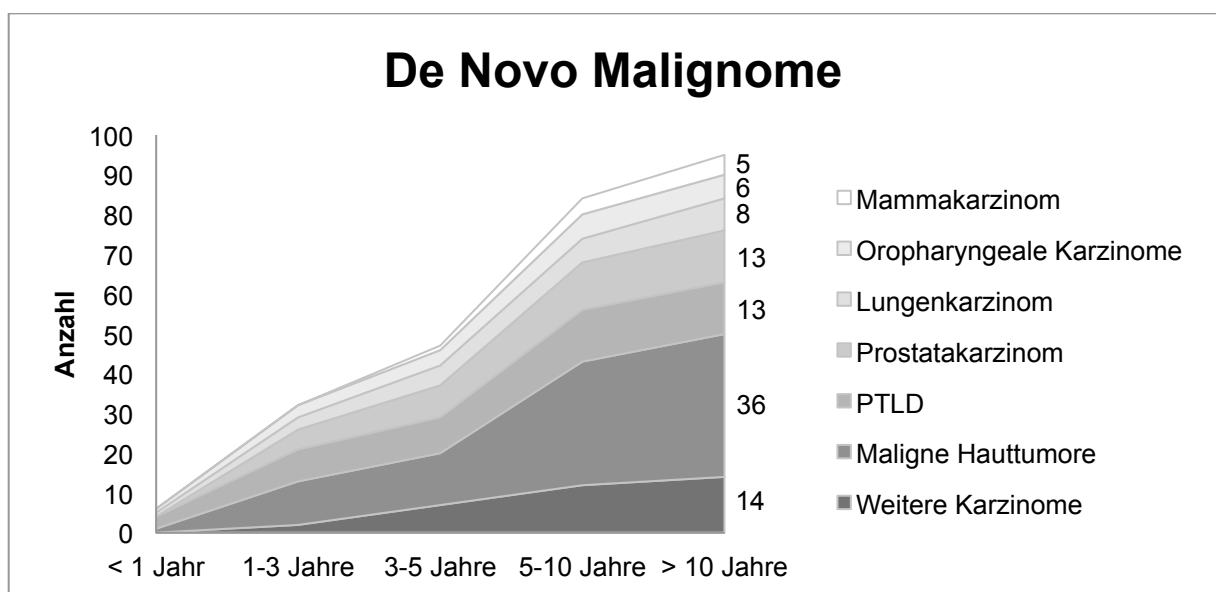


Abbildung 29: Zeitpunkt des Auftretens der De Novo Malignome nach LTX in Mainz

Das häufigste De Novo Malignom war ein maligner Hauttumor (N=31, 4,6%). Hierbei machten Basaliome den größten Anteil aus (N=18), gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (N=9). Eine ebenfalls häufige Komplikation stellte die PTLD dar, an welcher 13 Patienten erkrankten. Die Genese dieser Erkrankung ist die Immunsuppression nach Organtransplantation.

In dem Tortendiagramm der Abbildung 30 sind Indikationen für die LTX der Patienten, welche im Verlauf nach der LTX ein De Novo Malignom entwickelten, abgebildet. Bei den meisten Patienten bestand als primäre LTX-Indikation ein Lebertumor (46% statt 40% bei der gesamten Kohorte). Eine genauere Auflistung der einzelnen De Novo Malignome in Korrelation mit der LTX-Indikation sind in der

Tabelle 4 im Anhang zu finden. 77,5% der Patienten mit einem De Novo Malignom waren männlich. Das männliche Geschlecht erlitt signifikant häufiger ein De Novo Malignom ($p=0,042$). 83,7% waren bei LTX über 50 Jahre alt. Das Alter zeigte sich ebenfalls als signifikanter Faktor für das Auftreten von De Novo Malignomen ($p=,012$) und dem Auftreten von Hauttumoren ($p=0,001$). Das Auftreten von De Novo Malignomen korrelierte des Weiteren statistisch mit dem CTP C ($p=0,049$). Insgesamt wurden 47,5% der Patienten, welche im Verlauf ein De Novo Malignom entwickelten, in einem CTP C lebertransplantiert.

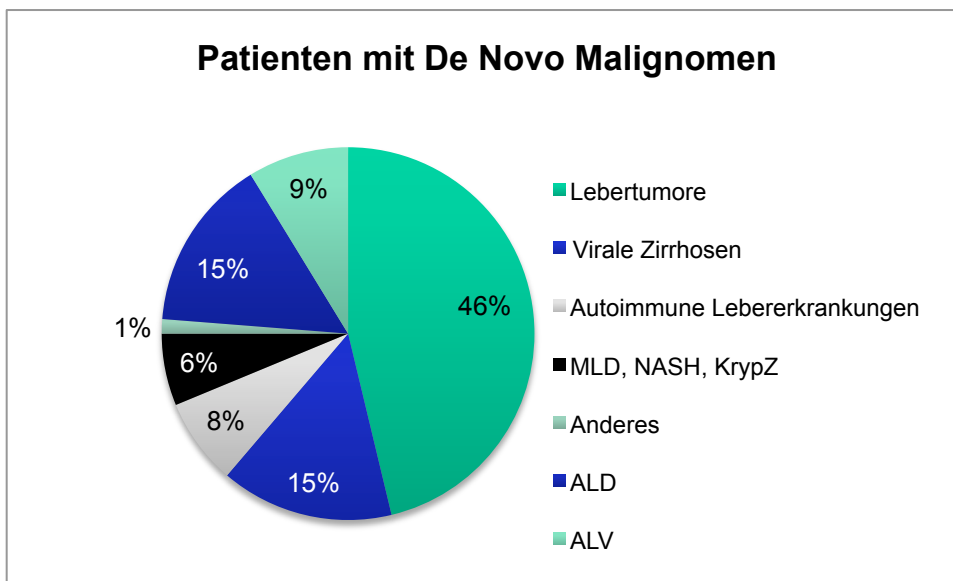


Abbildung 30: Indikationen für die LTX bei Patienten mit De Novo Malignomen nach LTX in Mainz

4.4.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen nach LTX in Mainz

KVE wie Herzrhythmusstörungen, Dekompensation einer Herzinsuffizienz, Thrombosen, Lungenembolien sowie weitere arterielle Embolien traten gehäuft im ersten Jahr nach der LTX auf. Konträr hierzu entwickelten sich bei den meisten Patienten eine koronare Herzkrankheit (KHK), ein Apoplex, eine pulmonale Hypertonie sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) erst im späteren Verlauf nach LTX. Insbesondere der Apoplex zeigte sich als eine häufige Spätfolge, 66,7% (N=14) traten später als 5 Jahre nach LTX auf. Eine genaue Auflistung der einzelnen kardiovaskulären Komplikationen mit dem zeitlichen Auftreten ist in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Zeitpunkt des Auftretens von KVE nach LTX in Mainz

Kardiovaskuläre Komplikationen	< 1 Jahr	1-10 Jahre	> 10 Jahre	Insgesamt
Arterielle Hypertonie	28	39	4	71
Herzrhythmusstörungen	40	21	4	65
KHK	9	20	2	31
Apoplex	4	10	7	21
Thrombosen	11	6	2	19
Lungenembolie	5	4	1	10
Dekompensation einer Herzinsuffizienz	6	1	1	8
Pulmonale Hypertonie	1	4	0	5
pAVK	1	4	0	5
Carotisstenose	1	2	2	5
Arterielle Embolien	3	0	3	6

Wie in der Abbildung 31 dargestellt zeigte sich, dass Patienten mit einem kardiovaskulären Geschehen nach LTX häufiger wegen einer MLD, NASH oder KrypZ (12% statt 8%) lebertransplantiert wurden und seltener wegen eines ALV (4% statt 7%). Der Männeranteil der 182 Patienten war mit 72% größer als in der gesamten Kohorte. Die Gruppe der über 50-Jährigen war mit 76,4% ebenfalls stärker vertreten. Beide Faktoren konnten zwar Tendenzen aufzeigen, jedoch konnten diese nicht mit Signifikanzen untermauert werden. Das Spenderalter und ein DM vor LTX korrelierten hingegen mit dem Auftreten einer KVE nach LTX ($p=0,036$ und $p=0,022$). Das mittlere Spenderalter lag bei diesen Patienten bei 47,8 Jahren (in der gesamten Kohorte lag es bei 51,3 Jahren) und 13,7% hatten vor der LTX bereits einen DM (in der gesamten Kohorte waren es 26%).

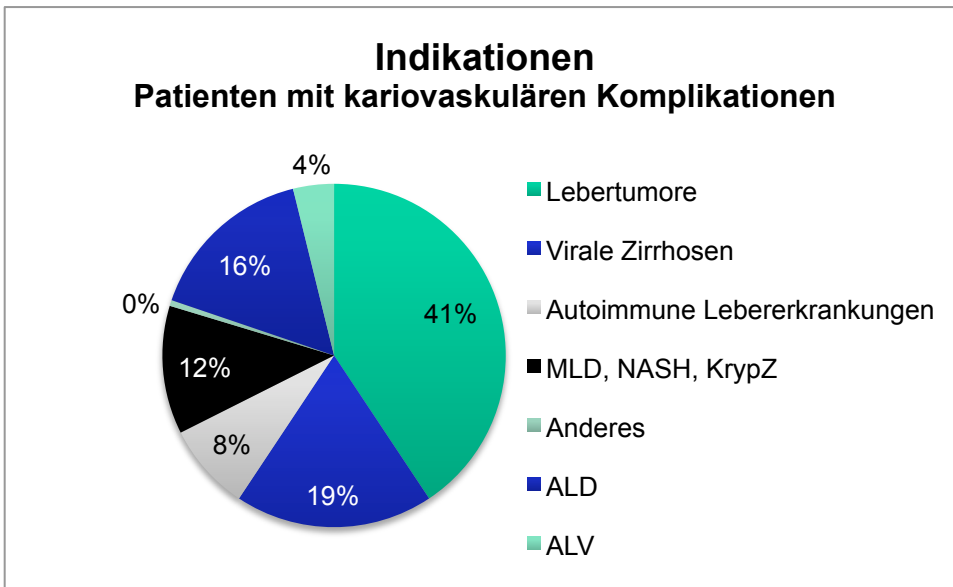


Abbildung 31: Indikationen für die LTX bei Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen nach LTX in Mainz

4.4.5 Nierenfunktionsstörungen nach LTX in Mainz

Insgesamt entwickelten 219 Patienten nach der LTX eine Nierenfunktionsstörung. Diese setzte sich aus der chronischen NI (N=137) und dem ANV (N=93) zusammen. Einige Patienten zeigten beide Komplikationen, kumulativ traten daher 230 einzelne renale Komplikationen auf. 79 Patienten waren auf eine Dialyse angewiesen (36,1% aller Patienten mit Nierenfunktionsstörungen) und bei 35 Patienten war eine Hämofiltration notwendig (16%). Bei 23,1% aller Lebertransplantierten (N=154) trat die Nierenfunktionsstörung bereits innerhalb des ersten Jahres nach LTX auf.

41 Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nach LTX waren bereits vor der LTX dialysepflichtig (18,7%), 28 Patienten blieben nach LTX weiterhin auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen (12,8%). Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Dialysepflicht vor LTX signifikant häufiger nach LTX eine Nierenfunktionsstörung entwickelten ($p=0,001$) und auf Nierenersatzverfahren angewiesen waren ($p>0,001$). 64% der Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nach LTX wurden im CTP C lebertransplantiert. Patienten im CTP C zeigten signifikant häufiger Nierenfunktionsstörungen nach LTX ($p=0,009$) und die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren ($p=0,003$).

Wie in Abbildung 32 herausgearbeitet, fiel auf, dass Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung seltener aufgrund von Lebertumoren und häufiger wegen

MLD, NASH und KrypZ sowie ALD transplantiert wurden. Der Einsatz von Nierenersatzverfahren korrelierte ebenfalls signifikant mit den Indikationen zur LTX ($p=0,001$).

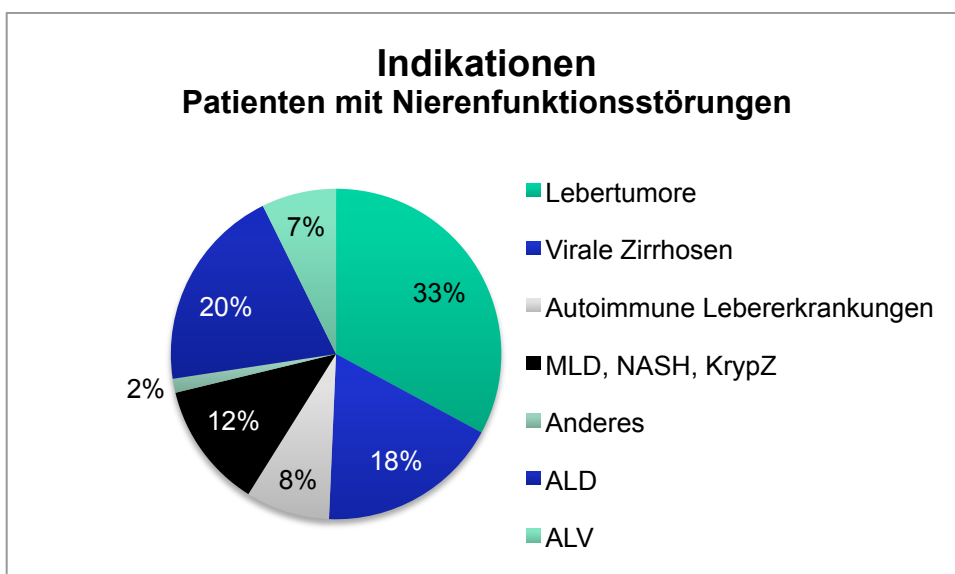


Abbildung 32: Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nach LTX in Mainz

4.4.6 Abstoßungsreaktionen nach LTX in Mainz

26,3% der in Mainz lebertransplantierten Patienten zeigten mindestens einmalig eine Abstoßungsreaktion (N=176). Etwa ein Drittel dieser Patienten erlitt im Verlauf weitere Rejektionen (N=55). Insgesamt zeigten 165 Patienten eine erste Abstoßungsreaktion innerhalb des ersten Jahres nach LTX (93,8%). Von den insgesamt 263 Abstoßungsreaktionen wurden 247 mit Cortison therapiert und bei 16 Patienten wurde mit einem Wechsel des Immunsuppressivums reagiert. 22 Patienten entwickelten eine chronische Rejektion.

61% der Patienten mit Rejektionen waren männlich und 63,7% über 50 Jahre alt. Sowohl das Geschlecht als auch das Alter korrelierten signifikant mit dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen ($p=0,01$ und $p=0,048$). Von den 54 Patienten, die im HU-Status lebertransplantiert wurden, entwickelten 18 Patienten nach der LTX eine Nierenfunktionsstörung, sodass ein HU-Status bei LTX signifikant mit dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen korrelierte ($p=0,005$).

Die Patienten mit mindestens einer Abstoßungsreaktion im Verlauf nach LTX wurden verhältnismäßig häufiger aufgrund eines ALV (11% statt 7%) und seltener aufgrund von viralen Zirrhosen (14% statt 17%) und Lebertumoren (37% statt 40%)

transplantiert (siehe Abbildung 33). Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Indikationen zur LTX und dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen herausgearbeitet werden.

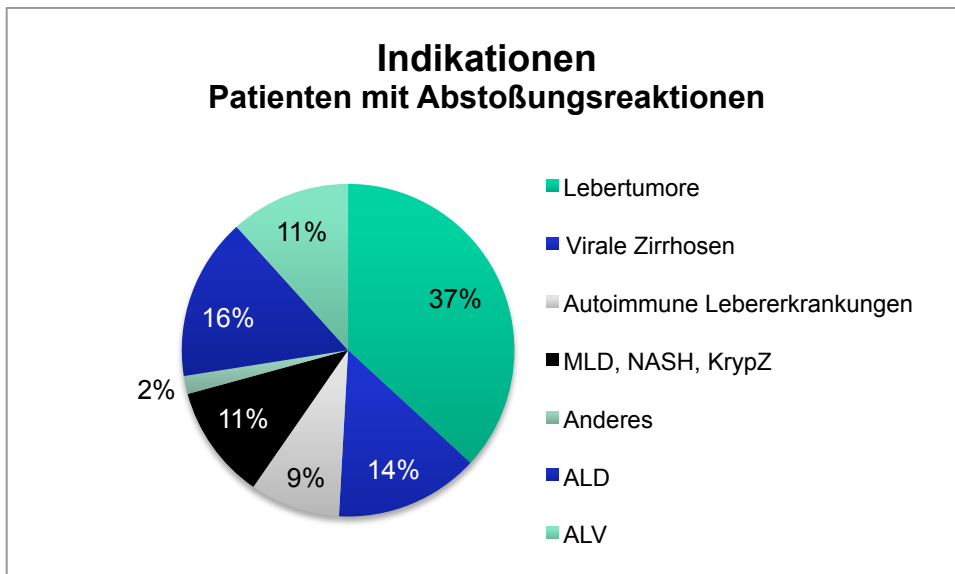


Abbildung 33: Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Abstoßungsreaktion nach LTX in Mainz

4.4.7 Primäres Transplantatversagen nach LTX in Mainz

In der Mainzer Kohorte waren 33 Patienten von einem PNF betroffen (4,9%). 3 Patienten starben in Folge des PNF, wohingegen 30 Patienten erfolgreich retransplantiert wurden.

69,7% dieser Patienten (N=23) waren männlichen Geschlechts und 75,8% (N=25) waren zum Zeitpunkt der LTX älter als 50 Jahre. Die Abbildung 34 zeigt, dass im Vergleich zur gesamten Kohorte Patienten mit einem primären Transplantatversagen häufiger an einer virale Zirrhose als Indikation zur LTX erkrankt waren (24% statt 17%); seltener fanden sich ALD (12% statt 17%) sowie MLD, NASH oder KrypZ (3% statt 8%). Es gab jedoch weder für das Alter oder das Geschlecht noch für die Indikationen eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten des PNF.

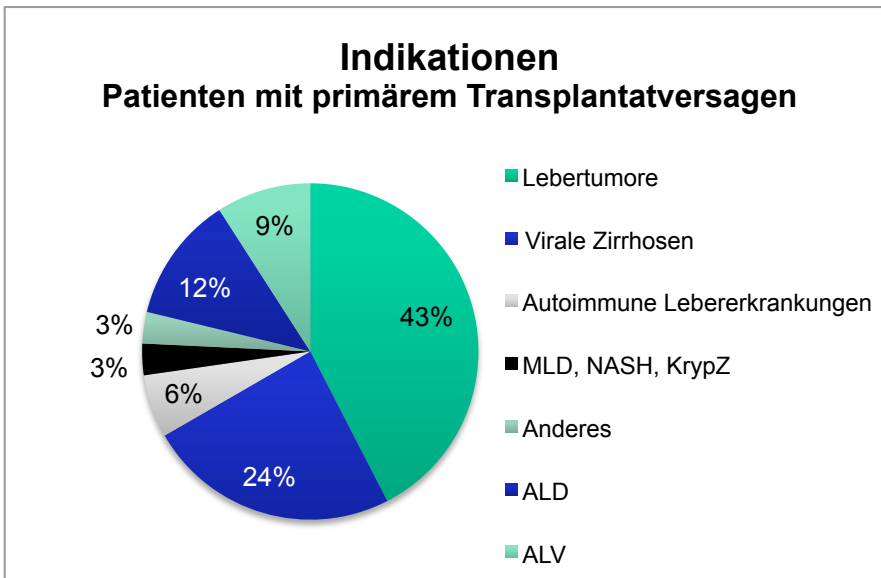


Abbildung 34: Indikationen für die LTX bei Patienten mit PNF nach LTX in Mainz

4.4.8 Biliäre Komplikationen nach LTX in Mainz

Nach den 668 Lebertransplantationen traten bei 196 Patienten biliäre Komplikationen auf (29%). 75 dieser Patienten hatten dabei zwei oder mehr Komplikationen im Bereich der Gallenwege. Insgesamt traten 314 Einzelkomplikationen der Gallenwege auf. Die häufigste Komplikation war mit 36,6% die Gallengangsstenose (N=115), von der 93 den Bereich der Anastomose betraf und 22 außerhalb der Anastomose lokalisiert war. In 83 Fällen kam es nach der LTX zu einer ITBL. Bei 50 Patienten kam es zu einer Leckage, 42 Patienten entwickelten Gallensteine oder Sludge und 12 Patienten wiesen einen Verschluss der Prothese oder Drainage auf. Insgesamt wurden 41 der Gallenwegskomplikationen von einer Cholangitis begleitet und sechs von einer Cholestase. 53,6 % der Patienten mit mindestens einer Gallenwegskomplikation erlitten ein Organversagen, davon fand dieses bei 44 Patienten innerhalb des ersten Jahres statt. 79 Patienten verstarben und 26 Patienten erhielten eine Re-LTX.

In der Abbildung 35 ist neben den einzelnen Gallenwegskomplikationen auch das zeitliche Auftreten dieser Komplikationen dargestellt. Stenosen im Bereich der Anastomose traten sowohl im ersten Monat nach LTX (N=32) als auch 1-12 Monate nach LTX (N=34) sowie nach 12 Monaten nach LTX (N=27) auf. Die Mehrheit der Leckagen zeigten sich innerhalb des ersten Monats nach LTX (76%), wohingegen sich die Mehrheit der ITBL 1-12 Monate nach LTX entwickelten (69,9%) und die

Mehrheit der Stenosen außerhalb des Anastomosengebietes erst nach 12 Monaten nach LTX auftraten (59,1%).

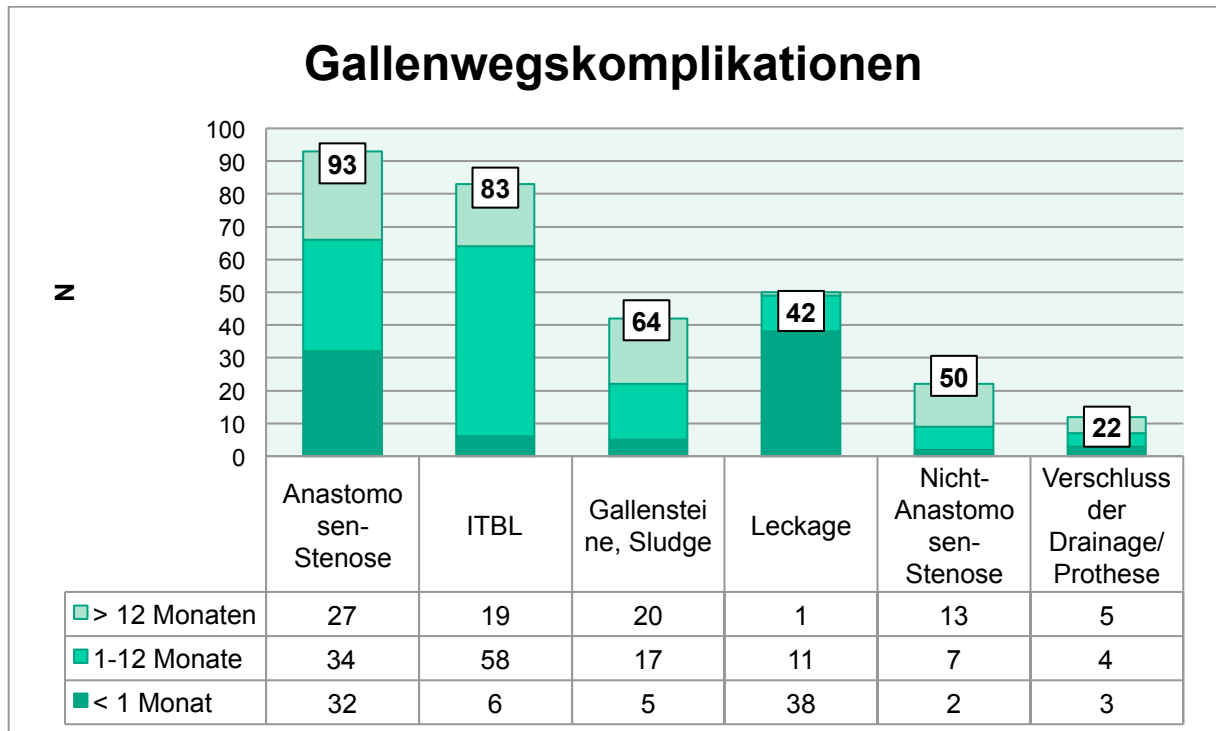


Abbildung 35: Zeitpunkt des Auftretens der Gallenwegskomplikationen nach LTX in Mainz

Etwa zwei Drittel der Patienten mit biliären Komplikationen waren älter als 49 Jahre (N=135). Patienten, die in einem Alter über 49 Jahren lebertransplantiert wurden, zeigten signifikant häufiger biliäre Komplikationen ($p=0,023$), im Speziellen Stenosen im Bereich der Anastomose ($p=0,035$). Auch das Spenderalter wies einen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten biliärer Komplikationen ($p<0,001$) und Anastomosen-Stenosen ($p=0,007$) auf. 68,9% der Patienten mit mindestens einer biliären Komplikation erhielten eine Transplantatleber von einem Spender, der älter als 49 Jahre alt war. Des Weiteren bestand in diesem Patientenkollektiv häufiger eine Dialysepflicht vor der LTX (15,7%), sodass Patienten mit einer prä-LTX Dialysepflicht signifikant häufiger an Gallenwegskomplikationen erkrankten ($p=0,021$). Indikationen für die LTX waren bei 78 Patienten ein Lebertumor, bei 35 Patienten eine ALD, bei 26 Patienten eine virale Zirrhose und bei 21 Patienten eine MLD, NASH oder KrypZ. 20 Patienten zeigten eine autoimmune Lebererkrankung, 11 Patienten ein ALV und 5 Patienten eine andere Ursache (siehe Abbildung 36). Im Vergleich zur Gesamtkohorte zeigte sich hier ein kleinerer Anteil an Patienten mit viralen Zirrhosen (13% statt 17%) und ein größerer Anteil an Patienten mit MLD,

NASH oder KrypZ (11% statt 9%). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der LTX-Indikation und dem Auftreten von Gallenwegskomplikationen festgestellt werden.

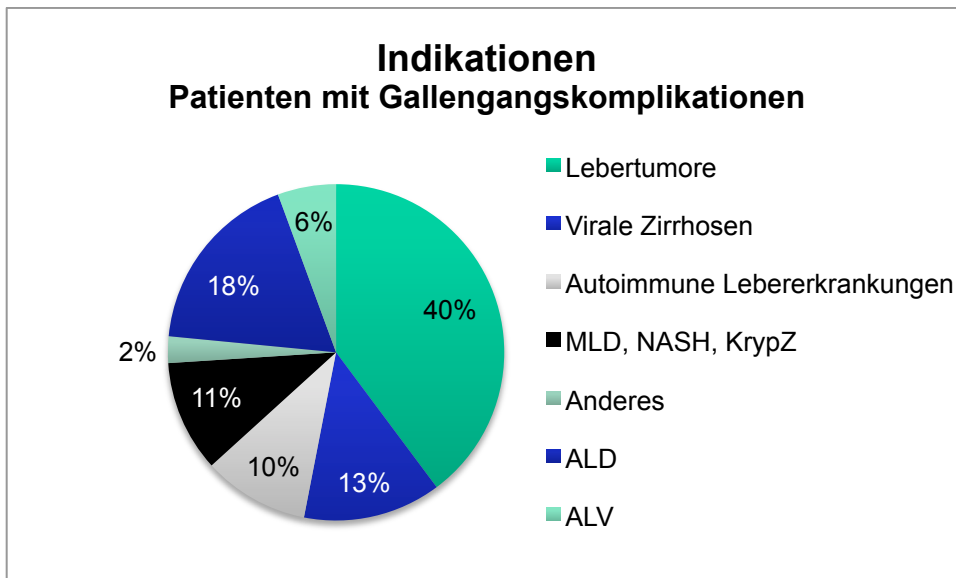


Abbildung 36: Indikationen für die LTX bei Patienten mit Gallengangskomplikationen nach LTX in Mainz

4.4.9 Hepatische Komplikationen nach LTX in Mainz

Insgesamt zeigten 44 Patienten eine Komplikation im Bereich der Leberarterie. 16 dieser Patienten wiesen eine HAT und 29 eine HAS auf. Bei 33 Patienten trat die Komplikation im Bereich der Leberarterie bereits in den ersten drei Monaten nach LTX auf.

80% dieser Patienten waren männlichen Geschlechts (N=35). Bei Männern trat signifikant häufiger eine HAT auf ($p=0,002$). Wie in der Abbildung 37 dargestellt, zeigten sich seltener Lebertumore (34% statt 40%) und häufiger autoimmune Lebererkrankungen (14% statt 9%) als LTX-Indikationen bei den Patienten mit hepatischen Komplikationen im Verlauf nach LTX. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang geschlossen werden.

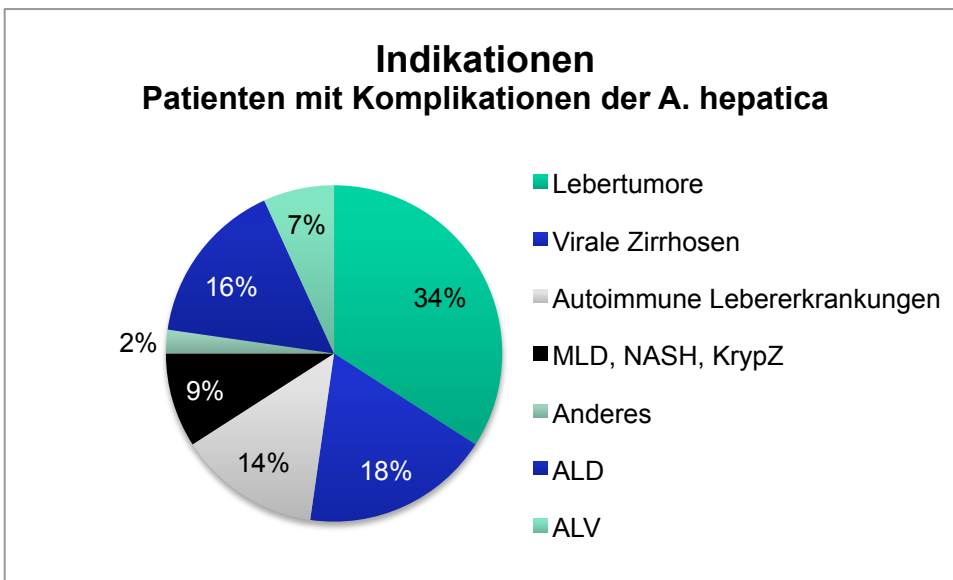


Abbildung 37: Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer Komplikation im Bereich der Leberarterie in Mainz

Acht Patienten entwickelten in der Spenderleber nekrotische Areale und 17 Patienten wiesen Leberabszesse auf. Beim Vergleich der Patienten mit diesen pathologischen Veränderungen in der Leber zur Gesamtkohorte zeigte sich, dass diese Patienten häufiger eine Splitleber erhielten (9,1% statt 4,6%) und intraoperativ eine Größenreduktion der Spenderleber erfolgt war (4% statt 1,5%). Des Weiteren wurden diese Patienten häufiger im Rahmen des HU Status lebertransplantiert (16% statt 8,1%). Bei Betrachtung des Alters fiel sowohl beim Spenderalter als auch beim Empfängeralter ein größerer Anteil der Patienten unter 50 Jahren auf (52% statt 44,2% und 44% statt 28,3%). Bei den Indikationen fanden sich weniger Lebertumore (28% statt 39,8%) sowie virale Leberzirrhosen (8% statt 17,1%) und häufiger ALD (24% statt 16,9%) sowie ALV (16% statt 6,7%) (siehe Abbildung 38). Für diese Faktoren ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zum Auftreten pathologischer Veränderungen in der Leber zeigen.

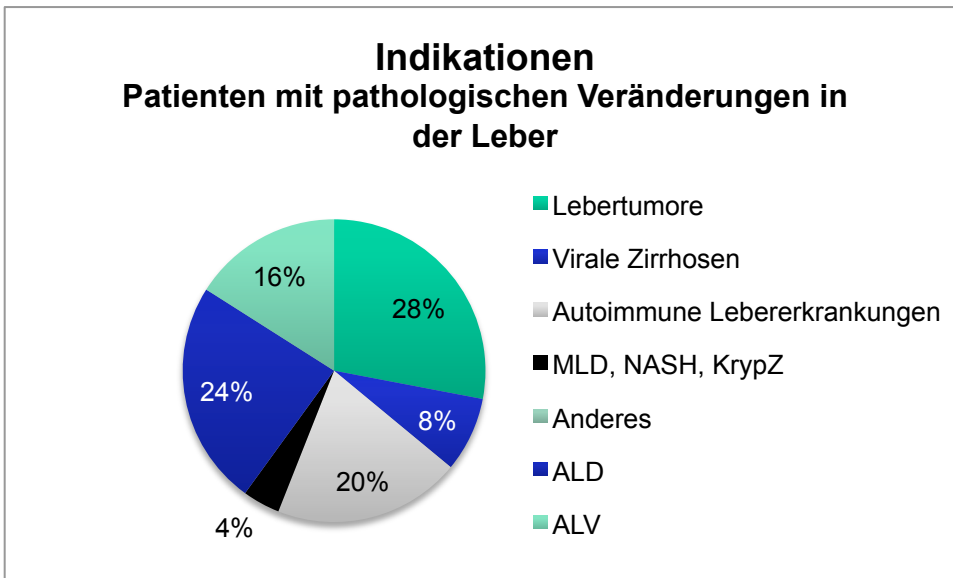


Abbildung 38: Indikationen für die LTX bei Patienten mit einer pathologischen Veränderung in der Leber in Mainz

56 Patienten wiesen nach der LTX Aszites auf, 32 entwickelten eine SBP, 20 ein HRS, 17 Patienten wiesen Ösophagusvarizen auf, 16 entwickelten eine hepatische Enzephalopathie und 11 zeigten eine portale Hypertension. Diese 152 Patienten waren verglichen mit der Gesamtkohorte vorwiegend männlich (73,3% vs. 67,1%) und häufiger über 50 Jahre alt (67,1% vs. 71,7%). Wie in der Abbildung 39 ersichtlich fiel auf, dass Patienten seltener wegen eines Lebertumors (28,7% vs. 39,8%) und häufiger wegen einer viralen Leberzirrhose (26,7% vs. 17,1%) lebertransplantiert wurden. Es ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren und dem Auftreten pathologischer Veränderungen in der Leber zeigen.

Indikationen Patienten mit Folgeerscheinungen einer Leberzirrhose

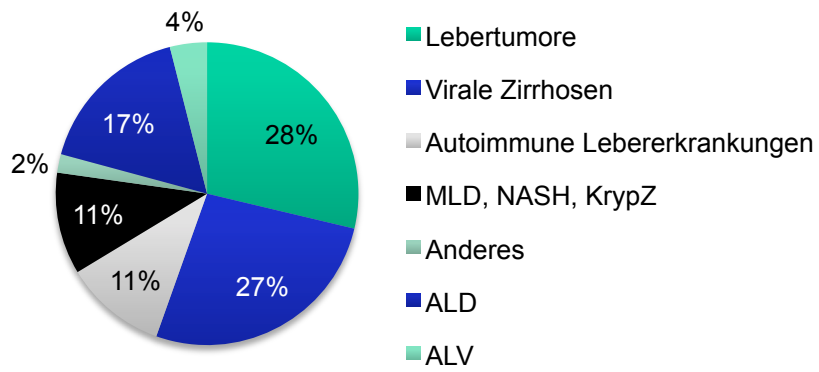


Abbildung 39: Indikationen für die LTX bei Patienten mit Folgeerscheinungen einer Leberzirrhose nach LTX in Mainz

5 Diskussion

5.1 Empfängerdaten

Das mittlere Alter der Empfänger einer Spenderleber lag in der vorliegenden Untersuchung bei 55 Jahren. Diverse Studien wiesen ein ähnliches Durchschnittsalter auf (184-186). Das mediane Alter lag mit 56 Jahren (16 bis 74) über dem Median vieler anderer Studien (124, 187, 188).

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Patientenalter und einem schlechteren Outcome nachgewiesen werden, welcher in weiteren Studien belegt wurde (32, 66, 139, 187, 189-193).

Die Geschlechterverteilung zeigte eine deutliche Mehrzahl an männlichen Patienten. Der Frauenanteil der Lebertransplantierten lag bei 33 %. Zahlreiche andere Studien zeigten einen ähnlich erhöhten Männeranteil (184, 186-189, 194).

Ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Outcome konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht geschlossen werden. Diverse Studien belegten ebenso keine geschlechtsspezifische Prädisposition (184, 187, 189). Berg et al. schauten sich die geschlechterspezifischen Unterschiede für verschiedene Zeiträume an und entdeckten ein signifikant besseres 3-Monats- und 1-Jahres-Patienten-Überleben der männlichen Transplantierten, während sich beim 5- und 10-Jahres-Patienten-Überleben kein signifikanter Zusammenhang feststellen ließ (194). Barber et al. zeigten konträre Ergebnisse, worin weibliche Empfängerinnen im Vergleich zur männlichen Vergleichsgruppe ein längeres Überleben von 8,5 Jahren aufwiesen und einen geringeren Verlust an Lebensjahren durch die LTX zeigten (65). Während der Unterschied der männlichen Lebertransplantierten im Vergleich zur männlichen Normalbevölkerung 9,3 Jahre betrug, betrug er äquivalent in der weiblichen Bevölkerung nur 4,3 Jahre (65). Auch weitere Studien zeigten ein signifikant besseres Überleben der weiblichen Lebertransplantierten (32).

Der Frauenanteil stieg beim Langzeit-Organüberleben nach über einem Jahr an. Einen signifikanten Zusammenhang konnten wir jedoch nicht zeigen.

Zur besseren Einordnung dieser Ergebnisse müssten weitere Parameter wie die Indikation zur LTX, der MELD-Score und das Alter der Patienten in die Betrachtung einbezogen werden. Bei den jeweiligen Indikationen zur LTX zeigten sich eindeutige Häufungen bestimmter Indikationen je nach Geschlecht.

Unsere Arbeit zeigte eine Tendenz, dass Frauen zum Zeitpunkt der LTX jünger waren als Männer. So erhielten Frauen mit 53 Jahren (+/- 12 Jahren) eine Spenderleber und Männer mit 56 Jahren (+/- 9 Jahren). Bei den Indikationen zeigte sich, dass lebertransplantierte Frauen überdurchschnittlich häufig an autoimmunen Lebererkrankungen (58%), MLD, NASH oder KrypZ (47%) sowie ALV (64%) erkrankten. Männliche Patienten hingegen litten überdurchschnittlich häufig an Lebertumoren (77%), viralen Zirrhosen (71%) und ALD (73%). In der Literatur zeigte sich in ähnlichem Maße ein Trend, dass Patienten mit einer PBC, einer AIH oder einem Budd-Chiari-Syndrom wesentlich häufiger weiblich waren (6, 43).

Die ELTR führte von 1968 bis 2001 eine große Studie mit 46530 Lebertransplantationen aus 124 Transplantationszentren in Europa durch (66). Bei der Auflistung der Indikationen für eine LTX zeigten sich virale Leberzirrhosen mit einer Häufigkeit von 24%, gefolgt von ALD mit 18%, cholestatische Erkrankungen mit 13% und primären Lebertumoren mit 10% als die gängigsten Indikationen (66). Aufgrund der großen Fallzahl kann hier von einem europäischen Durchschnitt gesprochen werden. In der vorliegenden Arbeit machten primäre Lebertumore, virale Zirrhosen und ALD mit 39,8%, 17,1% und 16,9% ebenfalls den größten Anteil der Indikationen aus. Bei genauerer Betrachtung fiel jedoch eine andere Gewichtung der jeweiligen Erkrankungen auf.

Eine Studie von Saab et al. zeigte, dass unabhängig von der Grunderkrankung 17,5% aller Lebertransplantierten einen primären Lebertumor aufwiesen (186). Das war weniger als die Hälfte der Patienten in Mainz. So schienen primäre Lebertumore als LTX-Indikation in der Mainzer Kohorte mit N=266 (39,8%) überrepräsentiert zu sein.

Die ELTR bildete die Gruppe der cholestatischen Erkrankungen bestehend aus PBC, PSC, sekundär biliären Zirrhosen und anderen mit 13% als dritthäufigste Indikationsgruppe ab (66). Diese Zusammenfassung an Erkrankungen wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht durchgeführt. Würde man sie dennoch erstellen, so würde diese nur 7,9% aller Indikationen ausmachen.

Diese Untersuchung deckte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ätiologie der Lebererkrankung und dem Organüberleben auf. Diverse Publikationen zeigten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und dem Organ- oder Patientenüberleben nach LTX.

In der Mainzer Kohorte zeigten Patienten mit MLD, NASH, oder KrypZ, autoimmuner Lebererkrankung und viraler Zirrhose ein signifikant besseres Organüberleben. Es lag im Mittel bei diesen Indikationen über 9 Jahre. Diverse Studien zeigten äquivalent zu den Ergebnissen eine Überlegenheit der autoimmunen Lebererkrankungen wie PBC, PSC und AIH in Bezug auf das Überleben (32, 43, 65, 66, 185, 189, 190, 193). Auch MLD und virale Zirrhosen wurden häufig mit einem besseren Überleben assoziiert (32, 66, 193). In einigen Studien wurden HCV-Zirrhosen separiert betrachtet und es zeigte sich ein schlechteres Outcome (185, 190). Die Erfahrungen mit Lebertransplantierten aufgrund einer im Endstadium befindlichen HCV-Zirrhose werden jedoch durch die Einführung der neuen Therapieoptionen an Bedeutung verlieren (100-104).

Neben den oben genannten hepatischen Grunderkrankungen zeigte auch ein ALV ein signifikant besseres Organüberleben. Das stand in einem deutlichen Kontrast zu den Angaben diverser Studien, in der eine Verkürzung des Überlebens bei ALV beschrieben wurde (139, 189, 190, 193). Eine Erklärung wäre, dass in der Mainzer Kohorte andere Ursachen für ein ALV als in den Studien auftraten. Diese Theorie bedürfte jedoch einer weiteren Untersuchung.

Strong et al. berichteten über eine erhöhte Komplikations- und Mortalitätsrate der Patienten mit ALV innerhalb der ersten drei Monate nach LTX (6). Nach den drei Monaten ähnelten die Überlebensraten der Patienten mit ALV denen der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (6).

In der Mainzer Kohorte zeigten 22% der Patienten mit einem ALV innerhalb der ersten drei Monate einen Organverlust. In der gesamten Kohorte trat bei 21,1% aller Patienten ein Organverlust im ersten Monat ein. Demzufolge zeigte sich kein großer Unterschied. Betrachtet man jedoch den ersten Monat nach LTX, so fiel ein minimaler Unterschied auf: 16% der Patienten mit einem ALV erlitten in diesem Zeitraum ein Organversagen, wohingegen es in der restlichen Kohorte lediglich 10,1% waren.

ALD präsentierten sich mit einem mittleren Überleben von jeweils etwa 7,5 Jahren, damit war das Überleben dieser Patienten um einiges schlechter als das der zuvor besprochenen Gruppen. ALD wurden in der Literatur im Gegensatz zu unseren Ergebnissen mit einem guten Patienten- und Organüberleben beschrieben (43, 139, 193). Jain et al. differenzierten das Outcome nach ALD jedoch weiter: Das Outcome

innerhalb der ersten fünf Jahre nach LTX war überdurchschnittlich gut, während es nach diesen fünf Jahren im Vergleich zu den anderen Erkrankungen schlechter war (32, 148). In unserer Kohorte konnten wir das nicht bestätigen, da von den Patienten mit ALD 58% innerhalb von 5 Jahren nach LTX einen Organverlust zeigten, von den Patienten ohne ALD waren es 57%. Eventuell gab es verschiedene andere Faktoren wie beispielsweise das Empfänger- und Spenderalter, welche in unserer Kohorte bei den ALD besonders hoch waren und somit das schlechtere Organüberleben erklären könnte. Dies gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

Lebertumore präsentierten sich ebenfalls mit einem mittleren Überleben von jeweils etwa 7,5 Jahren. Lebertumore wurden ähnlich unserem Ergebnis eher mit einer schlechten Prognose verbunden (32, 65, 139, 189, 190). Allerdings verbesserte sich das Überleben der Patienten mit einem HCC in den letzten Jahrzehnten rasant (6, 66, 195). Vermutlich beruhte diese Verbesserung auf einer genaueren Selektion der Patienten vor LTX und der Einführung der Mailandkriterien (6, 190).

In der vorliegenden Untersuchung litten 25,9% der Lebertransplantierten vor der LTX an einem DM. Der Anteil an Patienten mit einem DM vor LTX lag in vergleichbaren Studien bei etwa 15-16% und war somit niedriger als in der Mainzer Kohorte (114, 139, 196).

Obwohl sich das durchschnittliche Organüberleben bei diesen Patienten verkürzte, konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Diverse Studien zeigten ein signifikant schlechteres Outcome (114, 189, 197). So beschrieben John et al, dass das 1- und 2- Jahres-Überleben von Patienten mit DM keinen signifikanten Unterschied zu den Patienten ohne DM zeigte (198). Bei Betrachtung des 5-Jahres Überlebens ergab sich jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten ohne einen DM vor der LTX (198). Yoo et al. berechneten, dass lediglich Patienten mit einem DM Typ 1 ein schlechteres Patienten- und Organüberleben aufwiesen, Patienten mit einem DM Typ 2 hingegen nicht (196). In der Mainzer Kohorte wurde nicht zwischen DM Typ 1 und 2 unterschieden, sodass hierzu keine Aussage getroffen werden konnte. Möglicherweise war der Anteil an DM Typ 2 in der Mainzer Kohorte größer und somit konnte für Patienten mit einem DM lediglich eine Tendenz aber keine Signifikanz für ein kürzeres Organüberleben dargestellt werden. Zur Bestätigung dieser Thesen müssten jedoch weiterreichende Studien durchgeführt werden.

Obwohl etwa 30% der Lebertransplantierten zum Zeitpunkt der LTX unter einer NI litten, benötigten lediglich 2,2-7,8% eine Dialyse (139, 188, 199, 200). In der Mainzer Kohorte lag der Anteil bei 12,6% und es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer präoperativen Dialysepflicht und einem verkürzten Organüberleben ($p=0,001$). Diverse weitere Studien beschrieben eine Dialysepflicht vor LTX sowie ein Nierenersatzversagen als Risikofaktoren für ein verkürztes Organ- und Patientenüberleben (114, 189, 191, 200).

Zur Beurteilung der Dringlichkeit wurde der CTP herangezogen. Dieser lag bei mehr als der Hälfte aller Lebertransplantierten im Stadium C ($N=390$; 58,4%), bei 126 Patienten im Stadium A (18,9%) und bei 110 Patienten im Stadium B (16,5%). Pfitzmann et al. kamen zu einer wesentlich anderen Verteilung, in deren Kohorte bildeten die 54,6% aller Patienten im CTP B die Mehrheit (139). Im Stadium A wurden 17,1% transplantiert und im Stadium C nur 28,3% (139).

Der CTP zeigte in unserer Arbeit keine signifikante Korrelation zu einem kürzeren Patienten- oder Organüberleben. Zu diesem Ergebnis kamen auch Pfitzmann et al. (139).

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier Überlebenskurve fiel auf, dass die Patienten mit einem CTP B im Langzeitverlauf ein besseres Outcome als die Patienten im CTP C zeigten. Das mittlere Überleben lag bei Patienten im CTP B bei 10 Jahren und im CTP C bei 8,3 Jahren.

Durchschnittlich 12,1% aller LTX wurden an Patienten im HU Status durchgeführt, in der Mainzer Kohorte waren es 8,1% (187). Während in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem HU-Status und einem verkürzten Organüberleben nachzuweisen war, so zeigten andere Studien ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko und eine signifikante Verringerung der Überlebenszeit nach dringlichen Lebertransplantationen (190, 191). Da in Mainz lediglich 54 Patienten im Rahmen einer HU-Listung lebertransplantiert wurden, könnte die geringe Fallzahl ursächlich für die statistisch nicht nachzuweisende Signifikanz sein.

5.2 Daten des Spenders und Spenderorgans

In der vorliegenden Untersuchung waren 44,3% der Spender unter 50 Jahre alt. Das mittlere Alter der Spender lag bei 51,3 Jahren mit einem Median von 52 Jahren und einer Range von 8-87 Jahren. In einer vergleichbaren Studie von Pfitzmann et al. wurde ein mittleres Spenderalter von 37,9 Jahren +/- 15,7 Jahren mit einer Range von 7-80 Jahren ermittelt (139). Burrhougs et al. gaben an, dass 72% der Spender in ihrer untersuchten Kohorte unter 50 Jahre alt waren (193).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter des Spenders und dem Organüberleben des Empfängers nach LTX hergestellt werden. Vergleichbare Ergebnisse präsentierten Adam et al.: das Organüberleben der Patienten, welche ein Lebertransplantat eines Spenders jünger als 55 Jahre erhielten, war signifikant besser als von den Patienten, deren Spender älter als 65 Jahre alt waren (66). Allerdings wurden die Organe jüngerer Spender vorrangig jüngeren Empfängern zugeteilt, sodass dies zumindest zu einem Teil ein Grund für das bessere Outcome gewesen sein könnte (66). Weitere Studien belegten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Spenderalter und einem kürzeren Organüberleben (139, 190, 191, 193).

In der vorliegenden Kohorte wurden bei zehn Lebertransplantationen intraoperative Verkleinerungen der Spenderlebern vorgenommen (1,5%). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Veröffentlichung der ELTR aus dem Jahr 2012, dort wurden 2,1% der 93634 Spenderlebern in ihrer Größe verkleinert (195). Zudem wurde dort ein deutlich schlechteres Organüberleben für die Patienten mit einer größenreduzierten Leber beschrieben, welches zudem in diversen Studien mit einer eindeutigen Signifikanz beschrieben wurde (66, 193, 195). In unserem Kollektiv zeigte sich jedoch eine ähnliche Tendenz: das mittlere Überleben der Patienten mit einer größenreduzierten Leber lag bei 1749 Tagen, wohingegen das der restlichen Patienten bei 3239 Tagen lag.

In der groß angelegten Untersuchung der ELTR mit 93634 Lebertransplantationen lag der Anteil an SLT bei 4,2% (195). In der Mainzer Kohorte wurden bei 4,6% der Patienten eine Splitleber transplantiert. Weitere Studien und auch Eurotransplant im Jahresbericht 2016 gaben ähnliche Werte an (10, 20, 66).

In der Untersuchung der Mainzer Kohorte zeigte sich zwar keine Signifikanz, jedoch zeigte sich eine Tendenz: Während das mittlere Überleben bei Patienten, die eine Splitleber erhielten, bei 2262 Tagen lag, überlebten die restlichen Patienten im Mittel 3239 Tage. Die Studienlage zu Zusammenhängen zwischen einer SLT und dem Organüberleben differierten stark. So zeigten einige Studien eine signifikante Verkürzung des Organüberlebens, wohingegen andere Studien einen fehlenden Einfluss einer SLT auf das Organüberleben nahelegten (3, 66, 193, 195). Es schien als würden mit der SLT weitere Faktoren verknüpft sein, die einen individuellen Unterschied machten. Vorstellbar wären die Größe des Transplantationszentrums, eventuell eine Möglichkeit der Kindertransplantation und in der Konsequenz beider Punkte die Praxiserfahrung mit SLT. Allerdings sind dies lediglich Theorien, welche es zu untersuchen gilt.

Während der europäische Durchschnitt für Dominospenden bei 0,7% aller Lebertransplantationen lag, so war dieser in der Mainzer Kohorte um das fast fünffache höher bei 3,3% (195).

Während Studien eine Assoziation zwischen Dominoleberspenden und einem kürzeren Organüberleben herstellten, so zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang (195). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Dominoleberempfänger und der anderen Lebertransplantierten in Mainz zeigten bis zu einem Organüberleben von etwas weniger als 11 Jahren einen sehr ähnlichen Verlauf und ab diesem Zeitpunkt schien das Organüberleben der Empfänger von Dominolebern im Vergleich zu den restlichen Lebertransplantierten schlechter zu werden. Allerdings muss man bei dieser Betrachtung bedenken, dass es sich hier lediglich um wenige Lebertransplantierte mit einer Dominoleber handelte.

5.3 Patienten- und Organüberleben

5.3.1 Patienten- und Organüberleben nach LTX

Die Mainzer Kohorte zeigte ein 1-, 5-, 10- und 15- Jahres Patientenüberleben von 78,7%, 64,9%, 53,1% und 42,7%.

Das US Department of Health and Human Services präsentierte 2008 ein 1-, 5- und 10-Jahres Patientenüberleben von 87%, 73% und 59% (194). In der Kohorte waren

Kinder und Jugendliche inbegriffen, welche im Allgemeinen ein besseres Überleben zeigten. Dies wurde vor allem im 10-Jahres-Patienten-Überleben deutlich: Patienten unter einem Jahr zeigen ein Überleben von 77%, 1-5 Jahre von 79%, 6-11 Jahre von 81%, 12-34 Jahre 66%, 35-49 Jahre 62%, 50-64 Jahre 56% und Patienten älter als 65 Jahre 42% (194). Zusätzlich war der Anteil an älteren Patienten geringer als in der Mainzer Kohorte. So machten nur 8,6% Patienten über 65 Jahre und 37,3% über 55 Jahre (194). In der vorliegenden Untersuchung waren es 15% und 54%.

Jain et al. präsentierten 2011 ein 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Patientenüberleben von 83,7%, 70,3%, 56,8% und 42,8% (192). Beim Vergleich der Zahlen galt es zu bedenken, dass 16,6% der Patienten (N=166) in der Kohorte von Jain et al. Kinder (Patienten unter 18 Jahre) waren. Da Jain et al. herausfanden, dass das Überleben für Kinder signifikant besser war, präsentierte sich das Patientenüberleben zwangsläufig besser als in unserer Kohorte, von der Kinder ausgeschlossen waren. Gliederte man die Ergebnisse nochmal weiter auf und schloss die Kinder aus, so zeigten sich für Erwachsene (18-60 Jahre) ein Patientenüberleben von 85,2%, 69,5%, 55,2% und 41,6% und für Senioren (> 60 Jahre) von 75,5%, 60,7%, 42,3% und 24,1% (192). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass 34,7% der Patienten in der Mainzer Kohorte 60 Jahre oder älter waren, waren die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ähnlich gut.

Die Mainzer Kohorte zeigte ein 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Organüberleben von 73,7%, 58,3%, 45,8% und 36,6%. Das US Department of Health and Human Services präsentierte 2008 ein 1-, 5- und 10-Jahres Organüberleben von 82%, 68% und 53% (194). Wie zuvor beschrieben waren Kinder und Jugendliche in der Kohorte miteinbegriffen. Jain et al. präsentieren ein 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Organüberleben von 77,5%, 64,6%, 52,9% und 39,2% (192). Wie bereits oben beschrieben sind auch in dieser Kohorte Kinder inbegriffen, welche im Vergleich zur Mainzer Kohorte im Besonderen das Langzeit-Organüberleben wesentlich verbesserten. Pfitzmann et al. gaben ein Organüberleben von 85,8%, 75,3% und 61,7% an (139). Das war im Vergleich zu dem Organüberleben in unserer Studie besser, allerdings waren in der Kohorte wesentlich mehr Lebertransplantierte im CTP B Stadium (139). In der Kohorte von Pfitzmann et al. war das CTP B: CTP C Verhältnis 2:1 während es in der Mainzer Kohorte 1:3 war (139). Folglich zeigten die Patienten in Mainz einen schlechteren Allgemeinzustand und das könnte das schlechtere Outcome erklären. Bei den Indikationen zur LTX in der Kohorte von

Pfitzmann et al. machten 15,7% Lebertumore aus, die mit einem schlechteren Organüberleben assoziiert waren (139). In der Mainzer Kohorte waren es 39,8%. Auch das mittlere Alter der Empfänger lag mit 47 Jahren deutlich unter dem mittleren Alter von 55 Jahren der Mainzer Kohorte (139). Das mittlere Alter der Leberspender lag in Mainz bei 51,3 Jahren und somit um 13,4 Jahre höher als in der Kohorte von Pfitzmann et al. (139). So zeigten sich im Vergleich der beiden Studien einige Faktoren, welche das schlechtere Outcome erklärten. Es muss bedacht werden, dass Pfitzmann et al. nicht alle möglichen Risikofaktoren für ein kürzeres Organüberleben betrachtete, sodass Faktoren wie beispielsweise die Ischämiezeit als Unterschiede in Betracht kämen.

5.3.2 Todesursachen nach LTX

In Mainz starben 277 der 668 Lebertransplantierten (41,5%) im Verlauf nach der LTX. In der Studie von Pfitzmann et al. starben 22,1% (N=275), 4% innerhalb der ersten 3 Monate und insgesamt 8,6% innerhalb des ersten Jahres (139). In unserer Studie waren es 11,1% innerhalb der ersten 3 Monate und 20,7% innerhalb des ersten Jahres nach LTX.

In der Mainzer Kohorte stellten Infektionen und Rezurrenzen mit 23,4% (N=65) und 20,2% (N=56) die häufigsten Todesursachen dar. HCC-Rezidive machten dabei 11,2% (N=31) aus. Ähnliche Ergebnisse präsentierten Tung et al. mit 20% Septitiden und 17% Rezurrenzen und Hashikura et al. mit 18% Septitiden und 20% Rezurrenzen (9, 22). Weiss et al. gaben zwar 28,4% Infektionen als Todesursachen an, worin sie der vorliegenden Arbeit ähnelten, allerdings nur 5,8% Rezurrenzen (8). Wobei die Arbeitsgruppe um Weiss die HCC-Rezidive in die Kategorie Malignome einsortierte, welche zusammen mit den De Novo Malignomen 11,6% ausmachte (8). Die von Jain et al. festgestellten Todesursachen berechneten immer auch die Todesursachen der Kinder. Nach Ausschluss der Kinder ergab sich ein ähnliches Ergebnis: Die häufigsten Todesursachen waren Infektionen (N=147, 17,6%), kardiopulmonale Ereignisse (N=84, 10,1%), Rezidive der Grunderkrankung (N=49, 5,9%) und HCC-Rezidive (N=29, 3,5%) (192).

Pfitzmann et al. gaben 32,1% Rezurrenzen, 21,8% Infektionen, 13,5% De Novo Malignome und 11,6% KVE als Todesursachen an (139). Diese Ergebnisse spiegeln auch unsere Zahlen wieder (139).

5.3.3 Retransplantationen nach LTX

In der Mainzer Kohorte erhielten 83 Patienten (12,4%) eine Re-LTX. Von diesen mussten sich acht Patienten (1,2%) einer weiteren Re-LTX unterziehen und zwei Patienten (0,3%) erhielten insgesamt vier LTX.

In der Kohorte von Lucey et al. zeigten sich ähnliche Ergebnisse: 154 Patienten (15,4%) erhielten eine Re-LTX, 25 Patienten (2,5%) erhielten daraufhin eine zweite Re-LTX und vier Patienten (0,4%) erhielten insgesamt vier LTX (33). Die Retransplantationsrate von Pfitzmann et al. lag bei 9,6% (139). Rowe et al. gaben an, dass 7,7% der Lebertransplantierten eine Re-LTX benötigten und 1,1% sich noch mindestens einer weiteren Re-LTX unterzogen (124).

Weiss et al. benannten als Ursachen für die Re-LTX eine PNF mit 32% (N=250), Thrombosen der hepatischen Arterie mit 28% (N=214), Rejektionen mit 19% (N=150), Rekurrenzen mit 4% (N=28) und andere Ursachen mit 17% (N=132) (8). In der Mainzer Kohorte zeigten sich ähnlich viele PNF (N=30; 36,1%) und Verschlüsse der Leberarterien (N=18, 21,7%). Der Anteil der Patienten mit einer Abstoßungsreaktion war allerdings wesentlich geringer (N=3, 3,6%) und der Anteil an Patienten mit einer Rekurrenz höher (N=14, 16,9%). Die Ergebnisse von Lucey et al. glichen denen der Mainzer Kohorte: PNF mit 41%, HAT mit 30%, Rekurrenzen mit 12%, Rejektionen mit 8%, biliäre Komplikationen mit 6% und andere Ursachen mit 4% (33). Biliäre Komplikationen machten in Mainz 10% aller Ursachen für eine Re-LTX aus.

5.4 Komplikationen nach LTX

5.4.1 Rekurrenz nach LTX

In unserer Kohorte traten insgesamt 173 Rezidive der Grunderkrankung bei 149 Patienten auf (22,3%). Im Durchschnitt traten die Rezidive nach 841 Tagen (2,3 Jahren) auf. Ähnliche Ergebnisse präsentierten Pfitzmann et al., bei denen insgesamt 26% der Lebertransplantierten ein Rezidiv erlitten (139).

5.4.1.1 Hepatitis C Virus-Rezidiv nach LTX

In der vorliegenden Arbeit spielten vor allem Rezidive einer HCV-Infektion eine große Rolle. Über die Hälfte aller Patienten mit einer HCV-Infektion (55,7%) infizierten sich nach der LTX erneut.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Maor-Kendler et al. mit 64%, Singh et al. mit 50% und Rowe et al. mit 44,2% (124, 201, 202). Es gab jedoch auch Studien, welche einen höheren Anteil von 77-90% Rezidiven angaben (70, 139).

HCV-Reinfektionen wurden im Mittel bereits nach 527 Tagen diagnostiziert (1,4Jahre). Diverse Studien zeigten ein ähnliches Ergebnis mit einem medianen Auftreten eines Rezidivs zwischen ein und zwei Jahren (70, 99, 139, 203).

Bei 5% der Patienten führte das HCV-Rezidiv zu einem fulminanten Verlauf und schließlich zum Organversagen (202). In der Mainzer Kohorte waren es 3,3%. Das Organversagen aufgrund eines HCV-Rezidivs trat im Median nach 1429 Tagen auf (124). Die Patienten mit HCV-Rezidiv unserer Kohorte erlitten im Durchschnitt nach etwa 2209 Tagen ein Organversagen.

Bei 14,3% der Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, kam es innerhalb der ersten 90 postoperativen Tagen aufgrund eines Rezidivs zu einem Organversagen (124). In der Mainzer Kohorte waren es lediglich 0,7% innerhalb der ersten drei Monaten.

In der Kohorte von Rowe et al. machten 44% aller Organversagen durch ein Rezidiv HCV-Rezidive aus (124). In der Mainzer Kohorte entstand ein ähnliches Bild mit 55,7%.

5.4.1.2 Hepatitis B Virus-Rezidiv nach LTX

In der Mainzer Kohorte zeigten 31,7% der Patienten mit einer HBV-indizierten LTX ein Rezidiv. Steinmuller et al. und Roche et al. gaben für eine HBV-Infektion Rekurrenzen von 42% und 25,4% an (107, 108).

Die meisten HBV-Reinfektionen traten innerhalb der ersten 3 Jahre nach LTX auf (6). Obwohl in der Mainzer Kohorte etwa ein Viertel der HBV-Reinfektionen innerhalb des ersten Monats auftraten, so waren es insgesamt in den ersten drei Jahren nur etwa die Hälfte aller Rezidive. Roche et al. gaben sogar an, dass 90,6% aller Reinfektionen innerhalb der ersten beiden Jahren nach LTX stattfanden und Steinmuller et al., dass 79% innerhalb des ersten Jahres nach LTX auftraten (107,

108). Diese Unterschiede könnten durch die kleine Fallzahl der Mainzer Kohorte von 13 HBV-Reinfektionen begründet liegen.

In einer mit unserer Studie vergleichbaren wurden 30 Patienten zwischen 1995-2005 aufgrund einer HBV-Infektion transplantiert und 6 Jahre nachverfolgt, dabei traten bei 6 Patienten (20%) eine Reinfektion auf (204). In der Mainzer Kohorte traten bei 13 von 41 Patienten eine HBV-Reinfektion auf (31,7%). Der höhere Anteil könnte dadurch erklärt werden, dass das Follow-up in der Mainzer Kohorte bis maximal 18 Jahre erfolgte und durch die längere Nachverfolgung die Fallzahl gestiegen sein könnte.

Ein Organversagen aufgrund eines HBV-Rezidivs trat im Median nach 717 Tagen auf (124). In der Mainzer Kohorte starb lediglich ein Patient nach 103 Tagen an einem HBV-Rezidiv.

5.4.1.3 Rezidiv einer nichtalkoholischen Steatohepatitis nach LTX

Bei Patienten mit einer NASH als Grunderkrankung traten in 40% der Fälle ein Rezidiv auf, allerdings war die Fallzahl mit N=5 sehr klein, sodass nur zwei Patienten eine erneute NASH zeigten.

Ähnliche Ergebnisse präsentierten Deruja et al. mit einer Rezidivrate von 39% (116). Diverse Studien zeigten, dass mindestens 50% der Patienten mit einer NASH nach der LTX ein Rezidiv in Form einer Steatosis erlitten (114, 115, 205).

Bei 2,5-5% der Patienten mit einem NASH-Rezidiv führte dieses zu einem Organversagen(114, 115, 205). Betrachtet man nur die Patienten, die eine Rezirrhose auf der Grundlage einer NASH nach LTX entwickeln, waren es sogar 50% (114, 115, 124, 205). Das Organversagen aufgrund eines Rezidivs trat im Median nach 1123 Tagen auf (124). In der Mainzer Kohorte zeigten beide Patienten mit einem Rezidiv ein Organversagen auf der Grundlage der NASH, welches im Mittel nach 4214 Tagen auftrat.

In der Studie von Malik et al. zeigte keiner der Patienten mit einer NASH als Transplantationsursache ein Organversagen auf der Grundlage eines Rezidivs (206). Auch weitere Studien zeigten, dass ein Rezidiv keinen Einfluss auf das Patienten- und Organüberleben nach LTX habe (116). Allerdings betrachtet die Studie von Malik et al. lediglich 89 NASH-Patienten über 5 Jahre (116). Innerhalb dieses Zeitraumes trat in der Mainzer Kohorte ebenfalls kein Organversagen wegen eines NASH-Rezidivs auf. Betrachtet man die Untersuchung von Charlton et al., so zeigten sich darin ähnliche Ergebnisse wie bei uns: Einer der 16 Patienten, welche wegen einer

NASH lebertransplantiert wurden, erlitt ein Organversagen auf der Grundlage eines Rezidivs (115).

5.4.1.4 PBC-Rezidiv nach LTX

Bei 16-30% der Patienten trat ein Rezidiv auf (88, 89, 119, 124). In der Mainzer Kohorte waren es 30% aller Patienten mit einer ursprünglichen PBC. Diese traten im Mittel 4,5 Jahren nach LTX auf. In der Kohorte von Liermann et al. trat ein PBC-Rezidiv im Median 36 Monate nach LTX mit einer Range von 4 bis 140 Monaten auf (120).

Rowe et al. zeigten ein Organversagen aufgrund eines Rezidivs von 5,4% von allen wegen eines PBC Lebertransplantierten (124). In der Kohorte von Liermann et al. gab es lediglich einen Patienten, welcher auf der Grundlage einer PBC-Rekurrenz eine Re-LTX benötigte (120). Diese fand acht Jahre nach der LTX statt (120). In unserer Kohorte zeigten sich zwei Patienten, welche durch ein Rezidiv eines PBC einen Organverlust erlitten (10%). Ein Patient konnte durch eine Re-LTX gerettet werden, diese fand 591 Tage nach LTX statt, und der andere Patient verstarb nach 3237 Tagen (8,9 Jahren).

5.4.1.5 PSC-Rezidiv nach LTX

Bei etwa einem Fünftel aller lebertransplantierten Patienten mit einer PSC trat diese nach LTX wieder auf (90, 121, 123). In der Mainzer Kohorte zeichnete sich ein ähnliches Bild mit sechs PSC-Rezidiven (23,1%) ab. Im Mittel trat das Rezidiv nach 3,9 Jahren auf. Bei Alabraba et al. traten die PSC-Rezidive im Median etwa 4,6 Jahre nach LTX auf (121).

Bei 25% der Patienten mit einem Rezidiv kam es im Verlauf zu einem Organversagen aufgrund des PSC-Rezidivs (33). In der Mainzer Kohorte erlitten von den sechs Patienten mit einem PSC-Rezidiv vier Patienten (66,7%) ein Organverlust aufgrund des Rezidivs. Rowe et al. gaben an, dass 8,4% der Patienten, welche wegen eines PSC lebertransplantiert wurden, aufgrund eines Rezidivs innerhalb der ersten 90 Tage nach LTX ein Organversagen erlitten (124). In der Mainzer Kohorte trat in diesem Zeitraum kein Organversagen aufgrund eines PSC-Rezidivs auf. Aufgrund der kleinen Fallzahl konnten hieraus jedoch keine Schlüsse gezogen werden.

5.4.1.6 Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms nach LTX

18,1% der Patienten mit einem Lebertumor entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Tumorrezidiv (N=48). Das entsprach in etwa den Angaben einer Studie von Roberts et al. mit 16-18% (118). Die Rezidive traten eher früh nach der LTX auf, mit einer medianen Zeit von 12-18 Monaten (118, 207, 208). In unserer Kohorte trat das Rezidiv im Mittel 2,5 Jahre nach LTX auf. Im Falle eines Rezidivs zeigte sich ein deutlich reduziertes Organüberleben von durchschnittlich 1429 Tagen (3,9 Jahre). Das bestätigten auch Bodzin et al.: Nach Diagnosestellung trat das Organversagen je nach Behandlung des HCC-Rezidivs nach 3,7-27,8 Monaten auf (207). Auch in der Kohorte von Nagai et al. belief sich das mediane Überleben nach HCC-Rezidiv nur auf 14 Monate (208).

5.4.1.7 Rezidiv einer äthyltoxischen Zirrhose nach LTX

Die geringste Rezidivrate von 1,8% fand sich bei Patienten mit einer ALD: Lediglich zwei Patienten entwickelten eine histologisch gesicherte Rezirrhose in der Transplantatleber. Beide Patienten mit Rezidiv starben nach über 5 Jahren an diesem. Tome et al. konnten kein Organversagen aufgrund eines Alkoholrezidivs feststellen (113).

5.4.1.8 Rezidiv einer Autoimmunhepatitis nach LTX

In unserer Kohorte zeigten 14,3% der Patienten mit einer AIH vor LTX ein Rezidiv (N=1). Diverse Studien zeigten Rezidivraten von 0-25% (95, 124, 125, 209).

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs lag zwischen einem Jahr und 2,6 Jahren (125, 209). In unserer Studie trat das Rezidiv bereits 147 Tagen nach LTX auf. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten hier jedoch keine Schlüsse auf unterschiedliche Bedingungen geschlossen werden.

Rowe et al. beschrieben eine mediane Zeit von Rezidiv bis zum Organversagen von nur 525 Tagen (124). Der Patient in unserer Kohorte zeigte kein Organversagen aufgrund des Rezidivs.

5.4.1.9 Amyloidoserezidiv nach LTX

Patienten mit einer Amyloidose entwickelten in 10,5% der Fälle ein Rezidiv (N=2). Kerker et al. gaben in ihrer Untersuchung eine Rezidivrate von 15-40% an (94). Dieses trat im Mittel 4,6 Jahre nach LTX auf (94). In der Mainzer Kohorte trat ein

Amyloidoserezidiv im Mittel nach 2,6 Jahren auf. Das Organüberleben der Patienten mit rekurrenten Amyloidosen lag bei 4049 Tagen. In der Studie von Sattianayagam et al. trat bei drei von neun Patienten ein Amyloidoiserezidiv auf (210). Dieses führte bei einem Patienten nach 0,9 Jahren zum Organversagen, wohingegen die anderen beiden Patienten nach 12,5 und 5,7 Jahren noch lebten (210). Würde man aus diesen Angaben ein mittleres Organüberleben bestimmen, so läge dieses bei 2324 Tagen. Das Organüberleben der Patienten mit einem Amyloidoserezidiv fällt folglich bei Sattianayagam et al. geringer aus als in der Mainzer Kohorte.

5.4.2 Infektionen nach LTX

Infektionen sind nach wie vor ein wichtiger Faktor für Morbidität und Mortalität (2, 126, 211). In der Mainzer Kohorte traten 425 Infektionen bei 312 Patienten auf, das heißt 46,7% aller Lebertransplantierten durchliefen im Beobachtungszeitraum mindestens eine Infektion. Diverse Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (139, 184, 212). Weitere Studien belegten Inzidenzen von über 70% (126, 127). Diese Studien wurden bereits 1988 veröffentlicht und es ist davon auszugehen, dass die Infektionen in unserem Behandlungszeitraum bereits besser beherrscht wurden.

115 Infektionen (27,1%) fanden innerhalb eines Monats nach LTX statt und mehr als die Hälfte der Infektionen traten innerhalb des ersten Jahres auf (N=263). Ähnliche Ergebnisse präsentierten Vera et al. mit 37% innerhalb der ersten 30 Tage nach LTX, wohingegen sie innerhalb der ersten 6 Monate bereits 83% aller Infektionen sahen (212). In unserer Kohorte traten in dieser Zeit lediglich 53,6% aller Infektionen auf. Allerdings zeigte die Studie von Vera et al. im Allgemeinen ein wesentlich kürzeres Follow-up (64,4 Personenjahre bei 94 Patienten), wodurch der Anteil an Infektionen direkt nach LTX in Bezug auf die Gesamtzahl erhöht sein könnte.

Pfitzmann et al. gaben mit 73% aller Infektionen innerhalb der ersten drei Monate nach LTX eine deutlich höhere Prävalenz an als unsere mit 44,2% (N=188) (139). 5,7% der LTX von Pfitzmann et al. waren entweder mit einer NTX (N=43) oder einer Pankreastransplantation (N=18) vergesellschaftet. Möglicherweise führte die kombinierte Transplantation zu einer höheren Rate an Infektionen als in unserem Kollektiv. Zudem gab es in der Mainzer Kohorte wesentlich weniger Patienten mit einer viralen oder äthyltoxischen Leberzirrhose als Indikation der LTX.

23,1% der Patienten mit mindestens einer Infektion nach LTX wurden aufgrund einer ALD transplantiert. Das waren überdurchschnittlich viele, da in der gesamten Kohorte

die ALD als Indikation für eine LTX einen Anteil von 16,9% ausmachte. Pitzmann et al. fanden ein statistisch nicht signifikantes häufigeres Auftreten von Infektionen bei Patienten mit einem ALV (139). Auch in unserer Kohorte zeigten sich unter den Patienten mit einer Infektion geringfügig mehr Patienten mit einem ALV als LTX-Indikation. Gleiches galt für Patienten, welche im CTP C lebertransplantiert wurden (139). Kusne et al. fanden eine geringere Infektionsrate ohne Signifikanz bei Patienten, welche aufgrund eines HCC, einer cholestatischen Erkrankung oder sonstiger Lebererkrankungen transplantiert wurden (127). Diese Tendenz konnte für Lebertumoren und autoimmune Lebererkrankungen in unserer Arbeit auch erkannt werden.

Von den 312 Patienten mit mindestens einer Infektion im Verlauf starben 113 Patienten. 65 Patienten mit einer Infektion (20,8%) starben an dieser, bei 46 Patienten (14,7%) trat der Tod bereits innerhalb des ersten Jahres nach LTX ein. Vera et al. gaben eine Mortalität der gesamten Kohorte innerhalb des ersten Jahres durch Infektionen von 8,5% an (212). In unserer Kohorte lag diese bei 6,7%.

Eine Dialyse vor LTX stellte einen signifikanten Einfluss für das Auftreten weiterer Infektionen dar ($p=0,031$). Je nach Indikation zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Wundinfektionen ($p=0,024$) und weitere Infektionen ($p=0,014$). Das CTP hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von HWI ($p=0,042$) und im Besonderen bakteriellen HWI ($p=0,001$). Des Weiteren hatte der HU-Status eine Auswirkung auf die Häufigkeit des Auftretens von weiteren Infektionen ($p=0,017$). Lebertransplantierte mit einer intraoperativen Größenreduktion der Spenderleber oder einer Dominoleber als Spenderleber zeigten häufiger Septitiden ($p=0,021$) oder Pilz-Septitiden ($p<0,001$). Eine Dialyse vor LTX stellte einen signifikanten Einfluss für das Auftreten einer Pneumonie ($p=0,004$) dar, im Besonderen für das Auftreten einer Pneumonie, welche durch Pilze oder Bakterien verursacht wurde ($p=0,001$).

Van Hoek et al. arbeiteten als Risikofaktoren für Infektionen nach LTX unter anderem folgende heraus: MELD-Score über 30, Alter des Empfängers, prä-LTX DM, Dialysepflicht nach LTX (211). Piselli et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht sowie einem Alter über 50 Jahre und dem Auftreten bakterieller Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach LTX (184). Das Alter, Geschlecht und der prä-LTX DM ergaben in der Mainzer Kohorte keine signifikanten Ergebnisse.

5.4.2.1 Pneumonien nach LTX

In der Mainzer Kohorte stellten sich Pneumonien mit N=144 als häufigste Infektionen heraus. Insgesamt erkrankten 58 Patienten mindestens einmal an einer Pneumonie, was einen Anteil an der gesamten Kohorte von 8,7% ausmachte. Xia et al. beschrieben minimal höhere Raten von 13,7-18,2% (213).

Die Sterberate der Patienten, welche mindestens eine Pneumonie nach LTX erlitten, lag bei 61,2% (Gesamtkohorte: 35%). In der Studie von Kusne et al. starben sechs der 14 Patienten mit mindestens einer Pneumonie (42,9%) (127). Xia et al. gaben eine Sterberate von 37,5% für Patienten mit einer Pneumonie versus 7,4% für die Patienten ohne eine Pneumonie an (213). Es zeigt sich, dass beide Raten wesentlich geringer ausfielen, was an einem insgesamt kürzeren Follow-up liegen könnte.

Typische Erreger einer Pneumonie nach LTX waren Aspergillus (N=13), CMV (N=11), Enterobakterien (N=9), Staphylococcus aureus (N=8) und Candida (N=7).

Kusne et al. zeigten Pseudomonas aeruginosa (N=4), Enterobacter cloacae (N=2), Enterobacter aerogenes (N=2), Stenotrophomonas maltophilia (N=1), Staphylococcus aureus (N=2), Pneumokokken (N=2) und Escherichia coli (N=1) als Erreger einer Pneumonie (127). Ein anderes Erregerspektrum zeigten Xia et al. mit Streptococcus alpha hemolyticus, Escherichia coli, Staphylococcus aureus und Klebsiella pneumoniae als häufigste Erreger (213). Aspergillus und Enterobakterien traten in dieser Studie nicht auf, CMV und Candida waren wesentlich seltener (beide N=1) (213).

5.4.2.2 Septitiden nach LTX

Eine weitere wichtige Infektion in Mainz war die Sepsis (N=56). Diese trat in etwa zwei Drittel der Fälle innerhalb des ersten Jahres nach LTX auf. Die Studie von Kusne et al. beschrieb ein mittleres Auftreten einer Sepsis von 132 Tagen nach LTX (Range 5-552 Tage) und ähnelte somit unseren Ergebnissen (127).

Insgesamt durchliefen 51 Patienten mindestens eine septische Episode nach LTX und 38 Patienten starben daran (74,5%). Watt et al. zeigten in ihrer Erhebung, dass 6,1% der Tode nach LTX durch eine Sepsis verursacht wurden (138). 2,5% aller Lebertransplantierten starben an einer Sepsis, in unserer Kohorte waren es 5,7% (138).

Typische Erreger waren Enterobakterien (N=9), Staphylococcus aureus (N=5), Enterokokken (N=5), weitere Kokken (N=5) und Pseudomonas aeruginosa (N=3).

Neben diesen bakteriellen Erregern trat nur bei einer weiteren Person eine Sepsis auf Grundlage eines Aspergillus und eines nicht genauer beschriebenen Pilzes auf. Virale Septitiden traten nicht auf. Colonna et al. fanden *Escherichia coli* (N=3), *Staphylococcus epidermidis* (N=2), *Pseudomonas aeruginosa* (N=1), *Staphylococcus aureus* (N=1), *Klebsiella pneumoniae* (N=1), *Pseudomonas maltophilia* (N=1) und *Citrobacter freundii* (N=1) als typische Erreger einer Sepsis (126). Aufgrund der geringen Fallzahlen schienen die wenigen Unterschiede nicht von großer Bedeutung zu sein.

5.4.2.3 Erregerspektrum nach LTX

50-71% aller Infektionen waren bakterieller Genese, 20-40% viraler und 5-15% waren Pilzinfektionen (6, 139, 211, 212).

In unserer Kohorte zeigte sich ein anderes Bild mit 201 Infektionen bakterieller Genese, 45 viraler Genese und 162 fungaler Genese. Obwohl auch bei uns die bakteriellen Infektionen mit 47,3% überwogen, so machten Pilzinfektionen mit 38,1% einen bei Weitem größeren Anteil aus, wohingegen nur 10,6% der Infektionen viraler Genese waren. Hagerty et al. beschrieben eine Range von 5-50% Pilzinfektionen (131).

Die häufigsten Bakterien in der Mainzer Kohorte waren Enterobakterien (N=32), Enterokokken (N=32), *Staphylococcus aureus* (N=23), *Clostridium difficile* (N=17), nicht genauer beschriebene Staphylokokken (N=13) und *Pseudomonas aeruginosa* (N=9). In vergleichbaren Kohorten traten diese Erreger ebenfalls häufig auf (129, 184, 212). Allerdings beschrieben Piselli et al. genau wie Vera et al. zusätzlich Klebsiellen, welche in der Mainzer Kohorte nicht beschrieben wurden (184, 212).

CMV, VZV und HSV machten mit einer Anzahl von 118, 20 und 17 in unserer Studie den Hauptteil an Viren aus. Diverse Studien gaben CMV und HSV ebenfalls als typische Erreger von Virusinfektionen an (126, 132, 184, 211, 212). Kusne et al. beschrieben, dass 20% ihrer Patienten eine symptomatische CMV-Infektion erlitten und 34% mindestens einmal eine HSV-Infektion sowie 5% eine VZV-Infektion (127).

Typische Pilzinfektionen der Mainzer Kohorte waren *Candida* (N=20) und *Aspergillus* (N=15). In diversen Studien wurden diese beiden Pilze ebenfalls als typische Erreger nach LTX angegeben (131, 132, 184, 211, 212). Etwa ein Zehntel der Patienten von Kusne et al. entwickelten eine invasive Candidainfektion und ca. 4% eine systemische Aspergillose (127). Hagerty et al. arbeiteten heraus, dass 80-85% aller Infektionen nach LTX eine Candidadose waren (131).

Das Erregerprofil der Mainzer Kohorte ähnelt den in diversen Studien angegebenen Erregern von Infektionen nach LTX.

5.4.3 De Novo Malignome nach LTX in Mainz

In der Mainzer Kohorte traten 10 Jahre nach LTX 76 De Novo Malignome auf, das heißt die 10-Jahres Inzidenz lag bei 11,4%. Jain et al. präsentierten eine 10-Jahres Inzidenz von 13%, Haagsma et al. von 20%, Watt et al. von 21,7%, Finkenstedt et al. von 24% und Altieri et al. von 28% (134, 135, 141, 142, 144). Zusammenfassend kann man sagen, dass die Inzidenz in Mainz geringer ausfiel als in den vergleichbaren Studien.

In einer Studie mit einem mittleren Follow-up von 13,4 Jahren zeigten 4,2% der Patienten einen Hauttumor (Melanom ausgeschlossen) und 7,8% ein Karzinom (192). 2-4,3% der Lebertransplantierten entwickelten eine PTLD (149, 192). In der Mainzer Kohorte zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit 4,6% Hauttumoren (inbegriffen Melanome), 1,9% PTLD und 5,4% an anderen Malignomen.

Mit 27% und 39% wurden die meisten De Novo Malignome 1-3 Jahre nach LTX und 5-10 Jahre nach LTX diagnostiziert. Pfitzmann et al. zeigten ein Auftreten der Malignome nach 50 Monaten mit einer Range von 2 bis 132 Monaten und Jain et al. nach 36 Monaten mit einer Range von 6 bis 74 Monaten (139, 146).

In der Mainzer Kohorte zeigten Patienten mit einem De Novo Malignom ein mittleres Überleben von 8,6 Jahren. Im Median lag es bei 8,8 Jahren mit einer Range von 177 Tagen bis 6427 Tagen (17,6 Jahren). In der Studie von Watt et al. starben Patienten mit einem soliden Tumor im Median nach 4,7 Jahren und Patienten mit einer PTLD nach 2,9 Jahren (141).

Insgesamt verstarben 31 der 80 Patienten (38,8%). Pfitzmann et al. wiesen sogar eine Sterberate von 50,7% auf (139). In der Kohorte von Jain et al. starben 43,9%, was unserem Ergebnis erheblich näher kommt (146).

Als signifikante Faktoren für das Auftreten eines Malignoms kristallisierten sich in der Mainzer Kohorte das männliche Geschlecht ($p=0,042$), ein Alter über 50 Jahren ($p=0,012$) und das CTP ($p=0,049$) heraus. Diverse Studien konnten in ihrer Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter bei LTX und dem Auftreten eines De Novo Malignoms bestätigen (134, 141, 144, 214). Sie zeigten zudem eine Signifikanz für ein De Novo Malignom bei einer PSC ($p=0,001$) und ALD ($p=0,007$) (141). Patienten mit einem ALV vor LTX zeigten auch in der

Kohorte von Pfitzmann et al. eine höhere Rate an De Novo Malignomen (139). In der Mainzer Kohorte zeigte sich ebenfalls, dass Patienten mit einem ALV häufiger an De Novo Malignomen erkrankten. Außerdem zeigten Patienten mit einem Lebertumor häufiger De Novo Malignome. Allerdings konnte für beide Fälle keine Signifikanz gezeigt werden.

Risikofaktoren für die Entstehung von Hauttumoren waren das männliche Geschlecht ($p=0,013$), das Alter ($p<0,001$) und eine PSC als Indikation für die LTX ($p=0,008$) (141). Das Alter der Patienten bei LTX zeigte in der Mainzer Kohorte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten eines Hauttumors ($p=0,001$). In unserer Kohorte bestätigte sich im Vergleich zur Gesamtkohorte ein höherer Männeranteil von 76,7% bei den Patienten mit Hauttumoren (Gesamtkohorte 67%). Eine PSC war allerdings nur bei 3,3% der Patienten mit einem Hauttumor die Indikation zur LTX. Somit schien diese Indikation in der Mainzer Kohorte kein entscheidender Faktor für das Auftreten von Hautkrebs nach LTX zu sein. Allerdings ist mit $N=30$ die Fallzahl der Patienten mit Hauttumoren klein.

Eine PTLD trat bei Patienten mit einer viralen Leberzirrhose, PBC oder ALD häufiger auf (6). Kremers et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem ALV und dem Auftreten einer PTLD herstellen (150). Eine PTLD bei ALD sowie viraler Leberzirrhose vor LTX trat nur bei jeweils einem Patienten auf. Ein ALV lag jedoch bei 30,8% aller Patienten mit einer PTLD als Indikation zur LTX vor. In der gesamten Kohorte machte ein ALV 6,9% aller Indikationen aus und folglich zeigte sich auch in unserer Kohorte diese Tendenz, jedoch konnte sie vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl keinen signifikanten Zusammenhang bilden.

5.4.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen nach LTX

Insgesamt traten bei 182 Lebertransplantierten 246 neue KVE auf. Das heißt 27,2% der Lebertransplantierten erlitten mindestens eine KVE. Ähnliche Ergebnisse präsentierten Dec et al. mit 23% - dabei waren jedoch arterielle Hypertonie, Apoplex und periphere Gefäßverschlüsse nicht inbegriffen (215). In der Kohorte von Josefsson et al. erlitten 29,9% aller Lebertransplantierten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis (216).

Im Mittel traten diese 3,5 Jahre nach LTX auf. Johnston et al. beschrieben eine mediane Zeit bis zum Auftreten von etwa 2,5 Jahren (161).

Das Auftreten KVE korrelierte statistisch mit dem Spenderalter ($p=0,036$) und einem prä-LTX DM ($p=0,022$). Das konnten Fussner et al. auch bestätigen (157). Des Weiteren zeigten sie genau wie wir, dass das Geschlecht keine statistische Signifikanz aufwies (157). Josefsson et al. fanden ebenso einen signifikanten Zusammenhang zwischen renalen Funktionsstörungen vor LTX und KVE (217). Vanwagner et al. bestätigten ein signifikant häufigeres Auftreten von KVE bei einer NI vor der LTX (159). Konerman et al. berichteten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem MELD-Score und dem Auftreten KVE (162). Bei Betrachtung des CTP in unserer Kohorte fiel auf, dass in der Gesamtkohorte 16,5% im CTP B und 58,4% im CTP C lebertransplantiert wurden und betrachtete man lediglich die Patienten mit KVE nach LTX, so hatten Patienten mit einem Child B einen Anteil von 19,2% und mit einem CTP C von 52,7%. Vanwagner et al. gaben zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer NASH oder ALD und dem Auftreten von KVE an (159, 218).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Patienten mit einer ALD keine Häufung von KVE. 12,1% der Patienten, die wegen einer MLD, NASH oder KrypZ lebertransplantiert wurden, zeigten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis im Verlauf, wohingegen der Anteil an Patienten mit diesen hepatischen Grunderkrankungen in der Gesamtkohorte lediglich 8,7% ausmachten.

5.4.5 Nierenfunktionsstörungen nach LTX

Pfitzmann et al. beschrieben, dass 51,6% der Lebertransplantierten 3 Monate nach LTX niereninsuffizient waren (139). In der Mainzer Kohorte entwickelten lediglich 32,8% der Lebertransplantierten eine chronische NI oder ein ANV. Während in unserer Studie der Anteil an niereninsuffizienten Patienten geringer war, so fiel der Anteil an Patienten, welche mindestens einmalig auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen waren ähnlich aus: 17,1% in der Mainzer Kohorte vs. 16,1-20% in der Kohorte von Pfitzmann et al und Jain et al. (139, 192).

In der Literatur werden folgende Risikofaktoren für die Entstehung einer NI beschrieben: Das männliche Geschlecht, virale sowie cholestatische Zirrhosen, KrypZ, ein ALV, ein Empfängeralter zwischen 18 und 29, DM vor LTX sowie ein Spenderalter über 50 Jahre (47, 114, 139). Statistisch zeigte sich, dass Patienten mit einer prä-LTX Dialysepflicht nach der LTX häufiger an Nierenfunktionsstörungen litten ($p=0,001$) und auf Nierenersatzverfahren angewiesen waren ($p<0,001$). Das

CTP zeigte einen signifikanten Zusammenhang zu den Nierenfunktionsstörungen nach LTX ($p=0,009$) und der Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren ($p=0,003$). Der Einsatz von Nierenersatzverfahren korrelierte ebenfalls signifikant mit den Indikationen zur LTX ($p=0,001$). Bei den Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung fiel auf, dass diese seltener auf Grund von Lebertumoren und häufiger wegen MLD, NASH und KrypZ sowie ALD transplantiert wurden. In der Mainzer Kohorte zeigten sich sowohl bei den Geschlechtern als auch beim Spender- und Empfängeralter keine Unterschiede zwischen der gesamten Kohorte und den Patienten mit einer NI. Auch virale Zirrhosen und ALV waren bei Patienten mit einer NI keine häufigeren Indikationen zur LTX.

5.4.6 Abstoßungsreaktionen nach LTX

26,3% der Lebertransplantierten entwickelten mindestens eine Abstoßungsreaktion. Etwa die Hälfte der ersten Abstoßungsreaktionen traten innerhalb der ersten vier Wochen nach LTX auf. In vergleichbaren Studien traten akute Rejektionen bei 28,5-64,3% der Lebertransplantierten auf (139, 187, 219). Zwei Drittel der akuten Abstoßungen fanden innerhalb der ersten 6 Wochen post-LTX statt (219). Von den Patienten mit Abstoßungsreaktion hatten 18,7% eine zweite und 6,9% mehr als zwei Abstoßungsreaktionen nach LTX (139). Im Vergleich hierzu erlitten im Mainzer Kollektiv 29,2% der Patienten eine zweite Rejektion und 10,5% weitere Rejektionen. In der Konsequenz bedeuteten diese Ergebnisse, dass in der Mainzer Kohorte zwar weniger Rejektionen als in anderen Untersuchungen auftraten, jedoch zeigten die Patienten mit einer Abstoßungsreaktion häufiger Rezidive.

3,3% der Lebertransplantierten aus Mainz entwickelten eine chronische Rejektion. Akute und chronische Abstoßungsreaktionen traten bei Patienten mit einer PSC, AIH, HBV sowie einem ALV häufiger auf (6, 123, 139, 209, 219, 220). In unserer Studie wurden die Patienten mit akuten oder chronischen Abstoßungsreaktionen verhältnismäßig häufiger aufgrund eines ALV (11% statt 7%) und seltener aufgrund von viralen Zirrhosen (14% statt 17%) und Lebertumoren (37% statt 40%) lebertransplantiert.

5.4.7 Primäres Transplantatversagen nach LTX

In der Mainzer Kohorte waren 4,9% der Lebertransplantierten von einem PNF betroffen. In vergleichbaren Studien zeigten 3-10% aller Lebertransplantierten ein PNF (10, 140).

9,1% unserer Patienten starben in Folge des PNF, wohingegen 30 Patienten erfolgreich eine Re-LTX erhielten. In der Mainzer Kohorte stellte sich ein PNF als signifikanter Faktor für ein verkürztes Organüberleben dar. Dies bestätigten Deschenes et al. in ihrer Studie (221).

5.4.8 Biliäre Komplikationen nach LTX

29% unserer Patienten entwickelten mindestens einmal eine biliäre Komplikation. Bei biliären Komplikationen zeigte sich in diversen Studien eine weite Range an Inzidenzen von 1,8 bis 30% (8, 9, 139, 178, 182, 187, 222). Schemmer et al. zeigten, dass 1,8% ihrer Lebertransplantierten eine biliäre Komplikation aufwiesen, wohingegen Weiss et al. 30% dokumentierten (8, 187).

Eine der schwerwiegendsten biliären Komplikationen ist die ITBL, diese trat bei 2-5,3% der Lebertransplantierten auf (8, 139, 177). In unserer Studie entwickelten 12,4% der Lebertransplantierten nach der LTX eine ITBL.

In diversen Studien wurde eine Mortalität von 10-14% für die Patienten mit einer biliären Komplikation beschrieben (8, 179, 182). Eine ITBL hatte einen signifikanten Einfluss auf das Organüberleben nach LTX, nicht jedoch auf das Patientenüberleben (139). 25% der Patienten mit einer ITBL konnten mit einer Re-LTX gerettet werden (139). In unserer Kohorte erlitten 26 Patienten ein Organversagen aufgrund einer ITBL. 38,5% konnten durch eine Re-LTX gerettet werden (N=10) und 16 Patienten verstarben. Insgesamt wurden 12% der Patienten mit ITBL durch eine Re-LTX gerettet. Von den Patienten mit biliären Komplikationen starben 79 Patienten, dies entspricht einer Mortalität von 11,8%. Eine ITBL war ebenfalls signifikant mit einem kürzeren Organüberleben assoziiert. Statistisch zeigten sich des Weiteren signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von biliären Komplikationen und dem Alter des Spenders ($p < 0,001$), dem Alter des Patienten bei LTX ($p = 0,023$) und einer prä-LTX Dialysepflicht ($p = 0,021$).

In unserer Kohorte wiesen Stenosen im Bereich der Anastomose signifikante Zusammenhänge zum Alter der Spenders ($p = 0,007$) und zum Alter des Patienten bei

LTX ($p=0,035$) auf. Welling et al. stellten das Spender- und Empfängeralter ebenfalls als signifikante Risikofaktoren für biliäre Leckagen heraus (183). Darüber hinaus benannten sie einen hohen MELD-Score als Risikofaktor (183). In der Kohorte von Song et al. zeigten Splitleberempfänger wesentlich häufiger biliäre Komplikationen (27% zu 4%), sodass hier von einem weiteren Risikofaktor ausgegangen werden konnte (3). Das CTP oder der Erhalt einer Splitleber wiesen in unserer Kohorte keine Signifikanzen zum Auftreten biliärer Komplikationen auf.

5.4.9 Hepatische Komplikationen nach LTX

Vaskuläre hepatische Komplikationen traten bei 2-25% der Patienten auf (139, 223). Bei der Mehrheit war die Leberarterie betroffen und nur bei etwa einem Viertel das venöse System (139). 2,6-3,8% bzw. 2,9-3,5% der Lebertransplantierten entwickeln eine HAT oder HAS (139, 223, 224). 0,6-0,7% entwickelten ein Aneurysma und 5,3% eine Arterial-steal Syndrom in der Leberarterie (139, 223). Bei den venösen Komplikationen traten bei 1,2-3% Thrombosen und bei 1-1,3% Stenosen der Portalvene sowie bei 0,4-0,6% Thrombosen und bei 0,8-1,1% Stenosen der Vena cava auf (139, 140, 225). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen wir: 2,4% entwickelten eine HAT, 4,3% eine HAS, 0,4% entwickelten ein Aneurysma. 1,6% entwickelten eine Thrombose in der Portalvene, bei 0,4% eine Stenose der Portalvene. 1% entwickelten Stenosen in der Vena cava und 0,4% in der Vena hepatica. Eine HAT fiel zu etwa 50% bereits in den ersten 3 Monaten nach LTX auf (139). Bei uns trat diese bereits in 81,2% der Fälle innerhalb dieses Zeitraumes auf. 50-70% der Lebertransplantierten mit einer HAT benötigten eine Re-LTX (140). Auch in unserer Kohorte lag der Wert bei 50%.

6 Zusammenfassung

Die Lebertransplantation (LTX) ist die erfolgreichste Therapie bei terminalen Lebererkrankungen. Die Anzahl an Patienten, die von einer LTX profitieren würden, steigt stetig. Vor dem Hintergrund des Organmangels bedarf es einer differenzierten Selektion der Patienten, die eine Spenderleber erhalten. Zudem gewinnt die kurz- und langfristige postoperative Versorgung zunehmend an Bedeutung, um ein möglichst langes und komplikationsarmes Überleben der lebertransplantierten Patienten zu gewährleisten und erneute Transplantationen zu vermeiden.

Diese Arbeit wertet Daten von durchgeführten Lebertransplantationen im Zeitraum 1997 bis 2015 an der Universitätsmedizin Mainz aus. Es wurden 805 LTX an 696 Patienten durchgeführt und deren Verlauf bis über 15 Jahre nach der Operation analysiert. 12,4% der Patienten unterliefen sogar mehr als einer LTX.

Alle aufgetretenen Komplikationen sowie Ursachen des Organversagens und Todesursachen wurden untersucht und Zusammenhänge zwischen Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Organ- oder Patientenüberleben abgeleitet.

Die Grunderkrankungen, die zur LTX führten, stellten einen wesentlichen Einflussfaktor für das spätere Outcome dar. Zu den häufigsten Indikationen für eine LTX zählten das hepatozelluläre Karzinom (N=259), die Hepatitis-C-Virus-Zirrhose (N=73) sowie das akute Leberversagen (N=45). Bei viralen und kryptogenen Zirrhosen, metabolischen Lebererkrankungen und einer nicht alkoholischen Steatohepatitis zeigte sich das beste Organüberleben.

Zwischen häufigen Komplikationen und verkürztem Organüberleben gab es zahlreiche signifikante Zusammenhänge. So zählt beispielsweise die bakterielle Sepsis zu den zehn häufigsten Komplikationen und führt zu einem signifikant kürzerem Organüberleben. Auch andere Infektionen sowie kardiovaskuläre Ereignisse und biliäre Komplikationen beeinflussen das Organüberleben deutlich.

Darüber hinaus weisen auch präoperativ bestehende Erkrankungen wie eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität auf. Selbst das Alter von Empfänger und Spender der Transplantatleber beeinflussen das Outcome der LTX.

Ebenso wichtig ist die Aufdeckung postoperativer Spät komplikationen, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen können. Zum Beispiel durch die immunsuppressive Therapie hervorgerufene De Novo Malignome könnten durch sorgfältige Kontrolluntersuchungen frühzeitig entdeckt werden und das Patientenüberleben verlängern. In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem erhöhten Alter, aber auch mit einem CTP C oder ALV ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von De Novo Malignomen zeigten. In der Konsequenz könnte man eine engmaschigere Kontrolle für diese Patienten überlegen.

Mit dem Wissen über die häufigen und seltenen Komplikationen im unmittelbaren postoperativen Setting, sowie im langfristigen Verlauf, können entsprechende Vorkehrungen und Kontrolluntersuchungen eingeleitet werden, die das Überleben der Patienten positiv beeinflussen könnten. So zeigten sich im Besonderen Patienten mit einer ALD, mit einer Dialysepflicht vor LTX, mit einer HU-LTX, mit einer Dominoleber als Spenderleber sowie Patienten, deren Spenderleber intraoperativ größenreduziert wurde, besonders gefährdet für komplizierte Infektionen nach LTX.

Abschließend lässt sich sagen, dass die LTX eine sehr erfolgreiche Behandlungsmethode darstellt. Regelmäßige Verlaufskontrollen zur frühzeitigen Detektion von Malignomen, Rezidiven sowie kardiovaskulärer Erkrankungen sind sinnvoll und dem Langzeitüberleben dienlich. Zur kontinuierlichen Verbesserung des Überlebens durch Verlaufskontrollen sind weitere Studien notwendig.

7 Literaturverzeichnis

1. Liver transplantation. National Institutes of Health Consensus Development. Natl Inst Health Consens Dev Conf Summ. 1983;4(7):15 p.
2. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(2):307-13.
3. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5363-74.
4. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
5. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology.* 1982;2(5):614-36.
6. Ronald W. Busuttil GKK. Transplantation of the liver 2005.
7. Haberal M, Emiroglu R, Arslan G, Karakayali H, Moray G, Bilgin N. Long-term survival with heterotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34(6):2468-71.
8. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009;250(5):766-71.
9. Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis.* 1999;17(3):133-44.
10. Saidi RF. Current status of liver transplantation. *Arch Iran Med.* 2012;15(12):772-6.
11. Smith B. Segmental liver transplantation from a living donor. *J Pediatr Surg.* 1969;4(1):126-32.
12. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med.* 1990;322(21):1505-7.
13. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984;95(3):367-70.
14. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg.* 1982;6(1):3-9.
15. Hackl C, Schmidt KM, Susal C, Dohler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: Current developments. *World J Gastroenterol.* 2018;24(47):5312-21.
16. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir.* 1988;373(2):127-30.
17. Azoulay D, Castaing D, Adam R, Savier E, Delvart V, Karam V, et al. Split-liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long-term outcomes. *Ann Surg.* 2001;233(4):565-74.
18. Herden U, Fischer L, Koch M, Li J, Achilles EG, Nashan B. Outcome following right-extended split liver transplantation in the recent transplant era: Single-center analysis of a German transplant center. *Clin Transplant.* 2018;32(7):e13288.

19. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS, et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg.* 1990;212(1):14-22.
20. Foundation EI. Annual Report 2016. 2016.
21. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989;2(8661):497.
22. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y, et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet.* 1994;343(8907):1233-4.
23. Berg CL, Merion RM, Shearon TH, Olthoff KM, Brown RS, Jr., Baker TB, et al. Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for endstage liver disease allocation era. *Hepatology.* 2011;54(4):1313-21.
24. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, et al. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation.* 2009;88(1):110-4.
25. Muzaale AD, Dagher NN, Montgomery RA, Taranto SE, McBride MA, Segev DL. Estimates of early death, acute liver failure, and long-term mortality among live liver donors. *Gastroenterology.* 2012;142(2):273-80.
26. Czigany Z, Scherer MN, Pratschke J, Guba M, Nadalin S, Mehrabi A, et al. Technical Aspects of Orthotopic Liver Transplantation-a Survey-Based Study Within the Eurotransplant, Swisstransplant, Scandiatransplant, and British Transplantation Society Networks. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(3):529-37.
27. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg.* 1989;210(5):649-52.
28. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1985;5(4):349-56.
29. Shaw BW, Jr., Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC, Jr., Iwatsuki S, et al. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg.* 1984;200(4):524-34.
30. Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):CD008258.
31. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Jr., Gordon RD, Esquivel CO. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1985;5(4):334-43.
32. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg.* 2000;232(4):490-500.
33. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(1):3-26.
34. Calne RY. Immunosuppression for organ grafting -- observations on cyclosporin A. *Immunol Rev.* 1979;46:113-24.
35. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;2(8151):1033-6.
36. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1578-85.

37. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987;40(9):1256-65.
38. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989;2(8670):1000-4.
39. Aguirrezabalaga J, Fernandez-Selles C, Fraguera J, Otero A, Suarez F, Gomez M. Lipid profiles after liver transplantation in patients receiving tacrolimus or cyclosporin. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1551-2.
40. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation*. 1995;60(5):451-7.
41. Herzer K, Strassburg CP, Braun F, Engelmann C, Guba M, Lehner F, et al. Selection and use of immunosuppressive therapies after liver transplantation: current German practice. *Clin Transplant*. 2016;30(5):487-501.
42. Robert Pfitzmann PN, Roland Hetzer. *Organtransplantation2001*.
43. Manfred G. Krukemeyer AEL. *Transplantationsmedizin2006*.
44. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplant Proc*. 2012;44(7):2130-1.
45. Foundation EI. Über Eurotransplant [Available from: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany.
46. Foundation EI. History [Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=history>.
47. Galden D. *Geschichte & Ethik der Verteilungsverfahren von Nierentransplantaten durch Eurotransplant: Universität Tübingen; 2007*.
48. Rommel W, Schmidt HH. [Organ transplantation in Germany - Legal framework and organizational management]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45(5):348-54.
49. Erklärung zum Hirntod, (25.Mai 2001).
50. Zur Bedeutung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls als sicheres Todeszeichen, (12.Oktober 2018).
51. § 11 Abs.1a Nr.1-7 TPG.
52. § 11 Abs.1 Satz 2.
53. *Organtransplantation DS. Leitfaden für die Organspende*. November 2016.
54. Hess R. [Securing transplantation medicine. Duties of the German Foundation for Organ Transplantation (DSO)]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2014;109(6):403-7.
55. § 12 Abs.1 Nr.1 TPG, S. 1.
56. § 12 Abs.4 TPG.
57. Foundation EI. *Annual Report 2018*. 2018.
58. Jochmans I, van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation*. 2017;101(7):1542-50.
59. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
60. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*. 2002;36(4):494-500.
61. Merion RM, Sharma P, Mathur AK, Schaubel DE. Evidence-based development of liver allocation: a review. *Transpl Int*. 2011;24(10):965-72.

62. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004;10(1):7-15.
63. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant.* 2006;6(11):2651-9.
64. Sharma P, Schaubel DE, Sima CS, Merion RM, Lok AS. Re-weighting the model for end-stage liver disease score components. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1575-81.
65. Barber K, Blackwell J, Collett D, Neuberger J, Group UKTLA. Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut.* 2007;56(2):279-82.
66. 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 Transpl.* 2003;9(12):1231-43.
67. Guerra J, Garenne M, Mohamed MK, Fontanet A. HCV burden of infection in Egypt: results from a nationwide survey. *J Viral Hepat.* 2012;19(8):560-7.
68. Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(12):734-40.
69. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2005. *Epi Bull.* 2006;46:399-410.
70. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, Wiesner RH, Hay JE, Kremers WK, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2426-33.
71. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):437-45.
72. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58(3):593-608.
73. Poynard T, Aubert A, Lazizi Y, Bedossa P, Hamelin B, Terris B, et al. Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. *Hepatology.* 1991;13(5):896-901.
74. Stickel F. Alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol.* 2015;815:113-30.
75. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology.* 2005;42(5):987-1000.
76. Angulo P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev.* 2007;65(6 Pt 2):S57-63.
77. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(4):523-34.
78. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol.* 2019;71(2):313-22.
79. Charlton M, Seaberg E. Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(4 Suppl 1):S107-14.
80. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1048-58.

81. Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*. 2010;59(10):1303-7.
82. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;29(3):664-9.
83. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):689-92.
84. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16018.
85. Fuster J, Charco R, Llovet JM, Bruix J, Garcia-Valdecasas JC. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2005;18(3):278-82.
86. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35(3):421-30.
87. Zaman SN, Melia WM, Johnson RD, Portmann BC, Johnson PJ, Williams R. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients. *Lancet*. 1985;1(8442):1357-60.
88. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10(4):488-91.
89. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *J Hepatol*. 2003;39(2):142-8.
90. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(1):1-15.
91. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci*. 1995;40(2):435-56.
92. Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 1984;4(1):1-12.
93. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1824-32.
94. Kerkar N, Yanni G. 'De novo' and 'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;66:17-24.
95. Ahmed M, Mutimer D, Hathaway M, Hubscher S, McMaster P, Elias E. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a 12-year experience. *Transplant Proc*. 1997;29(1-2):496.
96. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol*. 2019;70(4):745-58.
97. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Goodrich NP, Ojo AO, Merion RM. Impact of MELD-based allocation on end-stage renal disease after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2372-8.
98. Chan CY, DasGupta K, Baker AL. Cyclosporin A: drug discontinuation for the management of long-term toxicity after liver transplantation. *Hepatology*. 1996;24(5):1085-9.
99. Sheiner PA, Boros P, Klion FM, Thung SN, Schluger LK, Lau JY, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;28(3):831-8.
100. Das D, Pandya M. Recent Advancement of Direct-acting Antiviral Agents (DAAs) in Hepatitis C Therapy. *Mini Rev Med Chem*. 2018;18(7):584-96.

101. Fernandez Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatology*. 2017;65(6):1810-22.
102. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637-48.
103. Ferrarese A, Germani G, Gambato M, Russo FP, Senzolo M, Zanetto A, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis decreased as indication to liver transplantation since the introduction of direct-acting antivirals: A single-center study. *World J Gastroenterol*. 2018;24(38):4403-11.
104. Jothimani D, Venugopal R, Vij M, Rela M. Post liver transplant recurrent and de novo viral infections. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46-47:101689.
105. Da BL, Ezaz G, Kushner T, Crismale J, Kakked G, Gurakar A, et al. Donor Characteristics and Regional Differences in the Utilization of HCV-Positive Donors in Liver Transplantation. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2027551.
106. Tung BY, Kowdley KV. Hepatitis B and liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1461-6.
107. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, Muller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology*. 2002;35(6):1528-35.
108. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology*. 2003;38(1):86-95.
109. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, Ishitani MB, Dickson ER. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl*. 2004;10(8):968-74.
110. Lenci I, Milana M, Grassi G, Manzia TM, Gazia C, Tisone G, et al. Hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: An old tale or a clear and present danger? *World J Gastroenterol*. 2020;26(18):2166-76.
111. Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2003;39(3):302-7.
112. Stefanini GF, Biselli M, Grazi GL, Iovine E, Moscatello MR, Marsigli L, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: rates of survival, complications and relapse. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(17):1356-9.
113. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2002;36(6):793-8.
114. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010;53(1):199-206.
115. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl*. 2001;7(7):608-14.
116. Dureja P, Mellinger J, Agni R, Chang F, Avey G, Lucey M, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(6):684-9.
117. Drenick EJ, Simmons F, Murphy JF. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass. *N Engl J Med*. 1970;282(15):829-34.

118. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005(11 Suppl 2):S45-6.
119. Hubscher SG, Elias E, Buckels JA, Mayer AD, McMaster P, Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 1993;18(2):173-84.
120. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology.* 2001;33(1):22-7.
121. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, Hubscher S, Olliff S, Mirza D, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl.* 2009;15(3):330-40.
122. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, Arnaout WS, Seu P, Markowitz JS, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg.* 1997;225(5):472-81; discussion 81-3.
123. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1999;30(5):1121-7.
124. Rowe IA, Webb K, Gunson BK, Mehta N, Haque S, Neuberger J. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int.* 2008;21(5):459-65.
125. Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7(4):302-10.
126. Colonna JO, 2nd, Winston DJ, Brill JE, Goldstein LI, Hoff MP, Hiatt JR, et al. Infectious complications in liver transplantation. *Arch Surg.* 1988;123(3):360-4.
127. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(2):132-43.
128. Ascher NL, Stock PG, Bumgardner GL, Payne WD, Najarian JS. Infection and rejection of primary hepatic transplant in 93 consecutive patients treated with triple immunosuppressive therapy. *Surg Gynecol Obstet.* 1988;167(6):474-84.
129. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(1):86-124.
130. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 1995;9(4):1045-74.
131. Hagerty JA, Ortiz J, Reich D, Manzarbeitia C. Fungal infections in solid organ transplant patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2003;4(3):263-71.
132. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338(24):1741-51.
133. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):1397-405.
134. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(10):2355-61.
135. Jain A, Patil VP, Fung J. Incidence of de novo cancer and lymphoproliferative disorders after liver transplantation in relation to age and duration of follow-up. *Liver Transpl.* 2008;14(10):1406-11.
136. Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Inarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract

- carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl.* 2011;17(4):402-8.
137. Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transpl.* 2009;15 Suppl 2:S90-4.
 138. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1420-7.
 139. Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int.* 2008;21(3):234-46.
 140. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol.* 2006;5(2):77-85.
 141. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2009;137(6):2010-7.
 142. Altieri M, Seree O, Lobbedez T, Segol P, Abergel A, Blaizot X, et al. Risk factors of de novo malignancies after liver transplantation: a French national study on 11004 adult patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(4):101514.
 143. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891-901.
 144. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol.* 2001;34(1):84-91.
 145. Nishihori T, Strazzabosco M, Saif MW. Incidence and management of colorectal cancer in liver transplant recipients. *Clin Colorectal Cancer.* 2008;7(4):260-6.
 146. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation.* 1998;66(9):1193-200.
 147. Dreno B, Mansat E, Legoux B, Litoux P. Skin cancers in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(6):1374-9.
 148. Jain A, DiMartini A, Kashyap R, Youk A, Rohal S, Fung J. Long-term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus. *Transplantation.* 2000;70(9):1335-42.
 149. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg.* 2002;236(4):429-36; discussion 36-7.
 150. Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RA, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant.* 2006;6(5 Pt 1):1017-24.
 151. Leblond V, Choquet S. Lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;40(5):728-35.
 152. Allen U, Preiksaitis J, Practice ASTIDCo. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S87-96.
 153. Allen UD, Preiksaitis JK, Practice ASTIDCo. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:107-20.

154. Duvoux C, Pageaux GP, Vanlemmens C, Roudot-Thoraval F, Vincens-Rolland AL, Hezode C, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation*. 2002;74(8):1103-9.
155. Lemoine A, Pham P, Azoulay D, Saliba F, Emile JF, Saffroy R, et al. Detection of gammopathy by serum protein electrophoresis for predicting and managing therapy of lymphoproliferative disorder in 911 recipients of liver transplants. *Blood*. 2001;98(5):1332-8.
156. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, Darling C, Serper M, Hall S, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am J Transplant*. 2018;18(1):30-42.
157. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl*. 2015;21(7):889-96.
158. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(11):1306-16.
159. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, et al. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2684-94.
160. Izzy M, VanWagner LB, Lee SS, Altieri M, Angirekula M, Watt KD. Understanding and managing cardiovascular outcomes in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(2):148-55.
161. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73(6):901-6.
162. Konerman MA, Fritze D, Weinberg RL, Sonnenday CJ, Sharma P. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation*. 2017;101(7):1645-57.
163. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Merion RM. Effect of pretransplant serum creatinine on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(12):1808-13.
164. Kim NG, Sharma A, Saab S. Cardiovascular and metabolic disease in the liver transplant recipient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46-47:101683.
165. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1109-14.
166. Romero M, Parera A, Salcedo M, Abeytua M, Banares R, de Diego A, et al. Cardiovascular risk factors and late cardiovascular disease in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31(6):2364-5.
167. Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation*. 2004;77(1):93-9.
168. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, Textor SC, Wiesner RH, Porayko MK, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg*. 1997;3(1):1-9.
169. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, Schwartz LL, Porayko MK, Wiesner RH, et al. Late hypertension after liver transplantation: a comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg*. 1998;4(4):328-34.

170. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2000;6(5):521-30.
171. Galioto A, Semplicini A, Zanus G, Fasolato S, Sticca A, Boccagni P, et al. Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2008;14(7):1020-8.
172. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Chronic kidney disease after liver transplantation: Recent evidence. *Int J Artif Organs.* 2010;33(11):803-11.
173. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant.* 2004;18(1):94-9.
174. Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Boker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2000;69(9):1886-90.
175. Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, Uhl M, Neuhaus R, Settmacher U, et al. Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. *Transplantation.* 2003;76(1):130-6.
176. Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(5):388-400.
177. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg.* 1994;219(4):426-34.
178. Rabkin JM, Orloff SL, Reed MH, Wheeler LJ, Corless CL, Benner KG, et al. Biliary tract complications of side-to-side without T tube versus end-to-end with or without T tube choledochocholedochostomy in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65(2):193-9.
179. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg.* 2008;25(4):245-57.
180. Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7(11 Suppl 1):S46-52.
181. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1994;219(1):40-5.
182. Qian YB, Liu CL, Lo CM, Fan ST. Risk factors for biliary complications after liver transplantation. *Arch Surg.* 2004;139(10):1101-5.
183. 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 Transpl.* 2008;14(1):73-80.
184. Piselli P, Zanfi C, Corazza V, Ferretti S, Scuderi M, Arana MG, et al. Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. *Transplant Proc.* 2007;39(6):1950-2.
185. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(2):117-23.
186. Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG, et al. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(5):473-6.

187. Schemmer P, Nickkholgh A, Hinz U, Gerling T, Mehrabi A, Sauer P, et al. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Proc.* 2007;39(2):529-34.
188. 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 Transpl.* 2004;10(7):903-7.
189. Thuluvath PJ, Yoo HY, Thompson RE. A model to predict survival at one month, one year, and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics. *Liver Transpl.* 2003;9(5):527-32.
190. Busuttill 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. *Ann Surg.* 2005;241(6):905-16; discussion 16-8.
191. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg.* 2005;140(3):273-7.
192. Jain A, Singhal A, Fontes P, Mazariegos G, DeVera ME, Cacciarelli T, et al. One thousand consecutive primary liver transplants under tacrolimus immunosuppression: a 17- to 20-year longitudinal follow-up. *Transplantation.* 2011;91(9):1025-30.
193. 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. *Lancet.* 2006;367(9506):225-32.
194. Berg CL, Steffick DE, Edwards EB, Heimbach JK, Magee JC, Washburn WK, et al. Liver and intestine transplantation in the United States 1998-2007. *Am J Transplant.* 2009;9(4 Pt 2):907-31.
195. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675-88.
196. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation.* 2002;74(7):1007-12.
197. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 1999;68(4):530-5.
198. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology.* 2001;34(5):889-95.
199. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931-40.
200. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, Marrero JA, Fontana RJ, Lok AS. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl.* 2009;15(9):1142-8.
201. Maor-Kendler Y, Batts KP, Burgart LJ, Wiesner RH, Krom RA, Rosen CB, et al. Comparative allograft histology after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis, alcohol, hepatitis C, and cholestatic liver diseases. *Transplantation.* 2000;70(2):292-7.
202. Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, Shakil AO, Wagener MM, Fung JJ, et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation.* 1998;65(1):82-6.

203. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):852-8.
204. Lenci I, Baiocchi L, Tariciotti L, Di Paolo D, Milana M, Santopaolo F, et al. Complete hepatitis B virus prophylaxis withdrawal in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant recipients after longterm minimal immunosuppression. *Liver Transpl*. 2016;22(9):1205-13.
205. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil". *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):613-20.
206. Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant*. 2009;9(4):782-93.
207. Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttill RW, Agopian VG. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics. *Ann Surg*. 2017;266(1):118-25.
208. Nagai S, Mangus RS, Kubal CA, Ekser B, Fridell JA, Klingler KR, et al. Prognosis after recurrence of hepatocellular carcinoma in liver transplantation: predictors for successful treatment and survival. *Clin Transplant*. 2015;29(12):1156-63.
209. Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, Smith DM, Molmenti H, Crippin JS, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002;8(6):519-26.
210. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Whelan CJ, et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2124-31.
211. van Hoek B, de Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(1):61-72.
212. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota, Colombia. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(6):608-15.
213. Xia D, Yan LN, Xu L, Li B, Zeng Y, Wen TF, et al. Postoperative severe pneumonia in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(9):2974-8.
214. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. De Novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl*. 2005;11(1):89-97.
215. Dec GW, Kondo N, Farrell ML, Dienstag J, Cosimi AB, Semigran MJ. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant*. 1995;9(6):463-71.
216. Josefsson A, Fu M, Bjornsson E, Kalaitzakis E. Prevalence of pre-transplant electrocardiographic abnormalities and post-transplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:65.
217. Josefsson A, Fu M, Bjornsson E, Castedal M, Kalaitzakis E. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *Transplantation*. 2014;98(1):107-14.
218. Vanwagner LB, Bhave M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012;56(5):1741-50.
219. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28(3):638-45.

220. Milkiewicz P, Gunson B, Saksena S, Hathaway M, Hubscher SG, Elias E. Increased incidence of chronic rejection in adult patients transplanted for autoimmune hepatitis: assessment of risk factors. *Transplantation*. 2000;70(3):477-80.
221. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation*. 1998;66(3):302-10.
222. Nemec P, Ondrasek J, Studenik P, Hokl J, Cerny J. Biliary complications in liver transplantation. *Ann Transplant*. 2001;6(2):24-8.
223. Settmacher U, Stange B, Haase R, Heise M, Steinmuller T, Bechstein WO, et al. Arterial complications after liver transplantation. *Transpl Int*. 2000;13(5):372-8.
224. Jain A, Costa G, Marsh W, Fontes P, Devera M, Mazariegos G, et al. Thrombotic and nonthrombotic hepatic artery complications in adults and children following primary liver transplantation with long-term follow-up in 1000 consecutive patients. *Transpl Int*. 2006;19(1):27-37.
225. Settmacher U, Nussler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2000;14(3):235-41.

8 Anhang

8.1 Indikationen für eine LTX in Mainz

Lebertumore	266
HCC	259
CCC	3
Neuroendokriner Tumor	1
Fokal noduläre Hyperplasie	1
Karzinoid	1
Polyzystische Erkrankung	1
Virale Zirrhosen	114
HCV	73
HBV	41
ALD	113
Autoimmun bedingte Zirrhosen	59
PSC	26
PBC	20
AIH	7
Overlap-Syndrom	5
PSC/PBC	1
MLD, NASH, KrypZ	58
Amyloidose	19
KrypZ	7
Morbus Wilson	7
Alpha-1-Antitrypsinmangel	6
Hämochromatose	6
Andere MLD	2
NASH	1
ALV	45
Anderes	13
Sekundär sklerosierende Cholangitis	5
Budd-Chiari-Syndrom	3
Morbus Osler	2
Sekundär biliäre Zirrhose	1
Caroli-Syndrom	1
Kongenitale Cholangiektasie	1

8.2 Todesursachen nach LTX in Mainz (inklusive der retransplantierten Patienten)

Todesursache	N	Todesursache	N	Todesursache	N
Rekurrenz	56	KVE	27	Andere	105
HCC	31	Herzinsuffizienz	13	ITBL	19
HCV	17	Myokardinfarkt	4	Chirurgische Komplikationen	16
ALD	2	Lungenembolie	4	Hirnblutung	8
Karzinome	1	Ischämischer Apoplex	3	Transplantatdysfunktion	13
CCC	1	Kardiomyopathie	1	Fehlende Compliance	3
PBC	1	Herzrhythmusstörungen	1	Iatrogen	2
HBV	1	Beckenarterienverschluss	1	Unfall	2
Budd-Chari-Syndrom	1	De Novo Malignome	24	Hirnödem	2
Amyloidose	1	Lungenkarzinome	8	Generalisierte Atrophie des Gehirns	1
Infektionen	65	Weitere solide Karzinome	8	Verschluss der Leberarterie	1
Sepsis	48	Leukämien	6	Gastroduodenale Blutung	1
Pneumonie	15	Hauttumore	2	Ischämische Colitis	1
Herpesenzephalitis	1			Nekrotisierende Pankreatitis	1
CMV-Hepatitis	1			Unbekannt	35
				Insgesamt	277

8.3 Erregerspektrum in Abhängigkeit vom Infektionsfokus nach LTX in Mainz

Erreger	Pneumonie	Sepsis	Infektion der Haut	HWI	Intra-abdominale Infektion
Bakterien	49	33	12	19	32
Enterobakterien	9	9	-	8	7
Staphylococcus aureus	8	5	4	1	4
Pseudomonas aeruginosa	4	3	-	2	1
Chlamydien	4	1	-	-	-
Enterokokken	3	5	-	4	12
Clostridium difficile	-	-	-	-	-
Weitere	21	10	8	4	8
Pilze	24	2	10	2	-
Aspergillus	13	1	-	-	-
Candida	7	-	6	2	-
Weitere	4	1	4	-	-
Viren	13	-	23	-	-
CMV	11	-	-	-	-
HZV	-	-	17	-	-
HSV	2	-	5	-	-
Weitere	-	-	1	-	-
Keine Angaben	58	21	-	13	1
Insgesamt	144	56	45	34	33
Erreger	Magen-/Darminfektion	Wundinfektion	Iatrogene Infektion	Spondylo-diszitis	Weitere Infektionen
Bakterien	24	14	8	6	17
Enterobakterien	3	2	-	-	-
Staphylococcus aureus	-	4	3	-	2
Pseudomonas aeruginosa	-	-	-	-	-
Chlamydien	-	-	-	-	-
Enterokokken	-	6	3	-	-

Clostridium difficile	18	-	-	-	-
Weitere	3	2	2	6	
Pilze	-	1	1	-	1
Aspergillus	-	-	1	-	-
Candida	-	1	-	-	1
Weitere	-	-	-	-	-
Viren	1	-	-	-	8
CMV	1	-	-	-	4
HZV	-	-	-	-	-
HSV	-	-	-	-	3
Weitere	-	-	-	-	1
Keine Angaben	1	-	2	-	29
Insgesamt	26	15	11	6	55

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Dabei gebührt mein größter Dank meinem Doktorvater für die Bereitstellung des Themas sowie die exzellente und geduldige Betreuung bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit. Ich danke ihm ebenso für die freundliche Einführung in die Arbeitsgruppe und die Welt der Kongresse.

Ebenso bedanke ich mich für die Bereitstellung der umfangreichen Daten bei dem Team der Transplantationsmedizin der Universitätsmedizin Mainz.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern bedanken, die mich und meinen Sohn in der Zeit der Erstellung der Dissertation großartig unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Freunden, die mich moralisch sowie bei Problemen oder technischen Fragen stets geduldig unterstützten und mir immer zur Seite standen. Ohne euch wäre es mir niemals geglückt die Dissertation zu beenden, dafür bin ich euch sehr dankbar.

10 Lebenslauf

