

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

Serum-Ferritin als Marker für die rezidivierende Fibrose von Patienten nach
Lebertransplantation

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

Vorgelegt von

Laura Christina Hahn
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

15. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion.....	3
2.1 Lebertransplantation.....	3
2.1.1 Entwicklung und aktueller Stand.....	3
2.1.2 Organallokation.....	5
2.1.3 Lebertransplantation als Therapie.....	8
2.1.3.1 Grunderkrankungen.....	8
2.1.3.2 Therapieergebnis.....	11
2.1.3.3 Herausforderungen.....	13
2.2 Ferritin.....	15
2.2.1 Ferritin im Eisenstoffwechsel.....	15
2.2.2 Klinische Anwendung des Serum-Ferritins.....	17
2.3 Prognostische Parameter zur Einschätzung des Outcomes nach Lebertransplantation.....	20
2.3.1 Relevanz.....	20
2.3.2 Aktueller Stand.....	22
2.3.3 Ziele der Arbeit.....	25
3. Material und Methoden.....	28
3.1 Untersuchungskollektiv.....	28
3.2 Methodik.....	31
3.3 Statistische Methoden.....	31
4. Ergebnisse.....	33
4.1 Deskriptive Analyse.....	33
4.2 Serum-Ferritin im Gruppenvergleich.....	34
4.3 Serum-Ferritin im Verlauf nach Transplantation.....	37
4.4 Entwicklung des Serum-Ferritins im Gruppenvergleich.....	39
4.5 Prognostische Aussagekraft des Ferritins für die Fibrosierung der transplantierten Leber.....	40
4.6 Zusammenhang zwischen hohen Ferritinwerten und Fibrosierung.....	44
5. Diskussion.....	47
5.1 Kollektiv.....	47
5.2 Höhe des Serum-Ferritins als prognostischer Faktor.....	49
5.3 Verlauf des Serum-Ferritins als prognostischer Faktor.....	56
5.4 Serum-Ferritin in Abhängigkeit von Grunderkrankungen und Komorbiditäten.....	60

5.5 Limitationen.....	62
5.6 Ausblick.....	63
6. Zusammenfassung.....	66
7. Literaturverzeichnis.....	68
8. Tabellarischer Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
APRI	Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index
AST	Aspartat-Aminotransferase
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
DAA	Direct Antiviral Agents
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
FAP	Familiäre Amyloid-Neuropathie
FIB-4	Fibrose-4 Index
GcfDNA	Graft-derived Cell-free DNA
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBVD	Hepatitis-B- und D-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
LTX	Lebertransplantation
M2BPGi	Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer
MELD	Model of End Stage Liver Diseases
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatiis
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eisenstoffwechsel des Menschen (Pietrangelo, 2004)	17
Abbildung 2: Ferritinwerte (in ng/ml) bezogen auf das Intervall nach LTX (in Tagen) unterteilt nach Gruppen	34
Abbildung 3: ROC-Kurve, Voraussagekraft des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber anhand der Mittelwerte pro Patient	41
Abbildung 4: ROC-Kurve, Voraussagekraft der ersten Messung des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber	43
Abbildung 5: ROC-Kurve, Voraussagekraft des dritten Messwerts des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften des Untersuchungskollektivs	30
Tabelle 2: Deskriptive Analyse aller Werte nach Gruppen	33
Tabelle 3: Gruppenvergleich nach Mittelwerten pro Patient	35
Tabelle 4: Gruppenvergleich der ersten Messwerte pro Patient	36
Tabelle 5: Gruppenvergleich der dritten Messwerte pro Patient	37
Tabelle 6: Verlauf der Werte pro Patient über den Beobachtungszeitraum	38
Tabelle 7: Übersicht über die Ferritin-Werte der drei Messzeitpunkte pro Gruppe	39

1. Einleitung

Die Lebertransplantation (LTX) wird bereits seit mehreren Jahrzehnten zur Therapie bei akuten und chronischen Lebererkrankungen eingesetzt. Angefangen mit der ersten erfolgreichen orthotopen Transplantation einer Leber in den USA durch Thomas Starzl im Jahre 1967 (Starzl et al., 1968), werden inzwischen jährlich knapp 35.000 Lebern weltweit von verstorbenen sowie lebenden Spendern aufgrund zahlreicher Indikationen transplantiert (GODT, 2020). Allein in Europa wurden im Jahr 2018 über 10.000 Lebertransplantationen durchgeführt (GODT, 2020), knapp 900 Eingriffe hiervon fanden in Deutschland statt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2021). Ein gravierender Mangel an Spenderorganen in Deutschland hat jedoch zur Folge, dass der Bedarf an Lebern zur Transplantation mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen nicht in ausreichender Form gedeckt werden kann (Otto, 2018). Und obwohl weltweit die Anzahl durchgeführter Lebertransplantationen bis 2018 anstieg (Bolkart, 2021), konnte in Deutschland seit 2010 erst ein rückläufiger und zuletzt ein stagnierender Trend beobachtet werden (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2021). Hieraus resultiert ein besonderer Anspruch an den sorgsamen Umgang mit den verfügbaren Transplantaten und eine hohe Erwartung an den kurz- sowie langfristigen Behandlungserfolg nach durchgeführter Lebertransplantation. Jedoch bleibt trotz des hohen Erfolgs der Behandlung ein Risiko für Komplikationen - inklusive einer erneuten Fibrosierung des Organs - auch noch Jahre nach dem Eingriff bestehen. Selbst unter medikamentöser Behandlung und trotz engmaschiger Kontrollen der transplantierten Patienten kann sich die Funktion des transplantierten Organs verschlechtern und somit den Therapieerfolg beeinträchtigen und sogar eine Retransplantation erforderlich machen (Jadlowiec and Taner, 2016). Um die postoperative Behandlung daher weiter zu verbessern und den Therapieerfolg einer Lebertransplantation langfristig zu sichern, ist die Entwicklung von Parametern zur Prognose des Outcomes von großer Bedeutung, da diese es ermöglichen Funktionseinschränkungen frühzeitig zu erkennen und gezielt zu behandeln.

In dieser Arbeit wird das Serum-Ferritin als prognostischer Faktor für das Outcome von Patienten nach Lebertransplantationen untersucht und dessen Aussagekraft diskutiert. Serum-Ferritin ist ein Parameter des Eisenstoffwechsels und ein Akute-Phase-Protein, welches in der Leber gebildet und zur Diagnostik und Verlaufskontrolle verschiedener Krankheitsbilder hinzugezogen wird (Wang et al., 2010). Anlass zur Untersuchung der

Fragestellungen geben Publikationen, die dem Serum-Ferritin eine Bedeutung als Marker für histologische Veränderungen der Leber sowie für eine erhöhte Patientensterblichkeit bei lebertransplantierten Patienten zuweisen (Weismüller et al., 2011). Das Ziel dieser Arbeit ist daher die Erforschung des Zusammenhangs zwischen der Höhe des Serum-Ferritins bei lebertransplantierten Patienten und dem Outcome nach Lebertransplantation. Dabei wurde für das Outcome des Transplantats die Fibrosierung der Spenderleber als Gradmesser für die histologische Veränderung des Organs betrachtet. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit auf geschlechtsbezogene Formulierungen verzichtet. Das in dieser Arbeit verwendete generische Maskulinum bezieht sich gleichermaßen auch auf weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten.

2. Literaturdiskussion

2.1 Lebertransplantation

Die Einführung der Lebertransplantation in Deutschland 1969 (Pichlmayr, 1983) war eine bahnbrechende Innovation in der Therapie von Lebererkrankungen. Diese Erweiterung des Therapiespektrums stellte für eine Vielzahl von Erkrankungen, bei denen es zu einem irreversiblen und vollständigen Funktionsverlust der Leber kommt, erstmals überhaupt eine Möglichkeit der Behandlung dar (Schwarz, 2017). Die Transplantation wird seitdem sowohl bei akuten Erkrankungen, wie beispielsweise dem akuten Leberversagen, als auch bei einer Vielzahl chronischer Erkrankungen eingesetzt. Die Überlebenschancen und auch die Lebensqualität dieser Patienten konnte hierdurch deutlich gesteigert werden (Duffy et al., 2010).

Die intensive Forschung zur Weiterentwicklung der Lebertransplantation konnte bereits nach wenigen Jahren bedeutsame Fortschritte verzeichnen. Durch die Verbesserung der Operationstechniken, der Organkonservierung, der peri- und postoperativen medizinischen Behandlung und der pharmakologischen Möglichkeiten wurde das Outcome von lebertransplantierten Patienten deutlich verbessert (Schmidt et al., 2008). Allein durch die Einführung von Cyclosporin und dessen Anwendung in Kombination mit Corticosteroiden haben sich die 1-Jahres-Überlebensraten der lebertransplantierten Patienten Anfang der 1980er Jahre verdoppelt. So konnten bereits knapp 20 Jahre nach Einführung der Lebertransplantation insgesamt weniger Abstoßungen verzeichnet und somit geringere Retransplantationsraten sowie längere Überlebenszeiten nach Transplantation erreicht werden (Jain et al., 2000). Inzwischen konnte die Überlebensrate nach einem Jahr sogar auf über 90% gesteigert werden und auch das Langzeitüberleben von Patient und Transplantat verbessert sich weiterhin stetig (Charlton, 2016). Rund 50% der lebertransplantierten Patienten erreichen inzwischen ein postoperatives Überleben von über 20 Jahren (Schöning et al., 2019).

2.1.1 Entwicklung und aktueller Stand

Seit den 1950er Jahren wurden verstärkt Forschungsaktivitäten unternommen, um die Transplantation von Lebern zu ermöglichen und hierdurch Lebererkrankungen zu therapieren. An der University of Colorado wurde 1963 die erste Lebertransplantation am Menschen durch Thomas Starzl durchgeführt, dem nach mehreren erfolglosen

Durchführungen im Jahr 1967 schließlich auch die erste erfolgreiche orthotope Lebertransplantation gelang (Starzl et al., 1968). Bis zum Ende der 1970er Jahre wurde die Lebertransplantation in der Regel durch eine medikamentöse Behandlung mit Azathioprin, Prednisolon und häufig auch Antilymphozytenglobulinen ergänzt (Starzl et al., 1982). Starzl beobachtete zu dieser Zeit ein 1-Jahres-Überleben seiner Patienten nach Transplantation von rund 50% (Starzl et al., 1979). Erst durch die Weiterentwicklung der Immunsuppressiva konnten Fortschritte verzeichnet werden. Insbesondere die Einführung von Cyclosporin A in den 1980er Jahren konnte entscheidend zum verbesserten und verlängerten Überleben nach einer Transplantation beitragen und ermöglichte so erstmals 1-Jahres-Überlebensraten von 80% in ersten Studien an ausgewählten Transplantationszentren in den USA (Starzl et al., 1981).

Durch den immer häufigeren therapeutischen Einsatz der Lebertransplantation zeichnete sich bereits in den 1980er Jahren eine zunehmende Verknappung der Spenderorgane ab, was die Entwicklung neuer Verfahren vorantrieb. 1988 wurde durch Rudolf Pichlmayr die erste Splitlebertransplantation durchgeführt. Dieses Verfahren ermöglicht durch eine Spaltung des Spenderorgans die Verwendung eines Organs für zwei Empfänger (Pichlmayr et al., 1988). Auch die Einführung der Lebendspende, in der ein Teil eines gesunden Organs einer lebenden Person gespendet und transplantiert wird, wurde Ende der 1980er Jahre entwickelt und etabliert (Broelsch et al., 1990).

In den folgenden 20 Jahren nach der ersten erfolgreichen Operation wurden über 1.000 weitere Lebertransplantationen - insbesondere in Nordamerika und Europa - durchgeführt. Die 1-Jahres-Überlebensrate belief sich zu dieser Zeit weltweit jedoch nur auf rund 30%. Durch die Verbesserungen der Operationstechniken, der Patientenselektion, aber vor allem durch die Einführung von Cyclosporin A als Immunsuppressivum konnte die 1-Jahres-Überlebensrate Anfang der 1980er Jahre mit einem Anstieg auf rund 68% mehr als verdoppelt werden (Busuttil et al., 1986).

In den darauffolgenden Jahren konnten weitere Verbesserungen in der Patientenversorgung erzielt werden, sodass die 1-Jahres-Überlebensrate auf über 90% und das 5-Jahres-Überleben auf rund 86% anstieg (Schwarz, 2017). Durch die Zunahme der Anzahl an Lebertransplantationen stieg auch der Bedarf an Retransplantationen (Zarrinpar and Busuttil, 2013), die beispielsweise aufgrund eines

Transplantatversagens erforderlich werden können. Je nach Zentrum wird der Anteil der Patienten, die nach einer ersten Transplantation erneut transplantiert werden müssen, mit bis zu 20% angegeben (Grät et al., 2016, Takagi et al., 2020). Retransplantationen sind jedoch mit durchschnittlich 30% geringeren Überlebensraten als Ersttransplantationen assoziiert, da sowohl die technischen Herausforderungen ansteigen als auch die Morbidität der Patienten - und damit das Gesamtrisiko - oftmals deutlich erhöht sind (Azoulay et al., 2002).

Seit Einführung der Lebertransplantation als etabliertes therapeutisches Verfahren konnte weltweit ein kontinuierlicher Anstieg der durchgeführten Eingriffe verzeichnet werden. Inzwischen finden jährlich über 25.000 Lebertransplantationen in mehr als 80 Ländern statt (Klinck and Pretto, 2018, Zarrinpar and Busuttil, 2013). Die Zahl der in Deutschland durchgeführten Lebertransplantationen ist innerhalb des vergangenen Jahrzehnts jedoch deutlich gesunken. Wurden im Jahr 2010 noch 1.283 Lebertransplantationen gezählt, so fanden im Jahr 2019 insgesamt nur noch 831 Operationen an 21 Transplantationszentren statt. In 776 Fällen handelte es sich hierbei um postmortale Spenden, 54 Fälle davon waren Lebendspenden (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020). Hauptursache hierfür ist die gesunkene Bereitschaft zur Organspende in Deutschland, die allein von 2010 bis 2013 um ein Drittel abnahm und seitdem auf niedrigem Niveau rangiert. Die Gründe hierfür sind vielschichtig und beinhalten - neben dem häufig diskutierten Vertrauensverlust der Bevölkerung in die Organallokation - vor allem eine Abnahme der gemeldeten Organspender in Kliniken (Rahmel, 2019a). Mit 10,8 Organspendern pro 1 Millionen Einwohnern liegt Deutschland damit unter dem europäischen Durchschnitt von 14,5 Spendern (Eurotransplant, 2020).

2.1.2 Organallokation

Die Anzahl der ausgeführten Organtransplantationen wird weltweit durch einen Mangel an Spenderorganen limitiert. Deutschland rangiert, was die Bereitschaft zur Organspende in der Bevölkerung betrifft, im internationalen Vergleich sogar im unteren Drittel (Rahmel, 2019b). Allein 2019 konnte ein Rückgang der ausgeführten Organtransplantationen um 5,4% im Vergleich zum Vorjahr festgestellt werden (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020b). Allerdings ist, wie bereits oben erwähnt, ein Rücklauf der Organspende bereits seit 2010 zu beobachten und auch im internationalen Vergleich zeigt sich in Deutschland schon seit jeher eine niedrige

Bereitschaft zur Organspende (Rahmel, 2019b). Die Nachfrage nach Spenderorganen liegt somit seit Jahren deutlich über der Anzahl der durchgeführten Transplantationen und macht deutlich, dass ein gravierender Mangel vorliegt, der einen rationalen Umgang mit den vorhandenen Ressourcen erfordert (Aehling et al., 2020).

Seit 2006 werden Spenderlebern in Deutschland nach dem MELD-Score (Model of End Stage Liver Diseases) vergeben. Der Score wurde eingeführt, um die Vergabe von Spenderlebern zu optimieren, indem die Sterblichkeit der Patienten auf der Warteliste vorausgesagt wird und dadurch eine Organvergabe nach Dringlichkeit organisiert werden kann (Kamath et al., 2001). Der Score, der in den USA bereits seit 2002 angewendet wird, korreliert mit der 3-Monats-Letalität der Patienten, der sie ohne die Aussicht auf eine Lebertransplantation ausgesetzt wären (Wiesner et al., 2003). Der MELD-Score löst somit eine Organvergabe ab, die in ihren Ursprüngen zentrumsbasiert erfolgte und sich über die Jahre hin zu dem aktuellen patientenbasierten Modell entwickelt hat (Schlitt et al., 2019). Die Entwicklung des Scores erfolgte mit dem Ziel, die Mortalität der Patienten auf der Warteliste zu reduzieren und gleichzeitig messbare, objektive Kriterien zur Organvergabe zu schaffen, die eine effiziente Verteilung der Organe ermöglichen (Wiesner et al., 2003). Der MELD-Score berechnet sich aus dem Serum-Kreatinin, dem Serum-Bilirubin und der International Normalized Ratio (INR). Je höher der errechnete Score ausfällt, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit der 3-Monats-Sterblichkeit und somit auch die Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Nicht in allen Fällen wird die Dringlichkeit einer Lebertransplantation durch den MELD-Score adäquat abgebildet. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit der Errechnung eines sogenannten matchMELDs, der bei besonderen Bedingungen, wie beispielsweise dem hepatozellulären Karzinom oder bei Kindern mit schweren Lebererkrankungen, angewendet wird (Bundesärztekammer, 2019). Trotz deutlicher Fortschritte bezüglich der Organvergabe versterben in Deutschland weiterhin 22% der Patienten auf der Warteliste innerhalb eines Jahres (Jochmans et al., 2017).

Das Ergebnis der Evaluation eines Patienten führt im Falle des Bedarfs eines Spenderorgans zu einer Meldung an Eurotransplant, einer Stiftung mit Sitz in Leiden in den Niederlanden, die die Vergabe von Spenderorganen für Patienten in Deutschland koordiniert (Eurotransplant, 2020). Außer Deutschland gehören noch sieben weitere europäische Staaten zu den Mitgliedern der Stiftung, die somit die Führung der Wartelisten und die Allokation von Organen über Ländergrenzen hinaus

effizient gestalten kann. Im Eurotransplant-Raum werden so jährlich rund 1.600 Lebertransplantationen an 38 Zentren durchgeführt (Jochmans et al., 2017). Die Koordination der Organspenden innerhalb Deutschlands wird durch die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) organisiert. Sobald der Tod eines Spenders durch zwei qualifizierte Ärzte unabhängig voneinander festgestellt worden ist, erfolgt die Kontaktaufnahme des entsprechenden Krankenhauses mit der DSO. Diese veranlasst die notwendigen Untersuchungen sowie die Erhebung erforderlicher Daten für die weitere Verwendung der Organe. Die DSO steht in Kontakt mit Eurotransplant, die anschließend die Vermittlung der Spenderorgane nach den festgelegten Kriterien übernimmt, und bei der Entnahme der Organe und deren Transport zum Zielkrankenhaus unterstützt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020a).

Der gesetzliche Rahmen der Transplantationsmedizin wird durch das Transplantationsgesetz beschrieben, das in seiner Grundfassung 1997 in Kraft trat und zuletzt 2019 aktualisiert worden ist. Darin werden Spende, Entnahme und Übertragung der Organe, die sowohl nach dem Tod als auch zu Lebzeiten gespendet werden, rechtlich geregelt (Bulach et al., 2019). In Deutschland kann eine postmortale Organspende dann erfolgen, wenn der Spender dieser zu Lebzeiten zugestimmt hat. Wenn kein Organspendeausweis vorliegt, wird in einem Gespräch mit Angehörigen der mutmaßliche Wille der verstorbenen Person ermittelt (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2020). Besondere Voraussetzungen gelten auch für die Lebend-Organ Spenden in Deutschland, die bei der Leber im Rahmen einer Teilspende möglich ist. Wenn das Erlangen eines postmortalen Spenderorgans zeitnah unwahrscheinlich ist, stellt die Leberlebendspende eine zu berücksichtigende Alternative dar (Thuluvath and Yoo, 2004). Ein Organ spenden darf hier jedoch nur, wer volljährig und einwilligungsfähig ist, aus freien Stücken in die Spende eingewilligt hat, nach ärztlicher Beurteilung geeignet ist und nicht über das Operationsrisiko hinaus durch die Spende gefährdet oder beeinträchtigt wird. Darüber hinaus muss der Spender dem Organempfänger offenkundig nahestehen. An die Aufklärung der Lebend-Organ Spender richten sich daher ganz besondere Anforderungen (Koch and Mittler, 2019).

Eine weitere Strategie zur Bewältigung des Organmangels ist die Erwägung der Verwendung von Spenderorganen, die eine Erweiterung der Spenderkriterien erfordert; hierzu zählen beispielsweise Organe mit erhöhten Leberschädigungsparametern, Steatosis hepatis oder ein Spenderalter über 65 Jahre

(Moosburner et al., 2019). Spender über 65 Jahre stellen im Eurotransplant-Raum eine schnell wachsende Gruppe dar. So hat sich ihr Anteil an der Gesamtzahl der Spender seit dem Jahr 2000 von 14,7% auf 26,6% im Jahr 2017 erhöht (Branger and Samuel, 2018). Weitere Überlegungen zur Verbesserung des Organangebots sind die Einbeziehung von HCV-positiven Organen als Spenderorgane, da die Infektion seit Einführung der Direct Antiviral Agents (DAA) gute Therapieerfolge aufweist und in Studien mit diesem Vorgehen bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt werden konnten (Anwar et al., 2020). Die Einbeziehung all dieser Spender erfordert jedoch eine bewusste Auswahl und eine sorgfältige Nachbetreuung nach Transplantation.

2.1.3 Lebertransplantation als Therapie

Die Lebertransplantation ist für viele Lebererkrankungen, wie unter anderem die Leberzirrhose, das akute Leberversagen, bestimmte maligne Erkrankungen und diverse Stoffwechselerkrankungen, häufig die einzige kurative Therapieoption. Die Relevanz des Themas lässt sich unter anderem in der konstant hohen Forschungsintensität zur Lebertransplantation erkennen, die einen zunehmenden Fokus auf die Langzeitbetrachtung des Gesundheitszustands und die Lebensqualität der Patienten richtet (Jadlowiec and Taner, 2016). Im Folgenden werden neben den Indikationen für eine Lebertransplantation auch die Therapieergebnisse sowie die Herausforderungen bei der Behandlung diskutiert.

2.1.3.1 Grunderkrankungen

Die häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation sind die Fibrose und Zirrhose der Leber (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020b). Die Gründe hierfür ließen sich lange hauptsächlich auf Alkoholabusus und Virushepatitiden, insbesondere Hepatitis C, zurückführen (Adam et al., 2012). Durch die Einführung direkter antiviral wirkender Substanzen (DAA) im Jahr 2014 konnte jedoch ein deutlicher Rückgang der Transplantationen aufgrund einer HCV-Infektion verzeichnet werden (Belli et al., 2018). Gleichzeitig steigt jedoch die Inzidenz von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen und die Anzahl der nicht-alkoholischen Steatohepatitis als Transplantationsindikation in Europa rasch an und ist in den USA bereits zur zweithäufigsten Indikation für eine Lebertransplantation aufgestiegen (Durand et al., 2019b).

Der Alkoholabusus zählt nach wie vor zu den häufigsten Gründen für eine Lebertransplantation in Europa (EASL, 2018) und ist die häufigste Ursache hierfür in Deutschland (Aehling et al., 2020). Der alkoholtoxische Leberschaden kann diverse irreversible Schädigungsmuster nach sich ziehen, unter anderem die alkoholische Steatohepatitis, die Leberfibrose und die Zirrhose, auf deren Basis schließlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms besteht (EASL, 2018). Die Aufnahme in die Warteliste erfolgt für Patienten mit alkoholinduziertem Leberschaden erst nach einer mindestens sechsmonatigen völligen Alkoholabstinenz. Während der Wartezeit wird die Alkoholabstinenz regelmäßig durch die Bestimmung entsprechender Parameter überprüft. Hierbei erfolgt mindestens alle drei Monate die Überprüfung des Ethylglucuronids im Urin (Bundesärztekammer, 2019).

Die Infektionen mit Hepatitis B und C können ebenfalls zur Entstehung einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) führen und somit eine Lebertransplantation erforderlich machen (Crespo et al., 2012). Die Hepatitis C-Infektion war vor Einführung der DAA eine der häufigsten Indikationen für Lebertransplantationen in Deutschland mit einer Chronifizierungsrate von 75-85% und einer daraus resultierenden Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Zirrhose von 30% (Theodore and Fried, 2000). Diese Patienten wiesen jedoch am Anfang die niedrigsten Raten hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben auf (Zarrinpar and Busuttil, 2013). Hohe Reinfektionsraten der Patienten führten fünf Jahre nach Transplantation bei 30% zu manifesten Zirrhosen der Transplantate (Riediger et al., 2007). Die Einführung der DAA 2012 führte bereits nach kurzer Zeit zum deutlichen Rückgang der Lebertransplantationen aufgrund von Hepatitis C (Aehling et al., 2020). Hierdurch konnten in den vergangenen Jahren in Europa jährlich bereits über 600 Spenderorgane an Patienten mit anderen Grunderkrankungen vergeben werden (Belli et al., 2018). Bis in die 1990er Jahre galt die Hepatitis B-induzierte Zirrhose als Kontraindikation für eine Lebertransplantation aufgrund der hohen Reinfektionsrate und des daraus resultierenden schlechten Outcomes (Riediger et al., 2007). Erst später gelang es mit Hilfe von Immunglobulinen und antiviralen Medikamenten das Outcome zu verbessern (Steinmüller et al., 2002). Obwohl inzwischen die Krankheitsaktivität bei Hepatitis B in der Regel medikamentös gut kontrollierbar ist, kommt die Lebertransplantation als Therapie dann zum Einsatz, wenn bei Diagnosestellung bereits eine dekompensierte Leberzirrhose in weit fortgeschrittenem Stadium vorliegt, eine akute Exazerbation mit fulminantem Verlauf bei chronischer

Hepatitis B-Infektion vorliegt oder bei Entstehung eines HCCs. Eine akute Infektion mit Hepatitis B kann in einigen Fällen ebenfalls fulminant verlaufen und zum akuten Leberversagen führen und somit ebenso eine Indikation zur Transplantation darstellen (Takaki et al., 2015).

Eine neue Herausforderung für die Transplantationsmedizin stellt das vermehrte Auftreten der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung dar. Mit dem weltweiten Anstieg der größten Risikofaktoren, Adipositas und Diabetes Typ 2, hat sich die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) mit einem Anteil von 8,4% in Europa zu einer häufigen Ursache für eine Lebertransplantation entwickelt. Insbesondere in den USA ist diese Entwicklung bereits so weit vorangeschritten, dass sich die Auftrittshäufigkeit von HCCs auf Boden einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis dort seit 2002 nahezu verzweifelt hat (Durand et al., 2019b).

Die Leberzirrhose gilt als Hauptrisiko-Faktor für das Auftreten des hepatozellulären Karzinoms (Herold, 2019). Die Lebertransplantation wird als potenziell kurative Therapie eingesetzt und ist sogleich die präferierte Option bei Patienten mit HCC, bei denen aufgrund einer beeinträchtigten Leberfunktion keine Resektion möglich ist (Lee et al., 2010). Nachdem das Langzeitüberleben bei Transplantationspatienten mit HCC anfangs mit 30-40% nach fünf Jahren enttäuschend war, wurden die Mailand-Kriterien entwickelt, die bis heute den Rahmen zur Selektion der Patienten für eine Transplantation vorgeben. Diese besagen, dass es sich um einen solitären Tumor mit einer Größe von bis zu 5 cm oder um maximal drei Tumore mit einer Größe von bis zu jeweils drei Zentimetern handeln darf, um Zusatzpunkte in Form eines matchMELDs zu erhalten (Mazzaferro et al., 1996). Seit der Anwendung der Mailand-Kriterien sind die Überlebensraten nach fünf Jahren auf 75% gestiegen und die Anzahl der Rezidive auf unter 10% gesunken (Befeler et al., 2005).

Zahlreiche weitere Indikationen erfordern die Durchführung einer Lebertransplantation als Therapie. Unter anderem wird aufgrund von Autoimmunerkrankungen eine beachtliche Anzahl von Lebertransplantationen durchgeführt. Vor allem die primär biliäre Cholangitis, die primär sklerosierende Cholangitis und die Autoimmunhepatitis stellen Transplantationsindikationen dar, für die keine kurative Therapie existiert und das Fortschreiten der Erkrankung zur Entwicklung einer Zirrhose führen kann. Das Outcome ist bei diesen Patienten mit einem Patienten- und Transplantatüberleben von über 80% nach fünf Jahren insgesamt gut (Carbone and Neuberger, 2014).

2.1.3.2 Therapieergebnis

Die Überlebensraten lebertransplantiertter Patienten haben sich im Laufe der letzten Jahrzehnte konstant verbessert, sodass das 1-Jahres-Überleben inzwischen rund 90% beträgt. Eine Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberlebens konnte verzeichnet werden, obwohl die Anzahl schwerer Erkrankungen im gleichen Zeitraum anstieg (Charlton, 2016). Die Verbesserung des Outcomes der Patienten betrifft jedoch vor allem den Zeitraum der ersten Jahre nach Transplantation, während das Outcome sich in der langfristigen Beobachtung der Ergebnisse nicht signifikant verbessert hat. Studien zeigen, dass sich das 10-Jahres-Überleben im Zeitraum von 1990 bis 2007 nicht wesentlich verändert hat und im Untersuchungszeitraum von 60% auf lediglich 61% angestiegen ist. Als Ursache hierfür werden Gründe unabhängig von der Transplantatfunktion genannt, wie beispielsweise ein deutlicher Anstieg des Alters der transplantierten Patienten und dadurch ein vermehrtes Auftreten lebenslimitierender Komorbiditäten wie das metabolische Syndrom, zudem de-novo auftretende Malignome und eine eingeschränkte Nierenfunktion (Durand, 2018). Bei der Untersuchung des Patientenüberlebens nach 20 Jahren wurde eine Rate von 50% festgestellt. Ein Langzeitüberleben von über 20 Jahren nach Transplantation ist laut Studien mit gewissen Faktoren assoziiert. Dazu gehören ein Alter unter 18 Jahren bei Transplantation, keine Durchführung als Notfalloperation, keine Retransplantation, weibliches Geschlecht, keine biliären Komplikationen und eine kurze Ischämiezeit (Duffy et al., 2010). Das Überleben bei Empfängern von Split-Lebern fällt im mittelfristigen Untersuchungsrahmen geringer aus und liegt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 63,3% deutlich unter der der Empfänger ganzer Organe von 83% (Song et al., 2014).

Langfristig sind bei Patienten nach einer Lebertransplantation das Wiederauftreten der Grunderkrankung, Infektionen und eine de-novo-Entwicklung bösartiger Erkrankungen die häufigsten Komplikationen. Nicht-hepatische Ursachen für die Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf nach einer Lebertransplantation sind kardiovaskuläre Ursachen und Nierenversagen. Die meisten Todesursachen lassen sich auf die langjährige Immunsuppression zurückführen (Schoening et al., 2013). Todesfälle in Folge von Organabstoßungen sind insgesamt seltener geworden. Insbesondere späte Todesfälle nach einer Lebertransplantation lassen sich häufig auf andere Ursachen zurückführen (Lucey et al., 2013). Einen wichtigen Einfluss auf das Langzeitergebnis eines Patienten hat die Ätiologie der Grundkrankheit. Bei erwachsenen Patienten

haben diejenigen das höchste Mortalitätsrisiko, die vor der Transplantation an einem fulminanten Leberversagen oder an malignen Erkrankungen litten. Das niedrigste Risiko besteht bei Patienten mit autoimmunem Leberversagen, cholestatischen und alkoholinduzierten Lebererkrankungen, gefolgt von einer Hepatitis B-Infektion als Transplantationsindikation (Busuttill et al., 2005).

Auch wenn die vollständige Heilung einer Hepatitis B-Infektion bei lebertransplantierten Patienten weiterhin eine Herausforderung darstellt, konnte durch die Behandlung mit Nucleosid- und Nukleotidanaloga sowie Immunglobulinen erreicht werden, dass sie keine relevante Ursache des Transplantatversagens oder des Patientensterbens mehr darstellt (Durand, 2018). Transplantierte Patienten mit HBV-assoziiertes Zirrhose weisen inzwischen ein 5-Jahres-Überleben von rund 80% auf (Crespo et al., 2012). Vor Entwicklung der DAA zur Behandlung von Hepatitis C-Infektionen war eine Reinfektion des Transplantats üblich und zeichnete sich durch ein beschleunigtes Voranschreiten der hepatischen Fibrose unter immunsuppressiver Medikation aus (Durand, 2018). Seit Entwicklung der DAA stellt auch eine Hepatitis C-Infektion kaum eine Gefahr des Wiederauftretens der Grunderkrankung dar. So liegt das Überleben dieser Patienten nach einer Lebertransplantation mittlerweile ebenfalls auf einem Niveau von rund 80% (Belli et al., 2018). Das Wiederauftreten der Grunderkrankung spielt bei anderen Ätiologien ebenfalls eine Rolle. So kann bei Autoimmunerkrankungen als Transplantationsindikation teilweise eine aggressivere Form bei Wiederauftreten beobachtet werden als vor dem Eingriff (Carbone and Neuberger, 2014). Bei einer Primär Biliären Cholangitis (PBC) ist ein Wiederauftreten nach Transplantation unwahrscheinlich, jedoch wird es bei der Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC) in 10-30% der Fälle und bei der Autoimmunhepatitis in 10% der Fälle beobachtet (Durand, 2018). Bei einem hepatozellulären Karzinom ist das Risiko eines Rezidivs nach einer Lebertransplantation geringer als nach einer reinen Tumorresektion (Lee et al., 2010).

Zu den häufigsten Ursachen der Mortalität bei Langzeitüberlebenden einer Lebertransplantation zählt die de-novo-Entwicklung von bösartigen Erkrankungen (McCaughan and Vajdic, 2013). Einer der wichtigsten Gründe hierfür liegt in der jahrelangen Einnahme von Immunsuppressiva (Durand, 2018). Bei Organempfängern kann dadurch ein erhöhtes Risiko für nahezu alle malignen Erkrankungen festgestellt werden. Lebertransplantierte Patienten weisen ein durchschnittlich zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen auf. Für Hautkrebs, bösartige

lymphoproliferative Erkrankungen und das Kaposi-Sarkom liegt das Risiko sogar noch deutlich höher. Die Gefahr für bestimmte maligne de-novo-Erkrankungen hängt ebenfalls mit den Grunderkrankungen der Patienten zusammen. So besteht beispielsweise bei Transplantatempfängern mit PSC und Colitis Ulcerosa ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (McCaughan and Vajdic, 2013). Dies macht deutlich, dass regelmäßige Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen, wie beispielsweise das Hautkrebs-Screening und Vorsorge-Koloskopien, bei lebertransplantierten Patienten eine große Bedeutung für das Langzeitüberleben haben.

Die Erfolge einer Lebertransplantation hängen eng mit der Compliance des Patienten zusammen und erfordern eine lebenslange Zusammenarbeit zwischen dem Patienten und einem multidisziplinären Team der medizinischen Versorgung. Ein Grund für die Abstoßung des Transplantats kann beispielsweise auf die unregelmäßige Einnahme von Immunsuppressiva zurückgeführt werden (Schoening et al., 2013). Kardiovaskuläre Ereignisse machen wiederum 10% der späten Todesfälle nach einer Lebertransplantation aus. Die Ursachen hierfür lassen sich häufig auf ein metabolisches Syndrom und Tabakkonsum zurückführen (Durand, 2018). Außerdem konnte bei Patienten, die nach der Transplantation rauchten, ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen der Atemwege bestätigt werden (Lucey, 2017). Dahingegen fördern ein gesunder Lebensstil - inklusive ausreichender Bewegung und einer ausgewogenen Ernährung - die Patientengesundheit nach einer Lebertransplantation (Krasnoff et al., 2006).

Die Lebensqualität transplantierten Personen hat sich - analog zu den Überlebensraten - im Laufe der Zeit deutlich verbessert (Durand, 2018). Langzeitüberlebende von über 20 Jahren nach einer Lebertransplantation berichten über eine höhere Lebensqualität als Patienten mit chronischen Lebererkrankungen oder anderen chronischen gesundheitlichen Problemen (Duffy et al., 2010). Jedoch konnte eine Studie zeigen, dass nur 50% der lebertransplantierten Patienten einer Erwerbstätigkeit nachgingen. Die andere Hälfte gab Fatigue und Schwäche als gesundheitliche Hauptursachen für ihre Erwerbslosigkeit an (Kang et al., 2018).

2.1.3.3 Herausforderungen

Die Optimierung der Lebertransplantation als Therapie fortschreitender Lebererkrankungen ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschungstätigkeiten. Diese befassen sich mit der gesamten Ereigniskette der Lebertransplantation von der

Einstufung der Patienten, die eine Transplantation benötigen, über die Allokation von Organen, die chirurgischen Herausforderungen der Operation bis hin zur Nachbetreuung von transplantierten Patienten. Da die Nachfrage nach transplantierbaren Organen - insbesondere in Deutschland - seit vielen Jahren deutlich größer ist als das Angebot (Schulte et al., 2019), ist die Herausforderung besonders groß, die bestehenden Ressourcen möglichst effizient einzusetzen und damit größtmögliche Therapieerfolge zu erzielen.

Große Fortschritte in der präoperativen Versorgung konnten durch die Weiterentwicklung und Systematisierung der Organvergabe, insbesondere durch den MELD-Score, verzeichnet werden. In der postoperativen Versorgung von lebertransplantierten Patienten spielt die medikamentöse Behandlung eine entscheidende Rolle für den weiteren Verlauf. Die zentrale Herausforderung bleibt jedoch weiterhin die individuelle medikamentöse Einstellung der Patienten mit Immunsuppressiva, bei der die optimale, individuelle Balance zwischen ausreichendem Schutz vor einer möglichen Abstoßung und dem Risiko der medikamentösen Nebenwirkungen gefunden werden muss. Und obwohl Immunsuppressiva das Outcome nach Lebertransplantation verbessern, tragen sie dazu bei, dass Transplantatempfänger im Vergleich zu nicht-transplantierten Personen eine durchschnittlich verkürzte Lebensdauer zu verzeichnen haben (Adams et al., 2015). So berichtete Charlton (2016), dass viele der häufigsten Todesursachen lebertransplantierten Patienten auf den Einsatz immunsuppressiver Medikamente zurückzuführen sind. Die Grundlage der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation besteht aus einer Kombination aus Calcineurin-Inhibitoren und Steroiden. Jedoch stehen weitere Medikamente zur Verfügung, die je nach Verträglichkeit, Wirksamkeit und unter Berücksichtigung der Grunderkrankung des Patienten eingesetzt werden können, um die Therapie an die individuellen Risikofaktoren anzupassen (Adams et al., 2015). Eine stärkere Individualisierung der medikamentösen Therapie ist deshalb sinnvoll, um die Kontrolle von Nebenwirkungen und Langzeitschäden zu verbessern.

Eine neue Herausforderung für die Transplantationsmedizin stellt die steigende Lebenserwartung der Patienten dar. Sowohl bei Organspendern als auch bei den Transplantatempfängern ist das durchschnittliche Alter im Laufe der Jahrzehnte deutlich angestiegen. Bei der Transplantation von Lebern, die Spendern höheren Alters entnommen wurden, konnten jedoch bereits exzellente Ergebnisse erzielt

werden, weshalb bisher kein Alterslimit für eine Organspende festgelegt wurde. Dennoch sollte die Selektion älterer Spender vorsichtig erfolgen und eine kurze kalte Ischämiezeit eingehalten werden, um ein gutes Outcome zu erreichen (Durand et al., 2019a). Lediglich nach der Transplantation der Lebern von über 80-jährigen Spendern konnte eine erhöhte Retransplantationsrate beobachtet werden (Moosburner et al., 2019). Bei Transplantatempfängern älter als 70 Jahre konnte eine höhere Wartelisten-Mortalität, eine erhöhte Anzahl an Komorbiditäten und eine höhere Mortalität nach Transplantation als bei jungen Empfängern beobachtet werden. Hohes Alter stellt somit einen Risikofaktor bei Transplantatempfängern dar, weshalb eine Indikation zur Transplantation gründlich geprüft werden sollte (Gil et al., 2018). Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist ebenfalls das Altern der transplantierten Lebern. Durch die guten Langzeitergebnisse nach Lebertransplantationen wächst die Gruppe der Patienten, die seit mehreren Jahrzehnten mit einer transplantierten Leber leben. Durch die steigende Verweildauer der transplantierten Organe im Empfänger ergeben sich zunehmend Fragestellungen bezüglich des Alterungsprozesses und des Umgangs damit, worüber jedoch bisher nur wenig bekannt ist (Durand et al., 2019a).

2.2 Ferritin

Im Zusammenhang mit dem Thema Lebertransplantation wird in dieser Untersuchung auf das Ferritin als Speicherform der körpereigenen Eisenvorräte eingegangen. Eisen ist ein für den menschlichen Körper essenzielles Element und wird für die Synthese diverser Proteine, wie unter anderem die des Hämoglobins, benötigt. Allerdings kann eine hohe Konzentration freien Eisens durch das Anstoßen von Reaktionen freier Radikale dem Körper Schaden zufügen. Die vorübergehende Speicherung überschüssigen Eisens in Ferritin, einer Hülle aus Proteinen, schützt den Körper vor unkontrollierten Reaktionen. Darüber hinaus kann das Ferritin, je nach Eisenkonzentration im Körper, Eisen aufnehmen und bei Bedarf wieder freisetzen (Berg et al., 2013).

2.2.1 Ferritin im Eisenstoffwechsel

Das Ferritin im menschlichen Körper ist ein wasserlöslicher Eisen-Proteinkomplex. Es wurde erstmals im Jahr 1937 von Vilém Laufberger entdeckt und wird bis heute als klinischer Parameter in zahlreichen Situationen erhoben (Wang et al., 2010). Intrazellulär kommt es hauptsächlich im Zytosol vor, kann aber auch im Mitochondrium und Nucleus nachgewiesen werden (Arosio et al., 2009). Extrazellulär lässt sich

Ferritin insbesondere im Serum nachweisen, wo es als klinischer Marker für verschiedene Zwecke verwendet wird. 1972 wurde erstmals gezeigt, dass Ferritin mittels immunoradiometrischem Assay zuverlässig im menschlichen Serum nachgewiesen werden kann (Addison et al., 1972). Die eisenfreie Form des Ferritins, das Apoferritin, besteht aus 24 Untereinheiten, die sich in H- und L-Untereinheiten einteilen lassen und von Genen auf den Chromosomen 11q und 19q kodiert werden (Wang et al., 2010). Das Verhältnis von H- zu L-Einheiten variiert je nach Gewebe und dessen Entwicklungsstufe und kann durch Entzündungen und Infektionen beeinflusst werden. Das Ferritin der Leber beinhaltet insbesondere die L-Untereinheiten (Knovich et al., 2009). Ferritin spielt als eisenbindendes Protein eine wichtige Rolle bei der Speicherung von Eisen und dient als intra- und extrazellulärer Eisenspeicher. Die Ferritin-Untereinheiten ordnen sich räumlich in einer kapselartigen Form an, in deren Mitte Eisen in Form von Eisen-Phosphat-Hydroxid gespeichert wird. Ein Ferritinmolekül kann so zwischen 4.000 und 5.000 Fe^{3+} -Ionen aufnehmen und sie in seiner Mitte speichern (Linnemann and Kühl, 2005). Hierzu ist allerdings eine Oxidation der zweiwertigen in die dreiwertige Form durch das Ferritin notwendig. Bei der Freisetzung von Eisen wird dieser Vorgang durch die Ferritinreduktaseaktivität des Ferritins wieder rückgängig gemacht (Löffler, 2008).

Die Konzentration des Ferritins im menschlichen Körper ist eng mit dem Eisenstatus verknüpft. 1975 wurde durch Jacobs und Worwood erstmals beschrieben, dass die Bestimmung des Serum-Ferritins eine einfache und hilfreiche Methode sei, um den Eisenspeicher im Körper zu beurteilen. Bei niedrigem Eisengehalt des Körpers zeigt sich das Ferritin erniedrigt, bei hohen Eisenkonzentrationen im Körper lässt sich ein erhöhter Ferritingehalt nachweisen (Linnemann and Kühl, 2005). Serum-Ferritin ist daher als Indikator zur Feststellung eines Eisenmangels oder -überschusses geeignet (Senjo et al., 2018). Die Expression des Ferritins hängt somit eng mit der Eisenkonzentration im Körper zusammen und wird auf Ebene der Translation reguliert. Die Ferritin-mRNA enthält das Eisen-Response-Element an ihrem 5'-Ende, das bei niedriger Eisenkonzentration ein spezifisches Protein bindet, womit die Translation verhindert wird. Die mRNA-Synthese für die entsprechenden Proteine bleibt währenddessen unverändert bestehen (Berg et al., 2013). Die Sekretion des Ferritins findet in der Leber in Hepatozyten und Makrophagen statt, jedoch sind viele weitere biologische Aspekte des Ferritins, wie beispielsweise der Sekretionsweg, die Interaktion mit Rezeptoren und die zellulären Effekte, noch ungeklärt (Wang et al.,

2010). Die Erhebung des Ferritinwerts erfolgt routinemäßig bei einer Vielzahl von Indikationen, jedoch ist die Interpretation des Serum-Ferritins als isolierter Wert schwierig, da, abgesehen von der Eisenkonzentration, noch viele weitere Faktoren, wie z.B. Entzündungsreaktionen, eine Auswirkung auf die Höhe des Wertes haben können.

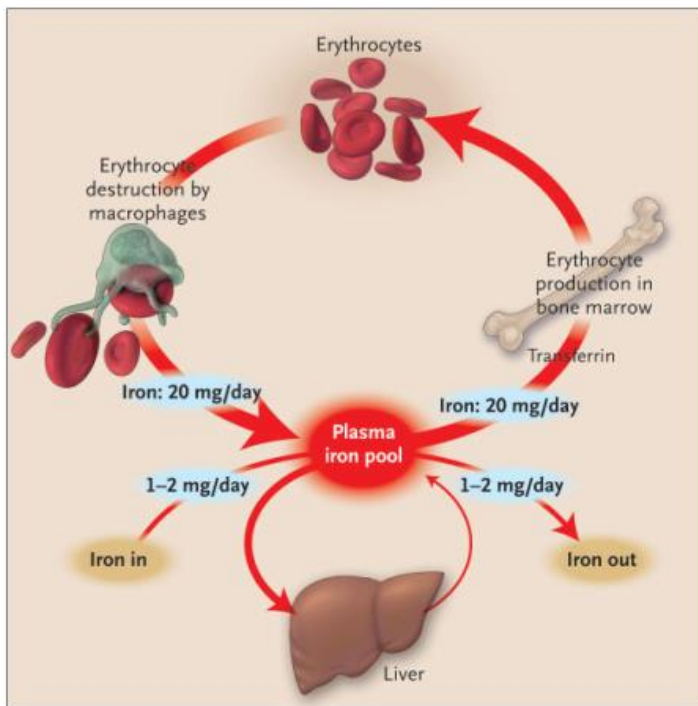


Abbildung 1: Eisenstoffwechsel des Menschen (Pietrangelo, 2004)

2.2.2 Klinische Anwendung des Serum-Ferritins

Die Bestimmung des Serum-Ferritins erfolgt aus Serum oder Plasma, das mittels venöser Blutentnahme beim Patienten gewonnen wurde. Mit Hilfe von Enzym-Linked-Immunoassay (ELISA), immunometrischem Assay (IMA) oder Luminescence Immuno-Assay (LIA) wird dabei der Wert ermittelt (Thomas, 2020). Das Ferritin kann sowohl den Eisenstatus eines Patienten bestimmen, als auch als unspezifischer Marker Hinweise auf verschiedene Erkrankungen, beispielsweise Infektionen, Entzündungen und maligne Tumore geben (Senjo et al., 2018).

Die Normwerte des Serum-Ferritins betragen bei erwachsenen Männern zwischen 20 und 500 µg/l, bei erwachsenen Frauen reichen die Normwerte von 15 bis 250 µg/l (Neumeister and Böhm, 2018). Die Normwerte variieren allerdings je nach Alter und Geschlecht. So zeigen Männer ab Beginn der Pubertät höhere Werte als Frauen im gleichen Alter. Die höchsten Werte haben im Durchschnitt Männer im Alter von 30 bis

39 Jahren, danach weisen sie konstante Werte auf. Bei Frauen lassen sich meist durch alle Altersklassen hindurch konstante Werte nachweisen, ein Anstieg zeigt sich bei ihnen häufig erst in der Menopause (World Health Organization, 2011).

Bei Verdacht auf einen Eisenmangel wird das Serum-Ferritin erhoben, da sein Wert eine positive Korrelation mit den körperlichen Eisenreserven aufweist (World Health Organization, 2011). Ein Wert unter 12 µg/l lässt bei einer erwachsenen Person sicher auf einen Eisenmangel schließen. Allerdings unterliegt das Ferritin dem Einfluss diverser anderer Faktoren und Vorgänge im Körper, sodass auch ein Wert über 12 µg/l einen Eisenmangel nicht sicher ausschließen kann (Renz, 2018). Um herauszufinden, ob ein Eisenmangel durch eine eventuelle Infektion verschleiert werden könnte, lassen sich Infektionsparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) als Indikatoren hinzuziehen. Zur verlässlicheren Feststellung eines Eisenmangels ist die gemeinsame Betrachtung der Werte des Serum-Ferritins und des löslichen Transferrinrezeptors sinnvoll, da dieser nicht von Infektionen beeinflusst wird (World Health Organization, 2011). Indikationen zur Erhebung des Ferritins zur Feststellung der Eisenreserven sind die Überwachung von Risikogruppen für Eisenmangel - hierzu zählen u.a. Schwangere, Blutspender, Kleinkinder und Hämodialysepatienten - sowie die Verlaufskontrolle bei oraler Eisensubstitution (Thomas, 2020).

Der Ferritingehalt des menschlichen Körpers wird zusätzlich von einer Aktivierung des Immunsystems beeinflusst, die durch das Aufkommen inflammatorischer Zytokine, die erhöhte Expression von Hecpidin und das Vorliegen von Radikalen wie Stickstoffmonoxid oder Sauerstoffradikalen gekennzeichnet ist. Dies bewirkt eine Änderung der Eisenverteilung im Körper, die sich durch eine meist niedrigere Konzentration von Eisen im Plasma und einem erhöhten Vorkommen von Ferritin auszeichnet (Thomas, 2020). Durch die verstärkte Eisenspeicherung im Körper steht das Eisen nicht für die Blutbildung zur Verfügung, was zu einer Anämie führen kann (Ganz and Nemeth, 2009). Es besteht die Annahme, dass die erhöhte Speicherung das Eisen vor der Nutzung durch Tumore oder Erkrankungen, wie beispielsweise inflammatorische Prozesse, schützt (Weinberg and Miklossy, 2008). Durch die positive Korrelation von Immunreaktionen und dem Serum-Ferritin können sowohl bei akuten als auch bei chronischen Erkrankungen erhöhte Ferritinwerte beobachtet werden (Wang et al., 2010). Ferritin wird als akute-Phase-Protein durch die Leber gebildet, das im Rahmen einer Aktivierung des Immunsystems ansteigt und nach erfolgter Immunantwort wieder abfällt (Herold, 2019). Wie stark das Ferritin im Zusammenhang

mit bestimmten Erkrankungen ansteigt und ob dabei bestimmte Muster in der Wertentwicklung bestehen, ist aktuell noch Gegenstand der Forschung (Senjo et al., 2018).

Neben Entzündungen und Infektionen können auch maligne Erkrankungen für erhöhte Ferritinwerte sorgen. Insbesondere bei hämatologischen Erkrankungen, wie Morbus Hodgkin oder Leukämien, steigt der Ferritinwert an. Unter den chronischen Erkrankungen zählen vor allem chronische Nierenerkrankungen, rheumatoide Arthritis, chronische Herzinsuffizienz und chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu Verursachern hoher Ferritinwerte (Wang et al., 2010). Auch eine tatsächliche Eisenüberladung des Körpers kann durch ein hohes Serum-Ferritin deutlich werden. So wird der Parameter standardmäßig im Rahmen der Diagnostik einer Hämochromatose erhoben, bei der in ihrer hereditären Form meist ein Defekt der Hepcidin-Ferroportin-Achse vorliegt. Die daraus entstehende Akkumulation von Eisen in den Organen - insbesondere in der Leber - führt aufgrund dessen Toxizität zu schweren Komplikationen. Dies kann wiederum zu einer Leberzirrhose führen und eine Lebertransplantation zur Folge haben, wenn auch die Hämochromatose verglichen mit ihrer Prävalenz eine seltene Indikation hierfür darstellt. Unter den transplantierten Patienten mit Hämochromatose stellt das hepatozelluläre Karzinom die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation dar (Brissot et al., 2018). Ebenfalls sind Eisenüberladungen in sekundärer Form durch chronisch refraktäre oder hämolytische Anämien möglich (Thomas, 2020). Besonders hohe Ferritinwerte, die sogar Werte über 10.000 µg/l annehmen können, werden im Rahmen des Still-Syndroms und der hämophagozytischen Lymphohistiozytose beobachtet (Wang et al., 2010).

In Bezug auf Fibrosen und Zirrhosen der Leber haben bereits diverse Studien die Bedeutung des Serum-Ferritins untersucht. So wurde festgestellt, dass das Ferritin einen Marker für eine hepatische Fibrose bei Patienten mit Erkrankungen wie beispielsweise einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung darstellen kann (Kowdley et al., 2012). Darüber hinaus ist ein hoher Ferritinwert mit einem schlechteren Outcome bei Patienten assoziiert, bei denen eine dekompenzierte Leberzirrhose besteht. Insgesamt zeigte sich, dass das Serum-Ferritin bei verschiedenen Erkrankungen - inklusive dem akuten und chronischen Leberversagen - erhöht ist (Oikonomou et al., 2017). Beim Auftreten eines akuten Leberversagens ist ein

Ferritinwert über 1.510 µg/l mit einem schlechteren Outcome assoziiert als bei Patienten mit einem niedrigeren Wert (Anastasiou et al., 2017). Zudem haben Untersuchungen festgestellt, dass insbesondere die Höhe des Anstiegs des Ferritinwerts mit einer schlechteren Prognose bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie beispielsweise Entzündungen oder einer Sepsis, in Verbindung gebracht werden kann (Sackett et al., 2016). In einer Studie über Lebertransplantation bei pädiatrischen Patienten zeigte sich eine Assoziation zwischen der Höhe des Serum-Ferritins des Spenders und dem Risiko für akute Reaktionen, wie Reperfusionsschäden nach Ischämie, beim Empfänger des Organs (Wakiya et al., 2015). Eine andere Studie konnte nachweisen, dass ein erhöhtes Serum-Ferritin auch bei lebertransplantierten Patienten mit einer Entwicklung von Infektionen in Verbindung gebracht werden und sogar als früher Hinweis hierauf fungieren kann. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen hohen Ferritinwerten und der Auftretswahrscheinlichkeit von Infektionen bei immunsupprimierten Patienten festgestellt werden (Chow et al., 2017). Des Weiteren ließ sich sogar nachweisen, dass ein erhöhtes Serum-Ferritin mit einer erhöhten Patientensterblichkeit sowohl vor als auch nach erfolgter Lebertransplantation in Verbindung gebracht werden kann, jedoch wurden hierbei die histologischen Veränderungen des transplantierten Organs nicht genauer betrachtet (Weismüller et al., 2011).

2.3 Prognostische Parameter zur Einschätzung des Outcomes nach Lebertransplantation

2.3.1 Relevanz

Die Entwicklung von Parametern zur Beurteilung und Voraussage von Gesundheitszuständen ist ein zentrales Thema in der Transplantationsmedizin. Viele Ereignisse rund um die Transplantation können bisher kaum vorhergesehen und daher nur schwer antizipiert werden, weshalb es umso wichtiger ist, auf Parameter zurückgreifen zu können, die eine bessere Versorgung der Patienten ermöglichen. Die Entwicklung von prognostischen Parametern zur Einschätzung eines Patienten kann dazu beitragen, die medizinische Betreuung auf die individuellen Bedürfnisse zuzuschneiden und so das Outcome zu verbessern. Bei den verschiedenen Erkrankungen bestehen bei Patienten individuelle Charakteristiken und Verläufe, die bei der Therapie berücksichtigt werden müssen (Dafoe et al., 2018). Daher geht die Entwicklung hin zu

einer zunehmend personalisierten Medizin, die zielgerichtete Therapien nach dem individuellen Krankheitsprofil verspricht (Ginsburg and McCarthy, 2001).

Die Weiterentwicklung von Biomarkern und deren gezielter Einsatz kann die Früherkennung von Erkrankungen und deren Verläufen in vielen Bereichen der Medizin verbessern (Mathur and Sutton, 2017) und verspricht daher viele Vorteile. Hierdurch wird ein frühes Eingreifen bei der Entstehung von Veränderungen ermöglicht und ein proaktiver statt reaktiver Umgang mit Erkrankungen angestrebt (Naesens and Anglicheau, 2018). Durch die Präzisierung von Diagnostik und Therapie anhand der Anwendung spezifischer Marker kann ebenfalls eine sichere und effektivere Behandlung des Patienten durchgeführt werden (Ginsburg and McCarthy, 2001). So wird sichergestellt, dass der Patient die spezifische Intervention erhält, die am besten für ihn funktioniert und verhindert, dass Zeit mit „*Trial-and-Error*“ verschwendet wird (Nimmegern et al., 2017). Im Falle der lebertransplantierten Patienten könnte dies eine Anpassung der immunsuppressiven Medikamente, eine Untersuchung eventueller Veränderungen des Organs oder eine Malignomsuche per Bildgebung oder Tumormarker bedeuten. Indem weitere individuelle Informationen erhoben werden können, die die Diagnostik präzisieren und verschiedene Krankheitsformen und -ausprägungen unterscheiden, kann zudem eventuell eine belastende Therapie verzögert oder sogar ganz verhindert werden. Durch die zusätzlichen Informationen kann insbesondere eine genauere Einschätzung über erforderliche Medikamentendosierungen erlangt und damit in Einzelfällen auch eine Dosisreduzierung mit einer entsprechenden Begrenzung der auftretenden Nebenwirkungen erreicht werden, was sich positiv auf die Lebensqualität des Patienten auswirken kann (Mathur and Sutton, 2017). Der Einsatz der richtigen Therapie zur richtigen Zeit am richtigen Patienten kann außerdem bewirken, dass ein gezielter und somit schonender Umgang mit den medizinischen Ressourcen möglich wird (Ginsburg and McCarthy, 2001).

Diese Bewegung hin zur personalisierten Medizin zeigt sich beispielsweise im Bereich der Nierentransplantation, wo bereits mehrere Vorschläge für prognostische Marker unterbreitet wurden, die das Versagen transplantierten Organe anzeigen sollen (Naesens and Anglicheau, 2018). Hierdurch könnten frühzeitig Schädigungen des transplantierten Organs oder Patienten mit potenziell komplizierten Verläufen erkannt werden. Durch die Möglichkeit einer rechtzeitigen Intervention vor der Entstehung irreversibler Schäden könnte das Transplantatüberleben verlängert und das Outcome

verbessert werden. Des Weiteren findet der Einsatz von Immunsuppressiva noch weitestgehend anhand von Standardkombinationen und -dosierungen statt. Durch die Erhebung entsprechender Parameter könnte ein gezielterer Einsatz der medikamentösen Therapie möglich werden (van Gelder, 2017). Eine Herausforderung der Entwicklung hin zu einer immer präziseren Medizin besteht allerdings in der steigenden Komplexität der Diagnostik und Therapie von Krankheitsbildern, die eine immer weiter ansteigende Anzahl an Entscheidungsalgorithmen und therapeutischen Optionen mit sich bringt (Naesens and Anglicheau, 2018).

2.3.2 Aktueller Stand

Die zentralen Themen in der Entwicklung von Biomarkern für lebertransplantierte Patienten sind die präzisere Einstellung der immunsuppressiven Medikamente durch entsprechende Parameter und die Voraussage von komplizierten Verläufen und Abstoßungsreaktionen. Seit vielen Jahren wird auch an der Entwicklung von Biomarkern zur nichtinvasiven Feststellung und der Beobachtung von Leberfibrosen gearbeitet, die nach wie vor anhand aufwändiger Leberbiopsien diagnostiziert werden und dazu führen, dass eine sichere Diagnose häufig erst nach voranschreitender Erkrankung gestellt werden kann (Bhat et al., 2017). Allerdings existieren zur Entwicklung von nichtinvasiven Parametern zur Erkennung oder Voraussage einer Leberfibrose oder -zirrhose speziell in transplantierten Organen bislang kaum Studien (Kimura et al., 2020).

Zahlreiche Studien befassen sich mit der Erforschung von Biomarkern, die den Einsatz von Immunsuppressiva nach Transplantationen optimieren sollen. In der Praxis erfolgt die Kontrolle der Immunsuppressiva über die Bestimmung von Medikamentenspiegeln, die jedoch zu wenig Aufschluss über die individuelle Immunantwort und den klinischen Zustand des Patienten geben. Sood et al. fanden heraus, dass 70% ihrer lebertransplantierten Patienten sich entweder im über- oder unterdosierten Zustand befanden, obwohl sich die Gabe der Immunsuppressiva nach gängigen Medikamentenspiegeln richtete. Da Medikamentenspiegel somit nicht die tatsächliche Auswirkung auf die Immunantwort eines Individuums widerspiegeln, wird an Markern geforscht, die eine Dosierung der Medikamente nach Wirkungsgrad beim Patienten ermöglichen können. Auf diese Weise könnte eine bessere Feineinstellung der Immunsuppressiva erreicht werden, die die Nebenwirkungen reduziert und den Therapieerfolg verbessert (Sood et al., 2017). Darüber hinaus ist die Feststellung einer

Toleranz bei transplantierten Patienten gegenüber dem transplantierten Organ von Interesse, die auch nach dem Absetzen von immunsuppressiven Medikamenten fortbesteht und so zu einer individualisierteren Anwendung der Medikamente beitragen kann (Germani et al., 2015). Bohne et al. stellten fest, dass bei Patienten, die eine transplantierte Leber auch nach dem Absetzen von Immunsuppressiva weiterhin tolerierten, vor dem Absetzen der Medikation eine deutlich höhere Expression von Hepcidin und Ferritin nachweisbar war als in der Gruppe, die das Organ ohne die Einnahme von Immunsuppressiva abstieß (2012). Dies ist ein Beispiel wie in Zukunft Laborparameter helfen können diejenigen Patienten herauszufiltern, die eine transplantierte Leber auch ohne Einnahme von Immunsuppressiva tolerieren.

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung liegt auf der Vorhersage und dem rechtzeitigen Erkennen von problematischen Verläufen nach Lebertransplantationen. Hierzu gehört die Arbeit an Markern zur Feststellung von akuten zellulären Abstoßungsreaktionen. Germani et al. (2015) fassten relevante Studien zusammen, die sich mit der Untersuchung von Markern im Zusammenhang mit Toleranz und Abstoßung des Transplantats nach Lebertransplantation beschäftigen. Hierbei wurde der prognostische Wert einer Vielzahl verschiedener Parameter untersucht und verglichen. Proinflammatorische und immunregulatorische Zytokine gehören hierbei zu den meist erforschten Biomarkern im Zusammenhang mit akuten zellulären Abstoßungen, da währenddessen eine vermehrte Expression nachgewiesen werden konnte. Die Abgrenzung zwischen Abstoßung und Inflammation kann jedoch nicht eindeutig geleistet werden, weshalb diese Marker nur eingeschränkt nutzbar sind. Zudem wurde ein Unterschied in der Konzentration von Markern im Blut verglichen mit der Konzentration in der Leber festgestellt, was eine reine Beurteilung des Transplantats durch Parameter im Bluterschwert (Germani et al., 2015). Neue Studien haben den Nachweis von im Plasma zirkulierender, zellfreier DNA (GcfDNA) des Transplantats als frühe Methode zur Erkennung von Abstoßungen zeigen können. GcfDNA wird ins Blut abgegeben, wenn die Zellen eines Organs absterben. Im Rahmen von Studien konnte eine Abstoßung von transplantierten Lebern über eine Woche vor der Feststellung durch eine Biopsie ermittelt werden. Diese Methode wird in weiterführenden Studien auf klinische Anwendbarkeit geprüft (Schütz et al., 2017). Für eine Dysfunktion des Transplantats in den ersten sechs Monaten nach der Transplantation hat sich auch Faktor V als vielversprechender Biomarker herausgestellt, der schon am ersten Tag nach der Transplantation eine Prognose

erlaubt. Auch dieser Ansatz wird in weiteren Studien auf seine klinische Funktionalität untersucht (Gorgen et al., 2019).

Zur frühzeitigen Erkennung der Vernarbung der Leber wurden verschiedene direkte und indirekte Fibrosemarker entdeckt. Direkte Biomarker spiegeln den Turnover der extrazellulären Matrix wider; hierzu gehören Kollagene, Glykoproteine, Polysaccharide, Kollagenasen und Zytokine. Indirekte Marker sind Moleküle, deren Konzentration im Blut sich insbesondere bei Leberschädigungen verändert, wie beispielsweise Aminotransferasen, alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase, Albumin, Bilirubin und die Prothrombinzeit. Diese werden in der klinischen Praxis aufgrund ihrer Verfügbarkeit und der Möglichkeit zur einfachen und zügigen Erhebung häufig verwendet, um sich einen Überblick über den Zustand des Organs zu verschaffen und die Entwicklung im Verlauf zu beobachten. Allerdings haben die meisten bestehenden Biomarker aufgrund von niedriger Sensitivität und Spezifität nur eine geringe Anwendungssicherheit und eignen sich einzeln nicht als spezifischer Prädiktor bei Leberfibrose. Um diese zu steigern, können zum Teil mehrere Marker kombiniert werden, wie es in diversen Scores geschieht. Bekannte Scores zur Detektion einer Leberfibrose sind beispielweise der Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI) und FibroTest, die von der WHO 2015 als präferierte nichtinvasive Marker zum Hinweis auf eine Zirrhose bei Hepatitis B genannt wurden. Diese Scores unterscheiden sich in ihrer Komplexität, so wird beim APRI-Score der Quotient aus Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Thrombozytenzahl gebildet, während der FibroTest das Alter, Geschlecht, Haptoglobin, α 2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, γ GT und Bilirubin berücksichtigt (Nallagangula et al., 2017). Neuere Parameter, die Veränderungen beim Auftreten einer Leberfibrose gezeigt haben, sind unter anderem Growth-arrest-specific gene-6, Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi), Osteopontin, Placental Growth Factor, Growth/Differentiation Factor 15 und Hepatocyte Growth Factor. Da jedoch auch hier die Veränderung der Faktoren nicht organspezifisch ist, kann sie durch verschiedene Umstände ausgelöst werden und ist nicht eindeutig bei der Einstufung von Lebererkrankungen (Bellan et al., 2018). Diese nichtinvasiven Methoden zur Bestimmung und Beobachtung einer Leberfibrose gewinnen zwar zunehmend an Bedeutung, da aber zuverlässige Marker noch nicht verfügbar sind, gilt weiterhin die Leberbiopsie als Goldstandard für Diagnose und Staging (Shirabe et al., 2018). Diese invasive Diagnostik ist jedoch mit Risiken für Komplikationen verbunden. Außerdem eignen sich Biopsien aufgrund ihrer Invasivität,

Kosten und ihrem Potenzial für Messfehler nicht als Screening-Tool und für häufige Routineuntersuchungen. Fortschritte durch die weitere Forschung an nichtinvasiven Tests könnten künftig den Bedarf an Biopsien reduzieren und haben das Potenzial dennoch frühzeitig Hinweise auf eine Fibrose zu geben, bevor irreversible Schäden am Organ entstehen (Bhat et al., 2017).

Bei lebertransplantierten Patienten haben sich Indices wie der APRI und der Fibrose-4 Index (FIB-4) als nützlich zur Detektion für Leberfibrosen herausgestellt. Abgesehen von Biomarkern im Blut werden jedoch auch andere nichtinvasive Methoden zur Diagnostik von Fibrosen bei lebertransplantierten Patienten erforscht. Die Elastographie hat sich hierbei unter den nichtinvasiven Methoden in einer Vielzahl von Studien gegenüber Scores und Parametern aus Serummarkern als überlegen in der Erkennung von Fibrosen in Transplantaten herausgestellt (Yoshino et al., 2019). Diese Messungen werden im Gegensatz zu den auf Bluttests basierenden Indices nicht von diversen anderen Faktoren beeinflusst (Kimura et al., 2020). Zudem ist die Elastographie fast überall verfügbar, preisgünstig und lässt sich komplett ohne invasive Maßnahmen durchführen. Neue Studien zeigen, dass das M2BPGi bei Patienten nach Lebertransplantation als Biomarker für frühe entzündliche Veränderungen der Leber in Erwägung gezogen werden kann. Die Aussagen haben sich bei der Untersuchung mit denen der Elastographie deckungsgleich gezeigt (Pham et al., 2020). Auch für häufige Indikationen der Lebertransplantation wird an spezifischen Biomarkern geforscht, die so unter anderem ein Wiederauftreten der Grunderkrankung prognostizieren sollen. So konnte beispielsweise ein Anstieg des Alpha-Fetoproteins im Serum von Patienten nach Transplantation als Marker für das Wiederauftreten eines hepatozellulären Karzinoms ausgemacht werden (Nörthen et al., 2018).

2.3.3 Ziele der Arbeit

Die Prognostizierbarkeit des Outcomes nach einer Lebertransplantation kann eine individuell präzisiertere und rechtzeitige Therapie für den Patienten ermöglichen und so auf lange Sicht dazu beitragen, das Transplantat- und Patientenleben zu verbessern. Dies erfordert eine nichtinvasive Möglichkeit zur Feststellung des Zustands des transplantierten Organs, die kostengünstig ist und sich einfach und sicher durchführen lässt, sodass sie allen betroffenen Patienten zugänglich gemacht werden kann (Nallagangula et al., 2017). Bislang haben sich allerdings kaum Studien mit der

Entwicklung von nichtinvasiven Methoden zur Früherkennung oder Diagnostik einer Fibrose speziell bei lebertransplantierten Patienten beschäftigt (Kimura et al., 2020). Jedoch ist besonders bei lebertransplantierten Patienten das Wiederauftreten einer Leberfibrose mit schlechterem Transplantatüberleben, mit Retransplantation und mit einer Minderung des Gesamtüberlebens assoziiert (Bhat et al., 2017). Die Herausforderung besteht vor allem darin, dass Patienten in den Anfangsstadien einer Leberfibrose häufig keine Symptome zeigen, sodass ein engmaschiges Monitoring nach einer Lebertransplantation erforderlich ist (Karsdal et al., 2020). Nichtinvasive Methoden können dazu beitragen, eine Fibroseentwicklung frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig eine entsprechende Therapie einzuleiten (Bhat et al., 2017). Ein Serummarker hätte zusätzlich den Vorteil, dass er leicht reproduzierbar wäre und somit Verläufe aufzeigen könnte (Nallagangula et al., 2017). Durch eine Leberbiopsie können zwar ebenfalls frühe Fibrorestadien der Leber entdeckt werden, jedoch ist diese Art der Diagnostik zum einen aufgrund ihrer Invasivität mit einem höheren Risiko verbunden und zum anderen kann hierdurch nur der aktuelle Status beurteilt und nur schwer eine Voraussage bezüglich der weiteren Entwicklung getroffen werden (Brenner et al., 2012). Des Weiteren repräsentieren Biopsien nur einige wenige Teile des Transplantats, wodurch es zur Fehlinterpretation bezüglich des Gesamtzustands des Organs führen kann, insbesondere wenn eventuelle Schädigungen ungleich verteilt sind (Verhoeven et al., 2014). Insgesamt kann also durch die Entwicklung eines prognostischen Parameters die diagnostische Palette erweitert werden, um so frühzeitige Aussagen über Zustand und Entwicklung eines Transplantats treffen zu können und diese Informationen in die Therapie des Patienten einfließen zu lassen.

Die entzündlichen Umbauprozesse in der Leber führen zur Entstehung einer Leberfibrose, die bis zu einer Zirrhose fortschreiten kann. Ferritin spielt eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen die Leber betreffenden Prozessen und lässt hierbei Rückschlüsse auf pathologische Geschehnisse und histologische Veränderungen zu (Afify et al., 2018). Jedoch ist weiterhin nicht geklärt welche Aussage der Wert nach einer Lebertransplantation treffen kann. Verschiedene Publikationen haben bereits die Bedeutung des Serum-Ferritins als prognostischen Marker für pathologische Ereignisse bei lebertransplantierten Patienten (Chow et al., 2017) und das Outcome nach Transplantation zeigen können (Weismüller et al., 2011). Durch den bereits mehrfach aufgezeigten Zusammenhang zwischen der Entwicklung dieser Prozesse und der Höhe des Serum-Ferritins der Patienten liegt daher der

Verdacht nahe, dass Veränderungen im Ferritinwert auch bei lebertransplantierten Patienten auf Veränderungen der Leber schließen und somit ein insgesamt schlechteres Outcome bei Patienten mit hohen Ferritinwerten erwarten lassen. In dieser Arbeit wird daher das Serum-Ferritin als potenzieller prognostischer Parameter zur Vorhersage des Outcomes nach Lebertransplantationen untersucht, mit dem Ziel eine potenzielle histologische Veränderung des Gewebes des transplantierten Organs früh, einfach und zuverlässig zu detektieren, um rechtzeitig eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

3. Material und Methoden

Die Untersuchung der Fragestellung erfolgte anhand von Ferritinwerten, die bei lebertransplantierten Patienten im Rahmen der routinemäßigen Nachbetreuung an der Universitätsmedizin Mainz erhoben wurden. Im Folgenden werden die Kriterien vorgestellt, nach denen das Untersuchungskollektiv sowie die entsprechenden Patientenseren zur Analyse ausgewählt wurden. Anschließend folgt eine Beschreibung der Methoden, die in der Untersuchung verwendet wurden.

3.1 Untersuchungskollektiv

Zur Analyse des Themas wurden retrospektiv Daten von 102 lebertransplantierten Patienten untersucht und ausgewertet. Die Patienten wurden aufgrund verschiedener Grunderkrankungen an der Universitätsmedizin Mainz lebertransplantiert und waren zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 18 und 69 Jahre alt. Patienten mit Retransplantation wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Einbezogen wurden die Patienten, die auch für die Verlaufskontrolle für einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren nach der Transplantation an die Klinik angebunden waren. Unter Berücksichtigung dieses Beobachtungszeitraums konnten Patienten eingeschlossen werden, bei denen im Zeitraum zwischen November 1998 und Oktober 2013 eine Transplantation erfolgte. Die Patienten des Kollektivs haben in den fünf Jahren nach Lebertransplantation an mindestens drei Nachsorgeuntersuchungen teilgenommen und wurden in diesem Zeitraum mindestens einer Leberbiopsie zur histologischen Diagnostik unterzogen.

Anhand der Befunde der Biopsien fand eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen statt, die in dieser Arbeit miteinander verglichen wurden. Die Untersuchungsgruppe bestand aus Patienten, die im Laufe der fünf Jahre nach Lebertransplantation eine Fibrosierung der Leber (Desmet Grad 3 oder 4) aufwiesen. Die Kontrollgruppe wurde anhand eines Matching-Verfahrens analog zu den Eigenschaften der Untersuchungsgruppe - Geschlecht, Alter und Vorerkrankungen – zusammengestellt (siehe Tabelle 1). Sie bestand aus Patienten, bei denen auch nach Ablauf des Beobachtungszeitraums keine oder eine nur sehr geringe Fibrosierung des transplantierten Organs (Desmet Grad 0 oder 1) festgestellt wurde. Bei der Einteilung der beiden Gruppen wurde somit eine Unterscheidung in keine bis leichte Fibrose und deutliche bis schwere Fibrose vorgenommen. Patienten mit einem mittelschweren histologischen Befund mit Einstufung im Bereich von Desmet 2 wurden daher zwecks

einer klaren Abgrenzung der beiden Gruppen voneinander von der Untersuchung ausgeschlossen.

Beide Gruppen bestanden aus jeweils 51 Patienten, darunter je 33 Männer und 18 Frauen. In der Gruppe mit zunehmender Fibrosierung im Beobachtungszeitraum betrug das Durchschnittsalter bei Transplantation 53,3 Jahre. Bei den männlichen Patienten lag das Durchschnittsalter mit 54,0 Jahren leicht über dem Durchschnittsalter der Frauen von 51,9 Jahren. Die häufigsten Grunderkrankungen dieser Gruppe machten mit 31 Fällen die viralen Hepatitiden aus. 26 Fälle gehen dabei auf eine Hepatitis C-Erkrankung zurück, die in drei Fällen zusätzlich mit einer ethyltoxischen Leberschädigung verbunden war. Vier Patienten litten an einer Hepatitis B, davon einer zusätzlich an Hepatitis D, und ein Patient unter einer kombinierten HBV- und HCV-Infektion. Weitere große Patientengruppen machten die ethyltoxischen Leberschädigungen mit sieben Fällen aus sowie die Autoimmunerkrankungen primär biliäre Zirrhose (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC) mit ebenfalls insgesamt sieben Fällen. Weitere Gründe für eine Transplantation waren das Budd-Chiari-Syndrom, eine toxische Genese, Morbus Wilson sowie unbekanntes Leberversagen. In 23 Fällen entwickelte sich auf dem Boden der durch die Grunderkrankungen hervorgerufenen Leberschädigung ein hepatozelluläres Karzinom (HCC).

In der Kontrollgruppe, in der auch nach Ablauf von fünf Jahren keine oder nur eine geringe Fibrosierung der transplantierten Leber festgestellt werden konnte, betrug das Durchschnittsalter der Patienten bei Transplantation 52,7 Jahre. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag mit 51,2 Jahren leicht unter dem der männlichen Patienten von 53,1 Jahren; auch hier machten die viralen Hepatitiden mit 19 Fällen den größten Anteil aus. Von 15 Hepatitis C Patienten bestand bei fünf Fällen zusätzlich eine ethyltoxische Leberschädigung. Von vier Hepatitis B-Fällen bestand bei zwei Patienten zusätzlich eine Infektion mit Hepatitis D. Eine ethyltoxische Leberschädigung war bei 13 Patienten nachweisbar. Die Gruppe der Patienten mit Autoimmunhepatitis, PBC und PSC bestand aus elf Patienten. Des Weiteren umfasst die Kontrollgruppe Patienten mit familiärer Amyloid-Neuropathie (FAP), toxischem Leberschaden, Morbus Wilson, Leberschäden unklarer Genese und nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH). Bei 22 Patienten trat auf dem Boden der Grunderkrankung ein HCC auf, bei einem Patienten lag ein HCC ohne weitere Grunderkrankung vor.

	Fibrose 0/1		Fibrose 3/4	
	Anzahl von Diagnose	Mittelwert von Alter	Anzahl von Diagnose	Mittelwert von Alter
männlich	33	53.06	33	54.04
AIH	1	58.23		
AIH/PSC	1	36.64		
Alk	5	54.93	2	53.95
Alk, HCC	6	59.43	4	63.52
Budd Chiari			1	37.82
HBV	1	54.96	2	43.24
HBV, HCC	1	55.24		
HBV, HCV			1	56.72
HBVD	2	40.27	1	35.61
HCC	1	69.76		
HCV	1	55.60	4	55.57
HCV, Alk	2	45.52	1	47.25
HCV, Alk, HCC	2	51.62	1	44.15
HCV, HCC	4	61.39	10	57.29
HCV, HCC/CCC	1	57.50		
PBC	1	61.35		
PBC, HCC			1	63.16
PSC	2	34.77	3	49.35
PSC, HCC/CCC	1	37.78		
Kryptogen	1	42.93	2	53.42
weiblich	18	52.08	18	51.86
AIH	1	28.36		
AIH, HCC	1	52.77		
Alk	1	49.56	1	60.41
Alk, HCC	1	51.15		
FAP	2	44.03		
HBV, HCC			1	43.74
HCV	2	59.20	4	57.64
HCV, Alk	1	60.62		
HCV, Alk, HCC			1	69.89
HCV, HCC	2	60.48	5	50.16
NASH, HCC	1	57.17		
PBC	2	65.15	2	50.53
PBC, HCC	1	62.09		
PBC, PSC			1	59.54
Toxisch	1	52.28	1	35.12
Wilson	1	28.99	1	18.22
Kryptogen			1	64.11
Kryptogen, HCC	1	36.75		
Gesamtergebnis	51	52.72	51	53.27

Tabelle 1: Eigenschaften des Untersuchungskollektivs

3.2 Methodik

Von den Patienten beider Gruppen wurden Seren zur Bestimmung und Auswertung des Serum-Ferritins ausgewählt. Hierbei handelte es sich um Proben, die im Rahmen der Nachbetreuung nach Lebertransplantation an der Universitätsmedizin Mainz entnommen und zur späteren Untersuchung gefroren gelagert wurden. Von jedem Patienten, der in die Untersuchung eingeschlossen wurde, wurden drei Seren ausgewählt, die eine mittelfristige Verlaufsbeurteilung des Ferritinwerts ermöglichen. Dies ergab insgesamt einen Probenumfang von 306 Seren, jeweils 153 pro Gruppe. Der Entnahmezeitraum der Seren betrug mindestens sechs Monate bis maximal fünf Jahre nach erfolgter Transplantation. Das Minimum von sechs Monaten wurde ausgewählt, um akute Komplementreaktionen und Akute-Phase-Reaktionen nach Transplantation auszuschließen, die sich im Ferritin widerspiegeln und somit eine Verfälschung der Ergebnisse verursachen konnten (Izumi et al., 1995). Der zeitliche Mindestabstand der Seren eines einzelnen Patienten zueinander betrug vier Monate, was die Beurteilung der Zusammenhänge zu möglichst unabhängigen Zeitpunkten unterstützte. Im Anschluss an die Auswahl, wurden aus den gefrorenen Patientenseren die Ferritinwerte durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz ermittelt.

3.3 Statistische Methoden

Die deskriptiven und graphischen Analysen sowie die statistischen Tests erfolgten mit dem Statistikprogramm Jamovi, Version 1.2.22. Eine Normalverteilung der Daten lag nicht vor. Zur statistischen Bewertung der Unterschiede in der Höhe des Ferritinwerts beider Gruppen wurde daher der Mann-Whitney U Test verwendet. Die Ermittlung des Mittelwerts pro Person erlaubte hierbei einen Vergleich der Gruppen über den Gesamtzeitraum. Des Weiteren wurden die Ferritinwerte zu definierten Zeitpunkten verglichen. So wurden insbesondere der erste erhobene Wert in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren nach Transplantation sowie der letzte erhobene Wert, der sich bei der Untersuchungsgruppe bereits nah am Ereignis der Fibrosierung befindet, betrachtet. Um die Werte auf einen zeitlichen Verlauf zu testen, wurde ein gemischtes Modell angewendet. Hier wurden als feste Effekte die Ferritin-Werte, die verschiedenen Zeitpunkte der Messungen pro Person und die Zuordnung zu den beiden Gruppen berücksichtigt. Als zufälliger Effekt wurde das unterschiedliche Ausgangsniveau der Ferritinwerte festgelegt. Diese Analyse ermöglichte die

Einbeziehung aller Werte pro Person - unter Berücksichtigung der Entnahme zu unterschiedlichen Zeitpunkten und der Entwicklung verschiedener Fibrosegrade. Für die Beurteilung der Gesamtentwicklung der Ferritinwerte über den Beobachtungszeitraum und zur Detektion von Unterschieden in der Entwicklung zwischen den Gruppen wurde ein weiterer Mann-Whitney U Test durchgeführt. Hierfür wurde im Vorfeld der Gesamtanstieg oder -abfall des Serum-Ferritins pro Person über den Beobachtungszeitraum errechnet und dann das Ergebnis als Grundlage für den Test verwendet. Als statistischer Test zur Untersuchung der Frage nach der Eignung des Serum-Ferritins als prognostischer Parameter für das Outcome nach Transplantation diente eine logistische Regression. Auch hier wurden verschiedene Varianten durchgeführt. Um auf einen allgemeinen Einfluss des Ferritins zu testen, wurde zuerst der Mittelwert pro Person ermittelt und getestet. Außerdem wurden die jeweils ersten Proben, aus der Phase von bis zu zwei Jahren nach Transplantation, untersucht, um herauszufinden, ob sich die Ferritinwerte bereits hier unterscheiden. Als dritte Variante wurden die Ferritinwerte der jeweils dritten Proben pro Patient analysiert, um potentielle Unterschiede unter Einbeziehung der Werte mit der größten zeitlichen Nähe zum Fibrosierungszeitpunkt zu detektieren. Zu den logistischen Regressionen wurden ROC-Kurven ermittelt, um die Qualität der Voraussage des Serum-Ferritins auf das den histologischen Zustand der transplantierten Leber zu beurteilen. Mittels Chi-Square-Test wurden außerdem 500 ng/ml und 1.000 ng/ml als mögliche Cut-Off-Werte auf statistische Signifikanz überprüft, um eine Korrelation zwischen der Höhe des Werts und dem Eintreten einer Fibrose zu beurteilen.

Die Analyse und Auswertung der Daten wurde vom Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universitätsmedizin Mainz (IMBEI) begleitet. Eine Beratung durch die lokale Ethikkommission war gemäß des Landeskrankenhausgesetzes nicht erforderlich, da ausschließlich retrospektive Gesundheitsdaten in die Studie einfließen, die routinemäßig an der eigenen Klinik erhoben wurden und weder zusätzliche studienbedingte Befragungen noch studienbedingte Untersuchungen durchgeführt wurden.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

Die Daten zeigten, dass sich die Werte des Serum-Ferritins zwischen den Gruppen in ihrem Mittelwert unterschieden (siehe Tabelle 2). Der Mittelwert pro Gruppe wurde hierfür aus den Mittelwerten pro Person gebildet, die aus den verfügbaren Seren ermittelt wurden, die zwischen sechs Monaten und fünf Jahren nach Transplantation entnommen wurden. Die Untersuchungsgruppe, deren Patienten ein bis fünf Jahre nach Transplantation von einer Fibrosierung betroffen waren, wies einen Mittelwert von 611 ng/ml auf, während der Mittelwert der Kontrollgruppe mit 367 ng/ml deutlich darunter lag. Jedoch lag der Median mit 188 ng/ml in der Untersuchungs- und 190 ng/ml in der Kontrollgruppe auf nahezu gleicher Höhe. Die Standardabweichungen der beiden Gruppen unterschieden sich deutlich. Die Gruppe mit Fibrosierung wies eine Standardabweichung von 1.267 ng/ml auf, während die Gruppe ohne oder mit geringer Fibrosierung eine Standardabweichung von 510 ng/ml zeigte. Diese große Variabilität der Werte in der Untersuchungsgruppe wurde durch ein Minimum von 6,64 ng/ml und ein Maximum von 10.044,68 ng/ml deutlich, während die Werte in der Kontrollgruppe sich lediglich im Bereich zwischen 4,9 ng/ml und 2.721,38 ng/ml bewegten.

Deskriptive Statistik

	Fibrosegrad	Ferritin (ng/ml)
N	Fibrose 0/1	153
	Fibrose 3/4	153
Fehlend	Fibrose 0/1	0
	Fibrose 3/4	0
Mittelwert	Fibrose 0/1	367
	Fibrose 3/4	611
Median	Fibrose 0/1	190
	Fibrose 3/4	188
Standardabweichung	Fibrose 0/1	510
	Fibrose 3/4	1267
Minimum	Fibrose 0/1	4.90
	Fibrose 3/4	6.65
Maximum	Fibrose 0/1	2721
	Fibrose 3/4	10044

Tabelle 2: Deskriptive Analyse aller Werte nach Gruppen

In Abbildung 1 zeigt die graphische Darstellung der Ferritin-Werte auf einer Zeitachse, dass es in der Gruppe, die einen Fibrosegrad von 3 oder 4 nach Desmet entwickelte, mehr Ausreißer gab. Ebenfalls ließ sich eine Entwicklung im Niveau des Durchschnittswerts – in der Grafik durch die blaue Linie dargestellt - dieser Gruppe erkennen, der in den ersten ca. 1.000 Tagen nach Transplantation sowie gegen Ende des Beobachtungszeitraums im Gegensatz zur Kontrollgruppe erhöht schien.

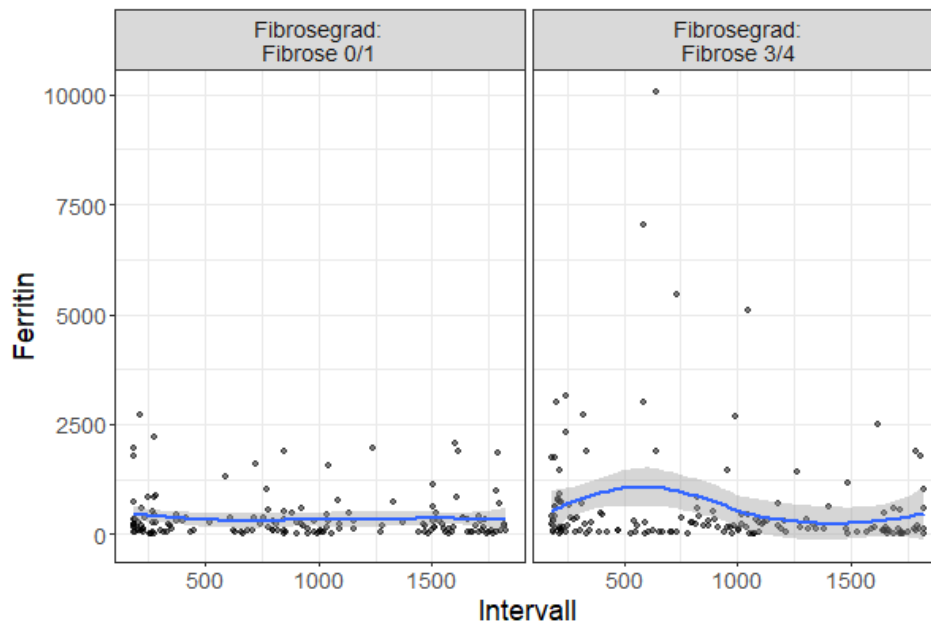


Abbildung 2: Ferritinwerte (in ng/ml) bezogen auf das Intervall nach LTX (in Tagen) unterteilt nach Gruppen

4.2 Serum-Ferritin im Gruppenvergleich

Die Untersuchung der Ferritinwerte mittels Mann-Whitney U Test ergab keine statistisch signifikanten Hinweise auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Für die Analyse der Mittelwerte der beiden Gruppen wurden im ersten Schritt Mittelwerte pro Patient – aus den drei verfügbaren Seren pro Person – gebildet, die dann im nächsten Schritt zum Vergleich der beiden Gruppen in die Analyse einfließen. Hier zeigte sich ein unterschiedlicher Mittelwert, der in der Fibrose-Gruppe höher ausfiel (Mittelwert = 611 ng/ml) als in der Gruppe ohne oder mit geringer Fibrose (Mittelwert = 367 ng/ml) (siehe Tabelle 3). Die Mediane der Gruppen lagen in ihrer Höhe dicht beieinander, zeigten jedoch einen leicht gegenläufigen Trend mit einem Median der Untersuchungsgruppe von 238 ng/ml, der sogar leicht unterhalb dem der

Kontrollgruppe von 258 ng/ml lag. Die Standardabweichung war mit 1.046 ng/ml in der Untersuchungsgruppe deutlich höher als der Wert in der Kontrollgruppe von 427 ng/ml. Der Mann Whitney U Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,414$).

Gruppenstatistik

	Gruppe	N	Mittelwert	Median	SD	SE
Ferritin Mittelwert in ng/ml	Fibrose 3/4	51	611	238	1046	146
	Fibrose 0/1	51	367	258	427	59.8

T-Test für unabhängige Stichproben

		Statistik	df	p	Mittelwert Differenz	SE Differenz	95% Konfidenzintervall	
							Unteres	Oberes
Ferritin Mittelwert in ng/ml	Students t	1.55 ^a	100	0.125	245	158	-69.0	559
	Mann-Whitney U	1178		0.414	35.2		-41.7	126

^a Levenes Test ist signifikant ($p < .05$) und deutet auf eine Verletzung der Annahme von gleicher Varianz hin

Shapiro-Wilk Test

	W	P
Ferritin Mittelwert in ng/ml	0.574	< .001

Anmerkung: Ein niedriger p-Wert deutet auf eine Verletzung der Normalverteilung hin

Tabelle 3: Gruppenvergleich nach Mittelwerten pro Patient

Bei Betrachtung der jeweils ersten Proben der Patienten (siehe Tabelle 4), die in einem Zeitraum von sechs Monaten bis zwei Jahre nach Transplantation entnommen wurden, konnte ein höherer Mittelwert (580 ng/ml) und ein höherer Median (302 ng/ml) in der Untersuchungsgruppe als in der Kontrollgruppe (Mittelwert = 420 ng/ml, Mdn = 220 ng/ml) gezeigt werden. Dieser Unterschied konnte statistisch nicht belegt werden ($p = 0,255$). Die Standardabweichung in der Fibrose-Gruppe lag in den ersten beiden Jahren ($SD = 759$ ng/ml) deutlich unter dem Wert, der über den gesamten Beobachtungszeitraum ($SD = 1.046$ ng/ml) und bei Analyse des letzten Werts festgestellt wurde ($SD = 1.151$ ng/ml).

Gruppenstatistik

	Gruppe	N	Mittelwert	Median	SD	SE
Ferritin: 1. Wert	Fibrose 3/4	51	580	302	759	106
	Fibrose 0/1	51	420	220	599	83.9

T-Test für unabhängige Stichproben

							95% Konfidenzintervall	
		Statistik	df	p	Mittelwert Differenz	SE Differenz	Unteres	Oberes
Ferritin: 1. Wert	Students t	1.18	100	0.240	160	135	-109	429
	Mann-Whitney U	1130		0.255	45.0		-35.1	173

^a Levenes Test ist signifikant ($p < .05$) und deutet auf eine Verletzung der Annahme von gleicher Varianz hin

Shapiro-Wilk Test

	W	p
Ferritin: 1. Wert	0.709	<.001

Anmerkung: Ein niedriger p-Wert deutet auf eine Verletzung der Normalverteilung hin

Tabelle 4: Gruppenvergleich der ersten Messwerte pro Patient

Die jeweils letzten entnommenen Seren der Patienten wiesen in der Gruppe mit Fibrosierung ein durchschnittlich höheres Serum-Ferritin auf (Mittelwert = 561 ng/ml) als die der Gruppe ohne Fibrosierung (Mittelwert = 330 ng/ml) (siehe Tabelle 5). Wieder zeigte sich hier allerdings ein gegenteiliger Trend im Median, der in der Untersuchungsgruppe niedriger ausfiel (Mdn = 116 ng/ml) als in der Kontrollgruppe (Mdn = 159 ng/ml). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,635$).

Gruppenstatistik

	Gruppe	N	Mittelwert	Median	SD	SE
Ferritin: 3. Wert	Fibrose 3/4	51	561	116	1151	161
	Fibrose 0/1	51	330	159	473	66.3

T-Test für unabhängige Stichproben

		Statistik	df	p	Mittelwert Differenz	SE Differenz	95% Konfidenzintervall	
							Unteres	Oberes
Ferritin: 3. Wert	Students t	1.33 ^a	100	0.188	231	174	-115	577
	Mann-Whitney U	1229		0.635	-12.4		-70.3	48.8

^a Levenes Test ist signifikant ($p < .05$) und deutet auf eine Verletzung der Annahme von gleicher Varianz hin

Shapiro-Wilk Test

	W	P
Ferritin: 3. Wert	0.560	<.001

Anmerkung: Ein niedriger p-Wert deutet auf eine Verletzung der Normalverteilung hin

Tabelle 5: Gruppenvergleich der dritten Messwerte pro Patient

4.3 Serum-Ferritin im Verlauf nach Transplantation

Mit der Durchführung des gemischten Modells ließen sich die erhobenen Daten auf einen zeitlichen Verlauf der Ferritinwerte nach einer Transplantation untersuchen. Hierbei konnte jeder Wert und dessen individueller Entnahmezeitpunkt nach Transplantation berücksichtigt werden (siehe Tabelle 6). Bei Betrachtung der Schätzwerte für den Verlauf des Serum-Ferritins war erst eine um 21,1 ng/ml ansteigende, dann um 76 ng/ml abfallende Tendenz – und somit insgesamt eine Abnahme der Schätzwerte von der ersten zur letzten Messung - zu beobachten. Die Konfidenzintervalle waren für alle drei Messungen weit gefasst und gaben Grund zur Annahme, dass kein eindeutiger Trend in der zeitlichen Entwicklung der Ferritinwerte vorlag. Zum ersten Messzeitpunkt (siehe Messung Nr. 1 in Tabelle 6) bestand ein Konfidenzintervall von 169 bis 851 ng/ml (die Werte errechnen sich in Bezug zur dritten Messung, in der Tabelle als Schnittpunkt dargestellt), zum zweiten Zeitpunkt von 93 bis 774,9 ng/ml (siehe Messung Nr. 2 in Tabelle 6) und zum dritten Zeitpunkt betrug das Konfidenzintervall 334 bis 644,1 ng/ml (siehe Schnittpunkt in Tabelle 6). Insgesamt

ließ sich somit kein statistischer Effekt des Entnahmezeitpunkts des Serums nach Transplantation auf das Serum-Ferritin beobachten ($p = 0,71$). Der Fibrosegrad der untersuchten Personen ließ ebenfalls auf keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Ferritinwert schließen ($p = 0,125$) und auch einen Effekt der Interaktion zwischen den beiden Faktoren (in der Tabelle als Messung Nr. * Fibrose gekennzeichnet) ließ sich statistisch nicht bestätigen ($p = 0,623$).

Fixed Effects Omnibus-Tests

	F	Num df	Den df	p
Messung Nr.	0.343	2	200.0	0.710
Fibrose	2.395	1	100.0	0.125
Messung Nr. * Fibrose	0.474	2	200.0	0.623

Anmerkung: Satterthwaite Methode zur Berechnung der Freiheitsgrade

Fixed Effects Parameter Schätzung

Namen	Effekt	Schätzung	SE	95% Konfidenzintervall		df	t	p
				Unteres	Oberes			
(Schnittpunkt)	(Schnittpunkt)	489.1	79.1	334	644.1	100.0	6.185	< .001
Messung Nr.1	2 - 1	21.1	94.8	-165	206.9	200.0	0.223	0.824
Messung Nr.2	3 - 1	-54.9	94.8	-241	130.8	200.0	-0.579	0.563
Fibrose1	0 - 1	-244.7	158.2	-555	65.2	100.0	-1.547	0.125
Messung Nr.1 * Fibrose1	2 - 1 * 0 - 1	-183.0	189.5	-554	188.5	200.0	-0.965	0.336
Messung Nr.2 * Fibrose1	3 - 1 * 0 - 1	-71.2	189.5	-443	300.3	200.0	-0.375	0.708

Zufällige Komponenten

Gruppen	Name	SD	Varianz	ICC
LTx Nr.	(Schnittpunkt)	697	485203	0.514
Residual		677	458007	

Anmerkung. Anzahl der Observierungen: 306, Gruppen: LTx Nr. 102

Tabelle 6: Verlauf der Werte pro Patient über den Beobachtungszeitraum

Generell konnte also ein Trend der Werte im zeitlichen Verlauf, wie beispielsweise eine Zu- oder Abnahme des Serum-Ferritins in den Jahren nach Transplantation, für keine der beiden Gruppen bestätigt werden. Allerdings ließ sich bei Betrachtung der Daten ein Abfall des Serum-Ferritins in der Kontrollgruppe (Fibrose Grad 0 und 1) - sowohl im Mittelwert als auch im Median - über den Beobachtungszeitraum erkennen (siehe Tabelle 7). In der Gruppe der Patienten mit Fibrosierung ließ sich dieser Trend im

Median ebenfalls nachweisen, während sich der Mittelwert auf konstant hohem Niveau befand, was eventuell auf auffällig hohe Werte einiger Patienten dieser Gruppe zurückzuführen ist. Zu Testzwecken durchgeführte Analysen ohne Berücksichtigung der Ausreißer bestätigten diese Annahme.

Deskriptive Statistik

	Fibrosegrad	Ferritin: 1. Wert	Ferritin: 2. Wert	Ferritin: 3. Wert
N	Fibrose 0/1	51	51	51
	Fibrose 3/4	51	51	51
Fehlend	Fibrose 0/1	0	0	0
	Fibrose 3/4	0	0	0
Mittelwert	Fibrose 0/1	420	350	330
	Fibrose 3/4	580	693	561
Median	Fibrose 0/1	220	212	159
	Fibrose 3/4	302	217	116
Standardabweichung	Fibrose 0/1	599	452	473
	Fibrose 3/4	759	1724	1151
Minimum	Fibrose 0/1	4.90	7.54	8.00
	Fibrose 3/4	16.5	6.65	10.6
Maximum	Fibrose 0/1	2721	1954	2068
	Fibrose 3/4	3143	10044	5455

Tabelle 7: Übersicht über die Ferritin-Werte der drei Messzeitpunkte pro Gruppe

4.4 Entwicklung des Serum-Ferritins im Gruppenvergleich

Die Errechnung von Differenzen im Serum-Ferritin zwischen dem ersten und dem dritten Zeitpunkt der Probenentnahme diente als Basis zur Durchführung eines Mann-Whitney U Tests. Sowohl der Mittelwert als auch der Median der Differenzen der beiden Gruppen ließen einen Abfall der Werte über den Gesamtzeitraum vermuten (siehe Tabelle 8). In der Gruppe mit nachgewiesener Fibrosierung betrug der Mittelwert der Differenz -19,3 ng/ml und der Median -49,3 ng/ml. Die Gruppe ohne oder mit geringem Nachweis einer Fibrose wies einen Mittelwert von -90,5 ng/ml und einen Median von -18,8 ng/ml auf. Beide Gruppen unterschieden sich stark in ihrer Standardabweichung. Während in der Kontrollgruppe eine Standardabweichung von 589 ng/ml festgestellt wurde, erreichte die Standardabweichung in der Fibrose-Gruppe mit 1.119 ng/ml nahezu den doppelten Wert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,592$).

Gruppenstatistik

	Gruppe	N	Mittelwert	Median	SD	SE
Differenz 3.-1. Wert	Fibrose 0/1	51	-90.5	-18.8	589	82.5
	Fibrose 3/4	51	-19.3	-49.3	1119	157

T-Test für unabhängige Stichproben

		Statistik	df	p	Mittelwert Differenz	SE Differenz	95% Konfidenzintervall	
							Unteres	Oberes
Differenz 3.-1. Wert	Students t	-0.402	100	0.689	-71.2	177	-422	280
	Mann-Whitney U	1220		0.592	29.0		-103	135

Shapiro-Wilk Test

	W	p
Differenz 3.-1. Wert	0.738	< .001

Anmerkung. Ein niedriger p-Wert deutet auf eine Verletzung der Normalverteilung hin

Tabelle 8: Wertentwicklung über gesamten Zeitraum im Gruppenvergleich

4.5 Prognostische Aussagekraft des Ferritins für die Fibrosierung der transplantierten Leber

Die logistische Regression zeigte für keine der drei durchgeführten Varianten – die Analyse der Mittelwerte, der ersten und der dritten Messwerte - eine statistische Signifikanz. Die zweiten Werte pro Patient wurden aufgrund des innerhalb der Gruppe bestehenden großen zeitlichen Unterschieds zwischen den Erhebungszeitpunkten und der dadurch geringen Aussagekraft nicht gesondert ausgewertet. Zur Betrachtung des gesamten Zeitraums und des Einflusses aller drei Messungen pro Person wurde zuerst jeweils ein durchschnittlicher Ferritinwert errechnet. Die anschließende Auswertung mittels logistischer Regression ergab einen p-Wert von 0,159 (siehe Tabelle 9). Es bestand eine Tendenz zur Entwicklung einer Leberfibrose bei hohen Ferritinwerten. Der Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-Ferritins und der Entwicklung einer Leberfibrose war aber statistisch nicht signifikant. Auch die hierzu erstellte ROC-Kurve belegte, dass die Voraussage rein auf Zufallsbasis stattfand (AUC = 0,547).

Modellanpassungsmaßnahmen

Modell	Abweichung	AIC	R ² _{MCF}
1	139	143	0.0187

Modellkoeffizienten - Fibrosegrad

Prädiktor	Schätzung	SE	Z	p	Odds Ratio
Schnittpunkt	0.218	0.245	0.888	0.375	1.243
Ferritin Mittelwert in ng/ml	-4.72e ⁻⁴	3.35e ⁻⁴	-1.408	0.159	1.000

Anmerkung: Schätzungen repräsentieren die Log-Quoten von "Fibrosegrad = Fibrose 0/1" gegenüber "Fibrosegrad = Fibrose 3/4"

Statistik der Kollinearität

	VIF	Toleranz
Ferritin Mittelwert in ng/ml	1.00	1.00

Prädiktive Maßnahmen

AUC
0.547

Anmerkung. Der Schwellenwert liegt bei 0.5

Tabelle 9: Voraussagekraft des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber anhand von Mittelwerten pro Patient

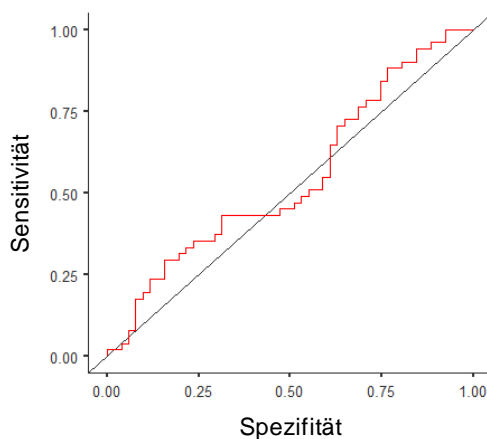


Abbildung 3: ROC-Kurve, Voraussagekraft des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber anhand der Mittelwerte pro Patient

Die ersten Proben der Patienten wurden in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren nach Transplantation entnommen. Bei genauer Betrachtung dieser Werte zeigte sich bei der Gruppe mit sich entwickelnder Fibrose im Anfangszeitraum ein höherer Mittelwert (580 ng/ml) als in der Vergleichsgruppe (Mittelwert = 420 ng/ml) (siehe

Tabelle 7). Auch der Median lag in der Fibrosegruppe in diesem Zeitraum mit 302 ng/ml über dem der Gruppe ohne Fibrosierung von 220 ng/ml. Ein statistisch signifikanter Einfluss des Ferritinwerts auf die Fibrosierung der transplantierten Leber ließ sich allerdings nicht nachweisen ($p = 0,244$). Bei Betrachtung der ROC-Kurve ließ sich eine geringe diagnostische Qualität auf Zufallsbasis feststellen, mit einem AUC-Wert von 0,566 (siehe Tabelle 10).

Modellanpassungsmaßnahmen

Modell	Abweichung	AIC	R^2_{McF}
1	140	144	0.0101

Modellkoeffizienten - Fibrosegrad

Prädiktor	Schätzung	SE	Z	p	Odds Ratio
Schnittpunkt	0.176	0.248	0.710	0.478	1.192
Ferritin: 1. Wert	$-3.56e^{-4}$	$3.05e^{-4}$	-1.166	0.244	1.000

Anmerkung. Schätzungen repräsentieren die Log-Quoten von "Fibrosegrad = Fibrose 0/1" gegenüber "Fibrosegrad = Fibrose 3/4"

Statistik der Kollinearität

	VIF	Toleranz
Ferritin: 1. Wert	1.00	1.00

Prädiktive Maßnahmen

AUC
0.566

Anmerkung. Der Schwellenwert liegt bei 0.5

Tabelle 10: Voraussagekraft des ersten Messwerts des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber

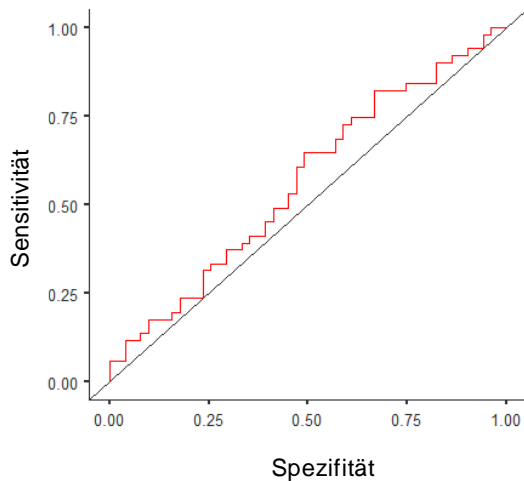


Abbildung 4: ROC-Kurve, Voraussagekraft der ersten Messung des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber

Bei der Untersuchung der dritten Messung wurde der Fokus auf die Ferritinwerte gerichtet, die zum jeweils spätesten Zeitpunkt abgenommen wurden. Dies ermöglichte das Einbeziehen der Ferritinwerte, die in der Untersuchungsgruppe am nächsten am Ereignis der Fibrosierung lagen. Die logistische Regression zeigte allerdings keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,21$) zwischen der Höhe des Serum-Ferritins und der Entwicklung einer Fibrose an. Auch der AUC-Wert von 0,473 bestätigte eine Voraussage auf reiner Zufallsbasis (siehe Tabelle 11).

Modellanpassungsmaßnahmen

Modell	Abweichung	AIC	R^2_{McF}
1	140	144	0.0132

Modellkoeffizienten - Fibrosegrad

Prädiktor	Schätzung	SE	Z	p	Odds Ratio
Schnittpunkt	0.144	0.226	0.637	0.524	1.155
Ferritin: 3. Wert	$-3.38e^{-4}$	$2.70e^{-4}$	-1.253	0.210	1.000

Anmerkung. Schätzungen repräsentieren die Log-Quoten von "Fibrosegrad = Fibrose 0/1" gegenüber "Fibrosegrad = Fibrose 3/4"

Statistik der Kollinearität

	VIF	Toleranz
Ferritin: 3. Wert	1.00	1.00

Prädiktive Maßnahmen

AUC
0.473

Anmerkung. Der Schwellenwert liegt bei 0.5

Tabelle 11: Voraussagekraft des dritten Messwerts des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber

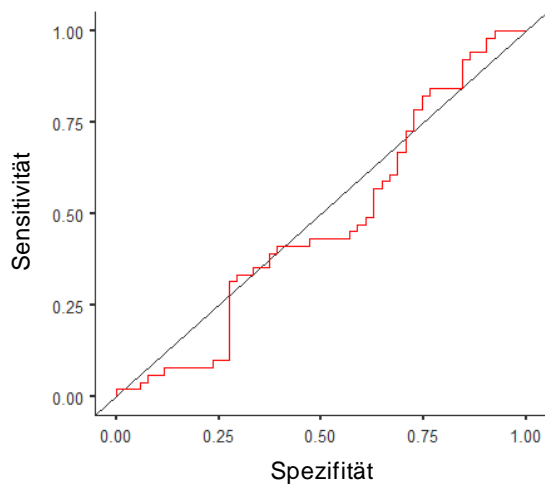


Abbildung 5: ROC-Kurve, Voraussagekraft des dritten Messwerts des Serum-Ferritins auf die Fibrosierung der transplantierten Leber

4.6 Zusammenhang zwischen hohen Ferritinwerten und Fibrosierung

Mit Hilfe des Chi Quadrat Tests wurde der Zusammenhang zwischen einem hohen Serum-Ferritin und der Entwicklung einer Fibrose untersucht. Da die Bezeichnung der Hyperferritinämie ab einem Ferritinwert von 500 ng/ml verwendet wird, diente dieser Wert in der Analyse als Cut-Off-Wert (Senjo et al., 2018). Die Gruppeneinteilung erfolgte nach dem Kriterium, dass sich mindestens eine Messung eines Patienten oberhalb des Cut-Off-Werts befand. Obwohl sich bei 37 Patienten mindestens ein Ferritinwert größer 500 ng/ml nachweisen ließ, entwickelten nur 21 Patienten davon eine Fibrose im Beobachtungszeitraum. Der Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ($p = 0,303$) (siehe Tabelle 12).

Kontingenz-Tabelle

Ferritin >500 ng/ml	Fibrosegrad		Total
	Fibrose 3/4	Fibrose 0/1	
1	21	16	37
0	30	35	65
Gesamt	51	51	102

χ^2 Tests

	Wert	df	p
χ^2	1.06	1	0.303
N	102		

Tabelle 12: Voraussagekraft von Ferritin-Werten über 500 ng/ml auf die Fibrosierung der transplantierten Leber

In einem weiteren Chi Quadrat Test wurde ein Ferritinwert von 1.000 ng/ml als Grenzwert angewendet. Hierdurch sollte der Umstand miteinbezogen werden, dass in dem vorliegenden, immunsupprimierten Patientenkollektiv der durchschnittliche Ferritinwert aufgrund verschiedener Ursachen, wie Komorbiditäten oder Akute-Phase-Reaktionen, stärker variieren kann. Bei 21 von 103 Patienten konnten im Beobachtungszeitraum Werte über 1.000 ng/ml gemessen werden, bei 13 Patienten davon entwickelte sich im Verlauf eine Fibrose. Mit einem p-Wert von 0,221 wies dieser Test ebenfalls nicht auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang hin (siehe Tabelle 13).

Kontingenz-Tabelle

Ferritin >1.000 ng/ml	Fibrosegrad		Total
	Fibrose 3/4	Fibrose 0/1	
1	13	8	21
0	38	43	81
Gesamt	51	51	102

 χ^2 Tests

	Wert	df	p
χ^2	1.50	1	0.221
N	102		

Tabelle 13: Voraussagekraft von Ferritin-Werten über 1.000 ng/ml auf die Fibrosierung der transplantierten Leber

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich das Serum-Ferritin bei lebertransplantierten Patienten als Parameter eignet, um das Outcome eines Patienten zu bewerten. Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv, indem von jedem Patienten jeweils drei konservierte Seren ausgewählt und daraus die Ferritinwerte bestimmt wurden. Die Werte erstrecken sich über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren nach Lebertransplantation und lagen dabei mindestens vier Monate auseinander. Der Studienaufbau ermöglichte so die Beobachtung eines mittelfristigen Zeitraums von bis zu fünf Jahren. Durch die Erhebung mehrerer Proben je Patient konnten nicht nur die allgemeinen Unterschiede im Serum-Ferritin betrachtet werden, sondern es konnte gleichzeitig auf einen Trend im Verlauf, wie beispielsweise einen eventuellen Anstieg des Ferritins vor der Entwicklung einer Fibrose, geachtet werden. Durch die Einhaltung von Mindestabständen zwischen den einzelnen Messwerten wurden die Einflüsse akuter Ereignisse, wie beispielsweise Infektionen, berücksichtigt. Mit der Analyse von Durchschnittswerten wurden ebenfalls akute Ereignisse und die daraus resultierenden Schwankungen im Ferritinwert bedacht (Wang et al., 2010). Die Daten der beiden Gruppen wurden auf Unterschiede, zeitliche Verläufe und Zusammenhänge hinsichtlich der Höhe des Serum-Ferritins und der Entwicklung einer Leberfibrose untersucht.

5.1 Kollektiv

Die in dieser Arbeit untersuchten Daten stammen von 102 Patienten, die an der Universitätsmedizin Mainz zwischen 1998 und 2013 lebertransplantiert wurden und im Anschluss daran zur Verlaufskontrolle an die Klinik angebunden waren. Berücksichtigt wurden nur Ersttransplantationen, um die Ausgangssituationen der Patienten so vergleichbar wie möglich zu halten. In diese Studie eingeschlossen wurden somit ausschließlich Patienten eines einzelnen Zentrums, in dem Lebertransplantationen durchgeführt werden. Da Lebertransplantationen an 21 Standorten in Deutschland vorgenommen werden, ist davon auszugehen, dass die in Mainz operierten Patienten vor allem aus dem Einzugsgebiet der Universitätsmedizin stammen (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2022). Somit ist fraglich, ob das in dieser Studie untersuchte Kollektiv das Patientenkollektiv über alle Zentren hinweg repräsentieren kann, da lokale Einflussfaktoren auf das Kollektiv hinsichtlich der Zusammensetzung und der Grunderkrankungen gewirkt haben können. Zudem gilt es zu beachten, dass nur

Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden konnten, die im Anschluss an die Transplantation in regelmäßigen Zeitabständen für Nachsorgeuntersuchungen vorstellig wurden. Dies setzt eine gewisse Motivation der Patienten zur Mitwirkung an den therapeutischen Maßnahmen voraus. Wie Serper et al. (2015) berichteten, beeinflusst die Therapieadhärenz insbesondere im Kontext der Transplantationsnachsorge das Outcome deutlich. Nicht zu vernachlässigen sind hierbei neben Faktoren, die die Therapie direkt betreffen - wie beispielsweise die Anzahl der einzunehmenden Medikamente – auch soziale Faktoren, wie das Einkommens- und Bildungsniveau des Patienten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das hier beobachtete Patientenkollektiv eine Tendenz zur gewissenhaften Mitarbeit im Zeitraum nach der Lebertransplantation aufweist und sich somit nicht uneingeschränkt auf das gesamte Patientenkollektiv der lebertransplantierten Patienten ausweiten lässt. Dennoch können die Therapieadhärenz und darauf Einfluss nehmende Faktoren des vorliegenden Kollektivs nur vermutet – jedoch nicht sicher überprüft – werden und konnten daher weder bei der Auswahl des Kollektivs noch beim Matching der beiden Gruppen ausreichend Beachtung finden.

Des Weiteren gilt es zu beachten, dass die Indikationen zur Lebertransplantation einem zeitlichen Wandel unterliegen. Da im vorliegenden Kollektiv Patienten seit 1998 beobachtet werden, ist davon auszugehen, dass sich dieser Wandel auch im vorliegenden Patientenkreis nachvollziehen lässt. Während im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit die Infektion mit Hepatitis C und dessen Folgeerkrankungen, wie das HCC, noch die häufigste Indikation zur Lebertransplantation darstellte und daher mehr als 40% des Patientenkollektivs ausmacht, hat sich die Situation seitdem gravierend verändert (Brown, 2005). Durch die Einführung von DAAs ist Hepatitis C heute kurativ behandelbar und spielt als Indikation zur Transplantation nur noch eine untergeordnete Rolle (Arora et al., 2019). Gleichzeitig hat allerdings die nichtalkoholische Fettlebererkrankung weltweit in ihrer Anzahl gravierend zugenommen und stellt in den USA bereits einige der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation dar (Younossi et al., 2020), auch in Europa ist bereits ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen (Haldar et al., 2019). In unserer Studie betraf dies nur eine Patientin, da sich die Inzidenz im Beobachtungszeitraum noch auf niedrigem Niveau bewegte. Daraus lässt sich schließen, dass eine Untersuchung mit neueren Daten wahrscheinlich eine andere,

den aktuellen Anforderungen entsprechende Zusammensetzung des Patientenkollektivs ergeben würde.

In einer Studie von Weismüller et al. (2011) wurde der Zusammenhang zwischen dem Serum-Ferritin der Patienten vor Lebertransplantation und dem Outcome nach der Operation untersucht. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Ferritin-Werts und dem Patientenüberleben, jedoch konnte keine Verbindung zwischen dem Ferritin-Wert und dem Transplantatüberleben hergestellt werden. Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung deckt sich dabei in vielerlei Hinsicht mit dem der vorliegenden Arbeit und bekräftigt somit die hier vorgestellten Ergebnisse. Durch die Einbeziehung von Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2008 in Hannover transplantiert wurden, ergibt sich ein Kollektiv, das sich vergleichbaren zeitlichen Herausforderungen stellen musste und eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen aufweist. So machten auch bei Weismüller et al. noch Patienten mit Hepatitis C als Grunderkrankung, nach den Patienten mit durch Alkohol verursachter Leberzirrhose, eine der größten Subpopulationen der Studie aus. Auch das Geschlechterverhältnis der Studie deckt sich annähernd mit der Vorliegenden. Weismüller et al. schlossen 61,3% männliche und 38,7% weibliche Teilnehmer in ihre Studie ein, in die vorliegende Untersuchung wurden 64,7% männliche und 35,3% weibliche Patienten einbezogen. Zwar beobachteten Weismüller et al. als Endpunkt ihrer Studie nicht den histologischen Zustand des Transplantats, sondern das Transplantatüberleben allgemein. Dennoch lässt diese Analyse eines vergleichbaren Kollektivs ebenfalls den Schluss zu, dass Serum-Ferritin allein keine Aussage über den Zustand der transplantierten Leber im Verlauf nach einer Transplantation treffen kann und unterstreicht damit die hier vorliegenden Ergebnisse.

5.2 Höhe des Serum-Ferritins als prognostischer Faktor

Die Daten der vorliegenden Studie ließen Unterschiede in der Höhe des Ferritinwerts zwischen den beiden Gruppen erkennen, welche jedoch statistisch nicht signifikant waren. In der deskriptiven Analyse wurde deutlich, dass die Ferritinwerte beider Gruppen, gemessen am Median, auf ähnlicher Höhe rangierten (Fibrose 0/1: Median = 190 ng/ml, Fibrose 3/4: Median = 188 ng/ml) und die Mittelwerte dagegen stark von einzelnen Extremwerten beeinflusst wurden. Diese Extremwerte lagen insbesondere in der Gruppe mit Fibroseentwicklung in den ersten drei Jahren nach Transplantation vor. Der höchste Wert lag hier bei 10.043,68 ng/ml, der Höchstwert in der

Kontrollgruppe betrug dagegen 2.721,38 ng/ml. Das Vorkommen extrem hoher Werte ließ sich somit bei Patienten mit Entwicklung einer Zirrhose häufiger beobachten, auch fielen die Extremwerte bei diesen Patienten höher aus als die der Kontrollgruppe. Der Einfluss der Ausreißer auf die Ergebnisse der einzelnen Tests - insbesondere auf die Mittelwerte - muss daher bei der Interpretation berücksichtigt werden. Das Vorkommen von Extremwerten - insbesondere in der Gruppe mit Fibrosierung innerhalb von fünf Jahren nach Transplantation - steht im Einklang mit vorausgegangenen Studien, die die Höhe des Ferritin-Anstiegs mit einem schlechteren Outcome, wie beispielsweise dem Risiko einer reduzierten Lebenszeit, bei lebertransplantierten Patienten in Verbindung bringen. Weismüller et al. (2011) berichteten beispielsweise in ihrer Studie mit 354 Patienten, dass ein Ferritinwert über 365 µg/l vor Transplantation mit einer erhöhten Mortalität nach Transplantation in Verbindung steht. Eine eindeutige Aussage hierzu ist jedoch aufgrund der begrenzten Anzahl der Extremwerte nicht möglich. Von den 306 insgesamt gemessenen Werten befinden sich 68 im Bereich der Hyperferritinämie über 500 ng/ml, hiervon befinden sich 36 Werte sogar über 1.000 ng/ml. Diese 36 Werte gehen auf nur 21 Personen zurück, von denen 14 Personen an einer Hepatitis C erkrankt waren. Die sechs auffälligsten Ausreißer von 3.000 und bis über 10.000 ng/ml gingen sogar ausnahmslos auf Hepatitis C erkrankte Patienten zurück. Dies entspricht unter anderem den Ergebnissen von D'souza et al. (2005), in deren Kollektiv eine chronische Hepatitis C-Erkrankung mit erhöhtem Serum-Ferritin von bis zu 728 ng/ml einhergeht. Da die Reinfektion mit Hepatitis C nach Transplantation eine häufige Komplikation darstellt, die in beinahe einem Drittel der Fälle zu Fibrosen führt (Riediger et al., 2007), ist nicht auszuschließen, dass hohe Ferritinwerte mit Reinfektionen mit Hepatitis C assoziiert sind und Fibrosen aufgrund einer Reinfektion entstehen konnten. Ein möglicher Einfluss dessen kann auch in diesem Kollektiv mit den zur Verfügung stehenden Daten und Informationen nicht für jeden Wert sicher ausgeschlossen werden. Eine Hyperferritinämie kann allerdings von einer Vielzahl einzelner Erkrankungen, wie beispielsweise Infektionen, ausgelöst werden oder bei einem Zusammentreffen verschiedener Krankheitsbilder entstehen. Senjo et al. fanden heraus, dass je mehr Erkrankungen bei einem Patienten auftraten desto höher das Serum-Ferritin gemessen wurde (2018). Da es sich bei Studien mit lebertransplantierten Probanden um schwer vorerkrankte Patienten handelt, die nach der Transplantation auf Immunsuppressiva angewiesen sind, die sie unter anderem anfälliger für Infektionen machen, ist dies bei der Interpretation der Werte ebenfalls zu berücksichtigen, da höhere Ferritinwerte auftreten können als bei nicht-

immunsupprimierten Patienten. Auch wenn man das mögliche Auftreten von Messfehlern bedenken sollte, sind extreme Ferritinwerte bis zu über 10.000 ng/ml durchaus gelegentlich bei Patienten zu beobachten und sind für unsere Kohorte insofern relevant, als dass sie insbesondere bei Lebererkrankungen auftreten können (Sackett et al., 2016).

Im statistischen Vergleich der Ferritin-Mittelwerte pro Person ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Jedoch fiel auf, dass durch die Extremwerte in der Gruppe mit Fibrosierungen die Standardabweichung (SD = 1.046 ng/ml) höher ausfiel als in der Kontrollgruppe (SD = 427 ng/ml). Die Ferritinwerte können somit bei Patienten mit beginnender Fibrosierung als deutlich variabler angenommen werden als die der Kontrollgruppe. Bei Betrachtung der jeweils ersten Messwerte der Patienten, die in einem Zeitraum zwischen sechs Monaten und zwei Jahren nach Transplantation erhoben wurden, zeigten sich höhere Werte - sowohl im Mittelwert als auch im Median bei der Gruppe mit Fibrosierung. Der Median lag mit 302 ng/ml in der Untersuchungsgruppe oberhalb dem der Kontrollgruppe mit 220 ng/ml. Auch wenn diese Unterschiede sich statistisch nicht belegen ließen, lassen sie die Vermutung zu, dass Patienten, die eine Fibrose entwickeln, in den zwei Jahren nach der Transplantation eine Tendenz zu höheren Ferritinwerten aufweisen können. Unklar ist hierbei, wodurch der Unterschied in den Werten speziell in den ersten zwei Jahren nach Transplantation hervorgerufen wird. Nach verschiedenen Operationen wurden bereits in der Vergangenheit erhöhte Ferritin-Spiegel beobachtet, die sich im Verlauf wieder auf ein normales Niveau abgesenkt haben. Die Veränderung im Serum-Ferritin konnte dabei mit dem Ausmaß und der Schwere des Eingriffs in Verbindung gebracht werden (Van Iperen et al., 1998). Um diese Einflüsse in der Untersuchung auszuschließen, wurden nur Werte einbezogen, die frühestens sechs Monate nach der Transplantation erhoben wurden. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied der Werte der beiden Gruppen wäre dennoch ein verlängert erhöhter Ferritin-Wert bei Patienten mit komplizierten Befunden, der sich trotz sechsmonatigem Abstand der ersten Messung zur Operation in den hier analysierten Daten widerspiegelt. Darüber hinaus ist seit langer Zeit bekannt, dass Gewebe, das beispielsweise durch Entzündungen oder Operationen geschädigt wurde, passiv Ferritin ins Blut abgeben und somit das Serum-Ferritin beeinflussen kann (Bobbio-Pallavicini et al., 1989). Dies könnte bedeuten, dass die Patienten, die im späteren Verlauf eine Fibrose entwickelten, an gravierenderen Gewebeschäden nach der Operation litten als die

Patienten, die keine Fibrose im Verlauf entwickelten. Eine mögliche Interpretation der erhöhten Ferritin-Werte in den zwei Jahren nach Transplantation in der Gruppe mit späterer Fibrose wäre somit, dass Patienten, die komplikationsreiche oder schwere Transplantationen erleben und sich entsprechend langsamer erholen, anfälliger für eine Fibrosierung des transplantierten Organs im weiteren Verlauf sind.

Interessant ist außerdem die Betrachtung des jeweils dritten Messwerts der Patienten, was bei der Gruppe mit Fibrosierung die letzte Messung vor Stellung der Diagnose bedeutete. Während bei der ersten Messung der Patienten mit Entwicklung einer Fibrose ein tendenziell höherer Wert als in der Kontrollgruppe auffiel, ließ sich bei Betrachtung des letzten Wertes ein umgekehrter Trend beobachten. Der Median der Gruppe ohne Fibrose betrug 159 ng/ml, während der Median der Gruppe mit Fibroseentwicklung mit 116 ng/ml darunter lag. Jedoch ist auch in diesem Fall der Test nicht signifikant und ein stärkerer Abwärtstrend in den Ferritinwerten der Untersuchungsgruppe lässt sich im Rahmen dieser Arbeit lediglich vermuten. Für die Interpretation dieser Werte und der möglichen Aussage über die darauffolgende Entwicklung einer Zirrhose sind Ergebnisse aktueller Studien zu beachten. Während die prognostische Aussage hoher Ferritin-Werte im Zusammenhang mit histologischen Veränderungen bereits bekannt war, haben neuste Studien gezeigt, dass neben auffällig hohen auch auffällig niedrige Ferritin-Werte unter 40 ng/ml eine Entwicklung bei Leberzirrhose beschreiben können. So berichteten beispielsweise Tornai et al. (2021) einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Serum-Ferritin und dem Risiko einer Dekompensation bei Leberzirrhose. In der vorliegenden Kohorte ist daher zu beachten, dass knapp zwei Drittel der Patienten, bei denen in der dritten Messung ein Serum-Ferritin unter 40 ng/ml gemessen wurde, kurz darauf eine höhergradige Fibrose entwickelten. Durch die besondere Beachtung, die neben auffallend hohen auch sehr niedrigen Ferritin-Werten bei der Entwicklung einer Leberzirrhose geschenkt werden muss, ist die Analyse von Mittelwerten in diesem Falle nicht ausreichend aussagekräftig. Vielmehr kann durch die vorliegenden Daten die Annahme der oben genannten Studie bestärkt werden, dass auffallend niedrige Ferritin-Werte ebenfalls im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Leberzirrhose stehen können. Beispielsweise könnte eine stattgefundene Blutung von Ösophagus-Varizen bei voranschreitender Leberzirrhose eine Anämie verursachen, die sich in einem erniedrigten Serum-Ferritin widerspiegelt.

Bei der Untersuchung des Einflusses des Serum-Ferritins auf das Auftreten einer Leberfibrose mittels logistischer Regression konnte statistisch kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Weder der gemittelte Wert der einzelnen Patienten über den Beobachtungszeitraum noch der erste Wert nach Transplantation oder der letzte gemessene Wert vor Auftreten der Leberfibrose konnten in dieser Untersuchung einen eindeutigen Hinweis auf das Outcome geben. Auch in Chi-Square-Tests ließ sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-Ferritins und der Entwicklung einer Fibrose nach einer Lebertransplantation erkennen. Weder Ferritinwerte über 500 ng/ml – die definitionsgemäß in den Bereich der Hyperferritinämie fallen - noch Werte über 1.000 ng/ml korrelierten mit dem Auftreten einer Fibrosierung transplantierten Lebern. Die ROC-Kurven, die die Vorhersagekraft des Serum-Ferritins auf die rekurrente Fibrosierung der transplantierten Leber bewerteten, unterstrichen, dass die Vorhersage rein auf einer Zufallsbasis bestand. Insgesamt lässt sich daher durch die Analysen keine alleinige prognostische Aussage des Serum-Ferritins bezüglich des Outcomes nach Lebertransplantation, gemessen an einer Fibrosierung des transplantierten Organs, erkennen.

Im Gegensatz zu Studien, die bei hohen Ferritinwerten ein negatives Outcome zeigten, lässt sich in dieser Untersuchung kein eindeutiger Einfluss auf die Fibrosierung der transplantierten Leber feststellen. Während in anderen Studien bei Umständen, die eine Vorbelastung der Leber beschreiben - wie die dekompenzierte Leberzirrhose und das akute Leberversagen - ein erhöhtes Serum-Ferritin mit einem schlechten Verlauf assoziiert ist (Oikonomou et al., 2017, Anastasiou et al., 2017), so gilt dies nicht für eine Fibrosierung nach Lebertransplantation und einem hohen Ferritinwert. Oikonomou et al. (2017) konnten bei der Untersuchung der Ferritin-Werte von 192 Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose einen Zusammenhang zwischen Werten über 55 ng/ml und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation oder einem Versterben aufgrund eines Leberversagens in den folgenden 12 Monaten nachweisen. Die Gründe für die Leberzirrhosen der Patienten waren ebenfalls mehrheitlich Virushepatitiden und alkoholbedingte Leberschädigungen. Doch auch wenn die Frage nach einer Zustandsverschlechterung der Leber bei einer Patientenkohorte mit vergleichbarer Verteilung der Hauptdiagnosen bei Zirrhose möglich ist, so scheint das Serum-Ferritin in der Situation nach Lebertransplantation nicht mehr geeignet, um die Fragestellung zu beantworten. Anastasiou et al. (2017) fanden in ihrer Studie über das Serum-Ferritin bei akutem Leberversagen unter anderem heraus, dass der Ferritin-

Wert bei lebertransplantierten Patienten im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten generell erhöht ist. Dieser Umstand erschwert die Anwendung von Studienergebnissen, die an nicht transplantierten Patienten erhoben wurden auf die vorliegende Situation mit transplantierten Patienten – zumal die Informationslage über den genauen Umfang einer Erhöhung des Serum-Ferritins nach Transplantation noch unzureichend ist und eine Interpretation der Ferritin-Werte in diesem Zusammenhang zusätzlich behindert. Die bereits in vorausgegangenen Studien nachgewiesenen Zusammenhänge zwischen Erhöhungen des Serum-Ferritins und Infektionen bei lebertransplantierten und damit immunsupprimierten Patienten (Chow et al., 2017), geben einen Hinweis darauf, dass die Ferritinwerte nicht frei von Einflüssen anderer Ursachen sind und auch in dieser Untersuchung ein erhöhtes Ferritin beispielsweise durch Infektionen verursacht sein konnte. Ein hohes Ferritin wurde auch bereits in einigen anderen Studien mit verschiedenen Erkrankungen - unter anderem Erkrankungen der Leber selbst - in Verbindung gebracht (Oikonomou et al., 2017). Um diesen Einflüssen vorzubeugen, wurde in dieser Untersuchung unter anderem mit Mittelwerten pro Person gearbeitet, um einzelne Werte, die durch akute Infektionen oder Erkrankungen hätten beeinflusst werden können, auszugleichen. Zudem wurden umfassende Informationen über die Verläufe der Patienten nach Lebertransplantation eingeholt, um auch eventuelle chronische Umstände berücksichtigen und entsprechende Patienten aus der Kohorte ausschließen zu können. Dennoch war ein Ausschluss aller potenziellen Einflüsse auf die Ferritin-Werte in dieser Studie nicht sicher möglich. Somit könnte ein vorhandener Zusammenhang durch weitere – eventuell bislang unbekannte - Faktoren, die das Serum-Ferritin beeinflussen, verschleiert werden. Eine Herausforderung bei der Durchführung dieser Analyse stellen somit vor allem andere Einflussfaktoren - abgesehen von der Entwicklung einer Fibrose - auf das Serum-Ferritin bei den untersuchten Patienten dar. Hierzu gehören unter anderem das Vorhandensein von Komorbiditäten, die Einfluss auf das Serum-Ferritin nehmen können, die Veränderung der Ferritinwerte durch Akute-Phase Reaktionen und die Einnahme von Medikamenten. Darüber hinaus konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass eine Konstitution des Patienten, die mit einem erhöhten Body Mass Index (BMI) einhergeht, mit einem erhöhten Serum-Ferritin korreliert (Milman and Kirchhoff, 1999). Dieser liegt allerdings in der vorliegenden Untersuchung nicht für alle Patienten zu den entsprechenden Zeitpunkten vor und kann daher nicht bei der Interpretation berücksichtigt werden. Auch Kimura et al. (2020) stellten in Bezug auf lebertransplantierte Patienten bereits

fest, dass blutbasierte Parameter zur Detektion von Fibrosen von zahlreichen anderen Faktoren beeinflusst werden können. In ihrer Untersuchung von M2BPGi als möglicher Marker zur Detektion von Fibrosen nach Lebertransplantation fiel auf, dass Patienten mit einer Hepatitis C im Verlauf vergleichbar höhere Werte aufwiesen als Patienten mit anderen Grunderkrankungen. Der Einfluss der zugrunde liegenden Pathologie auf den untersuchten Marker hat sich auch in dieser Arbeit als beachtenswert herausgestellt. Wie oben berichtet fiel auch in dieser Arbeit auf, dass sich verhältnismäßig viele Hepatitis-C Erkrankte unter den Patienten mit hohen Ferritin-Werten befanden.

Ein weiterer Einfluss auf das Serum-Ferritin kann im Rahmen von Akute-Phase-Reaktionen beobachtet werden. Bei Zuständen, die den Körper starkem biochemischen Stress aussetzen, stellen diese eine unspezifische Antwort des Körpers dar. Hierzu gehören neben den bereits besprochenen Infektionen und Entzündungen auch Operationen, Traumata, Herzinfarkte oder Tumore (Renz, 2018). In diesen Situationen findet eine Umverteilung des Eisens im Körper statt, was einen Anstieg des Ferritins zur Folge hat (Herold, 2019). In dieser Arbeit könnten beispielsweise im Rahmen von Rezidiven eines hepatozellulären Karzinoms oder anderer maligner Erkrankungen – die durch die Einnahme von Immunsuppressiva begünstigt werden – Akute-Phase-Proteine aktiviert werden und so auch das Serum-Ferritin beeinflussen (Fung et al., 2001). Die Einflüsse auf das Serum-Ferritin wurden in dieser Studie so weit wie möglich berücksichtigt und eventuelle Störfaktoren durch eine sorgfältige Studie der Patientenhistorie eliminiert. Insbesondere wurden die Entnahmezeitpunkte der analysierten Seren so gewählt, dass der Abstand zur Transplantation mindestens sechs Monate beträgt, um hierbei durch die Operation verursachte Erhöhungen im Serum-Ferritin durch akute Komplementreaktionen und Akute-Phase-Reaktionen auszuschließen. Dennoch ist nicht ausgeschlossen, dass aufgrund der zahlreichen möglichen Ursachen – auch zu späteren Zeitpunkten - eine Messung durch eine eventuell vorliegende Akute-Phase-Reaktion verändert wurde.

Abgesehen von Veränderungen im Serum-Ferritin durch Prozesse, die durch Reaktionen auf Ereignisse im Körper entstehen, kann der Wert auch durch Substanzen beeinflusst werden, die dem Körper von außen zugeführt werden. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei die Einnahme von Medikamenten, durch deren Einnahme das Serum-Ferritin verändert werden kann. Beispielsweise konnten Studien zeigen, dass durch die tägliche Einnahme von Acetylsalicylsäure das Serum-Ferritin der Patienten um durchschnittlich 25% abfällt. Bei vorerkrankten Individuen, die

beispielsweise an akuten oder chronischen Entzündungen, Infektionen oder Lebererkrankungen litten, fiel das Serum-Ferritin sogar um durchschnittlich 50% ab im Vergleich zur Personen, die kein oder wenig Aspirin einnahmen (Fleming et al., 2001). Das bedeutet für diese Arbeit, dass auch die Einnahme von Medikamenten einen Einfluss auf die Daten bewirkt haben könnte. Das retrospektive Studiendesign stellt hierbei allerdings eine Schwierigkeit bei der exakten Nachverfolgung der Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Blutentnahme dar. Zudem sind die genauen Einflüsse der Medikamente auf das Serum-Ferritin größtenteils nicht zuverlässig definiert. Wichtig ist hierbei auch die Erwähnung von nicht rezeptpflichtigen Medikamenten, deren Einnahme häufig nicht auf dem Medikamentenplan der Patienten vermerkt, deren Einnahme aber dennoch oft nicht auszuschließen ist.

Ein weiterer Faktor, der das Serum-Ferritin des Patienten beeinflussen kann, ist das Konsumverhalten, insbesondere in Bezug auf Genussmittel. So konnte in Studien bereits gezeigt werden, dass der Konsum von Alkohol zu einem erhöhten Ferritin-Spiegel beitragen kann, da die Eisenaufnahme durch Ethanol gesteigert und dadurch die Ferritinsynthese angeregt wird (Ribot-Hernández et al., 2019). Ebenso kann durch Tabakkonsum der Ferritinwert in die Höhe getrieben werden. Lee et al. (2016) fanden heraus, dass Raucher und ehemalige Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern einen erhöhten Ferritin-Spiegel aufwiesen und die Höhe dessen mit der Anzahl an Pack-Years zusammenhängt, die eine Person aufweist. Dies macht deutlich, dass das Niveau des Serum-Ferritins im Patienten von vielen Faktoren abhängt, die nur unzureichend identifiziert sind, nur schwer kontrolliert werden können und deren Einfluss auf die einzelnen Parameter im Körper noch nicht abschließend geklärt ist.

5.3 Verlauf des Serum-Ferritins als prognostischer Faktor

Da die Höhe des Ferritin-Werts keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Fibrosierung des transplantierten Organs nach Lebertransplantation treffen kann, ist die Untersuchung des Wertes im Verlauf von Interesse. Da die Zeitintervalle zwischen den gemessenen Werten je Patient beachtliche Unterschiede aufweisen, wurden hierbei lediglich der erste und letzte Messwert einbezogen, um die Entwicklung über den gesamten Beobachtungszeitraum aufzuzeigen und so eine bestmögliche Vergleichbarkeit herzustellen. Ein Verlauf der Ferritin-Werte von der ersten bis zur dritten Messung, der sich bei Betrachtung der Daten andeutete, konnte jedoch im Rahmen der durchgeführten Tests für keine der beiden Gruppen bestätigt werden. Da

der Mittelwert - insbesondere in der Gruppe mit Fibrosierung - allerdings durch den Einfluss einiger Extremwerte angehoben wurde, war die Betrachtung des Medians von Bedeutung. In beiden Gruppen ließ sich über den Beobachtungszeitraum hinweg ein Abfall des Medians erkennen, der in der Gruppe mit Patienten, die eine Fibrose entwickelten, steiler ausfiel als in der Kontrollgruppe. Der Median der Patientengruppe mit Fibroseentwicklung bewegte sich zu Beginn der Beobachtung oberhalb des Wertes der Kontrollgruppe, befand sich bei der zweiten Messung auf nahezu gleichem Niveau und lag bei der dritten Messung darunter. Der Test zur Analyse dieser Entwicklung ließ auf keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung zwischen den Gruppen schließen. Die hohe Standardabweichung von 1.119 ng/ml im Gegensatz zu 589 ng/ml in der Kontrollgruppe lässt auf eine hohe Variabilität der Entwicklung schließen, die somit keine eindeutigen Trends vorhersagen lässt. Die Einflüsse der Extremwerte auf die Auswertung der Daten lassen sich aufgrund der gegebenen Gruppengrößen nicht ausgleichen und können so die Ergebnisse der Statistik beeinflussen. Zur präziseren Feststellung eines Trends im Verlauf des Serum-Ferritins ist daher die Durchführung der Untersuchung mit einer größeren Kohorte angebracht, in dem Extremwerte ausgeglichen werden können. Darüber hinaus ist jedoch auch bei einer größeren Fallzahl die Höhe des Serum-Ferritins nicht nur mit der Entwicklung einer Fibrose assoziierbar. Die Ferritin-Werte werden von zahlreichen weiteren Faktoren beeinflusst und können mit einer Vielzahl von Krankheitsbildern in Zusammenhang stehen (Wang et al., 2010), was die Detektion eines Trends in Zusammenhang mit einer Fibrose erschwert und selbst bei eventuellem Bestehen einer Korrelation hiervon verschleiert werden kann.

Zusammenfassend konnten die Untersuchungen dem Serum-Ferritin keine eindeutige Funktion bei der Erkennung von Fibrosen bei lebertransplantierten Patienten zuweisen. Die Ergebnisse von Studien, die Ferritinwerten eine Funktion als Marker für Leberfibrosen bei diversen Grunderkrankungen nachweisen – wie beispielsweise Kowdley et al., die in einer Studie mit über 600 Patienten Serum-Ferritin als prognostischen Parameter für eine Leberfibrose bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung identifizierten (2012) - können anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht auf die hier vorliegende Situation mit lebertransplantierten Patienten ausgeweitet werden. Dies bestätigt die Resultate vieler Forschungsarbeiten, welche die Entwicklung von Biomarkern bei der Feststellung von Leberfibrosen als besonders herausfordernd beschreiben. So stellten beispielsweise auch Patel und Sebastiani

(2020) in ihrer Studie über nichtinvasive Marker zur Erkennung von Leberfibrosen fest, dass häufig die unterschiedlichen Grunderkrankungen und entsprechenden Medikamenteneinnahmen einen Einfluss auf die Parameter nehmen können und somit je nach Pathologie eventuell andere Schwellenwerte zur Erkennung von Fibrosen angesetzt werden müssten. So kann beispielsweise der FibroTest - der das Bilirubin des Patienten einbezieht - falsch positive Ergebnisse anzeigen, wenn zusätzlich eine Pathologie besteht, bei der das Bilirubin erhöht ist. Hierzu gehören Hämolyse, Cholestase oder der Morbus Gilbert-Meulengracht. Bei Tests, die - wie der APRI-Score - Aminotransferasen einbeziehen, kann es hingegen durch akute Hepatitiden und zahlreiche andere Einflussfaktoren zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Auch Kimura et al. (2020) kamen zur Erkenntnis, dass die meisten Parameter im Blut, die auch einen Rückschluss auf die Fibrosierung geben können, dem Einfluss einer Vielzahl anderer Faktoren unterliegen und daher anderen Methoden zur Diagnostik und Prognose häufig unterlegen sind. Der M2BPGi-Wert ist beispielsweise bei Patienten mit Hepatitis C als Grunderkrankung vor Transplantation höher als bei anderen Patienten und kann somit nicht eindeutig für ein gesamtes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Grunderkrankungen und Nebendiagnosen in Bezug auf eine Fibrosierung interpretiert werden. Obwohl in der vorliegenden Untersuchung statistisch nicht signifikante Tendenzen in den Werten erkennbar waren, so eignete sich das Serum-Ferritin in unserem Kollektiv nicht als prognostischer Faktor für die Entstehung einer Leberfibrose. Sollte sich in weitergehenden Studien eine eindeutige Aussage des Serum-Ferritins als Biomarker nachweisen lassen, könnte erwogen werden, dessen Anwendungssicherheit im Rahmen eines Scores um weitere Parameter zu ergänzen. So könnten die diversen Einflussfaktoren ausgeglichen und damit deren Effekt vermindert werden, was für einen Einsatz als Marker für diagnostische Zwecke sowie zum Krankheits- und Therapiemonitoring relevant ist, um verlässliche Aussagen treffen zu können (Nallagangula et al., 2017).

Die Extremwerte, die insbesondere in der Untersuchungsgruppe vorkamen, üben einen deutlichen Einfluss auf die durchgeführten Analysen aus. Die Durchschnittswerte der Gruppen, gemessen im Median, bewegten sich auf gleichem Niveau. Doch bereits die Mittelwerte machten deutlich, dass sich hohe Einzelwerte auf die Analyse auswirkten, daher verdienen diese besondere Aufmerksamkeit in dieser Arbeit. Ferritinwerte ab 500 ng/ml werden als Hyperferritinämie gewertet. Die häufigsten Gründe hierfür sind Infektionen, solide Tumore, Leberdysfunktionen,

Nierenversagen, maligne hämatologische Erkrankungen, Eisenüberladung und rheumatologische und entzündliche Erkrankungen (Senjo et al., 2018). Bei Ferritinwerten über 10.000 ng/ml handelt es sich um eine extreme Hyperferritinämie, die sowohl durch Lebererkrankungen als auch durch andere Ursachen, wie beispielsweise Transfusionen oder maligne hämatologische Erkrankungen, ausgelöst werden kann (Sackett et al., 2016). Studien konnten demonstrieren, dass die meisten Patienten, die eine Hyperferritinämie aufweisen, von mehreren Ursachen betroffen sind. Es konnte sogar gezeigt werden, dass je mehr Ursachen für hohe Ferritinwerte bei einem Patienten vorlagen, desto höher sein Serum-Ferritin ausfiel (Senjo et al., 2018). Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse ist anzunehmen, dass das Serum-Ferritin der untersuchten Patienten in dieser Studie auch anderen Ursachen ausgesetzt war, die ebenfalls einen Einfluss ausgeübt haben könnten. Insbesondere die oben genannten Extremwerte geben Grund zur Annahme, dass sich hier verschiedene Ursachen aufaddiert haben könnten. Umgekehrt lassen die besonders hohen Werte vermuten, dass die Patienten in der Untersuchungsgruppe mit entstehender Fibrose generell unter einer stärker beeinträchtigten Gesundheit litten als die Patienten in der Vergleichsgruppe und eventuell mehrere Komorbiditäten zusätzlich zum Zustand nach einer Lebertransplantation bestanden, die zu erhöhtem Serum-Ferritin geführt haben können. Hieraus lässt sich schließen, dass sich die in diese Arbeit eingeflossenen Ferritin-Werte nicht isoliert betrachten lassen, sondern ein umfassendes Bild des Gesundheitszustandes inklusive Nebendiagnosen sowie aktueller Verfassung des Patienten bei Blutentnahme zur Analyse benötigt wird. Zur Berücksichtigung dieser Informationen empfiehlt sich die Durchführung einer prospektiven Studie mit gezielter Aufnahme der benötigten Informationen bei Erhebung der Serum-Proben.

Somit lässt sich zusammenfassend aus den durchgeführten Untersuchungen schließen, dass die Höhe des Ferritinwerts allein keinen Aufschluss über die Fibrosierung einer transplantierten Leber geben kann. Jedoch konnten sehr hohe Extremwerte - zumindest in dieser Arbeit - auf eine Tendenz zur Fibrosierung hinweisen. Ob dieser Zusammenhang in der klinischen Praxis Bestand hat, muss in weiterführenden Studien überprüft werden. Der Verlauf der Ferritinwerte zeigte sich in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum abfallend, jedoch ohne statistische Signifikanz. Somit ist auch die Beobachtung eines zeitlichen Trends nicht zur eindeutigen Unterscheidung zwischen Patienten mit oder ohne Entwicklung einer

Fibrose geeignet. Jedoch gilt es auch hier bei der Interpretation zu berücksichtigen, dass die Auswertungen durch Extremwerte beeinflusst wurden und die Erhebung von zusätzlichen Informationen bei einzelnen Patienten aufgrund von retrospektiv erhobenen Daten nur eingeschränkt möglich war.

5.4 Serum-Ferritin in Abhängigkeit von Grunderkrankungen und Komorbiditäten

Einflüsse von Grunderkrankungen und Komorbiditäten auf das Serum-Ferritin stellen eine Herausforderung bei der Interpretation von Patientendaten in dieser Arbeit dar, da sich bei Auswirkungen einer Erkrankung auf den Ferritin-Wert der Vergleich der Daten deutlich erschwert darstellt. Insbesondere der Anteil an Patienten mit Hepatitis C als Transplantationsindikation macht in der vorliegenden Untersuchung einen Großteil des Patientenkollektivs aus und ist für die meisten der hohen Extremwerte verantwortlich. Hierzu wurde bereits nachgewiesen, dass Reinfektionen im Anschluss an eine Lebertransplantation regelhaft vorkommen und in mindestens 25% der Fälle im Zeitraum von fünf bis zehn Jahren nach Transplantation zu einer erneuten Leberzirrhose führen (Ciesek and Wedemeyer, 2012). Bei einer chronischen Hepatitis C-Erkrankung ist die Absorption von Eisen erhöht, was zu einer Eisenüberladung und letztendlich zu einer erhöhten Ferritin-Synthese führt, sodass bei diesen Patienten auch nach Transplantation häufig erhöhte Ferritin-Werte festgestellt werden können (Martín-González et al., 2020). Da in der vorliegenden Kohorte mit 50 der 102 Patienten eine beachtliche Anzahl an Personen mit viralen Hepatitiden als Grundleiden vorhanden war, wurde ergänzend eine logistische Regression ohne die Werte dieser Patienten durchgeführt. Dies hatte zum Ziel, einen eventuell vorliegenden Effekt sichtbar zu machen, der durch die oben diskutierten oftmals hohen Ferritin-Werte - insbesondere bei Hepatitis C-Patienten - hätte verschleiert werden können. Zu diesem Zwecke wurde aus dem Patientenstamm eine Subgruppe von 52 Patienten, 32 Männer und 20 Frauen, erstellt, die aufgrund einer nicht-viralen Genese transplantiert wurden. Hiervon entwickelten 20 Patienten – rund 38% der Patienten - eine Fibrose im Beobachtungszeitraum, bei den anderen 32 Patienten war auch nach 5 Jahren keine nennenswerte Fibrosierung feststellbar. Eine logistische Regression, die als Einflussfaktor den Mittelwert des Serum-Ferritins pro Person beinhaltete, ergab auch hier keinen Hinweis auf eine Voraussagekraft für das Outcome nach Lebertransplantation (p-Wert: 0,364). Die ROC-Kurve und der AUC-Wert von 0,541 untermauern die Vermutung einer geringen diagnostischen Qualität auf Zufallsbasis. Auch die Durchführung logistischer Regressionen mit Verwendung der jeweils ersten

(p-Wert: 0,408) und letzten Ferritin-Messungen (p-Wert: 0,340) der Patienten lieferten keine Hinweise auf eine prognostische Aussagekraft des Ferritins in Bezug auf das Outcome nach Lebertransplantation bei Patienten mit nicht-viraler Genese. Die zugehörigen ROC-Kurven und die jeweiligen AUC-Werte im Bereich von 0,5 stützen diese Vermutung. Somit sind die Ergebnisse der zusätzlichen Analysen in ihrer Aussage übereinstimmend mit denen, die alle Patienten unabhängig von ihrer Grunderkrankung vor Transplantation beinhalteten. Diese Erkenntnisse tragen ebenfalls zu dem Verdacht bei, dass die Aussagekraft des Serum-Ferritins allein bei der Untersuchung der Fragestellung begrenzt ist. Auch wenn die Erhöhung des Ferritins bei Patienten mit viraler Hepatitis bekannt ist (Martín-González et al., 2020), ist es zwar ein deutlicher Einflussfaktor, bleibt jedoch nur eine von zahlreichen Möglichkeiten den Ferritin-Wert zu beeinflussen. Somit ist auch diese Analyse nicht ausreichend, um eine verlässliche Aussage zu treffen. Zudem ist die Größe der untersuchten Gruppe noch kleiner - und somit noch weniger repräsentativ - als die eigentliche Kohorte und ein regelrechtes Matching der Patienten konnte in der Subgruppe nicht durchgeführt werden.

Neben den bereits in dieser Arbeit besprochenen mehrheitlich die Leber betreffenden Erkrankungen mit Auswirkung auf das Serum-Ferritin sind bei zahlreichen weiteren Krankheitsbildern Veränderungen des Werts festgestellt worden. Unter anderem wird bei Patienten mit multipler Sklerose die Progression der Krankheit mit einem hohen Ferritinwert assoziiert, der durch entzündliche Vorgänge und oxidativen Stress entsteht (Ferreira et al., 2017). Auch bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie Morbus Parkinson, der Friedreich Ataxie, der Neuroferritinopathie und dem Restless-Legs-Syndrom, konnten Veränderungen im Serum-Ferritin nachgewiesen werden. Ebenso kann bei hämatologischen Erkrankungen, wie der sideroblastischen Anämie und dem hämophagozytischen Syndrom, das Serum-Ferritin teilweise sogar beachtlich ansteigen (Knovich et al., 2009). Beim adulten Still-Syndrom weisen 89% der Patienten ein erhöhtes Ferritin auf (Uppal et al., 2007) und auch im Rahmen von Genmutationen, wie bei der benignen Hyperferritinämie, kann das Serum-Ferritin der Patienten erhöht sein (Cullis et al., 2018). Diese Beispiele machen deutlich, dass durch eine Vielzahl von Erkrankungen und Komorbiditäten – auch wenn diese auf den ersten Blick mit anderen Organsystemen assoziiert sind - zusätzlich zur Indikation für die Lebertransplantation ein erhöhtes Serum-Ferritin auftreten kann und diese auch Einfluss auf die Werte dieser Untersuchung ausgeübt haben könnten. Jedoch ist selbst

bei bekannten Komorbiditäten ein genauer Rückschluss des Anstiegs auf einzelne Ursachen kaum möglich, da die genaue Höhe des Anstiegs im Rahmen von Erkrankungen nicht bekannt ist (Senjo et al., 2018).

5.5 Limitationen

Herausforderungen für die Untersuchung der Fragestellung lagen insbesondere in der Arbeit mit bereits bestehenden Patienten-Seren. Hierdurch war eine Einflussnahme auf die Entnahme- und Lagerungsbedingungen der Proben, die der Analyse unterzogen wurden, nicht möglich. Die Entnahme der Seren erfolgte somit nicht unter einheitlichen Bedingungen, sondern fand im Rahmen des klinischen Alltags statt und unterlag so eventuellen Einflüssen, die in der Auswertung nicht vollständig berücksichtigt werden konnten. Dazu gehören Einflüsse auf die entnommene Blutprobe von Patientenseite, wie die Einnahme von Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln (Daru et al., 2017). Auch organisatorische Aspekte, wie die Entnahme der Proben, erfolgten nicht für alle Patienten einheitlich und könnten sich somit auf einzelne Proben ausgewirkt haben (Renz, 2018). Des Weiteren konnten Zusatzinformationen über Parameter, die Einflüsse auf das Serum-Ferritin haben können, wie beispielsweise der BMI zum Zeitpunkt der Blutentnahme, im Nachgang nur unzureichend erhoben werden. Insbesondere bei auffallend hohen Ferritin-Werten wäre eine gründliche Nachverfolgung aller möglichen Einflussfaktoren von Interesse, um festzustellen, ob die Werte durch erklärbare Umstände, wie beispielsweise Transfusionen zustande gekommen sein können. Zudem stammen die Seren von unterschiedlich lange zurückliegenden Zeitpunkten und weisen dadurch unterschiedliche Lagerungsdauern auf. Außerdem bedeutet die Entnahme der Seren im Rahmen von Routineuntersuchungen, dass diese bei jedem Patienten zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten nach Transplantation entnommen wurden. Dies bedeutet, dass je nach Abstand zur vorausgegangenen Transplantation sich der Eingriff noch in den Laborwerten widerspiegeln kann und somit ein Einfluss bei einem Teil des Patientenkollektivs nicht ausgeschlossen werden kann. Da die Nachsorge nach einer Lebertransplantation nach individuellen Absprachen und Bedürfnissen erfolgt, bestehen auch keine einheitlichen Zeitabstände zwischen der Transplantation und der Entnahme der Seren oder zwischen den einzelnen Proben. Auch wenn an der Universitätsmedizin Mainz Nachsorgetermine nach Lebertransplantationen für die Patienten nach sechs Monaten, einem Jahr und nach fünf Jahren geplant werden, weichen die tatsächlich durchgeführten Termine daher häufig von diesem Schema ab

und sorgen im vorliegenden Kollektiv für ungleiche Zeitabstände im Patientenvergleich. Zudem besteht die Möglichkeit, dass ein Patient zum Zeitpunkt der Routineuntersuchung erkrankt war – beispielsweise an einem Infekt litt – und dies zum Zeitpunkt der Analyse nicht mehr nachzuvollziehen war. Eine weitere Schwierigkeit für die Vergleichbarkeit der Patienten und deren Daten stellt der lange Zeitraum dar, aus dem Patienten für diese Arbeit ausgewählt wurden. Die Erfahrung in der Durchführung von Lebertransplantationen sowie der Nachbetreuung und Therapie transplantierte Patienten hat sich seit ihrer Einführung konstant weiterentwickelt (Jadlowiec and Taner, 2016). Somit ist zu berücksichtigen, dass die Möglichkeiten zur Verbesserung des Outcomes nach einer Lebertransplantation innerhalb des vorliegenden Zeitraums der Transplantationen von 15 Jahren gestiegen ist und sich der Vergleich des Outcomes bei Patienten innerhalb der Kohorte schwierig gestaltet.

Insgesamt ist das Vorkommen von Grunderkrankungen in der Kohorte ungleich verteilt. So sind Patienten mit Hepatitis C als Transplantationsindikation deutlich häufiger in der Untersuchung vertreten als Patienten mit anderen Erkrankungen. Darüber hinaus ermöglicht die begrenzte Anzahl der untersuchten Patienten eine vermehrte Einflussnahme einiger weniger Patienten mit auffallend hohen Ferritin-Werten auf das Ergebnis und beeinträchtigt so die Repräsentativität der Untersuchung. Dieser Effekt kann durch die Untersuchung eines größeren Patientenstammes begrenzt werden, was die Ergebnisse präzisieren und zusätzlich Möglichkeiten zur genaueren Untersuchung weiterer Faktoren eröffnen würde, wie beispielsweise die Einflussnahme der verschiedenen Grunderkrankungen als mögliche Confounder. So sollte beispielsweise bei Patienten mit Hepatitis C als Transplantationsindikation der Verlauf genaustens nachverfolgt werden, da hier auch eine Reinfektion mit der Grunderkrankung zu erhöhten Ferritinwerten und einer Leberfibrose führen kann.

5.6 Ausblick

Die in dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung dient der Diskussion von Serum-Ferritin als prognostischem Parameter für das Outcome nach Lebertransplantation und liefert wichtige Ergebnisse zur Untersuchung der Fragestellung. Zur Berücksichtigung der limitierenden Faktoren der Untersuchung wäre es jedoch sinnvoll, die Analyse im Rahmen einer prospektiven Studie durchzuführen. Denn, wie oben beschrieben, ermöglicht der Aufbau als retrospektive Studie die Einbeziehung verschiedener

geeigneter Patienten für die Analyse, stellt jedoch gleichzeitig eine Limitierung dar. Um die Qualität der Untersuchung zu steigern, könnte die Studie in prospektiver Form mit einer repräsentativen Kohorte durchgeführt werden. So könnten die Entnahmezeitpunkte nach einer erfolgten Lebertransplantation klar definiert und die Durchführung einheitlich organisiert werden. In einer prospektiven Studie könnten außerdem exakt diejenigen Informationen bei der Durchführung erfasst und berücksichtigt werden, die bei der Beobachtung und Analyse der Daten relevant werden könnten. So könnten beispielsweise vorliegende Infekte und die aktuelle Medikation erfasst werden. Dies würde neben der Schaffung einheitlicher Bedingungen eine bessere Kontrollierbarkeit einer Vielzahl von Faktoren ermöglichen, die das Serum-Ferritin der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten verändern können. Auch wenn noch nicht alle Einflüsse auf das Serum-Ferritin geklärt sind und so eine vollständige Kontrolle aller möglichen Einflüsse nicht möglich ist, könnten so zumindest bekannte Faktoren ausreichend berücksichtigt werden.

Ein Ansatz, der in künftigen Studien zu diesem Thema berücksichtigt werden sollte, ist die Prüfung weiterer Parameter mit potentieller Voraussagekraft auf das Outcome nach Lebertransplantation. Bei der Untersuchung weiterer potenziell prognostischer Marker sollte unter anderem das Hepcidin Beachtung finden. Das Protein Hepcidin (auch LEAP1, liver expressed antimicrobial peptide 1) reguliert die Eisen-Resorption über das Darmepithel, sodass es eine zentrale Rolle im Eisenstoffwechsel des Körpers spielt. Die Folgen einer fehlenden Hepcidin-Wirkung sind bei Patienten mit Hämochromatosen zu beobachten. Des Weiteren ist es als akute Phase Protein Teil der Entzündungsreaktion des Körpers und beispielsweise für die Anämie bei chronischen Entzündungen mitverantwortlich. In einer früheren Studie konnte außerdem schon gezeigt werden, dass die Höhe des Hepcidin-Spiegels direkt mit der Entzündung korreliert, die bei Patienten in der Leberbiopsie nachgewiesen wurde (Zimmermann et al., 2011). Die Frage ist, inwiefern das Hepcidin zur Prognose des Outcomes nach Lebertransplantation dienen kann. Interessanterweise wurde die Voraussagekraft des Hepcidins - obgleich seiner oben beschriebenen Bedeutung für zahllose wichtige Prozesse im Körper - bisher hauptsächlich im Zusammenhang mit Stammzell-, Herz- und Nierentransplantationen untersucht. Für die Transplantation der Leber, das originäre Organ des Hepcidin, gibt es hingegen bisher kaum Daten. Bohne et al. untersuchten die Möglichkeit nach Lebertransplantation die Immunsuppression komplett zu pausieren. Der Hauptunterschied zwischen Patienten,

bei denen dies möglich war, und jenen, welche darauf mit einer Abstoßung des Organs reagierten, lag im Serumspiegel des Hepcidin und in der Expression des HAMP-Genes, welches für Hepcidin codiert. Sie folgerten, dass der Eisenstoffwechsel und Hepcidin von herausragender Bedeutung für die immunologischen Prozesse nach Transplantation sei (2012). In einer weiteren Untersuchung sollte Hepcidin somit auch unabhängig seiner Bedeutung für die immunsuppressive Therapie als prognostischer Faktor für das Outcome nach Lebertransplantation untersucht werden.

Darüber hinaus sollten bei der Diskussion der Fragestellung eine Kombination verschiedener Marker im Rahmen eines Scores in Betracht gezogen werden. Der Vorteil eines Scores könnte darin bestehen, die Voraussagekraft einzelner Parameter für das Outcome nach Lebertransplantation aufzuaddieren, um die Zuverlässigkeit der Voraussage zu optimieren. Hierfür müssten verschiedene Marker identifiziert werden, die sich in Kombination sinnvoll ergänzen, indem sie gemeinsam sowohl eine sichere Prognose ermöglichen als auch unerwünschte Einflüsse auf das Ergebnis minimieren. Die so erstellten Scores könnten dann im Rahmen einer prospektiven Studie unter Einbeziehung der oben beschriebenen Faktoren auf ihre Aussagekraft bezüglich des Outcomes nach Lebertransplantation untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Die Lebertransplantation ist für Patienten mit akuten oder chronischen Lebererkrankungen im Endstadium häufig die einzig wirksame Therapieoption. Obwohl sich die Behandlung in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat, besteht ein Risiko für Komplikationen. Parameter zur Prognose des Outcomes sollen eine Optimierung der Therapie und frühzeitiges Handeln ermöglichen. In dieser Arbeit wurde das Serum-Ferritin auf seine Aussagekraft in diesem Kontext hin untersucht, da es sich in diversen Publikationen bereits als relevanter Marker für histologische Veränderungen der Leber und verschiedene Ereignisse bei lebertransplantierten Patienten gezeigt hat. Als Endpunkt wurde die Fibrosierung der Leber beobachtet.

Es konnte keine eindeutige Aussage der Höhe des Ferritin-Werts in Bezug auf die rekurrente Fibrosierung des transplantierten Organs nach Lebertransplantation nachgewiesen werden. Jedoch wiesen die Patienten mit diagnostizierter Fibrose im Verlauf ein durchschnittlich höheres Serum-Ferritin, eine höhere Varianz und eine höhere Standardabweichung der Werte auf als die Patienten in der Vergleichsgruppe. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass insbesondere bei Patienten mit einer Fibrosierung einige auffällig hohe Ferritin-Werte zu finden waren. Ein Trend der Werte im zeitlichen Verlauf, wie beispielsweise eine Zu- oder Abnahme des Serum-Ferritins in den Jahren nach Transplantation, konnte weder bei Patienten mit noch bei denjenigen ohne Fibrose bestätigt werden. Auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-Ferritins und einer Fibrosierung der Spenderleber nach Transplantation zeigte sich in den Analysen nicht.

Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass die Daten dieser Arbeit aus der klinischen Praxis stammen und somit diversen Einflüssen unterlagen, die in diesem Rahmen nur teilweise berücksichtigt werden konnten. So erfolgten die Blutabnahmen und Leberbiopsien zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten und auch die Zeitintervalle zwischen den Werten variierten. Hinzu kommt, dass die Patienten verschiedene Grunderkrankungen und Komorbiditäten aufwiesen, die sich auf das Serum-Ferritin ausgewirkt haben könnten. Durch die begrenzte Anzahl untersuchter Patienten war zudem der Einfluss von Extremwerten auf die Analyse hoch und beeinträchtigte so die Repräsentativität der Untersuchung.

Anhand der verwendeten Daten ergibt sich kein Hinweis darauf, dass Ferritin als prognostischer Faktor für eine rekurrente Fibrose nach Lebertransplantation und damit

als Indikator für das Outcome nach Lebertransplantation geeignet ist. Jedoch sollte die Aussage des Serum-Ferritins in dieser Fragestellung im Zusammenhang mit anderen Parametern in Form eines Scores erneut evaluiert werden. Entsprechende Untersuchungen sollten aufgrund der vorliegenden Limitationen mit Hilfe größerer Patientenkollektive im Rahmen von prospektiven Studien durchgeführt werden, die aktuelle und künftige Herausforderungen in der Transplantationsmedizin berücksichtigen.

7. Literaturverzeichnis

- ADAM, R., KARAM, V., DELVART, V., O'GRADY, J., MIRZA, D., KLEMPNAUER, J., CASTAING, D., NEUHAUS, P., JAMIESON, N. & SALIZZONI, M. 2012. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology*, 57, 675-688.
- ADAMS, D. H., SANCHEZ-FUEYO, A. & SAMUEL, D. 2015. From immunosuppression to tolerance. *Journal of hepatology*, 62, S170-S185.
- ADDISON, G., BEAMISH, M., HALES, C., HODGKINS, M., JACOBS, A. & LLEWELLIN, P. 1972. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*, 25, 326-329.
- AEHLING, N. F., SEEHOFER, D. & BERG, T. 2020. Aktuelle Entwicklungen bei der Lebertransplantation—Wo stehen wir? *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 145, 1124-1131.
- AFIFY, S. M., TABLL, A., NAWARA, H. M., EL KASSAS, M., ELFERT, A., SENO, M. & EL-KOUSY, S. 2018. Five fibrosis biomarkers together with serum ferritin level to diagnose liver fibrosis and cirrhosis. *Clin Lab*, 64, 1685-1693.
- ANASTASIOU, O. E., KÄLSCH, J., HAKMOUNI, M., KUCUKOGLU, O., HEIDER, D., KORTH, J., MANKA, P., SOWA, J. P., BECHMANN, L. & SANER, F. H. 2017. Low transferrin and high ferritin concentrations are associated with worse outcome in acute liver failure. *Liver International*, 37, 1032-1041.
- ANWAR, N., KAISER, T. E., BARI, K., SCHOECH, M., DIWAN, T. S., CUFFY, M. C., SILSKI, L., QUILLIN III, R. C., SAFDAR, K. & SHAH, S. A. 2020. Use of Hepatitis C Nucleic Acid Test—Positive Liver Allografts in Hepatitis C Virus Seronegative Recipients. *Liver Transplantation*, 26, 673-680.
- ARORA, S. S., AXLEY, P., AHMED, Z., SATAPATHY, S. K., WONG, R., KUO, Y. F. & SINGAL, A. K. 2019. Decreasing frequency and improved outcomes of hepatitis C-related liver transplantation in the era of direct-acting antivirals—a retrospective cohort study. *Transplant International*, 32, 854-864.
- AROSIO, P., INGRASSIA, R. & CAVADINI, P. 2009. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790, 589-599.
- AUFKLÄRUNG, B. F. G. 2020. *Die Entscheidungslösung in Deutschland und gesetzliche Regelungen in anderen europäischen Ländern* [Online]. Available: https://www.organspende-info.de/gesetzliche-grundlagen/entscheidungsloesung.html?gclid=EAlaIQobChMIs7fj9_3b6wIVW_eJ3Ch1YewlBEAAYASAAEgIMKPD_BwE [Accessed 09.09.2020 2020].
- AZOULAY, D., LINHARES, M. M., HUGUET, E., DELVART, V., CASTAING, D., ADAM, R., ICHAI, P., SALIBA, F., LEMOINE, A. & SAMUEL, D. 2002. Decision for retransplantation of the liver: an experience-and cost-based analysis. *Annals of surgery*, 236, 713.
- BEFELER, A. S., HAYASHI, P. H. & DI BISCEGLIE, A. M. 2005. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 128, 1752-1764.
- BELLAN, M., CASTELLO, L. M. & PIRISI, M. 2018. Candidate biomarkers of liver fibrosis: a concise, pathophysiology-oriented review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 6, 317.
- BELLI, L. S., PERRICONE, G., ADAM, R., CORTESI, P. A., STRAZZABOSCO, M., FACCHETTI, R., KARAM, V., SALIZZONI, M., ANDUJAR, R. L. & FONDEVILA, C. 2018. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects

- on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *Journal of hepatology*, 69, 810-817.
- BERG, J. M., STRYER, L. & TYMOCZKO, J. L. 2013. *Stryer Biochemie*, Springer Spektrum.
- BHAT, M., TAZARI, M. & SEBASTIANI, G. 2017. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: A meta-analysis. *PloS one*, 12, e0185192.
- BOBBIO-PALLAVICINI, F., VERDE, G., SPRIANO, P., LOSI, R., BOSATRA, M., BRASCHI, A., IOTTI, G., CHIARANDA, M. & VILLA, S. 1989. Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin. *Intensive care medicine*, 15, 171-178.
- BOHNE, F., MARTÍNEZ-LLORDELLA, M., LOZANO, J.-J., MIQUEL, R., BENÍTEZ, C., LONDOÑO, M.-C., MANZIA, T.-M., ANGELICO, R., SWINKELS, D. W. & TJALSMA, H. 2012. Intra-graft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation. *The Journal of clinical investigation*, 122, 368-382.
- BOLKART, J. 2021. Anzahl der Organ-Transplantationen weltweit nach Organ in den Jahren 2014 bis 2018. 27.01.2021 ed.: Statista.
- BRANGER, P. & SAMUEL, U. 2018. Annual Report 2017, Eurotransplant International Foundation. *Annual report. Eurotransplant International Foundation*.
- BRENNER, T., ROSENHAGEN, C., BRANDT, H., SCHMITT, F. C., JUNG, G. E., SCHEMMER, P., SCHMIDT, J., MIETH, M., BRUCKNER, T. & LICHTENSTERN, C. 2012. Cell death biomarkers as early predictors for hepatic dysfunction in patients after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 94, 185-191.
- BRISSOT, P., PIETRANGELO, A., ADAMS, P. C., DE GRAAFF, B., MCLAREN, C. E. & LORÉAL, O. 2018. Haemochromatosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 1-15.
- BROELSCH, C., EMOND, J., WHITINGTON, P., THISTLETHWAITE, J., BAKER, A. & LICHTOR, J. 1990. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Annals of surgery*, 212, 368.
- BROWN, R. S. 2005. Hepatitis C and liver transplantation. *Nature*, 436, 973-978.
- BULACH, D., BÖSEBECK, D. & EISENREICH, S. 2019. Transplantationsgesetz. *Die Anästhesiologie*. Springer.
- BUNDESÄRZTEKAMMER 2019. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt*, 116, A-175.
- BUSUTTIL, R. W., FARMER, D. G., YERSIZ, H., HIATT, J. R., MCDIARMID, S. V., GOLDSTEIN, L. I., SAAB, S., HAN, S., DURAZO, F. & WEAVER, M. 2005. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Annals of surgery*, 241, 905.
- BUSUTTIL, R. W., GOLDSTEIN, L. I., DANOVITCH, G. M., AMENT, M. E. & MEMSIC, L. D. 1986. Liver transplantation today. *Annals of internal medicine*, 104, 377-389.
- CARBONE, M. & NEUBERGER, J. M. 2014. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *Journal of hepatology*, 60, 210-223.
- CHARLTON, M. R. 2016. Roadmap for improving patient and graft survival in the next 10 years. *Liver Transplantation*, 22, 71-78.
- CHOW, J. K., GANZ, T., RUTHAZER, R., SIMPSON, M. A., POMFRET, E. A., GORDON, F. D., WESTERMAN, M. E. & SNYDMAN, D. R. 2017. Iron-related

- markers are associated with infection after liver transplantation. *Liver Transplantation*, 23, 1541-1552.
- CIESEK, S. & WEDEMEYER, H. 2012. Immunosuppression, liver injury and post-transplant HCV recurrence. *Journal of viral hepatitis*, 19, 1-8.
- CRESPO, G., MARIÑO, Z., NAVASA, M. & FORNS, X. 2012. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*, 142, 1373-1383. e1.
- CULLIS, J. O., FITZSIMONS, E. J., GRIFFITHS, W. J., TSOCHATZIS, E., THOMAS, D. W. & HAEMATOLOGY, B. S. F. 2018. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British journal of haematology*, 181, 331-340.
- D'SOUZA, R., FEAKINS, R., MEARS, L., SABIN, C. & FOSTER, G. 2005. Relationship between serum ferritin, hepatic iron staining, diabetes mellitus and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 21, 519-524.
- DAFOE, D. C., TANTISATTAMO, E. & REDDY, U. Precision medicine and personalized approach to renal transplantation. *Seminars in nephrology*, 2018. Elsevier, 346-354.
- DARU, J., COLMAN, K., STANWORTH, S. J., DE LA SALLE, B., WOOD, E. M. & PASRICHA, S.-R. 2017. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *The American journal of clinical nutrition*, 106, 1634S-1639S.
- DUFFY, J. P., KAO, K., KO, C. Y., FARMER, D. G., MCDIARMID, S. V., HONG, J. C., VENICK, R. S., FEIST, S., GOLDSTEIN, L. & SAAB, S. 2010. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Annals of surgery*, 252, 652-661.
- DURAND, F. 2018. How to improve long-term outcome after liver transplantation? *Liver International*, 38, 134-138.
- DURAND, F., LEVITSKY, J., CAUCHY, F., GILGENKRANTZ, H., SOUBRANE, O. & FRANCOZ, C. 2019a. Age and liver transplantation. *Journal of hepatology*, 70, 745-758.
- DURAND, F., PAVESI, M. & CHEUNG, R. 2019b. Liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis in Europe: Where do we stand? : Elsevier.
- EASL, E. A. F. T. S. O. T. L. 2018. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 69, 154-181.
- EUROTRANSPLANT. 2020. Eurotransplant International Foundation. Available: <https://www.eurotransplant.org/patients/deutschland/> [Accessed 09.09.2020 2020].
- FERREIRA, K. P. Z., OLIVEIRA, S. R., KALLAUR, A. P., KAIMEN-MACIEL, D. R., LOZOVYOY, M. A. B., DE ALMEIDA, E. R. D., MORIMOTO, H. K., MEZZAROBBA, L., DICHI, I. & REICHE, E. M. V. 2017. Disease progression and oxidative stress are associated with higher serum ferritin levels in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 373, 236-241.
- FLEMING, D. J., JACQUES, P. F., MASSARO, J. M., D'AGOSTINO SR, R. B., WILSON, P. W. & WOOD, R. J. 2001. Aspirin intake and the use of serum ferritin as a measure of iron status. *The American journal of clinical nutrition*, 74, 219-226.
- FUNG, J. J., JAIN, A., KWAK, E., KUSNE, S., DVORCHIK, I. & EGHTEHAD, B. 2001. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transplantation*, 7, s109-s118.
- GANZ, T. & NEMETH, E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Seminars in hematology*, 2009. Elsevier, 387-393.
- GERMANI, G., RODRIGUEZ-CASTRO, K., RUSSO, F. P., SENZOLO, M., ZANETTO, A., FERRARESE, A. & BURRA, P. 2015. Markers of acute

- rejection and graft acceptance in liver transplantation. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21, 1061.
- GIL, E., KIM, J. M., JEON, K., PARK, H., KANG, D., CHO, J., SUH, G. Y. & PARK, J. 2018. Recipient age and mortality after liver transplantation: a population-based cohort study. *Transplantation*, 102, 2025.
- GINSBURG, G. S. & MCCARTHY, J. J. 2001. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *TRENDS in Biotechnology*, 19, 491-496.
- GODT 2020. International Report on Organ Donation and Transplantation Activities - Executive Summary 2018. Global Observatory on Donation and Transplantation.
- GORGEN, A., PREDIGER, C., PREDIGER, J. E., CHEDID, M. F., BACKES, A. N., DE ARAUJO, A., GREZZANA-FILHO, T. J., LEIPNITZ, I., CHEDID, A. D. & ALVARES-DA-SILVA, M. R. 2019. Serum factor V is a continuous biomarker of graft dysfunction and a predictor of graft loss after liver transplantation. *Transplantation*, 103, 944-951.
- GRĄT, M., KRASNODEBSKI, M., PATKOWSKI, W., FIGIEL, W., BIK, E. & KRAWCZYK, M. Prognostic factors and outcomes of patients after liver retransplantation. *Transplantation proceedings*, 2016. Elsevier, 1717-1720.
- HALDAR, D., KERN, B., HODSON, J., ARMSTRONG, M. J., ADAM, R., BERLAKOVICH, G., FRITZ, J., FEURSTEIN, B., POPP, W. & KARAM, V. 2019. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *Journal of hepatology*, 71, 313-322.
- HEROLD, G. 2019. *Innere Medizin 2020*, Walter de Gruyter GmbH.
- IZUMI, S., HUGHES, R. D., LANGLEY, P. G., PERNAMBUCO, J. R. B. & WILLIAMS, R. 1995. Acute phase response after liver transplantation for fulminant hepatic failure and cirrhosis. *Transplant international*, 8, 340-345.
- JADLOWIEC, C. C. & TANER, T. 2016. Liver transplantation: current status and challenges. *World journal of gastroenterology*, 22, 4438.
- JAIN, A., REYES, J., KASHYAP, R., DODSON, S. F., DEMETRIS, A. J., RUPPERT, K., ABU-ELMAGD, K., MARSH, W., MADARIAGA, J. & MAZARIEGOS, G. 2000. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Annals of surgery*, 232, 490.
- JOCHMANS, I., VAN ROSMALEN, M., PIRENNE, J. & SAMUEL, U. 2017. Adult liver allocation in Eurotransplant. *Transplantation*, 101, 1542-1550.
- KAMATH, P. S., WIESNER, R. H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T. M., KOSBERG, C. L., D'AMICO, G., DICKSON, E. R. & KIM, W. R. 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33, 464-470.
- KANG, S. H., CHOI, Y., HAN, H.-S., YOON, Y.-S., CHO, J. Y., KIM, S., KIM, K. H., HYUN, I. G. & SHEHTA, A. 2018. Fatigue and weakness hinder patient social reintegration after liver transplantation. *Clinical and molecular hepatology*, 24, 402.
- KARSDAL, M. A., DANIELS, S. J., HOLM NIELSEN, S., BAGER, C., RASMUSSEN, D. G., LOOMBA, R., SURABATTULA, R., VILLESEN, I. F., LUO, Y. & SHEVELL, D. 2020. Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver International*, 40, 736-750.
- KIMURA, Y., TAURA, K., HAI NAM, N., UEMOTO, Y., YOSHINO, K., IKENO, Y., OKUDA, Y., NISHIO, T., YAMAMOTO, G. & TANABE, K. 2020. Utility of Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) to evaluate graft status after liver transplantation. *Liver Transplantation*.
- KLINCK, J. R. & PRETTO, E. A. 2018. History of Liver Transplantation. *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine*. Springer.

- KNOVICH, M. A., STOREY, J. A., COFFMAN, L. G., TORTI, S. V. & TORTI, F. M. 2009. Ferritin for the clinician. *Blood reviews*, 23, 95-104.
- KOCH, M. & MITTLER, J. 2019. Lebendorganspende in Deutschland: Voraussetzungen und Durchführung. *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date*, 13, 243-254.
- KOWDLEY, K. V., BELT, P., WILSON, L. A., YEH, M. M., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., CHALASANI, N., SANYAL, A. J., NELSON, J. E. & NETWORK., N. C. R. 2012. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 55, 77-85.
- KRASNOFF, J., VINTRO, A., ASCHER, N., BASS, N., PAUL, S., DODD, M. & PAINTER, P. 2006. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, 6, 1896-1905.
- LEE, C. H., GOAG, E. K., LEE, S. H., CHUNG, K. S., JUNG, J. Y., PARK, M. S., KIM, Y. S., KIM, S. K., CHANG, J. & SONG, J. H. 2016. Association of serum ferritin levels with smoking and lung function in the Korean adult population: analysis of the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 11, 3001.
- LEE, K. K., KIM, D. G., MOON, I. S., LEE, M. D. & PARK, J. H. 2010. Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology*, 101, 47-53.
- LINDEMANN, M. & KÜHL, M. 2005. *Biochemie für Mediziner*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- LÖFFLER, G. 2008. *Basiswissen Biochemie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- LUCEY, M. R. 2017. Impact of behaviors (smoking, treatment adherence, exercise, alcohol) on allograft function and outcomes. *Liver Transplantation*, 23, S89-S91.
- LUCEY, M. R., TERRAULT, N., OJO, L., HAY, J. E., NEUBERGER, J., BLUMBERG, E. & TEPERMAN, L. W. 2013. 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 transplantation*, 19, 3-26.
- MARTÍN-GONZÁLEZ, C., PELAZAS-GONZÁLEZ, R., FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, C., ALEMÁN-VALLS, R., MARTÍNEZ-RIERA, A., ORTEGA-TOLEDO, P., GARCÍA-RODRÍGUEZ, A., RODRÍGUEZ-GASPAR, M. & GONZÁLEZ-REIMERS, E. 2020. Ferritin and liver fibrosis among patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 126542.
- MATHUR, S. & SUTTON, J. 2017. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomedical reports*, 7, 3-5.
- MAZZAFERRO, V., REGALIA, E., DOCI, R., ANDREOLA, S., PULVIRENTI, A., BOZZETTI, F., MONTALTO, F., AMMATUNA, M., MORABITO, A. & GENNARI, L. 1996. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 334, 693-700.
- MCCAUGHAN, G. W. & VAJDIC, C. M. 2013. De novo malignant disease after liver transplantation? Risk and surveillance strategies. *Liver Transplantation*, 19, S62-S67.
- MILMAN, N. & KIRCHHOFF, M. 1999. Relationship between serum ferritin and risk factors for ischaemic heart disease in 2235 Danes aged 30–60 years. *Journal of internal medicine*, 245, 423-433.

- MOOSBURNER, S., RITSCHL, P., WIERING, L., GASSNER, J., ÖLLINGER, R., PRATSCHKE, J., SAUER, I. & RASCHZOK, N. 2019. Hohes Spenderalter bei Lebertransplantation. *Der Chirurg*, 90, 744-751.
- NAESENS, M. & ANGLICHEAU, D. 2018. Precision transplant medicine: biomarkers to the rescue. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29, 24-34.
- NALLAGANGULA, K. S., NAGARAJ, S. K., VENKATASWAMY, L. & CHANDRAPPA, M. 2017. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Science OA*, 4, FSO250.
- NEUMEISTER, B. & BÖHM, B. 2018. *Klinikleitfaden Labordiagnostik*, München, Elsevier.
- NIMMESGERN, E., BENEDIKTSSON, I. & NORSTEDT, I. 2017. Personalized medicine in Europe. *Clinical and translational science*, 10, 61.
- NÖRTHEN, A., ASENDORF, T., WALSON, P. D. & OELLERICH, M. 2018. Diagnostic value of alpha-1-fetoprotein (AFP) as a biomarker for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Clinical biochemistry*, 52, 20-25.
- OIKONOMOU, T., GOULIS, I., SOULAIPOPOULOS, S., KARASMANI, A., DOUMTSIS, P., TSIONI, K., MANDALA, E., AKRIVIADIS, E. & CHOLONGITAS, E. 2017. High serum ferritin is associated with worse outcome of patients with decompensated cirrhosis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 30, 217.
- ORGANIZATION, W. H. 2011. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. World Health Organization.
- ORGANTRANSPLANTATION, D. S. 2020a. *Ablauf einer Organspende* [Online]. Available: <https://dso.de/organspende/allgemeine-informationen/organspende-in-deutschland/ablauf-einer-organspende> [Accessed 09.09.2020 2020].
- ORGANTRANSPLANTATION, D. S. 2020b. *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019* [Online]. Available: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf> [Accessed 08.09.2020 2020].
- ORGANTRANSPLANTATION, D. S. 2021. *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020*. Frankfurt am Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation.
- ORGANTRANSPLANTATION, D. S. 2022. *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2021*. Deutsche Stiftung Organtransplantation.
- OTTO, G. 2018. Donor shortage in Germany: impact on short-and long-term results in liver transplantation. *Visceral medicine*, 34, 449-452.
- PATEL, K. & SEBASTIANI, G. 2020. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Reports*, 2, 100067.
- PHAM, T. T. T., HO, D. T. & NGUYEN, T. 2020. Usefulness of Mac-2 binding protein glycosylation isomer in non-invasive probing liver disease in the Vietnamese population. *World journal of hepatology*, 12, 220.
- PICHLMAYR, R. 1983. *Organtransplantation. Chirurgie im Wandel der Zeit 1945–1983*. Springer.
- PICHLMAYR, R., RINGE, B., GUBERNATIS, G., HAUSS, J. & BUNZENDAHL, H. 1988. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)-a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 373, 127-130.
- PIETRANGELO, A. 2004. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *New England Journal of Medicine*, 350, 2383-2397.

- RAHMEL, A. 2019a. Organspende. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 114, 100-106.
- RAHMEL, A. Widerspruchslosung aus Sicht der Deutschen Stiftung Organtransplantation. *Transplantationsmedizinrecht*, 2019b. Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, 109-122.
- RENZ, H. 2018. *Praktische Labordiagnostik*, De Gruyter.
- RIBOT-HERNÁNDEZ, I., MARTÍN-GONZÁLEZ, C., VERA-DELGADO, V., GONZÁLEZ-NAVARRETE, L., DE ARMAS-GONZÁLEZ, J. F., VIÑA-RODRÍGUEZ, J., SÁNCHEZ-PÉREZ, M. J., RODRÍGUEZ-GASPAR, M. & GONZÁLEZ-REIMERS, E. 2019. Prognostic Value of Serum Iron, Ferritin, and Transferrin in Chronic Alcoholic Liver Disease. *Biological Trace Element Research*, 1-9.
- RIEDIGER, C., BERBERAT, P. O., SAUER, P., GOTTHARDT, D., WEISS, K. H., MEHRABI, A., MERLE, U., STREMMEL, W. & ENCKE, J. 2007. Prophylaxis and treatment of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22, viii37-viii46.
- SACKETT, K., CUNDERLIK, M., SAHNI, N., KILLEEN, A. A. & OLSON, A. P. 2016. Extreme hyperferritinemia: causes and impact on diagnostic reasoning. *American journal of clinical pathology*, 145, 646-650.
- SCHLITT, H., HACKL, C., KNOPPKE, B., BRUNNER, S., SINNER, B., PESCHEL, G., WEIGAND, K., MELTER, M., SCHERER, M. & KIRCHNER, G. 2019. Organmangel und Organallokation zur Lebertransplantation in Deutschland. *Der Gastroenterologe*, 14, 252-259.
- SCHMIDT, J., MÜLLER, S., MEHRABI, A., SCHEMMER, P. & BÜCHLER, M. 2008. Orthotope Lebertransplantation. *Der Chirurg*, 79, 112-120.
- SCHOENING, W., BUESCHER, N., RADEMACHER, S., ANDREOU, A., KUEHN, S., NEUHAUS, R., GUCKELBERGER, O., PUHL, G., SEEHOFER, D. & NEUHAUS, P. 2013. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *American Journal of Transplantation*, 13, 2384-2394.
- SCHÖNING, W., ÖLLINGER, R., SCHMELZLE, M. & PRATSCHKE, J. 2019. Grenzbereiche der Lebertransplantation in Indikation und Technik. *Der Chirurg*, 90, 102-109.
- SCHULTE, K., KUNZENDORF, U. & FELDKAMP, T. 2019. Ursachen der niedrigen Organspenderate in Deutschland. *Der Urologe*, 58, 888-892.
- SCHÜTZ, E., FISCHER, A., BECK, J., HARDEN, M., KOCH, M., WUENSCH, T., STOCKMANN, M., NASHAN, B., KOLLMAR, O. & MATTHAEI, J. 2017. Graft-derived cell-free DNA, a noninvasive early rejection and graft damage marker in liver transplantation: A prospective, observational, multicenter cohort study. *PLoS medicine*, 14, e1002286.
- SCHWARZ, N. T. 2017. *Allgemein-und Viszeralchirurgie essentials*, Georg Thieme Verlag.
- SENJO, H., HIGUCHI, T., OKADA, S. & TAKAHASHI, O. 2018. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology*, 23, 817-822.
- SERPER, M., PATZER, R. E., REESE, P. P., PRZYTULA, K., KOVAL, R., LADNER, D. P., LEVITSKY, J., ABECASSIS, M. M. & WOLF, M. S. 2015. Medication misuse, nonadherence, and clinical outcomes among liver transplant recipients. *Liver transplantation*, 21, 22-28.
- SHIRABE, K., BEKKI, Y., GANTUMUR, D., ARAKI, K., ISHII, N., KUNO, A., NARIMATSU, H. & MIZOKAMI, M. 2018. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis. *Journal of gastroenterology*, 53, 819-826.

- SONG, A. T. W., AVELINO-SILVA, V. I., PECORA, R. A. A., PUGLIESE, V., D'ALBUQUERQUE, L. A. C. & ABDALA, E. 2014. Liver transplantation: fifty years of experience. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20, 5363.
- SOOD, S., HAIFER, C., YU, L., PAVLOVIC, J., CHURILOV, L., GOW, P. J., JONES, R. M., ANGUS, P. W., VISVANATHAN, K. & TESTRO, A. G. 2017. A novel immune function biomarker identifies patients at risk of clinical events early following liver transplantation. *Liver Transplantation*, 23, 487-497.
- STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., FULGINITI, V. A., MOON, J. B., BLANCHARD, H., MARTIN JR, A. J. & PORTER, K. A. 1968. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery*, 168, 392.
- STARZL, T. E., IWATSUKI, S., VAN THIEL, D. H., GARTNER, J. C., ZITELLI, B. J., MALATAK, J. J., SCHADE, R. R., SHAW JR, B. W., HAKALA, T. R. & ROSENTHAL, J. T. 1982. Evolution of liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2, 614.
- STARZL, T. E., KLINTMARM, G. B., PORTER, K. A., IWATSUKI, S. & SCHRÖTER, G. P. 1981. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *The New England journal of medicine*, 305, 266.
- STARZL, T. E., KOEP, L. J., HALGRIMSON, C. G., HOOD, J., SCHROTER, G. P., PORTER, K. & WEIL III, R. 1979. Fifteen years of clinical liver transplantation. *Gastroenterology*, 77, 375-388.
- STEINMÜLLER, T., SEEHOFER, D., RAYES, N., MÜLLER, A. R., SETTMACHER, U., JONAS, S., NEUHAUS, R., BERG, T., HOPF, U. & NEUHAUS, P. 2002. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology*, 35, 1528-1535.
- TAKAGI, K., DOMAGALA, P., PORTE, R. J., ALWAYN, I., METSELAAR, H. J., VAN DEN BERG, A. P., VAN HOEK, B., IJZERMANS, J. N. & POLAK, W. G. 2020. Liver retransplantation in adult recipients: analysis of a 38-year experience in the Netherlands. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 27, 26-33.
- TAKAKI, A., YASUNAKA, T. & YAGI, T. 2015. Molecular mechanisms to control post-transplantation hepatitis B recurrence. *International journal of molecular sciences*, 16, 17494-17513.
- THEODORE, D. & FRIED, M. 2000. Natural history and disease manifestations of hepatitis C infection. *The Hepatitis C Viruses*. Springer.
- THOMAS, L. 2020. *Labor & Diagnose 2020*, Prof. Dr. Lothar Thomas.
- THULUVATH, P. J. & YOO, H. Y. 2004. Graft and patient survival after adult live donor liver transplantation compared to a matched cohort who received a deceased donor transplantation. *Liver transplantation*, 10, 1263-1268.
- TORNAI, D., ANTAL-SZALMAS, P., TORNAI, T., PAPP, M., TORNAI, I., SIPEKI, N., JANKA, T., BALOGH, B. & VITALIS, Z. 2021. Abnormal ferritin levels predict development of poor outcomes in cirrhotic outpatients: a cohort study. *BMC gastroenterology*, 21, 1-13.
- UPPAL, S. S., AL-MUTAIRI, M., HAYAT, S., ABRAHAM, M. & MALAVIYA, A. 2007. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clinical rheumatology*, 26, 1055-1060.
- VAN GELDER, T. 2017. Biomarkers in solid organ transplantation. *British journal of clinical pharmacology*, 83, 2602-2604.
- VAN IPEREN, C., KRAAIJENHAGEN, R. J., BIESMA, D., BEGUIN, Y., MARX, J. & VAN DE WIEL, A. 1998. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Journal of British Surgery*, 85, 41-45.
- VERHOEVEN, C. J., FARID, W. R., DE JONGE, J., METSELAAR, H. J., KAZEMIER, G. & VAN DER LAAN, L. J. 2014. Biomarkers to assess graft quality during

- conventional and machine preservation in liver transplantation. *Journal of hepatology*, 61, 672-684.
- WAKIYA, T., SANADA, Y., URAHASHI, T., IHARA, Y., YAMADA, N., OKADA, N., HIRATA, Y., HAKAMADA, K., YASUDA, Y. & MIZUTA, K. 2015. Impact of the serum ferritin concentration in liver transplantation. *Liver Transplantation*, 21, 1419-1427.
- WANG, W., KNOVICH, M. A., COFFMAN, L. G., TORTI, F. M. & TORTI, S. V. 2010. Serum ferritin: past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1800, 760-769.
- WEINBERG, E. D. & MIKLOSSY, J. 2008. Iron withholding: a defense against disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 13, 451-463.
- WEISMÜLLER, T. J., KIRCHNER, G. I., SCHERER, M. N., NEGM, A. A., SCHNITZBAUER, A. A., LEHNER, F., KLEMPNAUER, J., SCHLITT, H. J., MANN, M. P. & STRASSBURG, C. P. 2011. Serum ferritin concentration and transferrin saturation before liver transplantation predict decreased long-term recipient survival. *Hepatology*, 54, 2114-2124.
- WIESNER, R., EDWARDS, E., FREEMAN, R., HARPER, A., KIM, R., KAMATH, P., KREMERS, W., LAKE, J., HOWARD, T. & MERION, R. M. 2003. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124, 91-96.
- YOSHINO, K., TAURA, K., OKUDA, Y., IKENO, Y., UEMOTO, Y., NISHIO, T., YAMAMOTO, G., TANABE, K., KOYAMA, Y. & SEO, S. 2019. Efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of graft fibrosis after liver transplantation. *Hepatology Research*, 49, 394-403.
- YOUNOSSI, Z. M., STEPANOVA, M., ONG, J., TRIMBLE, G., ALQAHTANI, S., YOUNOSSI, I., AHMED, A., RACILA, A. & HENRY, L. 2020. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.
- ZARRINPAR, A. & BUSUTTIL, R. W. 2013. Liver transplantation: past, present and future. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 10, 434.
- ZIMMERMANN, A., ZIMMERMANN, T., SCHATTENBERG, J., PÖTTGEN, S., LOTZ, J., ROSSMANN, H., ROEDDIGER, R., BIESTERFELD, S., GEISS, H.-C. & SCHUCHMANN, M. 2011. Alterations in lipid, carbohydrate and iron metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *European journal of internal medicine*, 22, 305-310.