

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

Prävalenz von Leberfibrose bei nierentransplantierten Patienten
mittels transienter Elastographie

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

Vorgelegt von

Alexander Barton
aus Wiesbaden

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 10. Juni 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2. Literaturdiskussion	4
2.1. Leberfibrose	4
2.1.1. Definitionen	4
2.1.2. Epidemiologie	4
2.1.3. Ätiologie	4
2.1.3.1. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung	5
2.1.3.2. Alkoholische Fettlebererkrankung	6
2.1.3.3. Virale Hepatitis	6
2.1.4. Pathogenese	7
2.1.5. Klinik	9
2.1.6. Diagnostik	10
2.1.6.1. Leberbiopsie	10
2.1.6.2. Bildgebende Verfahren	11
2.1.6.3. Transiente Elastographie	13
2.1.6.4. Blutbasierte Tests	15
2.1.7. Therapie	16
2.1.7.1. Therapie der Grunderkrankung	16
2.1.7.2. Antifibrotische Therapie	17
2.1.7.3. Lebertransplantation	18
2.1.8. Komplikationen	19
2.1.9. Prognose	19
2.2. Nierentransplantation	20
2.2.1. Definitionen	20
2.2.2. Formen der Nierentransplantation	20
2.2.3. Epidemiologie	21
2.2.4. Ätiologie	22
2.2.4.1. Polyzystische Nierenerkrankung	22
2.2.5. Indikationen	23
2.2.6. Kontraindikationen	23
2.2.7. Durchführung	24
2.2.8. Nachsorge	25
2.2.9. Immunsuppression	26
2.2.10. Komplikationen	27
2.2.10.1. Komplikationen der Immunsuppression	28
2.2.11. Lebererkrankungen bei nierentransplantierten Patienten	31

2.2.12.	Lebensqualität.....	31
2.2.13.	Prognose.....	32
3.	Material und Methoden	33
3.1.	Patientenkollektiv	33
3.2.	Studiendesign	33
3.3.	Methoden	34
3.3.1.	Transiente Elastographie	34
3.3.2.	Körperliche Untersuchung.....	36
3.3.3.	Blutentnahme und Laborwerte	36
3.3.4.	Fragebögen.....	36
3.3.5.	Erhebung von Komorbiditäten und relevanten Informationen.....	36
3.3.6.	Transfer in kategoriale Variablen	37
3.4.	Statistische Auswertung.....	38
4.	Ergebnisse	40
4.1.	Patientencharakteristika.....	40
4.2.	Prävalenz von Leberfibrose	40
4.2.1.	Transiente Elastographie	40
4.3.	Komorbiditäten.....	41
4.3.1.	Metabolische Komorbiditäten.....	41
4.3.2.	Hepatologische Komorbiditäten	41
4.3.2.1.	Subgruppenanalyse	41
4.3.3.	Weitere Komorbiditäten.....	42
4.4.	Nierentransplantation.....	44
4.5.	Immunsuppression.....	44
4.6.	Laborwerte	46
4.7.	Alkohol- und Nikotinkonsum	47
4.8.	Sozialanamnese	47
4.9.	Lebensqualität.....	47
4.10.	Vergleich von Patienten mit und ohne Leberfibrose.....	49
4.10.1.	Patientencharakteristika.....	49
4.10.2.	Transiente Elastographie	49
4.10.3.	Komorbiditäten	50
4.10.4.	Nierentransplantation und Immunsuppression.....	52
4.10.5.	Laborwerte	54
4.10.6.	Alkohol- und Nikotinkonsum.....	54
4.10.7.	Sozialanamnese.....	55
4.10.8.	Lebensqualität.....	55

4.11.	Prädiktoren für Leberfibrose	56
4.11.1.	Univariable Analyse	56
4.11.2.	Multivariable Analyse	59
5.	Diskussion	60
5.1.	Prävalenz von Leberfibrose	60
5.2.	Metabolische Komorbiditäten.....	62
5.3.	Hepato-logische Komorbiditäten	64
5.4.	Immunsuppression.....	65
5.5.	Weitere Prädiktoren für Leberfibrose	65
5.6.	Lebensqualität.....	67
5.7.	Limitationen.....	67
6.	Zusammenfassung.....	69
7.	Literaturverzeichnis	71
8.	Anhang.....	84
8.1.	Fragebögen.....	84
9.	Danksagung.....	88
10.	Tabellarischer Lebenslauf	89

Abkürzungsverzeichnis

2D-SWE	2D-Scherwellen-Elastographie
ADPKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
ALD	alcoholic liver disease (alkoholische Fettlebererkrankung)
ALT	Alanin-Aminotransferase
APRI	AST to Platelet Ratio Index
ARPKD	autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristics
BMI	Body Mass Index
BKV	BK-Virus
CAP	Controlled Attenuation Parameter
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CNI	chronische Niereninsuffizienz
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAA	direct-acting antiviral (direkt antiviral wirksames Medikament)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBV	Ebstein-Barr-Virus
eGFR	estimated GFR (geschätzte GFR)
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
EZM	extrazelluläre Matrix
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HDL	High Density Lipoprotein
HEV	Hepatitis-E-Virus
HHV	Humanes Herpesvirus

HPV	Humanes Papillomavirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HSZ	hepatische Sternzelle
IDF	International Diabetes Federation
INR	International Normalized Ratio
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
IQR/Med	Quotient aus Interquartilsabstand und Median
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	koronare Herzkrankheit
kPa	Kilopascal
KZ	Kupferzelle
LDL	Low Density Lipoprotein
LS	Lebersteifigkeit
LTx	Lebertransplantation
LNTx	Leber-Nierentransplantation
MASLD	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Leber- erkrankung)
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MRE	Magnetresonanz-Elastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFL	nichtalkoholische Fettleber
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease (nichtalkoholische Fettlebererkrankung)
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
NFS	NAFLD Fibrosis Score
NTx	Nierentransplantation
NYHA	New York Heart Association

oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	odds ratio
PNTx	Pankreas-Nierentransplantation
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
pSWE	Punkt-Scherwellen-Elastographie
PTDM	Posttransplantationsdiabetes
PTH	Parathormon
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorder (Posttransplatations-Lymphom)
SGLT2	sodium dependent glucose transporter 2
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TE	transiente Elastographie
VHF	Vorhofflimmern
VZV	Varizella-Zoster-Virus
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Z. n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veränderungen in der fibrotischen Leber	9
Abbildung 2: Sondenplatzierung und Bildschirmanzeige bei FibroScan-Messung	35
Abbildung 3: Prozentualer Anteil an Patienten mit Leberfibrose ($LS \geq 7$ kPa) in Patientensubgruppen mit NAFLD, chronischer Hepatitisvirus-Infektion und erhöhtem Alkoholkonsum in der Vergangenheit.....	42
Abbildung 4: Verteilung der nephrologischen Grunderkrankungen	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Staging der Fibrose anhand des Metavir Scores und des NASH-CRN Scores (74, 75).....	10
Tabelle 2: Patentierte und nicht-patentierte Fibrosetests und deren Komponenten ..	15
Tabelle 3: Ursachen von Lebererkrankungen bei nierentransplantierten Patienten ..	31
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien	33
Tabelle 5: Patientencharakteristika und TE	40
Tabelle 6: Komorbiditäten	43
Tabelle 7: NTx und Immunsuppression	45
Tabelle 8: Laborwerte	46
Tabelle 9: Alkohol- und Nikotinkonsum.....	47
Tabelle 10: Sozialanamnese und Lebensqualität	48
Tabelle 11: Vergleich von Patientencharakteristika und TE zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa).....	49
Tabelle 12: Vergleich von Komorbiditäten zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa).....	51
Tabelle 13: Vergleich von Variablen zur NTx und Immunsuppression zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa).....	53
Tabelle 14: Vergleich der Laborwerte zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa).....	54
Tabelle 15: Vergleich von Alkohol- und Nikotinkonsum zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa).....	55
Tabelle 16: Vergleich von Sozialanamnese und Lebensqualität zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa).....	55
Tabelle 17: Univariable Analyse von Prädiktoren für Leberfibrose	57
Tabelle 18: Multivariable Analyse unabhängiger Prädiktoren für Leberfibrose.....	59

Gender-Hinweis

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die geschlechtergerechte Schreibweise verzichtet und zumeist das generische Maskulinum verwendet. Die personenbezogenen Bezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf alle Geschlechter.

1. Einleitung und Ziel der Dissertation

Die Nierentransplantation (NTx) ist bei Patienten mit terminalem Nierenversagen die Therapie der Wahl, da sie eine Verbesserung des Langzeitüberlebens und der Lebensqualität im Vergleich zur Dialysebehandlung aufweist (1, 2). Die Verfügbarkeit der Spenderorgane ist jedoch begrenzt. Allein in Deutschland standen Ende 2022 fast 6.700 Patienten auf der aktiven Warteliste für eine NTx, während im gleichen Jahr circa 2.000 NTx durchgeführt wurden (3). Trotz stetiger Verbesserungen sowohl des Kurzzeit- als auch des Langzeitüberlebens in den letzten Jahrzehnten stellen das Transplantat- und Patientenüberleben eine große Herausforderung dar und sind von verschiedenen Faktoren wie der Immunsuppression, Transplantatabstoßungen und Infektionen abhängig (4, 5). Zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen und somit Erhalt der Transplantatfunktion sind nierentransplantierte Patienten auf eine dauerhafte Immunsuppression angewiesen, die aus einer Kombination verschiedener immunsuppressiver Medikamente, u. a. Glucocorticoiden und Calcineurin-Inhibitoren (CNI), besteht (6). Nach der NTx können, u. a. bedingt durch die Immunsuppression, zahlreiche Komplikationen auftreten. Dazu zählen Infektionen, maligne Erkrankungen, kardiovaskuläre Komplikationen, Transplantatabstoßungen und rekurrende nephrologische Grunderkrankungen (7). Auch das metabolische Syndrom und der Posttransplantationsdiabetes (PTDM) sind als häufige Komorbiditäten bei nierentransplantierten Patienten zu nennen (8).

Darüber hinaus haben nierentransplantierte Patienten ein erhöhtes Risiko für Lebererkrankungen (9, 10). Historisch gesehen stellten Infektionen mit dem Hepatitis-B (HBV)- oder Hepatitis-C-Virus (HCV) durch die Hämodialyse ein häufiges Problem dar. Trotz eines deutlichen Rückgangs sind noch immer erhöhte Prävalenzen an HBV- und HCV-Infektionen bei Hämodialyse-Patienten und nierentransplantierten Patienten zu sehen (11-14). Neben den Virushepatitiden können sich aufgrund der Immunsuppression auch andere Infektionen in der Leber manifestieren, u. a. systemische Herpesvirusinfektionen oder bakterielle Leberabszesse (9). Aber auch zahlreiche Medikamente oder nephrologische Grunderkrankungen wie die polyzystische Nierenerkrankung können eine Leberschädigung verursachen (10). Immunsuppressive Medikamente, v. a. Glucocorticoide und CNI, sind mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie verbunden und können zu dem häufigen Auftreten von Adipositas und dem metabolischen Syndrom bei nierentransplantierten Patienten beitragen (15, 16). Diese metabolischen Komorbiditäten sind auch mit der

nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) assoziiert, die als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen wird und eine hohe globale Prävalenz von 25% aufweist (17, 18). Bei nierentransplantierten Patienten wird aufgrund der hohen Prävalenz des metabolischen Syndroms auch eine hohe Prävalenz der NAFLD angenommen, was bereits in einzelnen Studien gezeigt wurde (19, 20).

Die NAFLD und die chronische HBV- und HCV-Infektion gehören zusammen mit der alkoholbedingten Lebererkrankung zu den häufigsten Ursachen von Leberfibrose, wobei die NAFLD die Hauptursache in Europa ist (21). Leberfibrose entsteht durch eine chronische Leberschädigung und ist durch die Anhäufung von Bindegewebe in der Leber gekennzeichnet. Die Leberfibrose kann zur Leberzirrhose fortschreiten und zu Komplikationen wie Aszites, Nierenversagen, hepatischer Enzephalopathie und Varizenblutungen führen (22). Außerdem ist die Leberzirrhose ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) (23).

Insgesamt ist die Leberfibrose ein prognostisch relevanter Faktor und mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität assoziiert (24, 25).

In der Diagnostik der Leberfibrose gilt die Leberbiopsie als Referenzstandard, allerdings gewinnen nicht-invasive Tests wie Elastographie-basierte Verfahren und blutbasierte Marker zunehmend an Bedeutung (26, 27). Elastographie-basierte Verfahren ermöglichen Rückschlüsse auf die Leberfibrose, indem sie die Steifigkeit des Lebergewebes messen (27). Eine weit verbreitete und validierte Methode ist die transiente Elastographie (TE). Die TE bietet eine hohe Anwendbarkeit bei einer Untersuchungsdauer von nur wenigen Minuten und erfordert eine relativ kurze Schulung des Untersuchers (28).

Obwohl nierentransplantierte Patienten, insbesondere durch die Immunsuppression, ein hohes Risiko für die NAFLD und andere Lebererkrankungen haben, liegen zum aktuellen Stand wenig Daten über das Vorliegen von Leberfibrose in dieser Patientenkohorte vor. Einzelne Studien mit eher kleinen Fallzahlen an nierentransplantierten Patienten beobachteten Prävalenzen der Leberfibrose von 0% bis 40%, wobei teilweise Patientensubgruppen mit NAFLD oder chronischer HCV-Infektion untersucht wurden (19, 20, 29, 30).

Das Ziel dieser Dissertation ist, die Prävalenz von Leberfibrose in einer Kohorte von nierentransplantierten Patienten zu bestimmen. Zur Identifikation der Leberfibrose wird die Lebersteifigkeit (LS) mittels TE mit dem FibroScan gemessen. Als sekundäre

Fragestellung werden metabolische und hepatologische Komorbiditäten, die immunsuppressive Behandlung und relevante Informationen bezüglich der NTx beschrieben. Die nierentransplantierten Patienten, bei denen eine Leberfibrose identifiziert wurde, werden mit den nierentransplantierten Patienten ohne Leberfibrose anhand der erhobenen Daten verglichen. In einer explorativen Analyse wird untersucht, ob unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer Leberfibrose vorliegen. Ein weiteres Ziel besteht darin, die Lebensqualität der nierentransplantierten Patienten zu ermitteln.

2. Literaturdiskussion

2.1. Leberfibrose

2.1.1. Definitionen

Fibrose beschreibt die Einkapselung oder den Ersatz von geschädigtem Gewebe durch kollagenes Narbengewebe (31). Fibrose entsteht durch chronische Schädigung von Gewebe unter Deregulation der physiologischen Heilungsprozesse. Auf zellulärer Ebene führen endotheliale Schädigung, bestimmte Zytokine, Inflammation, oxidativer Stress und die Aktivierung von Kollagen-produzierenden Zellen zur Pathogenese von Fibrose (32).

Als Leberfibrose wird die Fibrose von Lebergewebe bezeichnet, die bei Progression zur Leberzirrhose führt. Leberzirrhose beschreibt das Endstadium der Leberfibrose und ist durch Knotenbildung im hepatischen Gewebe und eine eingeschränkte Leberfunktion gekennzeichnet (22, 33). Darüber hinaus ist die Leberzirrhose ein wichtiger Risikofaktor für das HCC (23).

2.1.2. Epidemiologie

In Europa liegt die Prävalenz der Leberfibrose in der Allgemeinbevölkerung zwischen 0,7% und 7,5% (21). Eine in Deutschland durchgeführte bevölkerungsbasierte Studie ermittelte eine Prävalenz der fortgeschrittenen Leberfibrose von 1% bis 2,5% (34).

Die Prävalenz der Leberzirrhose variiert in Europa zwischen 0,25% und 0,76% (21). Weltweit stieg die Anzahl der durch Leberzirrhose verursachte Todesfälle in den letzten Jahrzehnten an auf über 1,32 Millionen Todesfälle im Jahr 2017 (35). Die Leberzirrhose liegt global gesehen auf Platz 11 der häufigsten Todesursachen (36).

2.1.3. Ätiologie

Eine Vielzahl von Erkrankungen, die die Leber chronisch schädigen, kann eine Leberfibrose verursachen, darunter parasitäre (z. B. Schistosomiasis), autoimmune, chronisch inflammatorische (z. B. Sarkoidose), medikamenteninduzierte (z. B. Methotrexat), vaskuläre und cholestatische (z. B. primär sklerosierende Cholangitis [PSC]) Erkrankungen sowie Stoffwechselerkrankungen (z. B. Morbus Wilson und Hämochromatose) (33).

Die Hauptursache der Leberfibrose stellt in Europa die NAFLD dar (21, 37-39). Weitere häufige Ursachen der Leberfibrose und Leberzirrhose sind die chronischen viralen Hepatitiden B und C sowie schädlicher Alkoholkonsum (40). 2017 waren in Westeuropa 8,1% der durch Leberzirrhose bedingte Todesfälle auf Hepatitis B und 21,4% auf

Hepatitis C zurückzuführen. 41,7% der Todesfälle wurden durch die alkoholbedingte Lebererkrankung, 9,5% durch die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) und 19,3% durch andere Ursachen verursacht. Bei Männern lag deutlich häufiger die alkoholbedingte Lebererkrankung (47,9% vs. 31,4%) zugrunde als bei Frauen, während bei Frauen häufiger die NASH (12,2% vs. 7,8%) vorlag (35).

2.1.3.1. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Die NAFLD wird definiert durch eine Steatose in mindestens 5% aller Hepatozyten ohne das Vorliegen anderer Ursachen für die hepatische Steatose wie erhöhten Alkoholkonsum, Medikamente (z. B. Amiodaron, Steroide, Tamoxifen) oder Stoffwechselstörungen (z. B. Morbus Wilson). Die NAFLD wird in eine nicht-progressive Form, die nichtalkoholische Fettleber (NAFL), und eine progressive Form, die NASH, unterteilt. Histologisch ist die NASH neben der Steatose durch lobuläre Entzündung und Ballonierung von Hepatozyten gekennzeichnet und kann bei Progression zur Entwicklung von Leberfibrose und Leberzirrhose und zum HCC führen (41). Allerdings wurde gezeigt, dass auch die NAFL progressiv verlaufen kann, jedoch deutlich langsamer als die NASH (42).

Weltweit ist ungefähr jeder vierte Erwachsene von der NAFLD betroffen (17). 2016 lag in Deutschland die Prävalenz der NAFLD bei circa 23% und die Prävalenz der NASH bei circa 4%. Bis 2023 wird ein Anstieg auf 26%, bzw. 6% erwartet (43). Eine große niederländische bevölkerungsbasierte Studie stellte das Vorliegen einer Leberfibrose bei 8,4% der Patienten mit NAFLD fest (44).

Bei Patienten mit NAFLD bestehen meistens metabolische Risikofaktoren, insbesondere eine zentrale Adipositas und ein Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). Daher gilt die NAFLD als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms (45). Entsprechend der Definition der International Diabetes Federation (IDF) liegt beim metabolischen Syndrom eine zentrale Adipositas, definiert durch einen erhöhten Bauchumfang (über 94 cm bei Männern und über 80 cm bei Frauen) oder einen Body Mass Index (BMI) von über 30 kg/m², vor. Zusätzlich müssen mindestens zwei der folgenden vier Kriterien zutreffen: erhöhter Nüchternblutzucker (≥ 100 mg/dl) oder diagnostizierter T2DM, erhöhte Triglyceride (≥ 150 mg/dl) oder spezifische Medikation, reduziertes HDL (< 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen) oder spezifische Medikation, und arterielle Hypertonie (46). Darüber hinaus sind männliches Geschlecht, höheres Alter und hispanische Abstammung mit der NAFLD assoziiert (45, 47). Auch

genetische Faktoren beeinflussen das Risiko für das Auftreten der NAFLD (48). Insgesamt wird die NAFLD als eine Multisystemerkrankung angesehen und kann zur Entwicklung von extrahepatischen Komplikationen wie dem T2DM, kardiovaskulären Erkrankungen und der chronischen Nierenerkrankung beitragen (49).

In einem aktuellen (Stand 2023) Konsensus-Statement wird als neue Terminologie die „metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD)“ vorgeschlagen, die im Gegensatz zur NAFLD eine Einschluss- anstatt einer Ausschlussdiagnose ist (50). Zur Diagnosestellung der MASLD muss neben einer hepatischen Steatose mindestens ein kardiometabolischer Risikofaktor vorliegen: Übergewicht, Insulinresistenz, arterielle Hypertonie, erhöhte Triglyceride oder erniedrigtes HDL-Cholesterin. Diese neue Terminologie legt den Fokus auf metabolische Störungen, die der Erkrankung zugrunde liegen, und verzichtet auf die als stigmatisierend empfundenen Begriffe „nichtalkoholisch“ und „fett“.

2.1.3.2. Alkoholische Fettlebererkrankung

Die alkoholische Fettlebererkrankung (ALD) ist durch einen schädlichen Alkoholkonsum gekennzeichnet (45). Schädlicher Alkoholkonsum war 2012 weltweit für geschätzt 5,9% aller Todesfälle verantwortlich und verursacht neben der ALD unter anderem kardiovaskuläre Erkrankungen und Tumorerkrankungen (51). In Europa ist schädlicher Alkoholkonsum die häufigste Ursache für durch Leberzirrhose bedingte Todesfälle (35). Die Prävalenz der ALD betrug 4,7% in der US-amerikanischen erwachsenen Allgemeinbevölkerung im Jahr 2017 (52).

Entsprechend der NAFLD reicht das Spektrum der ALD von der alkoholischen Fettleber über die alkoholische Steatohepatitis bis hin zur Leberzirrhose und zum HCC (53). Auch wenn sich die hepatotoxisch wirkende Alkoholdosis individuell unterscheidet, wird zur Abgrenzung der ALD von der NAFLD ein täglicher Alkoholgrenzwert von 20 g bei Männern und 10 g bei Frauen empfohlen (45). Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der konsumierten Alkoholmenge und dem Auftreten der ALD (54).

2.1.3.3. Virale Hepatitis

Die virale Hepatitis kann durch die fünf Hepatitisviren A bis E (HAV, HBV, HCV, HDV und HEV) verursacht werden. Trotz des ähnlichen Krankheitsbildes der Virushepatitiden A, B, C, D und E bestehen Unterschiede bezüglich der Übertragungswege, des klinischen Verlaufs, der Prävention und der Therapie (55). Infektionen mit HBV und HCV können chronifizieren und sind weltweit die beiden häufigsten Ursachen für durch

Leberzirrhose bedingte Todesfälle (35). Laut World Health Organisation (WHO) waren 2015 weltweit 257 Millionen Menschen mit dem HBV und 71 Millionen Menschen mit dem HCV chronisch infiziert (56). Bei der Hepatitis A treten keine chronischen Verläufe auf und ein chronischer Verlauf der Hepatitis E kommt nur bei immunsupprimierten Patienten vor. Eine Infektion mit dem HDV ist ausschließlich als Koinfektion mit dem HBV möglich (55).

Das HBV kann über infiziertes Blut oder Körperflüssigkeiten auf verschiedene Weisen übertragen werden: sexuell, parenteral (z. B. Nadelstichverletzung), vertikal von der infizierten Mutter aufs Kind und horizontal (z. B. zwischen Kindern innerhalb eines Haushalts) (57). Das HBV ist ein doppelsträngiges DNA-Virus, das Hepatozyten befällt und insbesondere zu einer immunvermittelten Leberschädigung führt (58). Ab einer Infektionsdauer von 6 Monaten besteht eine chronische Infektion, die bei anhaltender Entzündung und ineffektiver Viruselimination zur Entwicklung von Leberfibrose, Leberzirrhose und HCC beitragen kann (59). Eine chronische Hepatitis B entwickelt sich bei 5% bis 10% der Erwachsenen. Ein erhöhtes Risiko dafür existiert vor allem bei sehr jungen Kindern oder immunsupprimierten Patienten (60).

Das HCV wird über infiziertes Blut übertragen, in Industrieländern hauptsächlich durch injizierenden Drogenkonsum und in Entwicklungsländern vor allem durch unsterile therapeutische Injektionen und Bluttransfusionen. Seltener treten sexuelle oder perinatale Übertragungen auf (61). Das HVC ist ein behülltes, einsträngiges RNA-Virus, das Hepatozyten befällt und zur hepatischen Steatose, Inflammation und Fibrose führen kann (58). Die Infektion heilt bei 15% bis 40% der Infizierten spontan aus, wobei keine Spätschäden erwartet werden (62). Wenn das HCV länger als 6 Monate persistiert, liegt eine chronische Infektion vor (55). Die chronische HCV-Infektion resultiert unbehandelt bei 16% der Patienten innerhalb von 20 Jahren in einer Leberzirrhose (63). Unter den Patienten mit HCV-infizierter Leberzirrhose entwickeln 3% bis 8% pro Jahr ein HCC (23).

2.1.4. Pathogenese

Auf eine akute, selbstlimitierende Schädigung reagiert die Leber mit Wundheilungsprozessen in Form einer Entzündungsreaktion und Anreicherung von extrazellulärer Matrix (EZM). Durch die Regeneration von Hepatozyten werden abgestorbene Hepatozyten ersetzt. Bei chronischer Leberschädigung werden die Regenerationsprozesse der Leber gestört. Dabei werden abgestorbene Hepatozyten durch fibröses

Material aus EZM ersetzt und Leberfibrose entsteht (22). Die Progression dieser Prozesse resultiert in der Leberzirrhose, dem Endstadium der Leberfibrose (64).

Das Lebergewebe besteht aus Hepatozyten sowie aus nicht-parenchymalen Zellen: Endothelzellen, Kupferzellen (KZ) und hepatische Sternzellen (HSZ). Die Sinusoide werden von Endothelzellen umgeben und verbinden Portalvenen mit Lebervenen. Perisinusoidal zwischen Hepatozyten und Endothelzellen liegt der Dissé-Raum, in dem sich die HSZ befinden (vgl. Abbildung 1) (64). Die Leberfibrose ist durch die Ablagerung sowie die Veränderung der Zusammensetzung von EZM gekennzeichnet. Hauptproduzenten der EZM in der geschädigten Leber sind aktivierte HSZ, die in der gesunden Leber als Speicher für Vitamin A dienen. Bei chronischer Leberschädigung proliferieren die HSZ und transformieren zu Myofibroblasten, die überschießend EZM produzieren (65). Dabei wird die Aktivierung der HSZ von einer Vielzahl an Zytokinen und Wachstumsfaktoren gesteuert (66). Neben den HSZ können Myofibroblasten aus kleinen Portalgefäßen und aus dem Knochenmark stammende Zellen für die Fibrogenese in der geschädigten Leber verantwortlich sein. Dabei hängt das Vorkommen der einzelnen Zellen von der Ursache der Leberschädigung ab (22). Die EZM der menschlichen Leber besteht aus den Kollagenen Typ I, III, IV, V und VI sowie Glykoproteinen (Fibronectin, Vitronectin, Laminin, Undulin und Entaktin), Proteoglykanen und Elastin (67). Bei der Entstehung von Leberfibrose lagern sich in frühen Stadien verstärkt die Kollagene Typ III und V und Fibronectin ab und in späteren chronischen Stadien die Kollagene Typ I und IV, Undulin, Elastin und Laminin (66). Insbesondere der Anteil an Kollagen Typ I steigt stark an und eine zirrhotischen Leber besteht aus ungefähr sechsfach so viel EZM wie eine gesunde Leber (67). Die Ablagerungen von EZM im Dissé-Raum führen dazu, dass die fenestrierte Endothelzellschicht geschädigt wird und der Stoffaustausch zwischen Sinusoiden und Hepatozyten eingeschränkt wird. Dieser Prozess wird als Kapillarisation der Sinusoide bezeichnet (64). Die beschriebenen Veränderungen in der fibrotischen Leber sind in Abbildung 1 dargestellt.

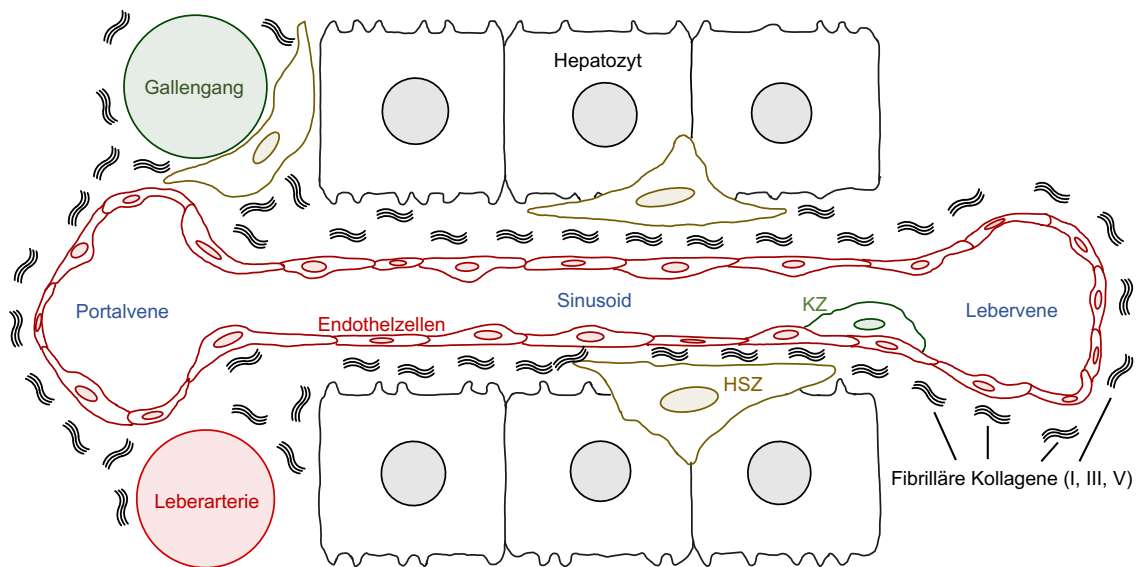


Abbildung 1: Veränderungen in der fibrotischen Leber. Dargestellt sind die Aktivierung und Proliferation von hepatischen Sternzellen (HSZ), der Verlust von hepatozytären Mikrovilli, der Verlust der Fenestrierung zwischen den Endothelzellen und die Anhäufung von fibrillären Kollagenen, vor allem im Dissé-Raum. Eigene Darstellung in Anlehnung an (64).

2.1.5. Klinik

Patienten mit Leberfibrose weisen meist bis ins frühe Stadium der Leberzirrhose keine Symptome auf. In der asymptomatischen Phase wird die Leberzirrhose als kompensierte Leberzirrhose bezeichnet. Folgt darauf eine symptomatische Phase, wird von einer dekompenzierten Leberzirrhose gesprochen, die durch Komplikationen wie Aszites, Varizenblutungen, hepatische Enzephalopathie und Ikterus gekennzeichnet ist (68). Allgemeinsymptome der Leberzirrhose sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Gewichtsverlust, Übelkeit, Meteorismus und Beschwerden im rechten Oberbauch. Zu den sogenannten Leberhautzeichen gehören unter anderem Spider naevi, Palmar- und Plantarerytheme, Weißnägel, Juckreiz und Hautatrophie mit Teleangiektasien (69). Weitere klinische Zeichen der Zirrhose sind die Splenomegalie, eine knotig tastbare Leber und ein Flapping Tremor sowie bei Männern die Gynäkomastie und der Verlust von Sekundärbehaarung (31).

2.1.6. Diagnostik

2.1.6.1. Leberbiopsie

Die Leberbiopsie kann sowohl zur Diagnosesicherung als auch zur Einschätzung des Schweregrades einer Lebererkrankung dienen. Beim Grading und Staging können unter anderem hepatozelluläre und biliäre Veränderungen, Inflammation, Steatose und Fibrose betrachtet werden (70).

Die Leberbiopsie wird meistens perkutan und ultraschallgesteuert durchgeführt (71). Alternativ kann bei Gerinnungsstörungen oder Aszites eine transjuguläre Leberbiopsie durch die Jugular- und Lebervenen ohne Verletzung der Leberkapsel erfolgen (72). Auch eine laparoskopische Biopsie unter direkter Sicht auf die Leber ist möglich. Für eine ausreichende Größe des Biopsats wird eine Länge von mindestens 2 bis 3 cm und ein Durchmesser der Biopsienadel von 16 Gauge empfohlen (73).

Obwohl nicht-invasive Tests an Bedeutung gewinnen, gilt die Leberbiopsie als diagnostischer Goldstandard für das Staging der Leberfibrose (71). Es gibt verschiedene Scoring-Systeme zur Bestimmung des Fibrosegrades, wobei für den klinischen Gebrauch eher simple Scoring-Systeme wie der Metavir Score empfohlen werden (73). Das Metavir Scoring-System wurde ursprünglich für die chronische Hepatitis C entwickelt und beurteilt Aktivität und Fibrose (74). Die Fibrose wird in die Fibrosegrade F0 bis F4 eingeteilt (Tabelle 1). Für das Staging der NASH wird der NASH-CRN Score empfohlen (45). Dabei wird die Fibrose ebenfalls in F0 bis F4 eingeteilt (Tabelle 1). Neben der Fibrose beurteilt der NASH-CRN Score auch die Steatose, Inflammation und Leberzellschädigung (75).

Tabelle 1: Staging der Fibrose anhand des Metavir Scores und des NASH-CRN Scores (74, 75)

Fibrosegrad	Metavir	NASH-CRN
F0	keine Fibrose	Keine Fibrose
F1	Portale Fibrose ohne Septen	Perisinusoidal oder periportal <ul style="list-style-type: none"> ○ F1A: mild, Zone 3, perisinusoidal ○ F1B: moderat, Zone 3, perisinusoidal ○ F1C: portal/periportal
F2	Portale Fibrose mit einzelnen Septen	Perisinusoidal und portal/periportal
F3	Zahlreiche Septen ohne Zirrhose	Brückenfibrose
F4	Zirrhose	Zirrhose

Allerdings gibt es bei der Leberbiopsie auch Limitationen. Da nur etwa ein Fünfzigtausendstel des Lebergewebes betrachtet wird, kann ein Sampling Error auftreten, der diskordante Ergebnisse an unterschiedlichen Stellen der Leber beschreibt (73, 76). Auch die Interobserver-Variabilität kann die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei unterschiedlichen Pathologen einschränken (77). Durch das invasive Verfahren der Leberbiopsie können Komplikationen auftreten. Die wichtigste Komplikation ist eine schwere Blutung, die einer Hospitalisation, Transfusion oder sogar Intervention bedarf und bei 1 von 2.500 bis 1 von 10.000 Fällen auftritt. Die Mortalitätsrate wird mit 1 je 10.000 Leberbiopsien beschrieben (73).

2.1.6.2. Bildgebende Verfahren

Die Sonographie ist ein kostengünstiges, breit verfügbares Verfahren ohne ionisierende Strahlenbelastung. Zeichen einer fortgeschrittenen Leberfibrose im Ultraschall sind ein vergrößertes oder heterogenes Echomuster, Regeneratknoten im Parenchym und eine knotige Oberfläche. Bei Progression der Zirrhose fällt ein relativ hypertrophierter Lobus caudatus im Vergleich zu einem atrophierten rechten Leberlappen auf (78). In einem Review wurden acht Studien, in denen die Leberoberfläche sonographisch zur Diagnose von fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose beurteilt wurde, untersucht: sechs der acht Studien waren vergleichbar und wiesen moderate Sensitivitäten von 51% bis 73% bei hohen Spezifitäten von 78% bis 95% auf (79). Allerdings ist keine verlässliche Stadieneinteilung der Fibrose möglich und sonographische Zeichen können in frühen Stadien der Leberfibrose fehlen (45, 78).

Mit der Computertomographie (CT) können Veränderungen der Lebermorphologie und Zeichen der Zirrhose und portalen Hypertension (z. B. Splenomegalie und Kollateralvenen) nachgewiesen werden (80). In einer multizentrischen Studie lagen Sensitivität und Spezifität bei 77,1% und 67,6% für die Identifikation einer Leberzirrhose (81). Nachteile der CT sind die Strahlenbelastung und eine eventuelle iodhaltige Kontrastmittelgabe bei limitierter Aussagekraft im Vergleich zu anderen Methoden.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann entsprechend der Sonographie und CT die oben genannten radiologischen Zeichen einer Leberzirrhose feststellen. Ebenso ist die Leberfibrose in präzirrhotischen Stadien mit der konventionellen MRT nicht gut darstellbar (82). Zwei weiterentwickelte MRT-Techniken, die kontrastverstärkte MRT und die diffusionsgewichtete MRT, erreichten kombiniert eine Sensitivität von 85% und

eine Spezifität von 100% (83). Dennoch sind MRT-Techniken eingeschränkt verfügbar, vergleichsweise teuer und erfordern eine hohe technische Expertise (84).

Die Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) aus dem Jahr 2021 merkt an, dass Sonographie, CT und MRT zwar geeignet sind, um Zeichen der Zirrhose oder portalen Hypertension festzustellen, jedoch nicht gut genug in der Identifikation einer kompensierten Leberzirrhose mit einer Area Under the Receiver Operating Characteristics (AUROC) von 0,75 bis 0,80 (28). Es gibt vielversprechende Entwicklungen für das Staging der Leberfibrose, die allerdings noch nicht für den klinischen Gebrauch evaluiert und validiert sind. Für die Diagnose einer fortgeschrittenen Leberfibrose, bzw. kompensierten Leberzirrhose wird die Messung der Lebersteifigkeit (LS) empfohlen. Die Messung der LS kann mittels transienter Elastographie (TE), Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE), 2D-Scherwellen-Elastographie (2D-SWE) oder Magnetresonanz-Elastographie (MRE) erfolgen (28).

Die MRE ist ein nicht-invasives MRT-basiertes Verfahren, das mittels niederfrequenten mechanischen Scherwellen (20 – 200 Hz) die Steifigkeit von Gewebe darstellen kann. Mithilfe der MRE kann Leberfibrose bereits in frühen Stadien erkannt und die Stadien der Fibrose voneinander abgegrenzt werden, auch beim Vorliegen von Adipositas oder Aszites (85). Eine Metaanalyse mit 12 Studien zeigte eine hohe Genauigkeit bei der Diagnose von signifikanter (\geq F2) und fortgeschrittener (\geq F3) Fibrose und Zirrhose mit AUROC-Werten von 0,88, 0,93 und 0,92 (86). Allerdings schränken hohe Kosten und eine eingeschränkte Verfügbarkeit den klinischen Gebrauch der MRE ein (28).

Die pSWE mittels Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI), die in Ultraschallgeräte integriert ist, sendet in einer im B-Bild definierten Region einen kurzen akustischen Schallpuls aus und misst mittels der generierten Scherwellen die Steifigkeit des Lebergewebes. Von Vorteil ist, dass die ARFI in Ultraschallgeräte integriert ist und die Messung ultraschallgesteuert durchgeführt wird. Außerdem ist eine Anwendung bei Patienten mit Adipositas oder Aszites möglich (87). Eine Metaanalyse mit 29 Studien zeigte eine hohe Genauigkeit bei der Diagnose von signifikanter (\geq F2) und fortgeschrittener (\geq F3) Fibrose und Zirrhose (= F4) mit AUROC-Werten von 0,87, 0,94 und 0,94 (88).

Die 2D-SWE verwendet ebenfalls akustische Schallpulse, um über generierte Scherwellen die LS zu ermitteln (80). Sie kombiniert die Schallpulse und ein Ultraschallbild

mit sehr hoher Bildrate, das die Verbreitung der Scherwellen in Echtzeit verfolgen kann (89). Die Vorteile der 2D-SWE decken sich mit denen der pSWE (90). Eine Metaanalyse mit 13 klinischen Zentren zeigte eine hohe Genauigkeit bei der Diagnose von signifikanter (\geq F2) und fortgeschrittener (\geq F3) Fibrose und Zirrhose (= F4) mit AUROC-Werten von 0,86, 0,91 und 0,93 (90).

2.1.6.3. Transiente Elastographie

Die TE ist die am weitesten verbreitete und am besten validierte Methode zur Messung der LS (28). Der FibroScan (Echosens, Paris, Frankreich) basiert auf einer eindimensionalen TE, die mittels Ultraschalls (5 MHz) die Ausbreitungsgeschwindigkeit von niederfrequenten Scherwellen (50 Hz) misst. Die Scherwellen werden durch niederfrequente Vibrationen (50 Hz) in der Sonde erzeugt. Je steifer das Lebergewebe ist, desto schneller breitet sich die Scherwelle aus (26, 91).

Die Durchführung der TE ist schmerzlos, schnell (unter 5 Minuten) und einfach durchzuführen (92). Da die LS nach Nahrungsaufnahme signifikant ansteigt, sollte der Patient mindestens 3 Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung zu sich nehmen (93, 94). Der Patient liegt auf dem Rücken mit angehobenem rechtem Arm, um den Zugang zum rechten Leberlappen zu erleichtern (26). Die Spitze der Sonde wird in der mittleren Axillarlinie auf Höhe des rechten Leberlappen auf der Haut platziert (94). Der Untersucher lokalisiert mithilfe eines Echtzeitbildes einen Punkt, an dem die Leber mindestens 6 cm tief und frei von Gefäßstrukturen ist, und drückt den Knopf auf der Sonde, um eine Messung auszulösen. Die LS wird 2,5 cm bis 6,5 cm unterhalb der Hautoberfläche in einem Zylinder von etwa 1 cm Durchmesser und 4 cm Länge gemessen. Nur wenn die Messung erfolgreich war, gibt das Gerät den Wert für die LS aus (26).

Die Ergebnisse werden als Median und Interquartilsabstand (IQR) in Kilopascal (kPa) angegeben. Das entscheidende Kriterium für die Zuverlässigkeit der Messung ist das Verhältnis aus IQR und Median (IQR/Med). Für eine zuverlässige Messung sollte der $IQR/Med \leq 30\%$ liegen, falls der Median der LS $\geq 7,1$ kPa beträgt. Es sollten mindestens 10 valide Messungen durchgeführt werden (95).

Die Cut-offs der LS zur Identifikation von signifikanter (\geq F2) und fortgeschrittener (\geq F3) Fibrose sowie Zirrhose (= F4) variieren in Publikationen und unterscheiden sich entsprechend der Ätiologie. In einer Metaanalyse von Tsochatzis et al., die 40 Studien mit unterschiedlicher Ätiologie einschloss, wurden mediane Cut-offs von 7,2 kPa für

\geq F2, 9,6 kPa für \geq F3 und 14,5 kPa für F4 ermittelt (96). Bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion bestimmten Li et al. in einer Metaanalyse mit 27 Studien mediane Cut-offs von 7,2 kPa für \geq F2, 9,1 kPa für \geq F3 und 12,2 kPa für F4 (97). Bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion ermittelten Castera et al. (n = 183) Cut-offs von 7,1 kPa für \geq F2, 9,5 kPa für \geq F3 und 12,5 kPa für F4 (98). Bei Patienten mit NAFLD bestimmten Wong et al. (n = 246) Cut-offs von 7,0 kPa für \geq F2, 8,7 kPa für \geq F3 und 10,3 kPa für F4, während Eddowes et al. (n = 373) Cut-offs von 8,2 kPa für \geq F2, 9,7 kPa für \geq F3 und 13,6 kPa für F4 bestimmten (99, 100).

Als eine normale LS werden Werte um 5 kPa beschrieben, die bei Männern, Patienten mit Adipositas und Patienten mit niedrigem BMI ($< 18,5$) erhöht sind (101-103).

Hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit der TE ermittelte eine Studie mit 1.165 Patienten für die Diagnose von signifikanter (\geq F2), fortgeschrittener (\geq F3) Fibrose und Zirrhose (= F4) AUROC-Werte von 0,82, 0,87 und 0,91. Bei der Betrachtung von Messungen mit einem IQR/Med von $\leq 10\%$ stieg die Genauigkeit auf entsprechende AUROC-Werte von 0,89, 0,94 und 0,97 (95). In der Studie wurden die Cut-offs von Castera et al. verwendet: 7,1 kPa für \geq F2, 9,5 kPa für \geq F3 und 12,5 kPa für F4 (98). Darüber hinaus zeigte eine Metaanalyse, dass die LS signifikant mit dem Risiko für eine dekompenzierte Leberzirrhose, ein HCC und Mortalität assoziiert ist (104).

Anstelle der normalen M-Sonde kann bei adipösen Patienten die XL-Sonde verwendet werden, die eine niedrigere Frequenz, eine größere Vibrationsamplitude und eine höhere Messtiefe aufweist (105). Bei gleichbleibender Genauigkeit kann die Fehlerrate bei übergewichtigen Patienten reduziert werden (1,1% vs. 16%). Beachtet werden muss, dass die LS bei der Messung mit der XL-Sonde signifikant niedriger ist als mit der M-Sonde (106).

In die TE mittels FibroScan ist die Messung des Controlled Attenuation Parameter (CAP) integriert, der während der Lebersteifigkeitsmessung über die Abschwächung des Ultraschallsignals bestimmt wird. Der CAP wird in Dezibel pro Meter (dB/m) gemessen und dient zur Identifikation und Quantifizierung von hepatischer Steatose (107, 108). Obwohl in Publikationen keine übereinstimmenden Cut-offs vorliegen, schlägt die aktuelle (Stand 2023) EASL-Leitlinie einen CAP von über 275 dB/m zur Diagnose von hepatischer Steatose bei der NAFLD vor (28).

2.1.6.4. Blutbasierte Tests

Es gibt eine Vielzahl von blutbasierten Tests für die Diagnose und das Staging der Leberfibrose, die in patentierte Tests (z. B. FibroTest®) und nicht-patentierter Tests (z. B. FIB-4) unterteilt werden können (26). Die Tests können aus Serummarkern der Leberfunktion, Produkten der Synthese und Degradation von EZM sowie Enzymen und Zytokinen, die daran beteiligt sind, bestehen (109). Tabelle 2 zeigt eine Auswahl an patentierten und nicht-patentierten Fibrosetests sowie die Serummarker, die darin kombiniert werden. Die meisten Tests wurden an Patienten mit chronischer viraler Hepatitis evaluiert, der NAFLD Fibrosis Score ist bei Patienten mit NAFLD der am besten untersuchte Test (26).

Tabelle 2: Patentierte und nicht-patentierter Fibrosetests und deren Komponenten (26)

Test	Komponenten
FibroTest® (Biopredictive, Paris, France), patentiert	alpha-2-Makroglobulin, gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Apolipoprotein A1, Haptoglobin, Gesamtbilirubin, Alter und Geschlecht
Enhanced Liver Fibrosis score® (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), patentiert	Hyaluronsäure, MMP-3, TIMP-1 und Alter
Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Australia), patentiert	Bilirubin, GGT, Hyaluronsäure, alpha-2-Makroglobulin, Alter und Geschlecht
Fibrometer® (Echosens, Paris, Frankreich), patentiert	Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, Aspartat-Aminotransferase (AST), alpha-2-Makroglobulin, Hyaluronsäure, Harnstoff und Alter
AST to Platelet Ratio Index (APRI), nicht-patentiert	AST und Thrombozytenzahl
NAFLD Fibrosis Score (NFS), nicht-patentiert	BMI, abnorme Nüchternblutglukose/Diabetes, AST, Alanin-Aminotransferase (ALT), Thrombozytenzahl, Albumin und Alter
FIB-4, nicht-patentiert	AST, ALT, Thrombozytenzahl und Alter

Der FIB-4 wurde ursprünglich an mit HIV und HCV koinfizierten Patienten evaluiert und berechnet sich durch (110):

$$\text{Alter [Jahre]} \times \text{AST [U/l]} / (\text{Thrombozytenzahl [}10^9/\text{l]} \times (\text{ALT [U/l]})^{1/2})$$

Für den FIB-4 ermittelte eine Studie mit 541 Patienten mit NAFLD einen unteren Cut-off von 1,30 und einen oberen Cut-off von 2,67 zur Identifikation von fortgeschrittener Leberfibrose (111).

Die Serummarker sind kostengünstig (nicht-patentierter Marker), gut validiert und reproduzierbar und haben eine hohe Anwendbarkeit (95%). Dennoch sind sie nicht

leberspezifisch und können falsch-positive Ergebnisse (z. B. bei extrahepatischen inflammatorischen Erkrankungen) liefern. Die diagnostische Performance der Serummarker gilt als nicht so gut wie die der TE (28). Eine Studie mit 510 Patienten, die die patentierten Serummarker FibroTest[®], FibroMeter[®] und HepaScore[®] evaluierte, ermittelte AUROC-Werte von 0,75 bis 0,84 für signifikante Fibrose, 0,82 bis 0,84 für fortgeschrittene Fibrose und 0,84 bis 0,87 für Zirrhose (112). Für den nicht-patentierten Marker APRI stellte eine Metaanalyse mit 40 Studien eine ähnliche Genauigkeit fest mit AUROC-Werten von 0,77 für signifikante Fibrose, 0,80 für fortgeschrittene Fibrose und 0,83 für Zirrhose (113).

2.1.7. Therapie

Das Ziel der Therapie ist, die Progression der Leberfibrose, insbesondere zur Leberzirrhose, zu verhindern oder sie sogar rückgängig zu machen. Eine Möglichkeit ist die zugrundeliegende Lebererkrankung gezielt zu therapieren. Dies gelingt bereits effektiv bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und C mittels antiviraler Medikamente, jedoch sind solche Ergebnisse bei anderen Lebererkrankungen wie der NASH aktuell schwer erreichbar (114). Deshalb werden für die gezielte Behandlung der Leberfibrose antifibrotische medikamentöse Therapien benötigt, die sich derzeit in klinischen Studien befinden und von denen noch keine zugelassen sind (115). Im Endstadium der Leberzirrhose stellt die Lebertransplantation (LTx) die ultimative Therapieoption dar (31).

2.1.7.1. Therapie der Grunderkrankung

Für die Therapie der chronischen HCV-Infektion sind direkt antiviral wirksame Medikamente (DAA), Ribavirin und pegyliertes Interferon alfa zugelassen, wobei bei fast allen HCV-Genotypen und Therapiekonstellationen interferonfreie DAA-Kombinationstherapien für meist 12 Wochen empfohlen werden. Für eine Therapie sprechen unter anderem hohe Heilungsraten, eine Chance auf Fibroseregression und eine Rekompensation bei dekompensierter Leberzirrhose, wobei ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response) erreicht werden soll (116).

Zur Therapie der chronischen HBV-Infektion können pegyliertes Interferon alfa sowie Nukleosid- und Nukleotidanaloga, darunter bevorzugt Entecavir und Tenofovir, verwendet werden, meistens bei einer Therapiedauer von 12 Monaten. Das Ziel der Therapie ist die Verbesserung und Regression einer Leberfibrose, was über den Verlust der HBsAg und die Suppression der HBV-DNA überprüft wird (117).

Zurzeit (Stand 2023) sind keine NAFLD-, bzw. NASH-spezifischen Medikamente zugelassen. Generell wird Patienten mit NAFLD körperliche Aktivität und eine mediterrane Ernährungsweise empfohlen, bei Übergewicht außerdem eine Gewichtsreduktion. Die medikamentösen Therapieoptionen richten sich nach den Komorbiditäten und Fibrosestadien. Beim T2DM stehen für nicht-zirrhatische (F0 bis F3) NAFLD-Patienten Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Analoga, Sodium dependent glucose transporter 2 (SGLT2) Inhibitoren, Pioglitazon und Metformin zur Verfügung, wobei insbesondere die GLP-1-Analoga aufgrund günstiger Effekte auf die NASH empfohlen werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose und einem T2DM können Patienten Metformin erhalten. Wenn als Komorbidität eine Fettstoffwechselstörung vorliegt, sollte diese mit Statinen therapiert werden. Bei Vorliegen einer Adipositas werden bei nicht-zirrhatischen NAFLD-Patienten GLP-1-Analoga empfohlen und auch Orlistat kann eingesetzt werden. Ab Adipositas Grad II ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) können chirurgische Therapien (z. B. Magenbypass) gewählt werden, wenn konservative Maßnahmen ausgeschöpft wurden (45).

Bei der ALD ist der Alkoholkonsum die Hauptdeterminante für Progression und Langzeitoutcome der Erkrankung, weshalb die komplette Abstinenz vom Alkoholkonsum entscheidend ist. Zur Behandlung des Alkoholmissbrauchs können Medikamente wie Baclofen eingesetzt werden. Zu den nicht-medikamentösen Therapien gehören Verhaltenstherapien wie das Motivational Interviewing (118).

2.1.7.2. Antifibrotische Therapie

Eine ideale antifibrotische Therapie wäre leberspezifisch, gut verträglich und effektiv in der Verhinderung übermäßiger Kollagenablagerung, ohne dabei die physiologische Synthese von EZM zu beeinflussen (22). Hauptansätze sind die Protektion von Hepatozyten, die Inhibition der Aktivierung von HSC, die Reduktion der Entwicklung fibrösen Narbengewebes und die Immunmodulation (119). Die meisten der antifibrotischen Medikamente in klinischen Studien werden an Patienten mit NASH getestet (115). An NASH-spezifischen Medikamenten befinden sich derzeit in Phase-III-Studien die Obeticholsäure (FXR-Agonist), Lanifibranor (PPAR-Agonist), Semaglutid (GLP-1-Analagon), Resmetirom (THR- β -Agonist) und Aramchol (SCD-1-Inhibitor) (45).

Für die Obeticholsäure liegt bereits die Interimsanalyse einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie vor, die eine signifikante Verbesserung der Leberfibrose zeigt (120).

2.1.7.3. Lebertransplantation

Die Leberzirrhose ist die häufigste Indikation für eine LTx. In der EASL-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass eine LTx erwogen werden sollte, wenn sie zur Verlängerung der durch die Lebererkrankung eingeschränkten Lebenserwartung oder zur Verbesserung einer unzumutbaren Lebensqualität führt. Außerdem sollte eine LTx erwogen werden, wenn Komplikationen der Leberzirrhose wie Aszites, Varizenblutungen, die hepatische Enzephalopathie und das hepatorenale Syndrom auftreten (121).

Der Zeitpunkt der LTx ist entscheidend und sollte weder zu spät, also vor dem Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen, noch zu früh, aufgrund des Operationsrisikos und der lebenslangen Immunsuppression, liegen. Um Patienten zu priorisieren, wird der Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score verwendet (121). Der MELD-Score wird aus Kreatinin, Gesamtbilirubin und International Normalized Ratio (INR) berechnet und dient der Vorhersage der 3-Monats-Mortalität bei Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium (122). Bei Patienten mit einem niedrigen MELD-Score von bis zu 14, und somit einem niedrigen 3-Monats-Mortalitätsrisiko, ist das 1-Jahres-Mortalitätsrisiko durch die LTx höher als ohne LTx. Bei steigendem MELD-Score steigt der Überlebensvorteil durch die LTx (123). Deshalb sollten Patienten ab einem MELD-Score von 15 für eine LTx gelistet werden. Darüber hinaus gibt es einige Ausnahmen vom MELD-Score, zu denen Komplikationen der Zirrhose (z. B. hepatische Enzephalopathie), bestimmte Lebererkrankungen (z. B. polyzystische Lebererkrankung) oder Malignome (z. B. HCC) gehören. In diesen Fällen kann Patienten eine besondere Priorität für die Transplantation zugewiesen werden (121).

Es gibt verschiedene Verfahren für die LTx. Im Rahmen einer Leichenspende wird bei der konventionellen LTx das gesamte Lebertransplantat anstelle der erkrankten Leber in den rechten oberen Quadranten platziert. In Europa selten durchgeführt wird die Lebendspende, bei der vom lebenden Spender der rechte Leberlappen an einen Erwachsenen, bzw. Teile des linken Leberlappens an ein Kind transplantiert werden (121).

Zu den Komplikationen der LTx gehören Blutungen, das Transplantatversagen, abdominelle Infektionen, Gallengangskomplikationen und Gefäßkomplikationen des Leberzuflusses und der Leberdrainage (124). Zudem müssen Patienten nach der LTx dauerhaft eine immunsuppressive Therapie einnehmen. Die Einführung der beiden CNI Cyclosporin und Tacrolimus führte zur Reduktion des Abstoßungsrisikos und zum Langzeitüberleben vom Transplantat und Patienten, weshalb eine Tacrolimus-basierte

Immunsuppression der Standard ist. CNI können als Monotherapie oder in Kombination mit Glucocorticoiden, Mycophenolat, Basiliximab oder einem mTOR-Inhibitor (Everolimus und Sirolimus) eingesetzt werden (125).

2.1.8. Komplikationen

Im Endstadium der Leberfibrose, der Leberzirrhose, wird das Auftreten von Komplikationen als Dekompensation bezeichnet. Die dekompenzierte Leberzirrhose ist durch die portale Hypertension und Leberfunktionseinschränkungen gekennzeichnet (126). Komplikationen sind der Aszites, die hepatische Enzephalopathie, Varizenblutungen, die spontan bakterielle Peritonitis und das hepatorenale Syndrom (31).

Patienten mit Leberzirrhose haben ein hohes Risiko ein HCC zu entwickeln. Das kumulative 5-Jahres-Risiko liegt zwischen 5% und 30% und ist abhängig von Ätiologie (mit dem höchstem Risiko bei einer HCV-Infektion), Ethnie und Stadium der Zirrhose (127, 128). In den Hochinzidenz-Ländern in Asien und Afrika sind die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines HCC die chronische HBV-Infektion und die Aflatoxin B₁-Exposition. Dagegen sind in Ländern mit niedriger Inzidenz die HCV-Infektion, schädlicher Alkoholkonsum und das metabolische Syndrom von größerer Bedeutung (129). Bei Patienten mit HCC liegt zu 70% bis 90% eine Leberzirrhose zugrunde (130).

Das HCC verursacht meist erst in fortgeschrittenen Stadien Symptome, in denen eine potentiell kurative Behandlung nicht mehr zugänglich ist (131). Deshalb sollten Patienten mit erhöhtem Risiko ein HCC zu entwickeln, u. a. Patienten mit Leberzirrhose oder fortgeschrittener Leberfibrose, auf ein HCC gescreent werden (23). Potentiell kurative Therapieoptionen in frühen Stadien des HCC sind die operative Resektion und die LTx mit einem 5-Jahres-Überleben von 70% (131). Beim fortgeschrittenen HCC liegt das 1-Jahres-Überleben bei 25%, bzw. bei 11% beim HCC im Endstadium (132).

2.1.9. Prognose

Die Leberfibrose ist bereits ab dem Fibroestadium F2 mit einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität assoziiert im Vergleich mit Patienten ohne Leberfibrose. Sowohl das Risiko der Gesamtmortalität als auch der leberspezifischen Mortalität steigen mit dem Stadium der Fibrose an (24, 133).

In einer Studie mit 458 NAFLD-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3) oder kompensierter Zirrhose (F4) lag das transplantationsfreie 10-Jahres-Überleben für F3 bei 94% und für F4 bei 45,5% (45, 134). Eine Studie mit 646 NAFLD-Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren ermittelte eine durchschnittliche Zeit bis zur

Entwicklung einer dekompensierten Leberzirrhose von 34,1 Jahren für F1, 22,7 Jahren für F2, 11,8 Jahren für F3 und 5,6 Jahren für F4 (45, 135). Bei Dekompensation sinkt das mediane Überleben von über 12 Jahre bei kompensierter Leberzirrhose auf ungefähr 2 Jahre bei dekompensierter Leberzirrhose (126).

Neben der erhöhten Gesamtmortalität ist eine fortgeschrittene Leberfibrose mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Mortalität assoziiert (136, 137).

2.2. Nierentransplantation

2.2.1. Definitionen

Die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease [CKD]) ist definiert als eine Abweichung der Struktur oder Funktion der Nieren über mindestens 3 Monate. Der beste Marker für die Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die über die Messung von Serumkreatinin oder Cystatin C geschätzt werden kann (estimated GFR [eGFR]). Der Normwert der GFR bei jungen Erwachsenen beträgt circa 125 ml/min/1,73 m², eine reduzierte GFR von < 60 ml/min/1,73 m² kennzeichnet die CKD und eine GFR < 15 ml/min/1,73m² definiert die terminale Niereninsuffizienz (138). Nierenersatztherapien für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind die Dialyse (Hämodialyse und Peritonealdialyse) und die NTx (139). Die NTx ist die bevorzugte Therapie, da sie mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko, einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einer verbesserten Lebensqualität assoziiert ist (1).

2.2.2. Formen der Nierentransplantation

Für die NTx kann eine Nierenlebendspende oder eine postmortale Organspende, auch Leichenspende genannt, verwendet werden. Vorteile der Lebendspende gegenüber der Leichenspende sind eine verkürzte Wartezeit, eine optimale Zeitplanung der NTx und eine verbesserte Organqualität durch die planbare Entnahme (140).

Die Lebendspende ist in Deutschland laut Transplantationsgesetz nur durch Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahestehen, zulässig. Der Lebendspender muss volljährig, einwilligungsfähig und nach ärztlicher Beurteilung als Spender geeignet sein. Eine voraussichtliche Gefährdung über das Operationsrisiko hinaus oder eine schwere gesundheitliche Beeinträchtigung über die unmittelbaren Folgen der Organentnahme hinaus dürfen nicht vorliegen (141). Darüber hinaus gilt die Subsidiarität der Lebendspende: Eine

Lebendnierentransplantation darf nur durchgeführt werden, wenn zu dem Zeitpunkt kein geeignetes Organ aus postmortaler Spende zur Verfügung steht (141, 142).

Die Leichenspende wird ebenfalls durch das Transplantationsgesetz geregelt. Voraussetzungen für eine postmortale Organspende sind der Nachweis eines irreversiblen Hirnfunktionsausfalls und die Zustimmung zur Transplantation zu Lebzeiten oder stellvertretend durch Angehörige. Zudem dürfen keine medizinischen Kontraindikationen (z. B. Infektionen oder maligne Tumore) vorliegen. Die Vermittlung der Organe, auch Allokation genannt, erfolgt über die Stiftung Eurotransplant in den beteiligten Ländern (Deutschland, Belgien, Niederlande, Luxemburg, Österreich, Slowenien, Kroatien, Ungarn). Das Standardallokationsverfahren (Eurotransplant Kidney Allocation System [ETKAS]) richtet sich nach einem Punktesystem, das die Übereinstimmung der Merkmale von humanen Leukozytenantigenen (HLA), die Wartezeit, die Entfernung zum Explantationsort, die Dringlichkeit und Zusatzpunkte für pädiatrische Patienten beinhaltet. Die Blutgruppen im AB0-System müssen kompatibel sein, grundsätzlich erfolgt die Allokation blutgruppenidentisch (69, 141, 143).

Alternativ haben Empfänger ab 65 Jahren die Möglichkeit, am Eurotransplant Senior Program (ESP) teilzunehmen und darüber ein postmortales Organ eines mindestens 65 Jahre alten Spenders zu erhalten. Die Zuteilung im ESP erfolgt in regionaler Nähe nach Blutgruppenkompatibilität und Wartezeit ohne Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität (144).

Darüber hinaus können Patienten auf eine Warteliste für eine kombinierte Transplantation aufgenommen und anschließend simultan oder sequenziell nierentransplantiert werden. Dazu gehören die kombinierte Leber-Nierentransplantation (LNTx), Pankreas-Nierentransplantation (PNTx), Herz-Nierentransplantation, Lungen-Nierentransplantation und Darm-Nierentransplantation (143).

2.2.3. Epidemiologie

Im Jahr 2022 wurden in Deutschland insgesamt 1966 NTx durchgeführt, darunter 1431 (72,8%) Leichenspenden und 535 (27,2%) Lebendspenden (145). Demgegenüber stehen circa 100.000 dialysepflichtige Patienten (im Jahr 2017), von denen 95% die Hämodialyse in Anspruch nahmen (146). Im Jahr 2022 wurden in Deutschland 2407 Patienten neu auf der Warteliste für eine NTx registriert, während insgesamt 6683 Patienten auf der aktiven Warteliste für eine NTx standen (3). Im Standardallokationsprogramm ETKAS lag die mediane Wartezeit vor NTx auf ein postmortales Organ bei

8,9 Jahren in Deutschland zwischen 2019 und 2021, im Seniorenprogramm ESP betrug sie 3,9 Jahre (147).

2.2.4. Ätiologie

Ursachen für die CKD und somit das terminale Nierenversagen können die diabetische Nephropathie, die vaskuläre hypertensive Nephropathie, die Glomerulonephritis, Systemerkrankungen, die interstitielle Nephropathie, obstruktive Nephropathien und hereditäre Nierenerkrankungen sein. Neben weiteren selteneren Diagnosen kann die Ursache auch unbekannt bleiben (148). Bei Dialysepatienten sind die häufigsten Ursachen für das terminale Nierenversagen der Diabetes (28%, davon 24% T2DM und 4% Diabetes mellitus Typ 1 [T1DM]), die Glomerulonephritis (19%) und die vaskuläre hypertensive Nephropathie (17%) bei 10% mit unbekannter Ursache (149).

Unter den ICD-10 Hauptdiagnosen, die im Jahr 2021 bei der Neuanmeldung zur NTx angegeben wurden, war die zystische Nierenkrankheit die häufigste und lag in 18% aller Fälle vor (bei 383 von 2142 Neuanmeldungen). Weitere häufige Indikationen für die NTx waren das chronisch nephritische Syndrom (17%), der T1DM (8%), die hypertensive Nephropathie (7%) und das nephrotische Syndrom (7%) (150).

2.2.4.1. Polyzystische Nierenerkrankung

Die polyzystische Nierenerkrankung gehört zur Gruppe der zystischen Nierenkrankheiten und wird in die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) und die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) unterteilt. Beide Formen werden monogenetisch vererbt (151). Die ADPKD tritt mit einer Inzidenz von etwa 1:2000 häufiger auf und wird meist erst im Erwachsenenalter klinisch manifest. Sie ist die häufigste monogenetische Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz, die 50% der betroffenen Patienten bis zum 60. Lebensjahr entwickeln. Die deutlich seltenere ARPKD (Inzidenz von 1:20.000) ist eine oft schwerwiegende Erkrankung des frühen Kindesalters (152). Neben einer stark eingeschränkten Lebenserwartung weist die ARPKD extrarenale Manifestationen, u. a. fast immer eine kongenitale Leberfibrose, auf und bedarf häufig in jungem Alter einer Nierenersatztherapie und seltener auch einer LTx (153, 154).

Die häufigste extrarenale Manifestation der ADPKD sind Leberzysten, die bei 80% der Patienten im Alter von 30 Jahren vorliegen. Die Leberzysten können mit steigendem Alter fortschreiten und durch die Lebervergrößerung und Organkompressionen zu Symptomen führen. Symptome können unter anderem abdominelle Schmerzen,

Rückenschmerzen, frühes Sättigungsgefühl, gastroösophagealer Reflux, venöse Stauung und Dyspnoe sein. Allerdings sind die meisten Patienten asymptomatisch und eine Einschränkung der Leberfunktion ist untypisch. Komplikationen der Leberzysten können Infektionen, Rupturen und Blutungen sein (155).

2.2.5. Indikationen

Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Nierenersatztherapie benötigen, ist die NTx die bevorzugte Behandlung. Alle Patienten mit einer fortgeschrittenen CKD mit einer reduzierten GFR von $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, bei denen das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz erwartbar ist, sollten für eine NTx in Betracht gezogen werden (156).

Entsprechend der Richtlinie zur Nierentransplantation gemäß § 16 Transplantationsgesetz darf in Deutschland die Aufnahme auf die Warteliste für eine postmortale NTx erst erfolgen, wenn das terminale Nierenversagen, in dem eine chronische Dialysebehandlung erforderlich ist, erreicht wurde. Somit ist eine NTx vor Beginn der Dialysebehandlung, auch präemptive NTx genannt, nur im Rahmen einer Lebendspende möglich. Ausnahmen sind eine präemptive postmortale NTx bei Kindern oder als eine kombinierte PNTx (143). Die präemptive NTx gilt als die bevorzugte Therapieform und sollte bei einer GFR $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ durchgeführt werden, bei Symptomen auch früher (156).

Auch Patienten mit Transplantatversagen sollte frühzeitig eine erneute NTx angeboten werden (157).

2.2.6. Kontraindikationen

Es gibt eine Vielzahl an Kontraindikationen, bei dessen Vorliegen Patienten nicht nierentransplantiert werden sollten. Dennoch kann nach adäquater Behandlung und Evaluation eine NTx im Verlauf möglich werden. Patienten sollten von einer NTx ausgeschlossen werden, bzw. sollte der Zeitpunkt der NTx verschoben werden, wenn folgende Kontraindikationen vorliegen (142, 156):

- aktive Infektionen (außer HCV)
- aktive Malignome mit Ausnahme indolenter und niedrigmaligner Krebsarten wie Prostatakrebs (Gleason-Score ≤ 6), oberflächlicher nichtmelanozytärer Hautkrebs und inzidentell diagnostizierte Nierentumoren (mit einem Durchmesser von $\leq 1 \text{ cm}$)

- schwere nicht korrigierbare, symptomatische Herzerkrankung im New York Heart Association (NYHA) Stadium III/IV (schwere koronare Herzkrankheit [KHK], hochgradige linksventrikuläre Dysfunktion, schwere Herzklappenerkrankung)
- aktive symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit mit superinfizierten nichtverheilenden Wunden
- schwere irreversible obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung
- dekompensierte Leberzirrhose (kombinierte LNTx erwägen)
- akute Hepatitis
- aktiv symptomatisch: Ulkuskrankheit, Divertikulitis, akute Pankreatitis, Gallenerkrankungen oder entzündlichen Darmerkrankungen
- schwerer Hyperparathyreoidismus
- fortschreitende zentrale neurodegenerative Erkrankung
- kürzlich aufgetretener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke: empfohlene Wartezeit vor NTx von mindestens 6 Monaten nach Schlaganfall und von mindestens 3 Monaten nach TIA
- instabile psychische Erkrankung oder Substanzgebrauchsstörung, die die Entscheidungsfindung beeinflusst oder zu einem inakzeptablen Post-Transplant-Risiko führt
- anhaltende gesundheitsgefährdende Nonadhärenz trotz Aufklärungsgesprächen
- bestimmte Ursachen der terminalen Nierenerkrankung: multiples Myelom, Leichtketten-Speicherkrankheit, Schwerketten-Speicherkrankheit, Ablagerung beider Ketten oder AL-Amyloidose mit signifikanter extrarenaler Beteiligung

Das Alter allein stellt kein Ausschlusskriterium für eine NTx dar. Die Eignung zur NTx sollte im Kontext anderer Komorbiditäten, inklusive der Gebrechlichkeit, beurteilt werden (156).

2.2.7. Durchführung

Das Standardoperationsverfahren der NTx ist die offene Operation mit Implantation des Spenderorgans extraperitoneal in die rechte oder linke Fossa iliaca (158). Nach Unterbauchschnitt und Freilegung der externen Iliakalgefäße wird die Vena renalis der Transplantatniere mit der Vena iliaca externa End-zu-Seit anastomosiert. Die Arteria renalis der Transplantatniere wird in gleicher Technik mit der Arteria iliaca externa

End-zu-Seit anastomosiert. Bei arterieller Mehrfachversorgung der Transplantatniere werden die Arterien separat anastomosiert oder zu einer gemeinsamen Hauptanastomose vereinigt (140). Der Ureter der Transplantatniere wird meistens extravasikal in antirefluxiver Technik (nach Lich-Gregoir) in die Harnblase implantiert. Zur Sicherung der Anastomose kann eine temporäre Schienung erfolgen (159).

2.2.8. Nachsorge

Zur Sicherung des Transplantationserfolges ist die regelmäßige Nachsorge im Transplantationszentrum und beim niedergelassenen Nephrologen von entscheidender Bedeutung. Die Visiten finden direkt nach der NTx mindestens einmal wöchentlich, ab dem 4. Monat monatlich und ab dem 1. Jahr alle zwei Monate statt. Der Umfang der Visiten variiert nach einem vorgegeben Zeitplan und kann eine Vielzahl an Untersuchungen beinhalten (160):

- Anamnese, symptombezogene klinische Untersuchung, Überprüfung und Stärkung der Adhärenz
- Laboruntersuchungen: Nieren (Kreatinin/eGFR, Harnstoff, Harnsäure, Elektrolyte), Leber (AST, ALT, GGT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin), Glukose, HbA1c, Lipidstatus, Lactatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP), Gesamteiweiß, Blutbild, Gerinnung, Eisenstatus, Prostataspezifisches Antigen (PSA), Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Parathormon (PTH), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), Immunsuppressivspiegel, Donor-spezifische Antikörper, Blutgasanalyse, Urin (Proteinurie/Albuminurie, Sediment)
- Infektionsmonitoring: Cytomegalievirus (CMV), BK-Virus (BKV)
- Duplex-Sonographie der Transplantatniere, Sonographie des Abdomens
- Langzeit-Blutdruckmessung, oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Wenn sich die Nierenfunktion ohne erkennbaren Grund verschlechtert, sollte eine Biopsie des Nierentransplantats durchgeführt werden (161).

Nierentransplantatempfänger sollten mit allen zugelassenen Totimpfstoffen entsprechend den Empfehlungen für die Normalbevölkerung (außer der HBV-Impfung) geimpft werden, während Lebendimpfstoffe kontraindiziert sind. Die HBV-Impfung soll entsprechend des Impftiters verabreicht werden. Bei Infektionen (z. B. CMV, BKV, HBV, HCV) wird entsprechend der Empfehlungen spezifisch therapiert, prophylaktisch behandelt oder die immunsuppressive Therapie reduziert (161).

Darüber hinaus beinhaltet die Nachsorge die Krebsvorsorge (Hauttumore und Nicht-Hauttumore) sowie das Screening und die Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinkonsum und Adipositas) und Knochenerkrankungen. Patienten sollten zu einem gesunden Lebensstil mit ausreichend Bewegung und angemessener Ernährung ermutigt werden und Depressionen und Ängste sollten adressiert werden (160, 161).

2.2.9. Immunsuppression

Eine effektive immunsuppressive Behandlung kann Abstoßungsreaktionen verhindern und das Transplantatüberleben verlängern und ist somit entscheidend für das Outcome der NTx. Es wird eine Vielzahl an immunsuppressiven Medikamenten bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt. Zu den Biologicals gehören das Antithymozytenglobulin, Alemtuzumab, Basiliximab, Belatacept, Rituximab, Eculizumab und polyklonale Immunglobuline. Zu den chemischen Immunsuppressiva (Nicht-Biologicals) gehören Glucocorticoide, die CNI Ciclosporin und Tacrolimus, die Purinsynthesehemmer Azathioprin und Mycophenolat (als Mycophenolat-Mofetil oder Mycophenolat-Natrium) sowie die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus (162).

Die immunsuppressive Behandlung lässt sich in Induktionstherapie und Erhaltungstherapie unterteilen. Die Induktionstherapie dient der Verbeugung von akuten Abstoßungen und Transplantatversagen in der frühen Phase nach der NTx. Die Erhaltungstherapie wird langfristig eingesetzt und soll ebenfalls Abstoßungen verhindern und die Transplantatfunktion erhalten (6).

Die Leitlinie der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) empfiehlt, mit einer Kombination mehrerer immunsuppressiver Medikamente vor oder zum Zeitpunkt der NTx zu beginnen. Die initiale Immunsuppression sollte eine Induktionstherapie mit einem Biological enthalten. Erste Wahl ist ein Interleukin-2-Rezeptorantagonist (z. B. Basiliximab), bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko wird ein Lymphozyten-depletierendes Medikament (z. B. Antithymozytenglobulin) bevorzugt. Gleichzeitig wird die langfristige Erhaltungstherapie begonnen, die initial in höheren Dosen erfolgt. Es wird eine Kombination aus einem CNI und einem Proliferationshemmer, mit oder ohne einem Glucocorticoid, empfohlen. Der CNI erster Wahl ist Tacrolimus und der Proliferationshemmer erster Wahl ist Mycophenolat. Es wird vorgeschlagen, die angestrebte niedrigste Erhaltungsdosis der immunsuppressiven Medikation zwei bis vier Monate nach der NTx zu erreichen. Die immunsuppressive Therapie wird entsprechend dem individuellen Risikoprofil angepasst, welches sowohl das Risiko einer

Abstoßung als auch das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) beinhaltet (161).

2.2.10. Komplikationen

Postoperativ können bestimmte Komplikationen der NTx auftreten. Gefäßkomplikationen sind Dissektionen der Iliakalarterien, Thrombosen der Nierenvenen oder -arterien und, am häufigsten, die Nierenarterienstenose. Zu den urologischen Komplikationen gehören der Harnverlust, die Harnleiterobstruktion und Lymphozelen zwischen Transplantatniere und Harnblase (163).

Eine akute Abstoßung wird durch gegen das Transplantat gerichtete Immunprozesse verursacht und kann ohne Therapie zum Transplantatversagen führen. Die akute Abstoßung ist durch eine Nierenfunktionseinschränkung des Transplantats, gemessen an einem steigenden Serumkreatin, gekennzeichnet. Zur Diagnosesicherung und zum Ausschluss anderer Ursachen der Transplantatdysfunktion (z. B. die BKV-assoziierte Nephropathie) wird eine Biopsie der Transplantatniere durchgeführt (161). Akute Abstoßungen können grundsätzlich in die Antikörper-vermittelte Abstoßung (v. a. aufgrund von Donor-spezifischen Antikörpern) und die T-Zell-vermittelte Abstoßung unterteilt werden. Sie werden histologisch unterschieden, allerdings können sich die pathologischen Merkmale überschneiden (164). Zur Therapie der Antikörper-vermittelten Abstoßung werden die Plasmapherese und intravenöse Immunglobuline eingesetzt, ggf. in Kombination mit Glucocorticoiden oder einem Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab) (165). Die T-Zell-vermittelte Abstoßung sollte primär mit Glucocorticoiden, alternativ mit Lymphozyten-depletierenden Medikamenten (z. B. Antithymozytenglobulin) behandelt werden (161).

Darüber hinaus kann eine chronische Transplantatschädigung das Langzeit-Transplantatüberleben erheblich beeinflussen. Ursachen der chronischen Transplantatschädigung sind rekurrende Grunderkrankungen, Infektionen (z. B. die BKV-assoziierte Nephropathie) und Abstoßungen. Nach dem ersten Jahr nach der NTx nimmt das Neuaufreten von akuten Abstoßungen ab und die chronische Abstoßung tritt am häufigsten auf (166, 167). Die chronische Abstoßung ist durch eine langsam fortschreitende Nierenfunktionseinschränkung des Transplantats gekennzeichnet, die analog der akuten Abstoßung Antikörper-vermittelt und T-Zell-vermittelt entstehen kann (168). Weitere nicht-immunologische Ursachen der chronischen Transplantatschädigung umfassen die CNI-Toxizität, eine eingeschränkte Qualität des Transplantats (z. B. aufgrund des Alters oder der Komorbiditäten des Spenders), die Nierenarterienstenose

mit Ischämie des Transplantats und die Harnleiterobstruktion mit Hydronephrose (166).

Eine prospektive Studie konnte zeigen, dass für die ultimative Komplikation, das Transplantatversagen, vor allem die Antikörper-vermittelte Abstoßung verantwortlich ist. Dabei spielt die Nonadhärenz bei der immunsuppressiven Behandlung eine entscheidende Rolle (169).

Knochenerkrankungen sind eine häufige Komplikation nach der NTx und führen zu einem erhöhten Frakturrisiko. Meistens liegen bei nierentransplantierten Patienten bereits vor der NTx Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts aufgrund der CKD vor (170). Hochprävalent nach der NTx sind Hyperkalzämie, Hypophosphatämie, Vitamin-D-Mangel und Hyperparathyroidismus (171). Für den Knochenabbau kommen pathogenetisch die Immunsuppression, persistierend hohe Level an PTH und die Hypophosphatämie in Betracht. Unter den immunsuppressiven Medikamenten beeinträchtigen insbesondere die Glucocorticoide den Knochenstoffwechsel, für die CNI ist die Datenlage nicht eindeutig (172).

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache bei nierentransplantierten Patienten (173). Als relevante kardiovaskuläre Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten sind die KHK, die Herzinsuffizienz, Arrhythmien (v. a. Vorhofflimmern [VHF]), Herzklappenerkrankungen und die pulmonale Hypertonie zu nennen. Zu den traditionellen Risikofaktoren zählen die arterielle Hypertonie, die Dyslipidämie, die Adipositas, der Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und eine positive Familienanamnese. Ein weiterer, transplantationsassoziierter Risikofaktor ist die immunsuppressive Behandlung. Glucocorticoide, CNI und mTOR-Inhibitoren haben in unterschiedlichem Ausmaß negative Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas und Diabetes mellitus (174).

2.2.10.1. Komplikationen der Immunsuppression

Transplantatempfänger haben aufgrund ihrer immunsuppressiven Behandlung ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Trotz prophylaktischer Maßnahmen sind Infektionen eine häufige Komplikation, insbesondere in den ersten Monaten nach der NTx (175). Im ersten Monat nach der NTx treten vor allem nosokomial erworbene, vom Spender übertragene und durch operative Komplikationen verursachte Infektionen auf. Im darauffolgenden Zeitraum von bis zu sechs bis zwölf Monaten nach der NTx spielen vor allem virale (z. B. CMV, Herpes-simplex-Virus [HSV], Varizella-Zoster-Virus [VZV],

Ebstein-Barr-Virus [EBV], Humanes Herpesvirus [HHV] 6, HHV 7, BKV, HBV, HCV) und opportunistische (z. B. Pneumocystis jiroveci, Listeria monocytogenes, Toxoplasma gondii, Aspergillus) Infektionen eine zentrale Rolle. Nach über sechs bis zwölf Monaten sinkt das Infektionsrisiko aufgrund der reduzierten Erhaltungsdosis der Immunsuppression. Neben gewöhnlichen, ambulant erworbenen Infektionen wie viralen Atemwegsinfekten erleiden einige Patienten Rezidive der Viruserkrankungen. Die größten Herausforderungen stellen das CMV, EBV, BKV und Humane Papillomavirus (HPV) dar. Bei Patienten, die auf eine höhere Erhaltungsdosis der Immunsuppression angewiesen sind, können opportunistische (z. B. Pneumocystis jiroveci, Listeria monocytogenes, Aspergillus, Cryptococcus neoformans), seltene (z. B. Listeria, Rhodococcus, Cryptosporidium) und gewöhnliche (z. B. VZV, HSV) Infektionen in besonderer Schwere auftreten (176).

Das EBV ist eine erhebliche Ursache von Morbidität und Mortalität nach der NTx, da es mit der Entwicklung eines Posttransplantations-Lymphoms (post-transplant lymphoproliferative disorder [PTLD]) assoziiert ist. Die PTLD ist definiert als eine Proliferation von Lymphozyten, meistens von B-Zellen, bei Transplantatempfängern und kann verschiedene Organe, auch das Transplantat, betreffen (177). Die PTLD tritt meistens im ersten Jahr nach der NTx auf und den größten Risikofaktor stellt die primäre EBV-Infektion nach der NTx dar. Im Vergleich zu anderen Organtransplantationen ist das Risiko nach der NTx relativ gering. Die Symptome können unspezifisch, u. a. eine Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und B-Symptomatik, sein (178). Therapeutisch kann bereits eine Reduktion der Immunsuppression zum Erfolg führen. Außerdem können ein Anti-CD20-Antikörper (Rituximab), eine zytotoxische Chemotherapie und eine Strahlentherapie eingesetzt werden (179). Das 5-Jahres-Überleben der PTLD beträgt circa 50% bei nierentransplantierten Patienten (180, 181).

Nierentransplantierte Patienten haben ein 2- bis 2,5-faches Gesamtrisiko für maligne Tumoren im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Besonders hoch ist das Risiko für virusassoziierten Tumore (z. B. 20-faches Risiko für das Kaposi-Sarkom), aber auch einige solide Tumore wie das Lungenkarzinom oder das kolorektale Karzinom zeigen eine (2- bis 3-fach) erhöhte Inzidenz. Ursachen für das erhöhte Tumorrisiko sind neben der Immunsuppression vermutlich Folgen der CKD wie Urämie und chronische Entzündung (182). Weitere virusassoziierte Karzinome, dessen Risiko durch die Immunsuppression erhöht wird, sind neben dem PTLD (assoziiert mit EBV) das HCC (assoziiert mit HBV und HCV), das Kaposi-Sarkom (assoziiert mit HHV 8),

Non-Hodgkin-Lymphome (assoziiert mit HHV 8 und Humanem T-lymphotropen Virus 1) und Oropharynx-, Anal-, Vaginal-, Cervix-, und Peniskarzinome (assoziiert mit HPV) (161, 183).

Posttransplantationsdiabetes (PTDM) beschreibt einen neu diagnostizierten Diabetes mellitus nach einer Transplantation. Er wird diagnostiziert, wenn eine persistente Hyperglykämie nach der Transplantation vorliegt, d. h. bei einem Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl, einem HbA1c $\geq 6,5\%$ oder einem Blutzucker ≥ 200 mg/dl zu einem beliebigen Zeitpunkt oder 2 Stunden nach einem oGTT (184). Die Risikofaktoren für die Entwicklung des PTDM decken sich mit denen des T2DM und sind unter anderem Übergewicht und Adipositas, ein höheres Alter, eine positive Familienanamnese und genetische Faktoren. Zusätzliche Risikofaktoren sind durch die Transplantation bedingt und schließen die Immunsuppression und Infektionen (CMV und HCV) ein (185). Immunsuppressive Medikamente, die das Risiko für den PTDM erhöhen, sind Glucocorticoide, CNI (Tacrolimus und Ciclosporin) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus und Sirolimus) (186). Glucocorticoide beeinträchtigen den Glukosestoffwechsel auf verschiedene Weise, u. a. durch Einschränkung der insulinfreisetzenden Betazellen des Pankreas sowie Insulinresistenz in peripheren Geweben (187). CNI wirken diabetogen durch eine direkte Hemmung der Betazellen und Einschränkung der Insulinsensitivität. Tacrolimus ist insgesamt stärker mit dem PTDM assoziiert als Ciclosporin (188). Der diabetogenen Wirkung der mTOR-Inhibitoren liegen ebenfalls eine erhöhte Insulinresistenz und eine Reduktion der Insulinfreisetzung zugrunde (189). Andere immunsuppressive Medikamente sind nicht mit einem erhöhten Risiko für den PTDM assoziiert. Für die Therapie des PTDM gibt es neben der Lifestyle-Modifikation eine Vielzahl von blutzuckersenkenden Medikamenten, deren Indikation bezüglich Nierenfunktionseinschränkungen, UAW, Wechselwirkungen und der Evidenzlage beim PTDM geprüft werden muss (186).

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren können durch immunsuppressive Medikamente beeinflusst werden. Eine Dyslipidämie kann durch Glucocorticoide, Ciclosporin und besonders mTOR-Inhibitoren verursacht oder verschlimmert werden. Die arterielle Hypertonie kann durch Glucocorticoide, Ciclosporin und in geringerem Ausmaß auch Tacrolimus verursacht oder verschlimmert werden (161). Insgesamt zeigt sich eine hohe Prävalenz (variiert von circa 20% bis 60%) des metabolischen Syndroms, das primär durch das Vorliegen der zentralen Adipositas, zusätzlich zu weiteren Risikofaktoren (Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Hyperglykämie), gekennzeichnet ist (190).

Glucocorticoide stehen in Zusammenhang mit der Entwicklung der NAFLD. Zusätzlich zu den Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel wie Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und Hyperglykämie führen Glucocorticoide über verschiedene Mechanismen zu vermehrten Lipidablagerungen in Hepatozyten (191, 192).

CNI (Tacrolimus und Ciclosporin) sind nephrotoxisch und mit einer Reduktion der GFR assoziiert. Durch chronische Transplantatschädigung kann die CNI-Nephrotoxizität in Kombination mit anderen Faktoren (z. B. Antikörper- oder T-Zell-vermittelte Abstoßungen) zum Transplantatversagen führen (193).

Zu weiteren UAW der immunsuppressiven Medikamente gehören Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, eine verzögerte Wundheilung sowie eine Anämie und Leukopenie durch Knochenmarkssuppression (161).

2.2.11. Lebererkrankungen bei nierentransplantierten Patienten

Nierentransplantierte Patienten haben ein zusätzliches Risiko für einige Lebererkrankungen, u. a. aufgrund der immunsuppressiven Behandlung, Medikamentenwechselwirkungen und zugrundeliegenden Nierenerkrankungen (Tabelle 3) (9).

Tabelle 3: Ursachen von Lebererkrankungen bei nierentransplantierten Patienten (9)

Infektiös	<ul style="list-style-type: none"> • virale Hepatitis (HBV, HCV, HEV) • systemische virale Infektionen (CMV, EBV, HSV, VZV) • bakterielle Infektionen (polymikrobieller Leberabszess, Mycobakterien)
Vererbt	<ul style="list-style-type: none"> • Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD, ARPKD)
Medikamenten-induziert	<ul style="list-style-type: none"> • Zahlreiche, u. a. antimykotische, antibiotische, antikonvulsive, immunsuppressive, antidiabetische und lipidsenkende Medikamente
Metabolisch	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD

2.2.12. Lebensqualität

Trotz einer Vielzahl an möglichen Komplikationen und der lebenslang erforderlichen Immunsuppression wird die Lebensqualität der Patienten durch die NTx verbessert. Ein systematischer Review mit 44 Studien zeigte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität nach erfolgter NTx im Vergleich zum Status vor der NTx und im Vergleich mit dialysepflichtigen Patienten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei nierentransplantierten Patienten ist gleich oder etwas besser als bei nicht-

dialysepflichtigen Patienten mit CKD, jedoch langfristig betrachtet geringer als bei gesunden Patienten oder der Allgemeinbevölkerung (194).

2.2.13. Prognose

Die NTx reduziert das Mortalitätsrisiko und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant im Vergleich zur Dialysebehandlung (1). Trotz stetiger Verbesserung über die Jahre sind das Langzeit-Transplantatüberleben und das Langzeit-Patientenüberleben eingeschränkt (4). Die Haupttodesursachen bei nierentransplantierten Patienten sind kardiovaskuläre Ursachen, maligne Erkrankungen und Infektionen (173, 195). Eine US-amerikanische Studie beschrieb für Patienten nach erstmaliger NTx (n = 178.947) ein mittleres Transplantatüberleben von 10,7 Jahren und ein mittleres Patientenüberleben von 12,2 Jahren bei einem 5-Jahres-Überleben von 84% und einem 10-Jahres-Überleben von 61% (196). Ein Review ermittelte ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten von 86% in den USA und 87% in Europa bei Leichenspenden und 93%, bzw. 94% bei Lebendspenden (197). In einer anderen Studie aus den USA lag die 10-Jahres-Gesamtmortalität bei 27% (173).

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 148 Patienten aus der nephrologischen Transplantationsambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum von März 2021 bis Juli 2022 rekrutiert. Alle Patienten befanden sich in nephrologischer Nachbehandlung nach erfolgter NTx. Es wurde eine ausreichende Transplantatfunktion ohne bestehende Dialysepflicht vorausgesetzt. In den aktuellen KDIGO-Leitlinien wird empfohlen, dass nierentransplantierte Patienten innerhalb von zwei bis vier Monaten nach NTx die niedrigste geplante Erhaltungsdosis der immunsuppressiven Medikation erreichen (161). Deshalb wurde als Einschlusskriterium definiert, dass die NTx mindestens fünf Monate zurückliegen musste. Es gab kein Ausschlusskriterium, wie lange die NTx maximal zurückliegen durfte. Patienten mit schwerer, aktiver Tumorerkrankung wurden ausgeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter: mindestens 18 Jahre	Fehlende Einwilligungsfähigkeit
Einwilligung zur Studienteilnahme	Transplantatversagen mit Dialysepflicht
Mindestens fünf Monate nach NTx	Schwere, aktive Tumorerkrankung

Entlang dieser Kriterien wurden ein Patient, der zum Zeitpunkt der Erhebung bereits dialysepflichtig war, und fünf Patienten, die früher als fünf Monate nach NTx untersucht wurden, nachträglich ausgeschlossen.

3.2. Studiendesign

In dieser Querschnittsstudie erfolgte die Datenerhebung prospektiv. Dafür wurden die Patienten sukzessive zwischen März 2021 und Juli 2022 zufällig anhand der Terminliste der nephrologischen Transplantationsambulanz ausgewählt. Alle Patienten stellten sich an dem Tag der Datenerhebung aufgrund eines Termins zur Nachsorge der NTx in der nephrologischen Transplantationsambulanz vor. Während der Wartezeit wurden die Untersuchungen für die Studie durchgeführt. Die Patienten wurden über die freiwillige Teilnahme an der Datenerhebung zu Studienzwecken ausführlich aufgeklärt und informiert. Es erfolgte die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der

Studie. Die Einwilligung konnte jederzeit zurückgezogen werden. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt.

Nach schriftlicher Einwilligung wurden eine körperliche Untersuchung und eine FibroScan-Messung durchgeführt. Es wurde ein Fragebogen ausgehändigt, der von den Patienten eigenständig ausgefüllt wurde. Am gleichen Tag erfolgte standardmäßig eine Blutentnahme im Rahmen des Termins in der nephrologischen Transplantationsambulanz. Im Rahmen der Studie wurden keine zusätzlichen Laborwerte bestimmt und keine zusätzlichen Blutproben entnommen. Die für die Studie relevanten Laborwerte, demografische Daten sowie die Krankengeschichte, einschließlich Medikamentenpläne und Diagnosen aus Arztbriefen, wurden aus den klinikinternen elektronischen Patientenakten bezogen.

3.3. Methoden

3.3.1. Transiente Elastographie

Für die Messung der LS wurde die TE mit dem FibroScan Mini+ 430 (Echosens, Paris, Frankreich) durchgeführt. Der durchführende Untersucher wurde von einem Mitarbeiter des Herstellers Echosens in der korrekten Bedienung und Messung mit dem FibroScan erfolgreich geschult.

Vor Beginn der Messung legte sich der Patient flach mit dem Rücken auf die Untersuchungsliege. Der rechte Arm des Patienten wurde hinter dem Kopf platziert und das rechte Bein wurde über das linke Bein geschlagen, um den Zugang zum rechten Rippenbogen zu erleichtern und die Interkostalräume aufzuweiten. Vom Untersucher wurde das Xiphoid des Patienten ertastet und von dieser Höhe am Brustkorb ausgehend ein Schnittpunkt mit der mittleren Axillarebene aufgesucht. Dieser Punkt galt als Ausgangspunkt für die FibroScan-Messung. Es wurde eine kleine Menge Ultraschallgel auf den ausgewählten Bereich aufgetragen und die FibroScan-Sonde im Interkostalraum am ermittelten Ausgangspunkt aufgesetzt. Nach Aufsetzen der Sonde wurde ein Bild im M-Modus und ein Bild im A-Modus sichtbar (Abbildung 2). Durch kleine Bewegungen der Sonde wurden diese optimiert, sodass im Messbereich im M-Bild vollständig Lebergewebe abgebildet wurde und die Messkurve im A-Bild gleichmäßig von unten links nach oben rechts verlief. Daraufhin wurde der Knopf, der sich oben auf der Sonde befand, gedrückt. Durch die ausgelöste Vibration wurden Scherwellen erzeugt und die Scherwellengeschwindigkeit mittels Ultraschalls gemessen. Das Ergebnis wurde als Elastogramm auf dem FibroScan-Bildschirm sichtbar. Bei einer erfolgreichen Messung wurde die Lebersteifigkeit E als Zahlenwert in kPa

angegeben. Das Gerät zeigte für die Gesamtzahl der erfolgreichen Messungen den Median, den IQR und den prozentuellen Anteil des IQR am Median (IQR/Med) an. Bei der Untersuchung wurde zunächst die M-Sonde verwendet. Falls mit der M-Sonde keine validen Messwerte möglich waren oder das FibroScan-Gerät die XL-Sonde vorschlug, wurde auf die XL-Sonde gewechselt. Entsprechend der Studie von Boursier et al. wurde als Qualitätsmerkmal für eine zuverlässige FibroScan-Untersuchung ein IQR/Med von $\leq 30\%$, falls der Median der LS $\geq 7,1$ kPa beträgt, bei mindestens zehn erfolgreichen Messungen festgelegt (95). Die optimale Lage der Sonde und die Bildschirmanzeige bei einer FibroScan-Messung sind in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Zusätzlich zur LS wurde bei der FibroScan-Untersuchung der CAP gemessen. Die CAP-Messung erfolgte kontinuierlich während der einzelnen LS-Messungen, indem die Sonde in Kontakt mit der Haut gehalten wurde. Auf dem FibroScan-Bildschirm indizierte ein grüner Rahmen um das A-Bild einen geeigneten Messpunkt und der Fortschritt der CAP-Messung wurde prozentuell angezeigt. Sobald das CAP-Level 100% erreichte, galt die CAP-Messung als erfolgreich. Als Ergebnis wurden der Mittelwert und die Standardabweichung des CAP in dB/m angegeben.

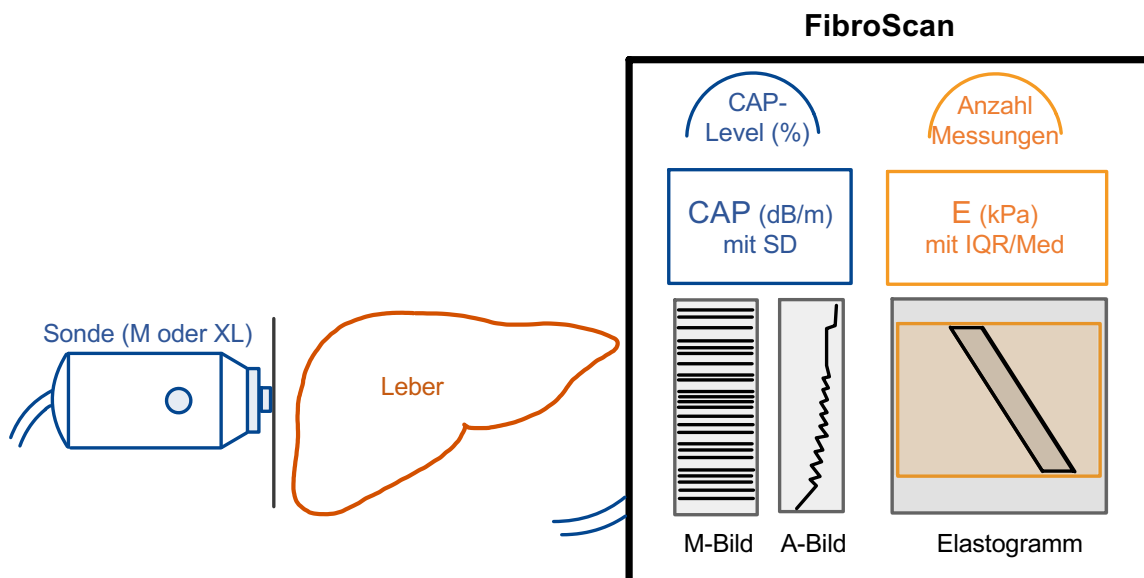


Abbildung 2: Sondenplatzierung und Bildschirmanzeige bei FibroScan-Messung. Dargestellt ist die optimale Lage der Sonde auf Höhe der Leber. Auf dem Bildschirm des FibroScan-Gerätes sind die Anzahl der validen Messungen, die Lebersteifigkeit E (kPa) mit dem entsprechenden IQR/Med (%), der CAP-Level (%) und der CAP-Wert (dB/m) mit der entsprechenden Standardabweichung (SD) zu sehen. Außerdem werden das M-Bild, das A-Bild und das Elastogramm angezeigt. Eigene Darstellung anhand des FibroScan Mini+ 430 (Echosens, Paris, Frankreich).

3.3.2. Körperliche Untersuchung

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden Körpergröße und aktuelles Gewicht erhoben. Um den Bauchumfang in der Taille zu ermitteln, wurde ein flexibles Maßband auf Höhe des Bauchnabels in horizontaler Ebene ein Mal um den Patienten gelegt und die Strecke abgelesen.

3.3.3. Blutentnahme und Laborwerte

Die Blutentnahme erfolgte am gleichen Tag im Rahmen des Termins in der nephrologischen Transplantationsambulanz durch eine medizinische Fachangestellte. Die für die Studie relevanten Laborwerte waren ALT, AST, Thrombozyten, CRP, Kreatinin, eGFR, Gesamteiweiß, Triglyceride, Gesamtcholesterin, High Density Lipoprotein (HDL) und Low Density Lipoprotein (LDL). Die Lipidwerte (Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL) wurden nicht bei jedem Patienten am Tag der Datenerhebung bestimmt, weshalb die zuletzt durchgeführte Laborbestimmung der Lipidwerte übernommen wurde.

3.3.4. Fragebögen

Die Fragebögen wurden vom Patienten eigenständig beantwortet. Bei Schwierigkeiten im Sprachverständnis oder beim Lesen wurden die Fragebögen nicht oder unvollständig ausgefüllt und ausgewertet. Per Fragebogen wurde eine Erhebung der Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L inklusive EQ VAS Score sowie eine Genussmittel-, und Sozialanamnese durchgeführt. Die Genussmittelanamnese beinhaltete Fragen zur Häufigkeit und Menge des Konsums von Alkohol und Nikotin. Die Sozialanamnese beinhaltete Fragen zum höchst erreichten Schulabschluss und zum aktuellen Arbeitsverhältnis. Die Auswertung des EQ-5D-5L-Fragebogens erfolgte, indem mithilfe der EQ-5D-5L-Wertetabelle für Deutschland ein Indexwert aus den Antworten der fünf Kategorien errechnet wurde (198).

3.3.5. Erhebung von Komorbiditäten und relevanten Informationen

Demografische und klinische Daten, inklusive Diagnosen und Medikamentenpläne, wurden aus den klinikinternen elektronischen Patientenakten bezogen. T1DM, T2DM, PTDM, arterielle Hypertonie und Hypothyreose wurden über die bestehende Diagnose oder die spezifische medikamentöse Behandlung definiert. Es wurden die bestehenden Diagnosen Hepatitis B, C und E (jeweils differenziert nach chronischer Hepatitis und Zustand nach [Z. n.] Hepatitis), Leberzirrhose, PSC, Z. n. LTx, KHK, Herzinsuffizienz, VHF, Osteoporose, Hyperurikämie, Schlafapnoe und maligne Erkrankungen

übernommen. Folgende Informationen zur NTx wurden erhoben: Zeitpunkt der NTx, die Grunderkrankung, die zur NTx führte, Dialysepflicht vor NTx, Dauer der Hämodialyse und, ob bereits die zweite NTx oder eine kombinierte PNTx durchgeführt wurde. Bezüglich der Immunsuppression wurde die aktuelle Einnahme von Glucocorticoiden und anderen immunsuppressiven Medikamenten untersucht. Es wurde bestimmt, ob und seit wann bereits vor der NTx Glucocorticoide oder andere immunsuppressive Medikamente aufgrund von früheren Transplantationen oder Komorbiditäten langfristig eingenommen wurden.

3.3.6. Transfer in kategoriale Variablen

Das Geschlecht wurde in männlich und weiblich unterteilt. Bei der TE wurde für die LS ein Cut-Off von 7 kPa zur Identifikation von signifikanter Leberfibrose ($\geq F2$) definiert (99). Wie in der aktuellen (Stand 2023) EASL-Leitlinie vorgeschlagen, diente ein CAP von über 275 dB/m zur Identifikation einer hepatischen Steatose (28). Wenn eine hepatische Steatose ($CAP > 275$ dB/m) identifiziert wurde und weder eine chronische Virushepatitis noch ein erhöhter Alkoholkonsum vorlag, wurde die Diagnose der NAFLD gestellt, trotz des Bewusstseins, dass durch die steatogene Medikation mit Glucocorticoiden eine sekundäre Ursache zugrunde liegen könnte. Metabolische Komorbiditäten wurden entsprechend der Definition des metabolischen Syndroms der IDF kategorisiert (46). Der BMI (kg/m^2) wurde als Quotient aus Körpergewicht (kg) und der quadrierten Körpergröße (m) berechnet. Der BMI wurde in vier Kategorien unterteilt: Untergewicht ($< 18,5$ kg/m^2), Normalgewicht ($18,5 - 25$ kg/m^2), Übergewicht ($25 - 30$ kg/m^2) und Adipositas (> 30 kg/m^2). Grenzwerte für einen erhöhten Bauchumfang waren ≥ 94 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen. Das metabolische Syndrom wurde definiert durch Adipositas und/oder einen erhöhten Bauchumfang, zusätzlich zum Zutreffen von mindestens zwei der folgenden vier Kriterien: T2DM oder PTDM, erhöhte Triglyceride (≥ 150 mg/dl) oder medikamentöse Behandlung mit mindestens einem Lipidsenker, erniedrigtes HDL (< 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen) oder medikamentöse Behandlung mit mindestens einem Lipidsenker, und arterielle Hypertonie. Eine Dyslipidämie wurde festgestellt, wenn erhöhte Triglyceride (≥ 150 mg/dl), erniedrigtes HDL (< 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen) oder eine medikamentöse Behandlung mit mindestens einem Lipidsenker vorlagen. Alle Diagnosen von malignen Erkrankungen wurden in der Kategorie „maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte“ zusammengefasst. Die Diagnose „kardiovaskuläre Erkrankung“ wurde gestellt, wenn eine KHK, eine Herzinsuffizienz oder ein VHF

vorlagen. Der Fibrosemarker FIB-4 wurde aus ALT, AST, Thrombozytenzahl und Alter kalkuliert (110). Für den FIB-4 wurde ein unterer Cut-off von 1,3 und ein oberer Cut-off von 2,67 verwendet (111, 199). Die nephrologischen Grunderkrankungen, die zur Indikation für die NTx führten, wurden in folgende Kategorien eingruppiert: primäre Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, hypertensive Nephropathie, polyzystische Nierenerkrankung, hereditäre Grunderkrankung (außer die polyzystische Nierenerkrankung), Systemerkrankung (autoimmune Systemerkrankungen und das hämolytisch-urämische Syndrom), obstruktive Nephropathie, medikamenteninduzierte Nephropathie, andere Grunderkrankung und unklare Grunderkrankung. Alle immunsuppressiven Medikamente außer Glucocorticoide wurden zu einer Kategorie zusammengefasst. Die Angaben zur Häufigkeit und Menge des Alkoholkonsums wurden kategorisiert in „aktuell jeglicher Alkoholkonsum“ (über 0 g/Woche) und „aktuell erhöhter Alkoholkonsum“ (über 140 g/Woche bei Männern und über 70 g/Woche bei Frauen). Falls früherer Alkoholkonsum angegeben wurde, wurde anhand der gleichen Grenzwerte ein erhöhter Alkoholkonsum in der Vergangenheit identifiziert. Die Antworten zum Bildungsgrad wurden dichotomisiert in hoch (Abitur, abgeschlossene Ausbildung oder abgeschlossenes Studium) und niedrig (kein abgeschlossener Schulabschluss, Hauptschulabschluss oder Realschulabschluss), wobei der höchste angegebene Schulabschluss gewertet wurde. Die Antworten zum Arbeitsverhältnis wurden dichotomisiert in berufstätig (bezahltes Arbeitsverhältnis oder Auszubildender/Student) und nicht berufstätig (arbeitslos, Hausmann/Hausfrau, Rentner oder arbeitsunfähig).

3.4. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden pseudonymisiert und mit dem Programm Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) in einer Tabelle gesammelt. Jeder Patient erhielt ein Pseudonym in dem Format „NXXX“, wobei die drei Stellen XXX bei jedem Patienten drei unterschiedliche Zahlen, von 001 bis 148, beinhalteten. Die Datentabelle in Microsoft Excel diente als Grundlage für die anschließende Datenanalyse und statistische Auswertung mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 23 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA). Bei kategorialen Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben, bei stetigen Variablen wurden der Median und der IQR mit der 25. und 75. Perzentile angegeben. Zu Beginn wurden die Merkmale der Gesamtkohorte aufgeführt. Aufgrund von Subgruppierung (z.B. Männer/Frauen) oder fehlenden Angaben in

Fragebögen wick die Stichprobengröße einzelner Variablen von der Gesamtstichprobe ($n = 142$) ab. In diesen Fällen wurde für die jeweilige Variable die dazugehörige Stichprobengröße n angegeben. Anschließend wurde die Gesamtkohorte in zwei Gruppen geteilt: Patienten ohne Leberfibrose ($LS < 7$ kPa) und Patienten mit Leberfibrose ($LS \geq 7$ kPa). Um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu ermitteln, wurde bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test und bei stetigen Variablen der Mann-Whitney U-Test angewendet. Alle Tests waren zweiseitig und statistische Signifikanz wurde durch einen p -Wert von $< 0,05$ definiert. Um Prädiktoren für das Vorliegen einer Leberfibrose zu identifizieren, wurde eine univariable Analyse mittels binär logistischer Regression durchgeführt. Die Odds Ratio (OR), das 95%-Konfidenzintervall mit unterer und oberer Grenze und der p -Wert wurden berechnet. Alle Variablen mit einem statistisch signifikanten p -Wert von $< 0,05$ sowie Alter und Geschlecht wurden in die multivariable Analyse mittels binär logistischer Regression eingeschlossen. Variablen mit einem p -Wert von $< 0,05$ in der multivariablen Analyse galten als unabhängige Prädiktoren für Leberfibrose.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 142 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 55 Jahre (IQR 41 – 66). 62% (n = 88) der Patienten waren männlich und 38% (n = 54) waren weiblich. Die mediane Zeit seit der NTx betrug 36 Monate (IQR 11 – 81) (Tabelle 5).

4.2. Prävalenz von Leberfibrose

Zur Ermittlung der Prävalenz von Leberfibrose bei nierentransplantierten Patienten wurden 142 Patienten mittels TE untersucht. Eine Leberfibrose ($LS \geq 7$ kPa) wurde bei 19,7% (n = 28) der Patienten festgestellt, während bei 80,3% (n = 114) eine Leberfibrose aufgrund einer LS von unter 7 kPa ausgeschlossen wurde. Die mediane LS in dieser Patientenkohorte lag bei 4,8 kPa (IQR 4,0 – 6,5) (Tabelle 5).

4.2.1. Transiente Elastographie

Neben der LS wurde mit dem FibroScan der CAP zur Identifikation der hepatischen Steatose gemessen. Der mediane CAP betrug 219 dB/m (IQR 190 – 257). 17,6% (n = 25) der Patienten wiesen eine hepatische Steatose ($CAP > 275$ dB/m) auf. Bei 97,2% (n = 138) wurde die M-Sonde und bei 2,8% (n = 4) die XL-Sonde verwendet (Tabelle 5).

Tabelle 5: Patientencharakteristika und TE

Variable	Gesamtkohorte (n = 142) n (%) oder Median (25.P; 75.P)
Alter (Jahre)	55 (41; 66)
Geschlecht	
männlich	88 (62,0%)
weiblich	54 (38,0%)
Zeit seit NTx (Monate)	36 (11; 81)
E (kPa)	4,8 (4,0; 6,5)
$E \geq 7$ kPa	28 (19,7%)
CAP (dB/m)	219 (190; 257)
$CAP > 275$ dB/m	25 (17,6%)
IQR/Med (%)	17 (12; 22)
Sonde	
M	138 (97,2%)
XL	4 (2,8%)

4.3. Komorbiditäten

4.3.1. Metabolische Komorbiditäten

Der mediane BMI betrug 24,8 kg/m² (IQR 22,8 – 28,5) und 17,6% (n = 25) der Patienten wiesen eine Adipositas (BMI > 30 kg/m²) auf. Der Median des Bauchumfangs lag in der Gesamtkohorte bei 94 cm (IQR 87 – 107) und war bei Männern (99 cm [IQR 91 – 109]) höher als bei Frauen (90 cm [IQR 78 – 104]). 65,9% der Männer hatten einen erhöhten Bauchumfang von ≥ 94 cm und 72,2% der Frauen hatten einen erhöhten Bauchumfang von ≥ 80 cm. 4,9% (n = 7) der Patienten waren an T1DM erkrankt, 7,0% (n = 10) an T2DM und 14,8% (n = 21) an PTDM. 57,0% (n = 81) erhielten eine medikamentöse Behandlung gegen Dyslipidämie, bei 55,6% (n = 79) waren die Triglyceride erhöht (≥ 150 mg/dl) und bei 21,1% (n = 21,1%) war das HDL erniedrigt (< 40 mg/dl bei Männern, < 50 mg/dl bei Frauen). Insgesamt wurde bei 83,8% (n = 119) eine Dyslipidämie festgestellt. 93,0% (n = 132) hatten eine arterielle Hypertonie. Die IDF-Kriterien für das metabolische Syndrom erfüllten 60,6% (n = 86) der Patienten (Tabelle 6).

4.3.2. Hepatologische Komorbiditäten

Bei 17,6% (n = 25) der Patienten wurde mittels TE eine NAFLD diagnostiziert. Insgesamt wurde bei 6 (4,2%) Patienten eine chronische Hepatitisvirus-Infektion festgestellt, davon bei 5 (3,5%) eine chronische HBV-Infektion und bei 1 (0,7%) eine chronische HEV-Infektion. Bei 17 (12,0%) Patienten galt eine Hepatitis B, C oder E in der Vergangenheit als ausgeheilt. Bei 1 (0,7%) Patienten war eine Leberzirrhose vorbeschrieben, 1 (0,7%) Patient war an PSC erkrankt und bei 4 (2,8%) Patienten war eine LTx erfolgt. Alle LTx wurden vor der NTx durchgeführt (Tabelle 6).

4.3.2.1. Subgruppenanalyse

Patienten mit NAFLD, chronischer Hepatitis und erhöhtem Alkoholkonsum zeigten ein erhöhtes Vorliegen von Leberfibrose (LS ≥ 7 kPa).

Von insgesamt 25 (17,6%) Patienten mit NAFLD hatten 8 (32,0%) Patienten eine Leberfibrose. Von insgesamt 6 (4,2%) Patienten mit chronischer Hepatitisvirus-Infektion hatten 3 (50,0%) Patienten eine Leberfibrose. Ein erhöhter Alkoholkonsum in der Vergangenheit wurde von 3 (2,2%) Patienten berichtet (siehe 4.7). Davon hatten 2 (66,7%) Patienten eine Leberfibrose (Abbildung 3).

Beim Vergleich von Patienten mit und ohne Komorbidität wurde ein signifikanter Unterschied im Vorliegen von Leberfibrose nur beim erhöhten Alkoholkonsum (p = 0,041) festgestellt (Abbildung 3).

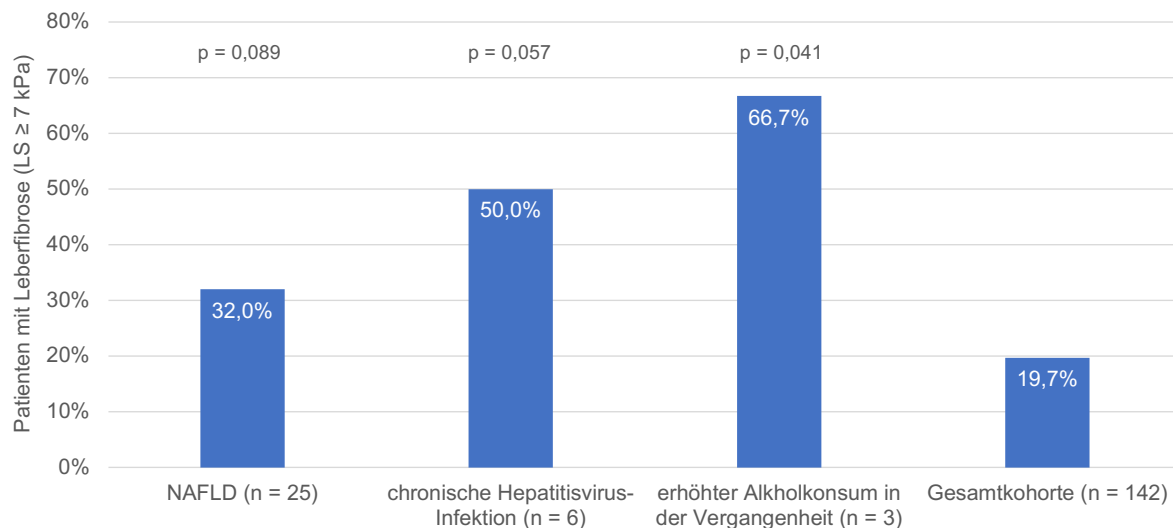


Abbildung 3: Prozentualer Anteil an Patienten mit Leberfibrose (LS \geq 7 kPa) in Patientensubgruppen mit NAFLD, chronischer Hepatitisvirus-Infektion und erhöhtem Alkoholkonsum in der Vergangenheit. Die Variable n beschreibt die Anzahl an Patienten mit der jeweiligen Komorbidität. Der p-Wert beschreibt, ob ein Unterschied im Vorliegen von Leberfibrose zwischen Patienten mit Komorbidität und Patienten ohne Komorbidität besteht. Bei einem p-Wert $<$ 0,05 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor.

4.3.3. Weitere Komorbiditäten

Die Diagnose einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte traf bei 18 (12,7%) Patienten zu. Darunter waren 6 Patienten mit (mindestens einem) Hauttumor, 4 mit Nierenzellkarzinom, 1 mit Prostatakarzinom, 1 mit Urothelkarzinom, 1 mit Lungenkarzinom, 1 mit HCC, 3 mit PTLD, 1 mit Non-Hodgkin-Lymphom, 1 mit akuter myeloischer Leukämie und 1 mit Keimzelltumor. Bei 2 Patienten lagen zwei der genannten Tumorentitäten vor. 19,7% (n = 28) hatten eine KHK, 5,6% (n = 8) eine Herzinsuffizienz und 9,9% (n = 14) ein VHF. Zusammengefasst hatten 26,8% (n = 38) eine kardiovaskuläre Erkrankung. Bei 19,7% (n = 28) lag eine Hypothyreose vor, bei 4,2% (n = 6) eine Osteoporose, bei 17,6% (n = 25) eine Hyperurikämie und bei 4,2% (n = 6) eine Schlafapnoe (Tabelle 6).

Alle Daten zu Komorbiditäten sind in Tabelle 6 beschrieben.

Tabelle 6: Komorbiditäten

Variable	Gesamtkohorte (n = 142) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	n
Metabolische Komorbiditäten		
BMI (kg/m ²)	24,8 (22,8; 28,5)	
Untergewicht (< 18,5 kg/m ²)	2 (1,4%)	
Normalgewicht (18,5 – 25 kg/m ²)	72 (50,7%)	
Übergewicht (25 – 30 kg/m ²)	43 (30,3%)	
Adipositas (> 30 kg/m ²)	25 (17,6%)	
Bauchumfang (cm)	94 (87; 107)	
Männer (cm)	99 (91; 109)	88
Frauen (cm)	90 (78; 104)	54
erhöhter Bauchumfang	97 (68,3%)	
Männer: ≥ 94cm	58 (65,9%)	88
Frauen: ≥ 80cm	39 (72,2%)	54
Diabetes mellitus Typ 1	7 (4,9%)	
Diabetes mellitus Typ 2	10 (7,0%)	
PTDM	21 (14,8%)	
Dyslipidämie	119 (83,8%)	
Medikamentöse Behandlung	81 (57,0%)	
Triglyceride ≥ 150mg/dl	79 (55,6%)	
HDL erniedrigt	30 (21,1%)	
Männer: < 40mg/dl	19 (21,6%)	88
Frauen: < 50mg/dl	11 (20,4%)	54
Arterielle Hypertonie	132 (93,0%)	
Metabolisches Syndrom	86 (60,6%)	
Hepatologische Komorbiditäten		
NAFLD	25 (17,6%)	
Chronische HBV/HCV/HEV-Infektion	6 (4,2%)	
Chronische HBV-Infektion	5 (3,5%)	
Chronische HEV-Infektion	1 (0,7%)	
Z.n. Hepatitis B/C/E	17 (12,0%)	
Leberzirrhose vorbeschrieben	1 (0,7%)	
PSC	1 (0,7%)	
LTx	4 (2,8%)	
Weitere Komorbiditäten		
Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte	18 (12,7%)	
Kardiovaskuläre Erkrankung	38 (26,8%)	
KHK	28 (19,7%)	
Herzinsuffizienz	8 (5,6%)	
VHF	14 (9,9%)	
Hypothyreose	28 (19,7%)	
Osteoporose	6 (4,2%)	
Hyperurikämie	25 (17,6%)	
Schlafapnoe	6 (4,2%)	

4.4. Nierentransplantation

Unter den nephrologischen Grunderkrankungen, die zur NTx geführt hatten, lag bei 22,5% (n = 32) der Patienten eine primäre Glomerulonephritis, 12,0% (n = 17) eine diabetische Nephropathie, 7,0% (n = 10) eine hypertensive Nephropathie, 14,1% (n = 20) eine polyzystische Nierenerkrankung, 4,2% (n = 6) eine andere hereditäre Grunderkrankung, 11,3% (n = 16) eine Systemerkrankung, 4,2% (n = 6) eine medikamenteninduzierte Nephropathie, 7,7% (n = 11) eine obstruktive Nephropathie 2,1% (n = 3) eine andere und 14,8% (n = 21) eine unklare Grunderkrankung vor (Abbildung 4). Vor der NTx waren insgesamt 88,3% (n = 121) dialysepflichtig (Hämodialyse und/oder Peritonealdialyse) und 79,6% (n = 109) wurden mit der Hämodialyse behandelt. Die mediane Zeit der Hämodialysebehandlung betrug 45 Monate (IQR 20 – 81). 7,7% (n = 11) der Patienten hatten bereits ein zweites Nierentransplantat erhalten und bei 8,5% (n = 12) war eine kombinierte PNTx erfolgt (Tabelle 7).

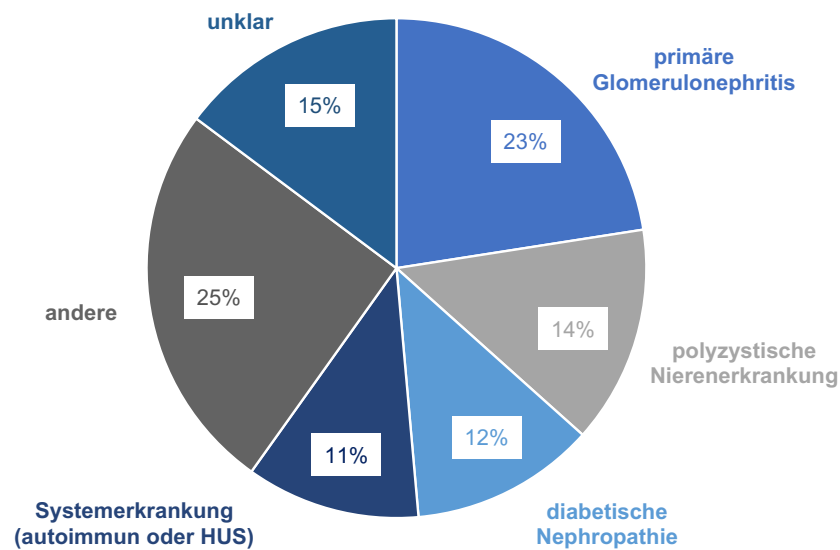


Abbildung 4: Verteilung der nephrologischen Grunderkrankungen. Unter „andere“ sind hypertensive, medikamenteninduzierte und obstruktive Nephropathien sowie hereditäre Grunderkrankungen eingeschlossen.

4.5. Immunsuppression

Aufgrund der NTx erhielten alle Patienten eine immunsuppressive medikamentöse Behandlung, die meistens aus drei immunsuppressiven Medikamenten bestand. Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen 97,9% (n = 139) der Patienten ein Glucocorticoid und 100% (n = 142) andere Immunsuppressiva ein. Die Glucocorticoid-Tagesdosis lag im Median bei 4 mg (IQR 4 – 4) Methylprednisolon und die maximale Dosis in dieser

Kohorte betrug 8 mg Methylprednisolon. Unter den anderen Immunsuppressiva wurden Tacrolimus, Ciclosporin, Mycophenolat, Everolimus, Azathioprin, Belatacept und Iscalimab zusammengefasst. Am häufigsten wurden Tacrolimus (91,5%) und Mycophenolat (62,7%) eingesetzt. Aufgrund von vorherigen Transplantationen oder bestehenden Komorbiditäten nahmen 14,1% (n = 20) ein Glucocorticoid und 13,4% (n = 19) andere Immunsuppressiva bereits vor der NTx ein. Die Dauer der medikamentösen Behandlung betrug im Median für Glucocorticoide 43 Monate (IQR 12 – 106) und für andere Immunsuppressiva 42 Monate (IQR 12 – 99). Alle Daten zur Immunsuppression sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: NTx und Immunsuppression

Variable	Gesamtkohorte (n = 142)	
	n (%) oder Median (25.P; 75.P)	n
Dialysepflicht vor NTx	121 (88,3%)	137
Hämodialyse vor NTx	109 (79,6%)	137
Dauer Hämodialyse (Monate)	45 (20; 81)	109
Zweite NTx	11 (7,7%)	
kombinierte PNTx	12 (8,5%)	
Immunsuppression		
Anzahl Immunsuppressiva		
2 Immunsuppressiva	23 (16,2%)	
3 Immunsuppressiva	118 (83,1%)	
4 Immunsuppressiva	1 (0,7%)	
Glucocorticoid		
Aktuell	139 (97,9%)	
Aktuelle Tagesdosis Methylprednisolon (mg)	4 (4; 4)	
Vor NTx	20 (14,1%)	
Einnahmedauer (Monate)	43 (12; 106)	139
Andere Immunsuppressiva		
Aktuell	142 (100%)	
Vor NTx	19 (13,4%)	
Einnahmedauer (Monate)	42 (12; 99)	
Tacrolimus	130 (91,5%)	
Ciclosporin	10 (7,0%)	
Everolimus	31 (21,8%)	
Mycophenolat	89 (62,7%)	
Azathioprin	3 (2,1%)	
Belatacept	1 (0,7%)	
Iscalimab	1 (0,7%)	

4.6. Laborwerte

Im Median betrug die ALT 21 U/l (IQR 15 – 32), die AST 23 U/l (IQR 19 – 23) und die Thrombozytenzahl 222 /nl (IQR 182 – 283). Der mediane FIB-4 lag bei 1,22 (IQR 0,89 – 1,69). Insgesamt wiesen 43,7% (n = 62) der Patienten einen FIB-4 \geq 1,3 auf, bei 37,3% (n = 53) lag der FIB-4 zwischen 1,3 und 2,67 und bei 6,3% (n = 9) lag der FIB-4 über 2,67. Der Median des CRP betrug 2,7 mg/l (IQR 1,0 – 6,4) und des Gesamteiweiß 72 g/l (IQR 68 – 75). Alle Mediane der Laborparameter ALT, AST, Thrombozytenzahl, CRP und Gesamteiweiß lagen im Normbereich. Durchschnittlich zeigte sich eine eingeschränkte Nierenfunktion, da das Kreatinin im Median 1,48 mg/dl (IQR 1,14 – 1,96) und die eGFR 49 ml/min (IQR 34 – 63) betrug. Bei den Lipidwerten lagen die Mediane bei 160 mg/dl (IQR 110 – 205) für Triglyceride, 201 mg/dl (IQR 168 – 236) für Gesamtcholesterin, 53 mg/dl (IQR 44 – 64) für HDL und 112 mg/dl (IQR 83 – 139) für LDL (Tabelle 8).

Tabelle 8: Laborwerte

Variable	Gesamtkohorte (n = 142) n (%) oder Median (25.P; 75.P)
ALT (U/l)	21 (15; 32)
AST (U/l)	23 (19; 23)
Thrombozyten (/nl)	222 (182; 283)
FIB-4	1,22 (0,89; 1,69)
FIB-4: > 1,3	62 (43,7%)
FIB-4: 1,3 – 2,67	53 (37,3%)
FIB-4: > 2,67	9 (6,3%)
CRP (mg/l)	2,7 (1,0; 6,4)
Kreatinin (mg/dl)	1,48 (1,14; 1,96)
eGFR (ml/min)	49 (34; 63)
Gesamteiweiß (g/l)	72 (68; 75)
Triglyceride (mg/dl)	160 (110; 205)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	201 (168; 236)
HDL (mg/dl)	53 (44; 64)
LDL (mg/dl)	112 (83; 139)

4.7. Alkohol- und Nikotinkonsum

In den Fragebögen machten 135 Patienten Angaben zum Alkoholkonsum. 63,0% (n = 85) der Patienten gaben an, aktuell keinen Alkohol zu konsumieren. Unter den 37,0% (n = 50) mit jeglichem Alkoholkonsum (> 0 g/Woche) zeigte sich kein Patient mit erhöhtem Alkoholkonsum (Männer: > 140 g/Woche, Frauen: > 70 g/Woche). Einen erhöhten Alkoholkonsum in der Vergangenheit gaben 3 (2,2%) Patienten an, die alle männlich waren (3,6% aller Männer). Bezüglich des Nikotinkonsums gaben 7,5% (n = 10) der Patienten an, aktuell Raucher und 34,4% (n = 46) ehemaliger Raucher zu sein (Tabelle 9).

Tabelle 9: Alkohol- und Nikotinkonsum

Variable	Gesamtkohorte (n = 142)	
	n (%) oder Median (25.P; 75.P)	n
Alkohol		135
täglich	0 (0%)	
mehrmals pro Woche	5 (3,7%)	
1x pro Woche	16 (11,9%)	
selten	29 (21,5%)	
nein	68 (50,4%)	
früher	17 (12,6%)	
Alkohol aktuell		135
über 0g/Woche	50 (37,0%)	135
Männer: über 140g/Woche	0 (0%)	83
Frauen: über 70g/Woche	0 (0%)	52
Alkohol früher		135
erhöhter Alkoholkonsum	3 (2,2%)	135
Männer: über 140g/Woche	3 (3,6%)	83
Frauen: über 70g/Woche	0 (0%)	52
Nikotin aktuell	10 (7,5%)	134
Nikotin früher	46 (34,4%)	134

4.8. Sozialanamnese

Der Bildungsgrad war bei 71,5% (n = 88) der Patienten hoch und bei 28,5% (n = 35) niedrig. 38,5% (n = 47) waren berufstätig (Tabelle 10).

4.9. Lebensqualität

Die detaillierte Verteilung der Antworten des EQ-5D-5L Fragenbogens ist in Tabelle 10 dargestellt. Der daraus berechnete EQ-5D-5L Index Wert betrug im Median 0,999 (IQR 0,828 – 1,000). Der Median des EQ VAS Scores lag bei 80 (IQR 61 – 85).

Tabelle 10: Sozialanamnese und Lebensqualität

Variable	Gesamtkohorte (n = 142)	
	n (%) oder Median (25.P; 75.P)	n
Sozialanamnese		
Bildungsgrad		123
hoch	88 (71,5%)	
niedrig	35 (28,5%)	
Berufstätigkeit		122
berufstätig	47 (38,5%)	
nicht berufstätig	75 (61,5%)	
Lebensqualität		
EQ5D Mobilität		133
keine Probleme	90 (67,7%)	
leichte Probleme	21 (15,8%)	
mäßige Probleme	14 (10,5%)	
große Probleme	7 (5,3%)	
nicht in der Lage	1 (0,8%)	
EQ5D Selbstversorgung		133
keine Probleme	122 (91,7%)	
leichte Probleme	4 (3,0%)	
mäßige Probleme	6 (4,5%)	
große Probleme	0 (0%)	
nicht in der Lage	1 (0,8%)	
EQ5D Alltag		133
keine Probleme	96 (72,2%)	
leichte Probleme	25 (18,8%)	
mäßige Probleme	5 (3,8%)	
große Probleme	6 (4,5%)	
nicht in der Lage	1 (0,8%)	
EQ5D Schmerzen		131
keine Schmerzen	73 (55,7%)	
leichte Schmerzen	30 (22,9%)	
mäßige Schmerzen	23 (17,6%)	
starke Schmerzen	4 (3,1%)	
extreme Schmerzen	1 (0,8%)	
EQ5D Niedergeschlagenheit		132
nicht ängstlich oder deprimiert	91 (68,9%)	
ein wenig ängstlich oder deprimiert	26 (19,7%)	
mäßig ängstlich oder deprimiert	12 (9,1%)	
sehr ängstlich oder deprimiert	1 (0,8%)	
extrem ängstlich oder deprimiert	2 (1,5%)	
EQ5D-5L Index Value	0,999 (0,828; 1,000)	131
EQ VAS	80 (61; 85)	124

4.10. Vergleich von Patienten mit und ohne Leberfibrose

4.10.1. Patientencharakteristika

Die Patientenkohorte wurde in Patienten ohne Leberfibrose ($LS \geq 7$ kPa; $n = 114$) und Patienten mit Leberfibrose ($LS < 7$ kPa; $n = 28$) unterteilt. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit Leberfibrose im Median signifikant älter waren (63 vs. 53 Jahre; $p = 0,003$). In der Gruppe mit Leberfibrose war der Anteil an Männern höher (71,4% vs. 59,6%) und die NTx lag länger zurück (44 vs. 34 Monate) als in der Gruppe ohne Leberfibrose, jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (Tabelle 11).

4.10.2. Transiente Elastographie

Die mittels TE gemessene LS betrug im Median 9,0 kPa (IQR 7,6 – 11,7) in der Gruppe mit Leberfibrose und 4,4 kPa (3,9 – 5,4) in der Gruppe ohne Leberfibrose. Der CAP war in der Gruppe mit Leberfibrose deutlich höher mit einem Median von 252 dB/m (IQR 191 – 284). In der Gruppe ohne Leberfibrose lag der mediane CAP bei 215 dB/m (IQR 190 – 251). In der Gruppe mit Leberfibrose wurde bei 28,6% ($n = 8$) eine hepatische Steatose ($CAP > 275$ dB/m) identifiziert, in der Gruppe ohne Leberfibrose nur bei 14,9% ($n = 17$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich von Patientencharakteristika und TE zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose ($LS \geq 7$ kPa)

Variable	keine Leberfibrose ($LS < 7$ kPa, $n = 114$) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	Leberfibrose ($LS \geq 7$ kPa, $n = 28$) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	p
Alter (Jahre)	53 (40; 65)	63 (56; 67)	0,003
Geschlecht (m/w)			0,250
männlich	68 (59,6%)	20 (71,4%)	
weiblich	46 (40,4%)	8 (28,6%)	
Zeit seit NTx (Monate)	34 (10; 60)	44 (18; 93)	0,198
E (kPa)	4,4 (3,9; 5,4)	9,0 (7,6; 11,7)	<0,001
CAP (dB/m)	215 (190; 251)	252 (191; 284)	0,080
CAP > 275dB/m	17 (14,9%)	8 (28,6%)	0,089
Sonde (M/L)			0,123
M	112 (98,2%)	26 (92,9%)	
XL	2 (1,8%)	2 (7,1%)	

4.10.3. Komorbiditäten

Metabolische Komorbiditäten lagen insgesamt häufiger bei Patienten mit Leberfibrose vor (Tabelle 12). Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied beim BMI ($24,6 \text{ kg/m}^2$ vs. $25,5 \text{ kg/m}^2$). 16,7% ($n = 19$) der Patienten ohne Leberfibrose waren adipös im Vergleich zu 21,4% ($n = 6$) der Patienten mit Leberfibrose. In der Gruppe mit Leberfibrose war der Bauchumfang signifikant höher (103 cm vs. 93 cm; $p = 0,03$) und ein erhöhter Bauchumfang (≥ 94 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen) lag signifikant häufiger vor (89,3% vs. 63,2%; $p = 0,008$). Nach der Subgruppierung nach Geschlecht bestätigte sich die statistische Signifikanz bei Männern, nicht jedoch bei Frauen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim T2DM, der bei Patienten mit Leberfibrose vier Mal so häufig vorlag wie bei Patienten ohne Leberfibrose (17,9 % vs. 4,4%; $p = 0,013$). Die Anteile an T1DM und PTDM waren ebenfalls, allerdings nicht signifikant, höher (7,1% vs. 4,4% und 21,4% vs. 13,2%). Eine Dyslipidämie wurde bei 78,6% ($n = 22$) der Patienten mit Leberfibrose und bei 85,1% ($n = 97$) der Patienten ohne Leberfibrose festgestellt, eine arterielle Hypertonie bei 92,9% ($n = 26$) und bei 93,0% ($n = 106$). Das metabolische Syndrom wurde deutlich häufiger, dennoch nicht statistisch signifikant, in der Gruppe mit Leberfibrose festgestellt (71,4% vs. 56,1%).

Bei den hepatologischen Komorbiditäten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Leberfibrose und Patienten ohne Leberfibrose (Tabelle 12). Allerdings wurde die NAFLD deutlich häufiger bei Patienten mit Leberfibrose festgestellt (28,6% vs. 14,9%). Auch eine chronische Hepatitisvirus-Infektion lag häufiger in der Gruppe mit Leberfibrose vor (10,7% vs. 2,6%), während eine ausgeheilte Hepatitis häufiger in der Gruppe ohne Leberfibrose vorlag (13,2% vs. 7,1%).

Bei Patienten mit Leberfibrose wurde häufiger eine kardiovaskuläre Erkrankung festgestellt (32,1% vs. 25,4%), darunter signifikant häufiger die Herzinsuffizienz (21,4% vs. 1,8%; $p < 0,001$). Auch die weiteren Komorbiditäten lagen zumeist häufiger bei Patienten mit Leberfibrose vor, allerdings zeigte sich nur bei der Osteoporose ein signifikanter Unterschied (14,3% vs. 1,8%; $p = 0,003$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich von Komorbiditäten zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa)

Variable	keine Leberfibrose (LS < 7 kPa, n = 114) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	Leberfibrose (LS \geq 7 kPa, n = 28) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	P
Metabolische Komorbiditäten			
BMI	24,6 (22,8; 27,8)	25,5 (22,8; 29,3)	0,437
Adipositas (> 30)	19 (16,7%)	6 (21,4%)	0,553
Bauchumfang	93 (86; 106)	103 (93; 109)	0,030
Männer	95 (89; 108)	104 (96; 110)	0,031
Frauen	89 (78; 101)	90 (81; 107)	0,661
erhöhter Bauchumfang	72 (63,2%)	25 (89,3%)	0,008
Männer: \geq 94cm	40 (58,8%)	18 (90,0%)	0,010
Frauen: \geq 80cm	32 (69,6%)	7 (87,5%)	0,296
Diabetes mellitus Typ 1	5 (4,4%)	2 (7,1%)	0,546
Diabetes mellitus Typ 2	5 (4,4%)	5 (17,9%)	0,013
PTDM	15 (13,2%)	6 (21,4%)	0,269
Dyslipidämie	97 (85,1%)	22 (78,6%)	0,402
Medikamentöse Behandlung	64 (56,1%)	17 (60,7%)	0,661
Triglyceride \geq 150mg/dl	66 (57,9%)	13 (46,4%)	0,274
HDL erniedrigt	25 (21,9%)	5 (17,9%)	0,636
HDL: Männer: < 40mg/dl	16 (23,5%)	3 (15,0%)	0,415
HDL: Frauen: < 50mg/dl	9 (19,6%)	2 (25,0%)	0,725
Arterielle Hypertonie	106 (93,0%)	26 (92,9%)	0,981
Metabolisches Syndrom	66 (57,9%)	20 (71,4%)	0,189
Hepatologische Komorbiditäten			
NAFLD	17 (14,9%)	8 (28,6%)	0,089
Chronische HBV/HCV/HEV-Infektion	3 (2,6%)	3 (10,7%)	0,057
Z.n. Hepatitis (B/D/E)	15 (13,2%)	2 (7,1%)	0,380
PSC	1 (0,9%)	0 (0%)	0,619
LeberTx	2 (1,8%)	2 (7,1%)	0,123
Weitere Komorbiditäten			
Maligne Erkrankung in Vorgeschichte	15 (13,2%)	3 (10,7%)	0,728
Kardiovaskuläre Erkrankung	29 (25,4%)	9 (32,1%)	0,473
KHK	23 (20,2%)	5 (17,9%)	0,782
Herzinsuffizienz	2 (1,8%)	6 (21,4%)	<0,001
VHF	9 (7,9%)	5 (17,9%)	0,113
Hypothyreose	22 (19,3%)	6 (21,4%)	0,800
Osteoporose	2 (1,8%)	4 (14,3%)	0,003
Hyperurikämie	20 (17,5%)	5 (17,9%)	0,969
Schlafapnoe	4 (3,5%)	2 (7,1%)	0,392

4.10.4. Nierentransplantation und Immunsuppression

Die Verteilung der nephrologischen Grunderkrankungen ist in Tabelle 13 beschrieben. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei der polyzystischen Nierenerkrankung festgestellt, die häufiger in der Gruppe mit Leberfibrose zugrunde lag (42,9% vs. 15,8%; $p = 0,002$). Die weiteren Variablen zur NTx wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen genauso viele Patienten mit Leberfibrose wie ohne Leberfibrose ein Glucocorticoid (96,4% vs. 98,2%) sowie andere Immunsuppressiva (100% vs. 100%) ein. Auch bei den einzelnen immunsuppressiven Medikamenten gab es keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 13). Patienten mit Leberfibrose nahmen signifikant häufiger eine Kombination aus zwei Immunsuppressiva ein (28,6% vs. 13,2%; $p = 0,047$), während Patienten ohne Leberfibrose häufiger eine Kombination aus 3 Immunsuppressiva einnahmen (86,0% vs. 71,4%; $p = 0,066$). Die mediane Einnahmedauer eines Glucocorticoids war in der Gruppe mit Leberfibrose (83 Monate [IQR 34 – 139]) länger als in der Gruppe ohne Leberfibrose (38 Monate [IQR 11 – 104]) und Patienten mit Leberfibrose nahmen signifikant häufiger bereits vor der NTx ein Glucocorticoid ein (28,6% vs. 10,5%; $p = 0,014$). Gleichermassen war die mediane Einnahmedauer von anderen Immunsuppressiva in der Gruppe mit Leberfibrose (88 Monate [IQR 35 – 145]) signifikant länger als in der Gruppe ohne Leberfibrose (36 Monate [IQR 11 – 95]; $p = 0,038$) und Patienten mit Leberfibrose nahmen signifikant häufiger bereits vor der NTx andere Immunsuppressiva ein (32,1% vs. 8,8%; $p = 0,001$).

Tabelle 13: Vergleich von Variablen zur NTx und Immunsuppression zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa)

Variable	keine Leberfibrose (LS < 7 kPa, n = 114) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	Leberfibrose (LS \geq 7 kPa, n = 28) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	p
Grunderkrankung			
primäre Glomerulonephritis	27 (23,7%)	5 (17,9%)	0,508
polyzystische Nierenerkrankung	11 (9,6%)	9 (32,1%)	0,002
diabetische Nephropathie	12 (10,5%)	5 (17,9%)	0,284
hypertensive Nephropathie	8 (7,0%)	2 (7,1%)	0,981
hereditäre Erkrankung	4 (3,5%)	2 (7,1%)	0,392
Systemerkrankung (autoimmun oder HUS)	15 (13,2%)	1 (3,6%)	0,151
medikamenteninduzierte Nephropathie	5 (4,4%)	1 (3,6%)	0,848
obstruktive Nephropathie	10 (8,8%)	1 (3,6%)	0,356
andere	2 (1,8%)	1 (3,6%)	0,549
unklar	20 (17,5%)	1 (3,6%)	0,062
Dialysepflicht vor NTx	99 (88,4%)	22 (88,0%)	0,956
Hämodialyse vor NTx	88 (78,6%)	21 (84,0%)	0,543
Dauer Hämodialyse (Monate)	56 (21; 84)	36 (12; 48)	0,067
Zweite NTx	7 (6,1%)	4 (14,3%)	0,149
kombinierte Pankreas-NTx	10 (8,8%)	2 (7,1%)	0,781
Immunsuppression			
Anzahl Immunsuppressiva			
2 Immunsuppressiva	15 (13,2%)	8 (28,6%)	0,047
3 Immunsuppressiva	98 (86,0%)	20 (71,4%)	0,066
4 Immunsuppressiva	1 (0,9%)	0 (0%)	0,619
Glucocorticoid			
Aktuell	112 (98,2%)	27 (96,4%)	0,549
Aktuelle Dosis Methylprednisolon (mg)	4 (4; 4)	4 (3; 4)	0,369
Vor NTx	12 (10,5%)	8 (28,6%)	0,014
Einnahmedauer (Monate)	38 (11; 104)	83 (34; 139)	0,086
Andere Immunsuppressiva			
Aktuell	114 (100%)	28 (100%)	
Vor NTx	10 (8,8%)	9 (32,1%)	0,001
Einnahmedauer (Monate)	36 (11; 95)	88 (35; 145)	0,038
Tacrolimus	106 (93,0%)	24 (85,7%)	0,215
Everolimus	25 (21,9%)	6 (21,4%)	0,954
Ciclosporin	6 (5,3%)	4 (14,3%)	0,095
MMF	74 (64,9%)	15 (53,6%)	0,266
Azathioprin	3 (2,6%)	0 (0%)	0,386
Belatacept	1 (0,9%)	0 (0%)	0,619
Isalizumab	1 (0,9%)	0 (0%)	0,619

4.10.5. Laborwerte

Bei den laborchemischen Untersuchungen zeigten sich in der Gruppe mit Leberfibrose signifikant höhere Mediane für AST (30 U/l vs. 22 U/l; $p = 0,003$) und CRP (4,9 mg/l vs. 2,0 mg/l; $p = 0,015$). Weitere Laborparameter unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Gruppen (Tabelle 14). Der berechnete Fibrosemarker FIB-4 war in der Gruppe mit Leberfibrose signifikant höher (1,63 vs. 1,11; $p = 0,001$). Fast doppelt so viele Patienten mit Leberfibrose wie Patienten ohne Leberfibrose lagen über dem Cut-off von 1,3 (64,3% vs. 38,6%) und fünf Mal so viele lagen über dem Cut-off von 2,67 (17,9% vs. 3,5%).

Tabelle 14: Vergleich der Laborwerte zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS ≥ 7 kPa)

Variable	keine Leberfibrose (LS < 7 kPa, n = 114) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	Leberfibrose (LS ≥ 7 kPa, n = 28) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	p
ALT (U/l)	20 (15; 28)	22 (15; 52)	0,160
AST (U/l)	22 (19; 28)	30 (21; 41)	0,003
Thrombozyten (/nl)	222 (185; 285)	219 (179; 273)	0,564
FIB-4	1,11 (0,79; 1,54)	1,63 (1,18; 2,26)	0,001
FIB-4: >1,3	44 (38,6%)	18 (64,3%)	0,014
FIB-4: 1,3 – 2,67	40 (35,1%)	13 (46,4%)	0,266
FIB-4: >2,67	4 (3,5%)	5 (17,9%)	0,005
CRP (mg/l)	2,0 (0,8; 5,8)	4,9 (2,1; 8,5)	0,015
Kreatinin (mg/dl)	1,45 (1,15; 1,84)	1,64 (1,13; 2,09)	0,357
eGFR (ml/min)	51 (38; 64)	45 (26; 55)	0,100
Gesamteiweiß (g/l)	72 (69; 75)	70 (67; 76)	0,250
Triglyceride (mg/dl)	162 (108; 206)	146 (123; 194)	0,912
Cholesterin (mg/dl)	199 (167; 234)	203 (171; 252)	0,408
HDL (mg/dl)	53 (44; 65)	53 (47; 64)	0,562
LDL (mg/dl)	112 (83; 138)	114 (84; 153)	0,325

4.10.6. Alkohol- und Nikotinkonsum

Der Anteil an Patienten mit aktuell jeglichem Alkoholkonsum (> 0 g/Woche) war in beiden Gruppen identisch (37,0%). Ein erhöhter Alkoholkonsum in der Vergangenheit war in der Gruppe mit Leberfibrose mit 7,4% (n = 2) signifikant häufiger als in der Gruppe ohne Leberfibrose mit 0,9% (n = 1; $p = 0,041$). Der Nikotinkonsum unterschied sich nicht signifikant (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich von Alkohol- und Nikotinkonsum zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa)

Variable	keine Leberfibrose (LS < 7 kPa, n = 114) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	Leberfibrose (LS \geq 7 kPa, n = 28) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	p
Alkohol aktuell			
über 0g/Woche	40 (37,0%)	10 (37,0%)	1,000
Männer: über 140g/Woche	0 (0%)	0 (0%)	
Frauen: über 70g/Woche	0 (0%)	0 (0%)	
Alkohol früher			
erhöhter Alkoholkonsum	1 (0,9%)	2 (7,4%)	0,041
Männer: über 140g/Woche	1 (1,6%)	2 (10,0%)	0,079
Frauen: über 70g/Woche	0 (0%)	0 (0%)	
Nikotin aktuell	9 (8,3%)	1 (3,8%)	0,434
Nikotin früher	39 (36,1%)	7 (26,9%)	0,376

4.10.7. Sozialanamnese

Patienten ohne Leberfibrose hatten häufiger einen hohen Bildungsgrad (74,0% vs. 60,9%) und waren häufiger berufstätig (41,4% vs. 26,1%) als Patienten mit Leberfibrose, allerdings waren diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant (Tabelle 16).

4.10.8. Lebensqualität

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 16). Dennoch war bei Patienten ohne Leberfibrose sowohl der EQ-5D-5L Indexwert als auch der EQ VAS Score im Median höher als bei Patienten mit Leberfibrose (0,999 vs. 0,898 und 80 vs. 65).

Tabelle 16: Vergleich von Sozialanamnese und Lebensqualität zwischen Patienten mit und ohne Leberfibrose (LS \geq 7 kPa)

Variable	keine Leberfibrose (LS < 7 kPa, n = 114) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	Leberfibrose (LS \geq 7 kPa, n = 28) n (%) oder Median (25.P; 75.P)	p
Bildungsgrad (hoch/niedrig)			0,208
hoch	74 (74,0%)	14 (60,9%)	
niedrig	26 (26,0%)	9 (39,1%)	
Berufstätigkeit (ja/nein)			0,174
berufstätig	41 (41,4%)	6 (26,1%)	
nicht berufstätig	58 (58,6%)	17 (73,9%)	
EQ5D Index Value	0,999 (0,828; 1,000)	0,898 (0,812; 1,000)	0,273
EQ VAS	80 (67; 85)	65 (50; 90)	0,096

4.11. Prädiktoren für Leberfibrose

4.11.1. Univariable Analyse

In der univariablen Analyse wurden Prädiktoren für das Vorliegen einer Leberfibrose ermittelt, indem die Variablen einzeln mittels binär logistischer Regression analysiert wurden (Tabelle 17). Statistisch signifikant mit dem Vorliegen einer Leberfibrose assoziiert waren das Alter (OR 1,050; 95% KI 1,015 – 1,085; $p = 0,004$), der Bauchumfang (OR 1,030; 95% KI 1,000 – 1,061; $p = 0,048$), der T2DM (OR 4,739; 95% KI 1,268 – 17,0717; $p = 0,021$), die Herzinsuffizienz (OR 15,273; 95% KI 2,891 – 80,670; $p = 0,001$) und die Osteoporose (OR 9,333; 95% KI 1,616 – 53,909; $p = 0,013$). Bei der Subgruppenanalyse des Bauchumfangs nach Geschlecht war nur ein erhöhter Bauchumfang (≥ 94 cm) bei Männern ein statistisch signifikanter Prädiktor für eine Leberfibrose (OR 6,300; 95% KI 1,352 – 29,347; $p = 0,019$). Darüber hinaus zeigten die polyzystische Nierenerkrankung (OR 4,435; 95% KI 1,619 – 12,150; $p = 0,004$), die Einnahme eines Glucocorticoids vor der NTx (OR 3,400; 95% KI 1,232 – 9,381; $p = 0,018$), die Einnahme von anderen Immunsuppressiva vor der NTx (OR 4,926; 95% KI 1,768 – 13,727; $p = 0,002$) und die Einnahmedauer von anderen Immunsuppressiva (OR 1,004; 95% KI 1,000 – 1,007; $p = 0,043$) eine signifikante Assoziation mit der Leberfibrose. Unter den Laborwerten waren die ALT (OR 1,020; 95% KI 1,005 – 1,035; $p = 0,009$) und die AST (OR 1,059; 95% KI 1,019 – 1,101; $p = 0,004$) sowie der Fibrosemarker FIB-4 (OR 2,167; 95% KI 1,299 – 3,615; $p = 0,003$) mit einer Leberfibrose assoziiert. Alle Ergebnisse der univariablen Analyse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Univariable Analyse von Prädiktoren für Leberfibrose

Variable	OR	KI 95%	p
Alter	1,050	1,015 1,085	0,004
Geschlecht (männlich/weiblich)	1,691	0,687 4,165	0,253
Zeit seit NTx (Monate)	1,003	0,999 1,008	0,136
CAP	1,007	1,000 1,015	0,064
CAP > 275dB/m	2,282	0,867 6,011	0,095
Metabolische Komorbiditäten			
BMI	1,048	0,955 1,150	0,322
Adipositas (> 30 kg/m ²)	1,364	0,488 3,813	0,554
Bauchumfang	1,030	1,000 1,061	0,048
Männer	1,045	0,999 1,092	0,054
Frauen	1,012	0,969 1,057	0,593
erhöhter Bauchumfang	4,861	1,384 17,079	0,014
Männer: ≥ 94cm	6,300	1,352 29,347	0,019
Frauen: ≥ 80cm	3,062	0,344 27,293	0,316
Diabetes mellitus Typ 1	1,677	0,308 9,131	0,550
Diabetes mellitus Typ 2	4,739	1,268 17,717	0,021
PTDM	1,800	0,628 5,162	0,274
Dyslipidämie	0,643	0,227 1,817	0,404
Arterielle Hypertonie	0,981	0,197 4,897	0,981
Metabolisches Syndrom	1,818	0,739 4,473	0,193
Hepatologische Komorbiditäten			
NAFLD	2,282	0,867 6,011	0,095
Chronische HBV/HCV/HEV-Infektion	4,440	0,846 23,307	0,078
Z.n. Hepatitis (B/D/E)	0,508	0,109 2,362	0,387
LeberTx	4,308	0,580 32,017	0,154
Weitere Komorbiditäten			
Maligne Erkrankung in Vorgeschichte	0,792	0,213 2,950	0,792
Kardiovaskuläre Erkrankung	1,388	0,566 3,409	0,474
KHK	0,860	0,295 2,507	0,782
Herzinsuffizienz	15,273	2,891 80,670	0,001
VHF	2,536	0,777 8,276	0,123
Hypothyreose	1,140	0,413 3,149	0,800
Osteoporose	9,333	1,616 53,909	0,013
Hyperurikämie	1,022	0,347 3,011	0,969
Schlafapnoe	2,115	0,367 12,178	0,401
Laborwerte			
ALT (U/l)	1,020	1,005 1,035	0,009
AST (U/l)	1,059	1,019 1,101	0,004
Thrombozyten (/nl)	0,997	0,991 1,003	0,405
FIB-4	2,167	1,299 3,615	0,003
CRP (mg/l)	1,020	0,994 1,046	0,137
Kreatinin (mg/dl)	1,365	0,772 2,413	0,284

Ergebnisse

eGFR (ml/min)	0,984	0,963	1,005	0,125
Gesamteiweiß (g/l)	0,944	0,865	1,030	0,198
Triglyceride (mg/dl)	1,000	0,996	1,003	0,826
Cholesterin (mg/dl)	1,004	0,995	1,012	0,384
HDL (mg/dl)	1,009	0,984	1,033	0,491
LDL (mg/dl)	1,006	0,996	1,017	0,258
Nierentransplantation				
Grunderkrankung				
primäre Glomerulonephritis	0,700	0,243	2,020	0,510
polyzystische Nierenerkrankung	4,435	1,619	12,150	0,004
Diabetische Nephropathie	1,848	0,593	5,761	0,290
hypertensive Nephropathie	1,019	0,204	5,088	0,981
hereditäre Erkrankung	2,115	0,367	12,178	0,401
Systemerkrankung (autoimmun oder HUS)	0,244	0,031	1,934	0,182
medikamenteninduzierte Nephropathie	0,807	0,091	7,200	0,848
obstruktive Nephropathie	0,385	0,047	3,142	0,373
andere	2,074	0,181	23,724	0,557
unklar	0,174	0,022	1,357	0,095
Dialysepflicht vor NTx	0,963	0,253	3,669	0,956
Hämodialyse vor NTx	1,432	0,449	4,570	0,544
Dauer Hämodialyse (Monate)	0,986	0,971	1,001	0,062
Zweite NTx	2,548	0,690	9,402	0,160
kombinierte Pankreas-NTx	0,800	0,165	3,876	0,782
Glucocorticoid				
Aktuell	0,482	0,042	5,515	0,557
akutelle Dosis Methylprednisolon	0,840	0,571	1,236	0,377
Vor NTx	3,400	1,232	9,381	0,018
Einnahmedauer (Monate)	1,003	1,000	1,007	0,080
Andere Immunsuppressiva				
Aktuell				1,000
Vor NTx	4,926	1,768	13,727	0,002
Einnahmedauer (Monate)	1,004	1,000	1,007	0,043
Tacrolimus	0,453	0,126	1,628	0,225
Everolimus	0,971	0,355	2,655	0,954
Ciclosporin	3,000	0,785	11,460	0,108
MMF	0,624	0,270	1,440	0,269
Anzahl Immunsuppressiva				
2 Immunsuppressiva	2,640	0,987	7,058	0,053
3 Immunsuppressiva	0,408	0,154	1,083	0,072
4 Immunsuppressiva				1,000
Alkohol- und Nikotinkonsum				
Erhöhter Alkoholkonsum in der Vergangenheit	8,560	0,746	98,172	0,085
Nikotin aktuell	0,440	0,053	3,637	0,446
Nikotin früher	0,652	0,252	1,688	0,378

4.11.2. Multivariable Analyse

Alle Variablen, die sich in der univariablen Analyse als statistisch signifikante Prädiktoren für das Vorliegen einer Leberfibrose erwiesen, wurden in die multivariable Analyse mittels binär logistischer Regression eingeschlossen. Zusätzlich wurde das Geschlecht als möglicher Confounder einbezogen. Von den beiden stark miteinander korrelierenden Prädiktoren „Glucocorticoid vor NTx“ und „Andere Immunsuppressiva vor NTx“ wurde zur Vermeidung von Multikollinearität nur „Glucocorticoid vor NTx“ in die multivariable Analyse eingeschlossen. Der FIB-4 wurde zugunsten der Transaminasen ALT und AST in der multivariablen Analyse nicht berücksichtigt.

Als unabhängige Prädiktoren für eine Leberfibrose, die der multivariablen Analyse statistische Signifikanz zeigten, verblieben das Alter, der Bauchumfang, die polyzystische Nierenerkrankung, die AST und die Einnahme eines Glucocorticoids vor NTx (Tabelle 18).

Tabelle 18: Multivariable Analyse unabhängiger Prädiktoren für Leberfibrose

Variable	OR	KI 95%	p
Alter	1,061	1,006 1,118	0,029
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,862	0,253 2,937	0,813
Bauchumfang	1,049	1,002 1,098	0,039
Diabetes mellitus Typ 2	2,442	0,352 16,937	0,366
Herzinsuffizienz	5,841	0,771 44,236	0,088
Osteoporose	5,179	0,322 83,365	0,246
ALT	1,011	0,983 1,039	0,452
AST	1,082	1,014 1,155	0,018
Polyzystische Nierenerkrankung	14,263	2,996 67,894	0,001
Glucocorticoid vor NTx	4,928	1,089 22,308	0,038
Einnahmedauer andere Immunsuppressiva (Monate)	1,003	0,997 1,008	0,298

5. Diskussion

5.1. Prävalenz von Leberfibrose

Leberfibrose kann zur Leberzirrhose und zum HCC führen und ist bereits ab Stadium F2 mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität assoziiert (25, 135, 200). In dieser Querschnittsstudie wurde das Vorliegen von Leberfibrose mit dem nicht-invasiven Verfahren der TE untersucht. In der Kohorte von 142 nierentransplantierten Patienten zeigte sich eine Prävalenz der Leberfibrose ($LS \geq 7$ kPa) von 19,7%.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind wenig Daten zur Prävalenz von Leberfibrose bei nierentransplantierten Patienten vorhanden. Es wurden zwei vergleichbare Studien gefunden, in denen mittels TE eine Leberfibrose bei 21,4% und bei 0% der nierentransplantierten Patienten festgestellt wurde (19, 20).

Mikolasevic et al. publizierten eine vergleichbare Studie mit einer kroatischen Kohorte nierentransplantierten Patienten, jedoch sind die Prävalenzdaten zur Leberfibrose nur für die Subgruppe von Patienten mit NAFLD verfügbar (19). In der Studie wurde eine Leberfibrose, definiert durch eine $LS > 7$ kPa, bei 21,4% der nierentransplantierten Patienten mit NAFLD ($n = 42$) detektiert. Hierbei wurde die Diagnose der NAFLD mittels TE unter Anwendung eines eher niedrigen Cut-offs von $CAP > 238$ dB/m gestellt. Daher könnten in der Patientenkohorte falsch positive Befunde der NAFLD vorliegen, wodurch sie sich von der Patientenkohorte dieser Dissertation weniger unterscheiden würde. Die klinischen Daten sind weitgehend übereinstimmend, einschließlich des mittleren Alters (56,5 Jahre), mittleren BMI ($26,4$ kg/m²) und des Vorliegens von Diabetes (21,1%), Dyslipidämie (89,5%) und arterieller Hypertonie (100%). Auch die Mittelwerte der Transaminasen waren ähnlich hoch (ALT 21,5 U/l; AST 19,3 U/l). Die Transplantation lag durchschnittlich länger zurück (63 Monate) und Glucocorticoide (86,8%) und Tacrolimus (73,7%) wurden etwas seltener, Ciclosporin (26,3%) häufiger eingenommen.

Yesil et al. stellten in einer türkischen Kohorte mit 52 nierentransplantierten Patienten mittels TE bei keinem Patienten eine Leberfibrose fest (20). Zur Identifikation einer signifikanten Leberfibrose wurde eine $LS \geq 8,95$ kPa definiert. Trotz des höheren Cut-offs erscheint die Prävalenz der Leberfibrose von 0% gering. Hauptgrund für die geringere Prävalenz im Vergleich zur Studie dieser Dissertation könnte das deutlich niedrigere mediane Alter (41 Jahre) sein. Ein höheres Alter wurde bereits in anderen Studien als relevanter Risikofaktor für Leberfibrose identifiziert (34, 199). Übereinstimmend waren der Mittelwert der LS (4,6 kPa), der mediane BMI (25,6 kg/m²), der Anteil

an männlichen Patienten (59,6%) und am T2DM (13,5%) sowie die immunsuppressive Erhaltungstherapie (Kombination aus CNI, Mycophenolat und Glucocorticoid). Interessanterweise war der mediane Bauchumfang (101 cm) höher. Eine arterielle Hypertonie lag seltener vor (57,7%). Die Mittelwerte der ALT und AST waren etwas niedriger mit 15 U/l und 18 U/l. Der CAP war im Median höher (233 dB/m), jedoch lag ein CAP \geq 260 dB/m bei weniger Patienten vor (11,5%). Angaben darüber, wie lange die NTx zum Zeitpunkt der Datenerhebung zurücklag, waren nicht gegeben.

Die Prävalenzdaten der zwei beschriebenen Studien können nur begrenzt mit der Studie dieser Dissertation verglichen werden. In beiden Studien stellte die Prävalenz von Leberfibrose nicht die primäre Fragestellung dar, die Fallzahlen waren eher gering und relevante Patientencharakteristika differierten.

Vier weitere Studien untersuchten das Vorliegen einer Leberfibrose bei nierentransplantierten Patienten, allerdings in der Subgruppe von Patienten mit chronischer HBV- oder HCV-Infektion. Wie in diesen speziellen Risikokollektiven zu erwarten, war der Anteil an Patienten mit Leberfibrose höher als in der Studie dieser Dissertation. Mittels Leberbiopsie wurde in einer Studie aus Spanien (n = 22) bei 41%, in einer Studie aus Frankreich (n = 38) bei 73% und in einer Studie aus Brasilien (n = 102) bei 20% der Patienten eine Leberfibrose festgestellt (30, 201, 202). Mittels TE (LS \geq 7,1 kPa) ermittelte eine Studie aus Indien (n = 47) bei 34% der Patienten eine Leberfibrose (29).

Die meisten nierentransplantierten Patienten werden vor der NTx im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz mit der Hämodialyse behandelt. In dieser Kohorte waren es 80% der Patienten mit einer medianen Behandlungsdauer von 45 Monaten. Syed et al. zeigten mittels TE eine Prävalenz der Leberfibrose (LS \geq 9 kPa) von 21% bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (203). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Leberfibrose bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz häufiger auftritt als bei nierentransplantierten Patienten. Allerdings zeigten Bhadauria et al., dass die LS bei Hämodialyse-Patienten aufgrund der Volumenüberladung fälschlicherweise erhöht sein kann und sich häufig nach der NTx normalisiert (204). Aufgrund der minimalen Datenlage bedarf es weiterer Studien zur Beurteilung, ob die NTx hinsichtlich Lebererkrankungen und Leberfibrose einen Vorteil bietet und inwiefern sich mögliche Risikofaktoren wie die Immunsuppression auswirken.

Eine Leberfibrose zeigte sich in dieser Kohorte mit nierentransplantierten Patienten häufiger als in der Allgemeinbevölkerung, wo die Prävalenz zwischen 0,7% und 7,5% liegt (21). Zwei bevölkerungsbasierte Studien mit großem Stichprobenumfang bestimmten die Prävalenz der Leberfibrose mittels TE. Koehler et al. ermittelten in der niederländischen, älteren Allgemeinbevölkerung (n = 3041; mittleres Alter 66 Jahre) eine Prävalenz der Leberfibrose von 5,6% (44). Die Leberfibrose wurde durch eine LS \geq 8 kPa definiert. Caballeria et al. stellten in der spanischen Allgemeinbevölkerung (n = 3014; mittleres Alter 54 Jahre) übereinstimmende Ergebnisse fest (37). Je nach Definition der Leberfibrose durch eine LS \geq 6,8 kPa, \geq 8 kPa oder \geq 9,0 kPa lag die Prävalenz bei 9,0%, 5,8% oder 3,6%. Zusammengefasst implizieren diese Daten, dass nierentransplantierte Patienten eine relevante Risikogruppe für das Auftreten von Leberfibrose sind und ein Screening daher sinnvoll erscheint.

5.2. Metabolische Komorbiditäten

Das metabolische Syndrom, das die Komponenten zentrale Adipositas, Dyslipidämie, Glukoseintoleranz und arterielle Hypertonie einschließt, ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität assoziiert (205, 206). Patienten mit metabolischen Komorbiditäten weisen häufiger eine NAFLD und eine fortgeschrittene Leberfibrose auf und haben ein erhöhtes Risiko für eine CKD (207, 208). Außerdem ist bei nierentransplantierten Patienten das metabolische Syndrom mit Transplantatversagen assoziiert (209).

In der Studie dieser Dissertation wies der Großteil der nierentransplantierten Patienten metabolische Komorbiditäten auf. Besonders häufig lagen die arterielle Hypertonie (bei 93%), eine Dyslipidämie (bei 84%) und ein erhöhter Bauchumfang (bei 68%) vor. Insgesamt wurde bei 61% der nierentransplantierten Patienten das metabolische Syndrom festgestellt, definiert entsprechend der Kriterien der IDF (46). Diese Prävalenz stimmt mit größeren Studien überein. Luan et al. beschrieben eine Prävalenz des metabolischen Syndroms von 53% bei nierentransplantierten Patienten (8). De Vries et al. zeigten sogar eine Prävalenz von 63% (210). Andererseits beschrieben andere Studien mit nierentransplantierten Patienten geringere Prävalenzen zwischen 16,7% und 32% (211-213). Die Abweichungen lassen sich am ehesten durch Unterschiede in den Patientenkohorten und Diagnosekriterien erklären. Eine weitere Hypothese ist, dass der Bauchumfang, der ein zentrales Diagnosekriterium darstellt, bei einigen nierentransplantierten Patienten fälschlicherweise erhöht sein könnte. Der Grund dafür

wäre die Lage des Transplantats in der Fossa iliaca in Abhängigkeit von der Anatomie des Patienten.

Jinjuvadia et al. zeigten bei Patienten mit metabolischem Syndrom eine erhöhte Rate an NAFLD und fortgeschrittener Leberfibrose (207). In der Studie dieser Dissertation lag das metabolische Syndrom zwar häufiger bei Patienten mit Leberfibrose ($LS \geq 7$ kPa) als bei Patienten ohne Leberfibrose ($LS < 7$ kPa) vor (71,4% vs. 57,9%), allerdings war das metabolische Syndrom in der Analyse nicht signifikant mit dem Vorliegen von Leberfibrose assoziiert. Hingegen wurde unter den metabolischen Komorbiditäten der Bauchumfang als unabhängiger Prädiktor für Leberfibrose identifiziert. Auch Claypool et al. stellten einen erhöhten Bauchumfang als stärksten Prädiktor für Leberfibrose fest (214). Darüber hinaus zeigten Kovesdy et al. in einer Kohorte von nierentransplantierten Patienten, dass ein erhöhter Bauchumfang mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (215).

Einen T2DM wiesen 7,0% der nierentransplantierten Patienten auf. Obwohl der T2DM in der univariablen Analyse mit dem Vorliegen von Leberfibrose assoziiert war, verblieb der T2DM in der multivariablen Analyse nicht als unabhängiger Prädiktor für Leberfibrose. Hingegen wurde in anderen Patientenkohorten der T2DM als unabhängiger Prädiktor für Leberfibrose identifiziert (44, 199, 216). Generell stellen Patienten mit T2DM eine Risikogruppe für das Auftreten von Leberfibrose im Zusammenhang mit der NAFLD dar (217).

Der PTDM ist eine häufige Komplikation bei nierentransplantierten Patienten und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (218, 219). In der Studie dieser Dissertation wiesen 14,8% der Patienten einen PTDM auf. Diese Prävalenz ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Studien aus den USA (15,2%) und aus Belgien (17,8%) (8, 220). Eine spanische Studie untersuchte das Vorliegen des PTDM zu verschiedenen Zeitpunkten nach der NTx. Dabei lagen die Prävalenzen 3, 12, 24 und 36 Monate nach der NTx bei 27%, 21%, 21% und 30% (221). Über den Zusammenhang zwischen PTDM und Leberfibrose liegt wenig Evidenz vor. In dieser Studie war der PTDM nicht mit dem Vorliegen einer Leberfibrose assoziiert. Eine andere Studie mit nierentransplantierten Patienten stellte mittels Leberbiopsie bei Patienten mit PTDM signifikant häufiger eine moderate bis schwere Leberfibrose fest als bei Patienten ohne PTDM (222). Allerdings wurde die Leberbiopsie nur bei HCV-positiven Patienten durchgeführt und die HCV-Infektion allein ist ein signifikanter Risikofaktor für den PTDM und den T2DM (223, 224). Hypothetisch könnte der PTDM

geringere Auswirkungen auf Lebererkrankungen haben als der T2DM, da aufgrund der umfangreichen Nachsorge nach der NTx eine frühe Diagnosestellung und Behandlung möglich ist.

5.3. Hepatologische Komorbiditäten

Die NAFLD, eine chronische Virushepatitis und erhöhter Alkoholkonsum sind bekannte Ursachen der Leberfibrose. In dieser Analyse wurden sie nicht als unabhängige Prädiktoren für Leberfibrose identifiziert, am ehesten aufgrund der geringen Fallzahlen. Dennoch war die Prävalenz der Leberfibrose in diesen Subgruppen deutlich erhöht (NAFLD: 32%, Virushepatitis: 50%, erhöhter Alkoholkonsum: 67%).

Die NAFLD wurde bei 17,6% Patienten mittels TE (CAP > 275 dB/m) festgestellt. Mikolasevic et al. und Yesil et al. bestimmten mittels TE deutlich höhere Prävalenzen der NAFLD von 57,5% und 42,3% bei nierentransplantierten Patienten (19, 20). Gründe für die Unterschiede könnten sein, dass in beiden Studien ein deutlich niedrigerer Cut-off (CAP \geq 238 dB/m) zur Diagnose der NAFLD verwendet wurde und in der Studie dieser Dissertation Patienten mit anderen Lebererkrankungen nicht ausgeschlossen wurden. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass bei nierentransplantierten Patienten, bei denen vor der NTx sonographisch eine NAFLD festgestellt wurde, ein erhöhtes Risiko für einen PTDM und kardiovaskuläre Mortalität festgestellt wurde (225).

Insgesamt hatten 5 (3,5%) Patienten eine chronische HBV-Infektion. In einer deutschen Kohorte mit 417 nierentransplantierten Patienten wurde bei 3,4% der Patienten eine HBV-Infektion festgestellt (226). Trotz der eher geringen Prävalenz in Deutschland muss beachtet werden, dass eine HBV-Infektion bei nierentransplantierten Patienten mit einem signifikant erhöhten Risiko für Mortalität und Transplantatversagen assoziiert ist (227).

In dieser Kohorte lag bei keinem Patienten eine chronische HCV-Infektion vor. Für HCV-Infektionen sind heutzutage Therapien mit sehr hohen Heilungsraten, auch bei nierentransplantierten Patienten, verfügbar (228).

Kein Patient gab einen aktuell erhöhten Alkoholkonsum an, ein erhöhter Alkoholkonsum in der Vergangenheit wurde von 3 (2,2%) Patienten berichtet. Auch eine Studie aus der Schweiz zeigte, dass starker Alkoholkonsum bei nierentransplantierten Patienten ein seltenes Problem ist (229).

5.4. Immunsuppression

Bei allen Patienten wurde eine immunsuppressive medikamentöse Behandlung eingesetzt, meistens eine Kombination aus drei immunsuppressiven Medikamenten (Tacrolimus, Mycophenolat, Glucocorticoid). Zusätzlich zu metabolischen und infektiösen Nebenwirkungen, die Einfluss auf die Leber haben können, gibt es direkte Hinweise im Mausmodell, dass Glucocorticoide eine hepatische Steatose verursachen (230). Allerdings ist der Einfluss der immunsuppressiven Medikamente auf die Leberfibrose unklar. Lediglich eine kleine Studie mit 60 Patienten mit systemischen Lupus erythematoses beschrieb eine Assoziation zwischen niedrigdosierter Glucocorticoid-einnahme und dem Vorliegen einer Leberfibrose (231). In der multivariablen Analyse dieser Dissertation war die Einnahme eines Glucocorticoids bereits vor der NTx ein unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen von Leberfibrose. Die Dauer der Einnahme von Glucocorticoiden zeigte zumindest einen deutlichen Trend in der univariablen Analyse (OR 1,003; 95% KI 1,000 – 1,007; $p = 0,080$). Auch die anderen Immunsuppressiva waren in der univariablen Analyse sowohl für die Einnahme vor der NTx (OR 4,926; 95% KI 1,768 – 13,727; $p = 0,002$) als auch für die Einnahmedauer (OR 1,004; 95% KI 1,000 – 1,007; $p = 0,043$) signifikant mit einer Leberfibrose assoziiert. Insgesamt erlauben diese Ergebnisse die Annahme, dass die immunsuppressive Medikation langfristig einen Einfluss auf das Auftreten von Leberfibrose haben könnte. Zur Bestätigung dieser Hypothese bedarf es größerer Longitudinalstudien, idealerweise mit Erfassung der Leberfibrose vor und nach Beginn der immunsuppressiven Therapie.

5.5. Weitere Prädiktoren für Leberfibrose

Neben dem Bauchumfang und der Einnahme eines Glucocorticoids vor der NTx wurden das Alter, die AST und die polyzystische Nierenerkrankung als unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer Leberfibrose identifiziert.

Das Alter wurde zuvor in großen bevölkerungsbasierten Studien in Deutschland, Frankreich und den Niederlanden als Risikofaktor für Leberfibrose beschrieben (34, 38, 44).

Die Assoziation zwischen der AST und einer Leberfibrose wurde auch in anderen Patientenkohorten gezeigt (199, 232). Hingegen war in großen bevölkerungsbasierten Studien die ALT, nicht aber die AST, mit dem Vorliegen von Leberfibrose assoziiert (38, 44). Generell werden zur Risikoeinschätzung einer Leberfibrose nicht die Transaminasen allein, sondern Scores wie der FIB-4, der die AST und die ALT beinhaltet,

empfohlen (28). In dieser Kohorte war der FIB-4 signifikant mit dem Vorliegen einer Leberfibrose assoziiert, wobei ein hoher Anteil der Patienten (43,7%) über dem Cut-off von 1,3 lag.

Die polyzystische Nierenerkrankung stellt eine der Hauptindikationen für die NTx dar und war in dieser Kohorte mit 14,1% die zweithäufigste nephrologische Grunderkrankung nach der primären Glomerulonephritis. Als einzige Grunderkrankung stellte sich die polyzystische Nierenerkrankung als unabhängiger Prädiktor für Leberfibrose heraus. Beide Formen der polyzystischen Nierenerkrankung, die ADPKD und die ARPKD, zeigen hepatische Manifestationen, allerdings ist das Vorkommen der sehr seltenen ARPKD in dieser Kohorte aufgrund der Patientencharakteristika unwahrscheinlich. Die ARPKD manifestiert sich meist im frühen Kindesalter und geht mit einer kongenitalen Leberfibrose einher (154). Im Gegensatz dazu sind für die ADPKD nur einzelne, atypische Fälle der kongenitalen Leberfibrose beschrieben (233). Bei der ADPKD treten häufig Leberzysten (über 80% der Patienten ab 35 Jahren; Frauen häufiger als Männer) und eine Hepatomegalie auf (234, 235). Über eine mögliche Assoziation mit der Leberfibrose bei erwachsenen Patienten mit ADPKD liegen keine Studien vor. Zur Einordnung des Ergebnisses dieser Analyse werden größere Studien mit Patienten mit ADPKD benötigt. In diesem Zusammenhang wäre eine weitere zu untersuchende Hypothese, ob die LS, die mittels TE gemessen wurde, durch Veränderungen des Leberparenchyms aufgrund der vorhandenen Leberzysten beeinflusst wird.

Ein wesentlicher Parameter bei nierentransplantierten Patienten ist die Transplantatfunktion, die in der Regel über die eGFR bestimmt wird. Mikolasevic et al. zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Transplantatfunktion, gemessen als eGFR, und der Leberfibrose, gemessen als LS (19). In der Studie dieser Dissertation war die eGFR nicht mit dem Vorliegen einer Leberfibrose assoziiert. Bei Patienten mit NAFLD wurde in mehreren Studien eine Assoziation zwischen Leberfibrose und Nierenfunktion, bzw. dem Auftreten und Schweregrad der CKD, gezeigt (236-238). Bei nierentransplantierten Patienten mit Leberfibrose könnte möglicherweise über die gleichen pathophysiologischen Mechanismen die Transplantatfunktion eingeschränkt werden.

Die meisten weiteren Komorbiditäten zeigten keine Unterschiede bezüglich des Vorliegens einer Leberfibrose. Nur die Herzinsuffizienz und die Osteoporose waren in der univariablen Analyse signifikant mit einer Leberfibrose assoziiert, auch wenn sie in der multivariablen Analyse nicht als unabhängige Prädiktoren für Leberfibrose verblieben.

In anderen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz eine erhöhte LS haben (239, 240). Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz wurde sogar eine moderate Korrelation zwischen der LS und Parametern der Kongestion und Volumenüberladung nachgewiesen (241). Da in der Studie dieser Dissertation die Leberfibrose mittels Messung der LS detektiert wurde, muss die Assoziation zwischen Herzinsuffizienz und Leberfibrose mit Vorsicht interpretiert werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz könnte die Blutstauung eine erhöhte LS verursachen, weshalb sich keine valide Rückschlüsse auf das tatsächliche Vorliegen einer Leberfibrose ziehen ließen (242).

Die Osteoporose ist eine bekannte Komorbidität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (243). Beispielsweise wurde bei Patienten mit Leberzirrhose eine erhöhte Prävalenz an Osteoporose nachgewiesen (244). Auch bei Patienten mit NAFLD gibt es Hinweise für eine Assoziation zwischen Leberfibrose und Knochendichte (245, 246). Hingegen fand eine große bevölkerungsbasierte Studie aus den USA keinen Zusammenhang zwischen mittels TE detektierter Leberfibrose und Osteoporose (247). Bei nierentransplantierten Patienten, die eine Risikogruppe für Knochenerkrankungen darstellen, erfordert dieser Zusammenhang weitere Untersuchungen.

5.6. Lebensqualität

Die NTx hat positive Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein systematischer Review berichtete anhand von 17 Studien eine bessere Lebensqualität nach der NTx verglichen mit der Lebensqualität vor der NTx (194). Die meisten Studien verwendeten den Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In dieser Studie wurde der EQ-5D Fragebogen verwendet, dessen Validität bei nierentransplantierten Patienten zuvor gezeigt wurde (248). Dabei wurde anhand des EQ-5D-5L Indexwertes (Median 0,999) eine höhere Lebensqualität als anhand des EQ VAS Scores (Median 80) gemessen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen einer europäischen Studie mit 542 nierentransplantierten Patienten überein (249). Ein Jahr nach der NTx betrug der mittlere EQ-5D-3L Indexwert 0,88 und der mittlere EQ VAS Score 79. Insgesamt weisen diese Daten auf eine gute Lebensqualität bei nierentransplantierten Patienten hin.

5.7. Limitationen

Die Studie dieser Dissertation weist Limitationen auf. Es muss beachtet werden, dass aufgrund des Querschnittsdesigns keine kausalen Zusammenhänge festgestellt werden können. Trotz statistischer Signifikanz sind die Prädiktoren für Leberfibrose

aufgrund der eher geringen Anzahl an Patienten mit Leberfibrose (n = 24) mit Vorsicht zu interpretieren. Außerdem wurden Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen, die Einfluss auf die Leberfibrose haben können, eingeschlossen. Deshalb dürfen die Ergebnisse nur unabhängig von der Ätiologie der Leberfibrose interpretiert werden. Darüber hinaus wurde die Leberfibrose nicht mittels Leberbiopsie, die der diagnostische Referenzstandard ist, detektiert. Allerdings wäre die invasive Biopsie nicht zum Screening dieser Kohorte gerechtfertigt gewesen, insbesondere weil die diagnostische Genauigkeit der nicht-invasiven TE in zahlreichen Studien belegt wurde. Bei der TE wurde mit einer LS ≥ 7 kPa ein eher niedriger Cut-off gewählt, um bei einer hohen Sensitivität möglichst alle Patienten mit Leberfibrose zu detektieren. Daher könnten falsch positive Befunde einer Leberfibrose vorliegen. Darüber hinaus wurde keine Hepatitis-Serologie erhoben, weshalb die Diagnosen von Virushepatitiden eventuell unterschätzt wurden. Auch der Alkoholkonsum ist möglicherweise unterrepräsentiert, da kein standardisierter Fragebogen (z. B. AUDIT) verwendet und sich auf die Selbstausskunft des Patienten verlassen wurde. In der uni- und multivariablen Analyse wurden Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Nebenwirkungen zu einer Kategorie zusammengefasst und deren Medikamentendosis nicht berücksichtigt. Dies könnte eine Fehlerquelle darstellen, auch wenn es in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einzelner Immunsuppressiva zwischen Patienten mit Leberfibrose und Patienten ohne Leberfibrose gab. Weitere potenzielle Einflussfaktoren der Leberfibrose wie systemische Infektionen (z. B. CMV, EBV), Transplantatabstoßungen und medikamenteninduzierte Leberschäden wurden in dieser Studie nicht untersucht. Zwischenergebnisse dieser Studie wurden in Form von Postern und Kurzvorträgen auf den Kongressen „Viszeralmedizin 2022“ in Hamburg, „GARPS 2022“ in Bad Kreuznach und „Innovations in NAFLD Care Workshop 2023“ in Barcelona vorgestellt.

6. Zusammenfassung

Die NTx ist die beste Therapieoption für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Allerdings können nach der NTx zahlreiche Komplikationen auftreten, die das Transplantat- oder Patientenüberleben gefährden. Dabei stellen metabolische Komorbiditäten ein zentrales Problem dar. Sie sind die Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, die die häufigste Todesursache in dieser Patientengruppe ausmachen. Außerdem stehen metabolische Komorbiditäten in starkem Zusammenhang mit der NAFLD. Neben der NAFLD können bei nierentransplantierten Patienten weitere (z. B. infektiöse) Lebererkrankungen auftreten, die eine Leberfibrose verursachen können. Obwohl die Leberfibrose zu verschiedenen Komplikationen führen kann und das Mortalitätsrisiko erhöht, liegen kaum Daten zum Vorliegen von Leberfibrose bei nierentransplantierten Patienten vor.

In dieser Studie wurden 142 nierentransplantierte Patienten mittels TE untersucht, um durch die Messung der LS eine Leberfibrose zu identifizieren. Die Prävalenz der Leberfibrose, definiert durch eine $LS \geq 7$ kPa, lag bei 19,7% und übersteigt deutlich die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. Daraus lässt sich schließen, dass nierentransplantierte Patienten eine Risikopopulation für das Auftreten von Leberfibrose darstellen. Ein zentraler Therapieansatz bei Leberfibrose ist die Behandlung der zugrundeliegenden Lebererkrankung. Insbesondere die NAFLD sollte aufgrund ihrer hohen Prävalenz erkannt und beispielsweise mittels Lifestyle-Interventionen behandelt werden. Darüber hinaus waren in der untersuchten Kohorte das metabolische Syndrom sowie diverse metabolische Komorbiditäten hochprävalent. Dies unterstreicht die Bedeutung von Erkennung und Behandlung der metabolischen Risikofaktoren, vor allem mit dem Ziel, kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.

Als unabhängige Prädiktoren für Leberfibrose wurden das Alter, der Bauchumfang, die AST, die polyzystische Nierenerkrankung und die Einnahme eines Glucocorticoids bereits vor der NTx identifiziert. Den einzig beeinflussbaren Prädiktor stellt der Bauchumfang dar. Der Bauchumfang ist ein zentrales Diagnosekriterium des metabolischen Syndroms und sollte zusammen mit anderen metabolischen Komorbiditäten behandelt werden. Darüber hinaus lassen die Ergebnisse vermuten, dass eine längere Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten Auswirkungen auf das Entstehen einer Leberfibrose hat. Zur weiteren Untersuchung dieser Hypothese bedarf es Studien, dessen primäre Fragestellung danach ausgerichtet ist. Auch in der speziellen Subgruppe von

Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung, bzw. ADPKD, sollte die Assoziation mit der Leberfibrose überprüft werden.

Zusammenfassend liefert diese Studie relevante Daten über nierentransplantierte Patienten in einem Bereich, in dem zum aktuellen Stand kaum Evidenz vorliegt. Aufgrund der hohen Prävalenz der Leberfibrose sollte ein Screening auf Lebererkrankungen und Leberfibrose in die Nachsorge nach der NTx integriert werden, insbesondere beim Vorliegen von Risikofaktoren. Die TE bestätigte sich als nicht-invasives Verfahren, das schnell und relativ einfach durchzuführen ist und somit zum Screening geeignet ist. Zur Einordnung der Ergebnisse werden prospektive Studien mit an spezielle Fragestellungen angepassten Ein- und Ausschlusskriterien benötigt. Dabei wäre es von besonderer Bedeutung, den Einfluss der Leberfibrose auf Transplantatversagen, kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei nierentransplantierten Patienten zu untersuchen.

7. Literaturverzeichnis

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(10):2093-109.
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(11):2135-41.
3. Annual Report 2022 [Internet]. 2023 [cited 26.07.2023]. Available from: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2023/06/ETP_AR2022_LR_def.pdf.
4. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(8):729-43.
5. Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O, et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney International*. 2018;94(5):964-73.
6. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplantation Reviews*. 2017;31(1):10-7.
7. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(6):866-79.
8. Luan FL, Langewisch E, Ojo A. Metabolic syndrome and new onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010;24(6):778-83.
9. Gunderson A, Said A. Liver disease in kidney transplant recipients. *Transplantation Reviews*. 2015;29(1):1-7.
10. Kosuta I, Ostojic A, Vujaklija Brajkovic A, Babel J, Simunov B, Sremac M, et al. Shifting perspectives in liver diseases after kidney transplantation. *World J Hepatol*. 2023;15(7):883-96.
11. Sawinski D, Wong T, Goral S. Current state of kidney transplantation in patients with HIV, hepatitis C, and hepatitis B infection. *Clinical Transplantation*. 2020;34(10):e14048.
12. Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, et al. Relationship of Hepatitis B or C Virus Prevalences, Risk Factors, and Outcomes in Renal Transplant Recipients: Analysis of German Data. *Transplantation Proceedings*. 2008;40(4):909-14.
13. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney International*. 2003;63(6):2222-9.
14. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney International*. 2004;65(6):2335-42.
15. LaGuardia H, Zhang R. Obesity and Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation. *Current Hypertension Reports*. 2013;15(3):215-23.
16. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: Prevention and treatment. *Transplantation Reviews*. 2014;28(2):37-46.
17. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
18. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2022;19(1):60-78.
19. Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V, Milic S, Pavletic-Persic M, Orlic L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Renal Transplant Recipients Proven by Transient Elastography. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(5):1347-52.

20. Yesil EE, Yilmaz Y, Yesil A, Mese M, Kaya E, Bakir EA. Prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in kidney transplant recipients: A cross-sectional study using FibroScan. *Hepatol Forum*. 2023;4(1):14-8.
21. Ginès P, Castera L, Lammert F, Graupera I, Serra-Burriel M, Allen AM, et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology*. 2022;75(1):219-28.
22. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18.
23. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
24. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65.
25. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.e12.
26. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237-64.
27. Michel M, Schattenberg JM. [Liver-specific diagnostic for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - time to replace liver biopsy?]. *Z Gastroenterol*. 2020;58(12):1233-40.
28. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89.
29. Taneja S, Duseja A, De A, Kumar V, Ramachandran R, Sharma A, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C infection with directly acting antivirals in renal transplant recipients. *Nephrology*. 2018;23(9):876-82.
30. Muñoz R, Ramírez E, Fernandez I, Martin A, Romero M, Romero E, et al. Correlation Between Fibroscan, Liver Biopsy, and Clinical Liver Function in Patients With Hepatitis C Virus Infection After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(6):2425-6.
31. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
32. Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of Fibrogenesis. *Experimental Biology and Medicine*. 2008;233(2):109-22.
33. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S38-53.
34. Huber Y, Schulz A, Schmidtman I, Beutel M, Pfeiffer N, Münzel T, et al. Prevalence and Risk Factors of Advanced Liver Fibrosis in a Population-Based Study in Germany. *Hepatol Commun*. 2022;6(6):1457-66.
35. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(3):245-66.
36. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151-71.
37. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(7):1138-45.e5.
38. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60(7):977-84.
39. Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, Grimaudo S, Buscemi C, Craxi A, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease by transient elastography: Genetic and metabolic risk factors in a general population. *Liver Int*. 2018;38(11):2060-8.
40. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*. 2013;58(3):593-608.

41. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184(10):2537-64.
42. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
43. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896-904.
44. Koehler EM, Plompen EPC, Schouten JNL, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology*. 2016;63(1):138-47.
45. Roeb E CA, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, Denzer UW, Geier A, Hofmann WP, Hudert C, Karlas T, Krawczyk M, Longerich T, Luedde T, Roden M, Schattenberg J, Sterneck M, Tannapfel A, Lorenz P, Tacke F. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2022 [31.05.2022]. Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/04/LL-NAFLD_deutsch_final_28.04.22.pdf.
46. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
47. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20.
48. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, Meroni M, Govaere O, Tiniakos D, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort(☆). *J Hepatol*. 2020;73(3):505-15.
49. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology*. 2015;62(1, Supplement):S47-S64.
50. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*. 2023;79(6):1542-56.
51. World Health O. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 2014.
52. Wong T, Dang K, Ladhani S, Singal AK, Wong RJ. Prevalence of Alcoholic Fatty Liver Disease Among Adults in the United States, 2001-2016. *Jama*. 2019;321(17):1723-5.
53. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):16.
54. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. 1997;41(6):845-50.
55. Dudareva S, Faber M, Zimmermann R, Bock CT, Offergeld R, Steffen G, et al. Epidemiologie der Virushepatitiden A bis E in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2022;65(2):149-58.
56. World Health O. Global Hepatitis Report: World Health Organisation [Internet]; 2017 [10.06.2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>.
57. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(8):531-40.
58. Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, Tandon K, Zervos XB. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(16):1691-715.
59. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
60. Guvenir M, Arikan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Pol J Microbiol*. 2020;69(4):391-9.

61. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(9):558-67.
62. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S58-68.
63. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418-31.
64. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:425-56.
65. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut.* 2000;46(4):443-6.
66. Benyon RC, Arthur MJ. Mechanisms of hepatic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(1):75-85.
67. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis.* 1990;10(1):1-10.
68. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2021;398(10308):1359-76.
69. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2021.
70. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2007;47(4):598-607.
71. Boyd A, Cain O, Chauhan A, Webb GJ. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(1):40-7.
72. Dohan A, Guerrache Y, Dautry R, Boudiaf M, Ledref O, Sirol M, et al. Major complications due to transjugular liver biopsy: Incidence, management and outcome. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(6):571-7.
73. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49(3):1017-44.
74. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93.
75. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
76. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(39):5919-43.
77. Group TFMCS, Bedossa P. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20(1):15-20.
78. Heller MT, Tublin ME. The role of ultrasonography in the evaluation of diffuse liver disease. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(6):1163-75.
79. Allan R, Thoires K, Phillips M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(28):3510-20.
80. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11567-83.
81. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirol.* 2008;51 Suppl 1:17-26.
82. Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, Shieh-morteza M, Viamonte B, Mazhar S, et al. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art. *Radiographics.* 2009;29(6):1615-35.
83. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(3):589-600.
84. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16820-30.
85. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(3):544-55.
86. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review

- and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):440-51.e6.
87. De Robertis R, D'Onofrio M, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S, Pozzi Mucelli R. Noninvasive diagnosis of cirrhosis: a review of different imaging modalities. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7231-41.
88. Lin Y, Li H, Jin C, Wang H, Jiang B. The diagnostic accuracy of liver fibrosis in non-viral liver diseases using acoustic radiation force impulse elastography: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0227358.
89. Muller M, Gennisson J-L, Deffieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative Viscoelasticity Mapping of Human Liver Using Supersonic Shear Imaging: Preliminary In Vivo Feasibility Study. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2009;35(2):219-29.
90. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WCW, Leung VYF, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):260-72.
91. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003;29(12):1705-13.
92. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*. 2008;48(5):835-47.
93. Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology*. 2013;58(1):65-72.
94. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2009;29(10):1500-6.
95. Boursier J, Zarski J-P, de Ledinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013;57(3):1182-91.
96. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Hepatology*. 2011;54(4):650-9.
97. Li Y, Huang Y-S, Wang Z-Z, Yang Z-R, Sun F, Zhan S-Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(4):458-69.
98. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
99. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62.
100. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-30.
101. Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Jamoletti C, Buonocore M, et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(3):231-6.
102. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J-L, Vergnaud A-C, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *Journal of Hepatology*. 2008;48(4):606-13.
103. Das K, Sarkar R, Ahmed SM, Mridha AR, Mukherjee PS, Das K, et al. "Normal" liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: A population-based study from a developing country. *Hepatology*. 2012;55(2):584-93.
104. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver

- diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1573-84.e1-2; quiz e88-9.
105. De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan® using a new probe for obese patients. *Liver International*. 2010;30(7):1043-8.
106. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012;55(1):199-208.
107. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36(1):13-20.
108. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology*. 2017;66(5):1022-30.
109. Liu T, Wang X, Karsdal MA, Leeming DJ, Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights*. 2012;7:105-17.
110. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
111. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-12.
112. Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret M-N, et al. Prospective evaluation of FibroTest®, FibroMeter®, and HepaScore® for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: Comparison with hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):28-34.
113. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, Wang Q, Jiang X-J, Zhan S-H, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.
114. Schuppan D, Ashfaq-Khan M, Yang AT, Kim YO. Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies. *Matrix Biology*. 2018;68-69:435-51.
115. Bansal MB, Chamroonkul N. Antifibrotics in liver disease: are we getting closer to clinical use? *Hepatol Int*. 2019;13(1):25-39.
116. Zimmermann T, Jansen PL, Sarrazin C, Vollmar J, Zeuzem S. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. AWMF-Register-Nr: 021/012. 2018;56(07):e53-e115.
117. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). *Z Gastroenterol*. 2021;59(07):691-776.
118. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-94.
119. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020;9(4).
120. Younossi ZM, Ratzu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10215):2184-96.
121. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016;64(2):433-85.
122. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
123. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The Survival Benefit of Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(2):307-13.
124. Guba M, Rentsch M, Angele MK. Komplikationen bei Lebertransplantationen. In: Rentsch M, Khandoga A, Angele M, Werner J, editors. *Komplikationsmanagement in der*

- Chirurgie: Allgemeinchirurgie - Viszeralchirurgie - Thoraxchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 251-9.
125. Montano-Loza AJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Pageaux G-P, Sanchez-Fueyo A, Feng S. Liver transplantation immunology: Immunosuppression, rejection, and immunomodulation. *Journal of Hepatology*. 2023;78(6):1199-215.
126. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006;44(1):217-31.
127. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5, Supplement 1):S35-S50.
128. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(12):1118-27.
129. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):223-38.
130. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
131. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-14.
132. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51(4):1274-83.
133. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, Hao Tan DJ, Syn N, Muthiah MD, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):931-9.e5.
134. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):443-57.e17.
135. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2017;67(6):1265-73.
136. Yan Z, Liu Y, Li W, Zhao X, Lin W, Zhang J, et al. Liver fibrosis scores and prognosis in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(11):e13855.
137. Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, Itakura Y, Inada K, Kirino S, et al. Liver fibrosis and fatty liver as independent risk factors for cardiovascular disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(10):2960-6.
138. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1 - 150.
139. Schäffer J. Terminale Niereninsuffizienz. In: Sokol C, Hoppenworth U, editors. *Betreuung von Dialysepatienten: Pflegerische und psychosoziale Kompetenzen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 3-11.
140. Fornara P, Hamza A, Weigand K. Nierentransplantation. *Urologie*. 2014:469-80.
141. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) 1997 [26.07.2023]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf>.
142. Morath C, Zeier M. KDIGO-Leitlinie zu Evaluation und Management von Nierentransplantationskandidaten. *Der Nephrologe*. 2022;17(1):44-50.
143. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation 2023 [26.07.2023]. Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_L eitlinien_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvNiereTx20230627.pdf.
144. Eklou ND, Jänigen BM, Pisarski P, Walz G, Schneider J. Evaluation of Deceased Donor Kidney Transplantation in the Eurotransplant Senior Program in Comparison to Standard Allocation. *Ann Transplant*. 2022;27:e936514.

145. Kidney transplants in 2022, by country, by donor type, by organ combination [Internet]. 2023 [cited 26.07.2023]. Available from: [statistics.eurotransplant.org](https://www.eurotransplant.org).
146. Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T. Prevalence, Costs of Medical Treatment and Modalities of Dialysis-dependent Chronic Renal Failure in Germany: Comparison of Dialysis Care of Nursing Home Residents and in Outpatient Units. *Gesundheitswesen*. 2021;83(10):818-28.
147. Zecher D, Tieken I, Wadewitz J, Zeman F, Rahmel A, Banas B. Regional Differences in Waiting Times Before Kidney Transplantation in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2023(Forthcoming).
148. Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):441-51.
149. Frei U, Schober-Halstenberg H. Nierenersatztherapie in Deutschland. Berlin: QuaSi-Niere gGmbH; 2008.
150. (DSO) DSO. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2022 2023 [29.07.2023]. Available from: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202022.pdf>.
151. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):50.
152. Haumann S, Burgmaier K, Bergmann C, Müller RU, Liebau MC. Erbliche Zystennierenerkrankungen: Autosomal-dominante und autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD und ARPKD). *Medizinische Genetik*. 2018;30(4):422-8.
153. Hoyer PF. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2015;27(2).
154. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney International*. 2005;67(3):829-48.
155. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):792-810.
156. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-s103.
157. Ehrsam J, Rössler F, Horisberger K, Hübel K, Nilsson J, de Rougemont O. Kidney Retransplantation after Graft Failure: Variables Influencing Long-Term Survival. *J Transplant*. 2022;2022:3397751.
158. Breda A, Budde K, Figueiredo A, Lledó García E, Olsburgh J, Regele H, et al. EAU Guidelines on Renal Transplantation Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2021 [01.08.2023]. Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Transplantation-2023.pdf>.
159. Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W, Steiner T. Nierentransplantation. *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 2010:913-27.
160. Nordrhein-Westfalens AdN. Manual zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebendspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebendspende 2021 [01.08.2023]. Available from: https://d-t-g-online.de/images/Tx-Manual/TX-Manual_2021-02-18.pdf.
161. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
162. Bauer CA, Franco FR, Manfro CR. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(28):3440-50.
163. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kirnap M, Özçelik Ü, Yarbuğ Karakayalı F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(6):587-95.
164. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(9):2318-31.

165. Montgomery RA, Loupy A, Segev DL. Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management. *Am J Transplant.* 2018;18 Suppl 3:3-17.
166. Riella LV, Djamali A, Pascual J. Chronic allograft injury: Mechanisms and potential treatment targets. *Transplantation Reviews.* 2017;31(1):1-9.
167. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation.* 2015;15:1-34.
168. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol.* 2021;12:661643.
169. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *American Journal of Transplantation.* 2012;12(2):388-99.
170. Group KDIGOKC-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009(113):S1-130.
171. Khairallah P, Nickolas TL. Bone and Mineral Disease in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(1):121-30.
172. Torregrosa J-V, Ferreira AC, Cucchiari D, Ferreira A. Bone Mineral Disease After Kidney Transplantation. *Calcified Tissue International.* 2021;108(4):551-60.
173. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol.* 2018;48(6):472-81.
174. Aziz F, Jorgenson M, Garg N, Parajuli S, Mohamed M, Raza F, et al. New Approaches to Cardiovascular Disease and Its Management in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2022;106(6):1143-58.
175. van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, Manuel O, Meylan P, Cusini A, et al. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):e159-e69.
176. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):856-79.
177. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2058-70.
178. Allen U, Preiksaitis J. Epstein-Barr Virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2009;9:S87-S96.
179. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of Immunosuppression as Initial Therapy for Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder★. *American Journal of Transplantation.* 2011;11(2):336-47.
180. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, Valley PJ, et al. Epidemiology of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder in Adult Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2013;95(3).
181. Caillard S, Porcher R, Provot F, Dantal J, Choquet S, Durrbach A, et al. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder After Kidney Transplantation: Report of a Nationwide French Registry and the Development of a New Prognostic Score. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(10):1302-9.
182. Małyszko J, Bamias A, Danesh FR, Dębska-Ślizień A, Gallieni M, Gertz MA, et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cancer after kidney transplantation. *Kidney International.* 2020;98(6):1407-18.
183. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. *JAMA.* 2006;296(23):2823-31.
184. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *American Journal of Transplantation.* 2014;14(9):1992-2000.
185. Chowdhury TA. Post-transplant diabetes mellitus. *Clin Med (Lond).* 2019;19(5):392-5.

186. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol.* 2018;55(8):763-79.
187. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):96-102.
188. Chakkerla HA, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(1):114-20.
189. Vergès B. mTOR and Cardiovascular Diseases: Diabetes Mellitus. *Transplantation.* 2018;102(2S).
190. Hricik DE. Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation: Management of Risk Factors. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;6(7):1781-5.
191. Woods CP, Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Glucocorticoids and non-alcoholic fatty liver disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2015;154:94-103.
192. Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1133-45.
193. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant.* 2011;11(4):693-7.
194. Wang Y, Hemmeler MH, Bos WJW, Snoep JD, de Vries APJ, Dekker FW, et al. Mapping health-related quality of life after kidney transplantation by group comparisons: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(12):2327-39.
195. Registry ANZDT. 43rd Report, Chapter 7: Kidney Transplantation: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia; 2020 [14.08.2023]. Available from: https://www.anzdata.org.au/wp-content/uploads/2020/09/c07_transplant_2019_ar_2020_v1.0_20201222.pdf.
196. El-Husseini A, Aghil A, Ramirez J, Sawaya B, Rajagopalan N, Baz M, et al. Outcome of kidney transplant in primary, repeat, and kidney-after-nonrenal solid-organ transplantation: 15-year analysis of recent UNOS database. *Clinical Transplantation.* 2017;31(11):e13108.
197. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2016;23(5):281-6.
198. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012;15(5):708-15.
199. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2018;48(10):1109-16.
200. Xu F, Moorman AC, Tong X, Gordon SC, Rupp LB, Lu M, et al. All-Cause Mortality and Progression Risks to Hepatic Decompensation and Hepatocellular Carcinoma in Patients Infected With Hepatitis C Virus. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;62(3):289-97.
201. Alric L, Kamar N, Bonnet D, Danjoux M, Abravanel F, Lauwers-Cances V, et al. Comparison of liver stiffness, fibrotest and liver biopsy for assessment of liver fibrosis in kidney-transplant patients with chronic viral hepatitis. *Transpl Int.* 2009;22(5):568-73.
202. Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Narciso-Schiavon JL, Pinheiro SR, Barbosa DV, Lanzoni VP, et al. Prediction of significant liver fibrosis in kidney transplant patients with chronic hepatitis C virus infection: the TX-3 index. *J Viral Hepat.* 2010;17(6):391-9.
203. Syed T, Chadha N, Kumar D, Gupta G, Sterling RK. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Renal Transplant Evaluation. *Gastroenterology Res.* 2021;14(4):244-51.
204. Bhadauria DS, Kumar P, Tiwari P, Kaul A, Negi TS, Rai P, et al. Liver Stiffness is Reduced to Normal After Successful Renal Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2022;12(6):1445-50.
205. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;56(14):1113-32.
206. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):195.

207. Jinjuvadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Abnormalities in The United States Population. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):160-6.
208. Alizadeh S, Ahmadi M, Ghorbani Nejad B, Djazayeri A, Shab-Bidar S. Metabolic syndrome and its components are associated with increased chronic kidney disease risk: Evidence from a meta-analysis on 11 109 003 participants from 66 studies. *Int J Clin Pract*. 2018:e13201.
209. Pedrollo EF, Corrêa C, Nicoletto BB, Manfro RC, Leitão CB, Souza GC, et al. Effects of metabolic syndrome on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplant International*. 2016;29(10):1059-66.
210. De Vries APJ, Bakker SJL, Van Son WJ, Van Der Heide JJH, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Impaired Long-term Renal Allograft Function; Not All Component criteria Contribute Equally. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(10):1675-83.
211. Faenza A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo G, Scolari MP, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(6):1843-6.
212. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1):134-42.
213. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(12):1577-81.
214. Claypool K, Long MT, Patel CJ. Waist Circumference and Insulin Resistance Are the Most Predictive Metabolic Factors for Steatosis and Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(7):1950-4.e1.
215. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, et al. Body Mass Index, Waist Circumference and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(12):2644-51.
216. Michel M, Labenz C, Wahl A, Anders M, Armandi A, Huber Y, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic steatohepatitis with significant fibrosis in people with HIV. *Aids*. 2022;36(12):1665-74.
217. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801.
218. Hjelmæsæth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney International*. 2006;69(3):588-95.
219. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Pértega-Díaz S, Fernández-Rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):72.
220. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):2033-42.
221. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;31(3):495-505.
222. Demirci MS, Toz H, Yılmaz F, Ertlav M, Asci G, Ozkahya M, et al. Risk factors and consequences of post-transplant diabetes mellitus. *Clinical Transplantation*. 2010;24(5):E170-E7.
223. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1374-80.
224. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2008;49(5):831-44.

225. Grupper A, Rabinowich A, Ben Shabat I, Tzadok R, Schwartz D, Schwartz IF, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease before Kidney Transplantation Correlates with New Onset Diabetes and Poor Metabolic Outcomes. *Am J Nephrol*. 2022;53(8-9):636-45.
226. Muche M, Berg T, Rimpler S, Staedtler A, Böhm S, Nickel P, et al. Low prevalence of occult hepatitis B virus infection in chronic haemodialysis and kidney transplant patients. *Liver International*. 2019;39(2):263-70.
227. Thongprayoon C, Kaewput W, Sharma K, Wijarnpreecha K, Leeaphorn N, Ungprasert P, et al. Outcomes of kidney transplantation in patients with hepatitis B virus infection: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol*. 2018;10(2):337-46.
228. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment With Ledipasvir–Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection. *Annals of Internal Medicine*. 2016;166(2):109-17.
229. Fierz K, Steiger J, Denhaerynck K, Dobbels F, Bock A, De Geest S. Prevalence, severity and correlates of alcohol use in adult renal transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2006;20(2):171-8.
230. D'Souza A M, Beaudry JL, Szigiato AA, Trumble SJ, Snook LA, Bonen A, et al. Consumption of a high-fat diet rapidly exacerbates the development of fatty liver disease that occurs with chronically elevated glucocorticoids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(8):G850-63.
231. Yetginoglu O, Atas DB, Yilmaz Y, Velioglu A, Arikan H, Alibaz-Oner F, et al. Fibroscan detection of fatty liver and liver fibrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022;31(6):723-9.
232. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):83-95.
233. O'Brien K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, Piwnica-Worms K, Edwards H, et al. Congenital hepatic fibrosis and portal hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):83-9.
234. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, et al. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Hepatic Cysts in Early Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease Cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(1).
235. Hogan MC, Abebe K, Torres VE, Chapman AB, Bae KT, Tao C, et al. Liver involvement in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):155-64.e6.
236. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001680.
237. Hara M, Tanaka S, Torisu K, Matsukuma Y, Tsuchimoto A, Tokumoto M, et al. Non-invasive fibrosis assessments of non-alcoholic fatty liver disease associated with low estimated glomerular filtration rate among CKD patients: the Fukuoka Kidney disease Registry Study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2021;25(8):822-34.
238. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between Kidney Function and Liver Histology in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12).
239. Zeng M, Chen Y, Zhao B. Higher liver stiffness in patients with chronic congestive heart failure: data from NHANES with liver ultrasound transient elastography. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(6):6859-66.
240. Hopper I, Kemp W, Porapakham P, Sata Y, Condon E, Skiba M, et al. Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(6):621-7.
241. Soloveva A, Kobalava Z, Fudim M, Ambrosy AP, Villevalde S, Bayarsaikhan M, et al. Relationship of Liver Stiffness With Congestion in Patients Presenting With Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2019;25(3):176-87.
242. Lemmer A, VanWagner L, Ganger D. Congestive hepatopathy: Differentiating congestion from fibrosis. *Clinical Liver Disease*. 2017;10(6):139-43.

243. Danford CJ, Trivedi HD, Bonder A. Bone Health in Patients With Liver Diseases. *Journal of Clinical Densitometry*. 2020;23(2):212-22.
244. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Ambrosino P, Panico A, Tarantino L, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):30-8.
245. Barchetta I, Lubrano C, Cimini FA, Dule S, Passarella G, Dellanno A, et al. Liver fibrosis is associated with impaired bone mineralization and microstructure in obese individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Int*. 2023;17(2):357-66.
246. Yoon JW, Kim MJ, Chung GE, Yang JI, Yim JY, Kim JJ, et al. Hepatic fibrosis is associated with an increased rate of decline in bone mineral density in men with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Int*. 2021;15(6):1347-55.
247. Ciardullo S, Muraca E, Zerbini F, Manzoni G, Perseghin G. NAFLD and Liver Fibrosis Are Not Associated With Reduced Femoral Bone Mineral Density in the General US Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):e2856-e65.
248. Cleemput I, Kesteloot K, Moons P, Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squifflet J-P, et al. The Construct and Concurrent Validity of the EQ-5D in a Renal Transplant Population. *Value in Health*. 2004;7(4):499-509.
249. Girardin FR, Nicolet A, Bestard O, Lefaucheur C, Budde K, Halleck F, et al. Immunosuppressant drugs and quality-of-life outcomes in kidney transplant recipients: An international cohort study (EU-TRAIN). *Front Pharmacol*. 2023;14:1040584.

8. Anhang

8.1. Fragebögen

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

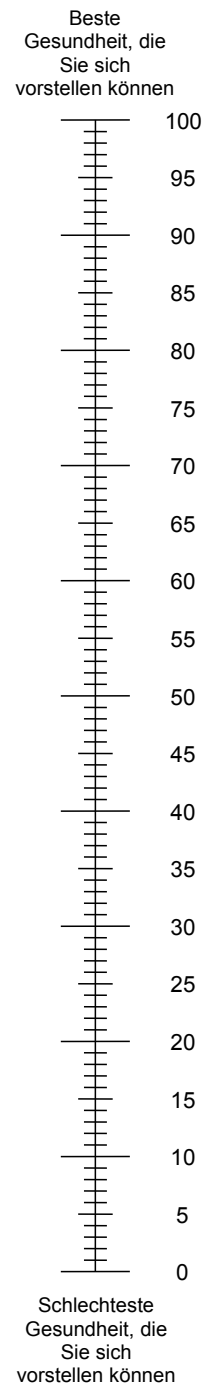
- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =



Erstkontakt NASH-Patienten (auszufüllen vom Patienten)

Nebendiagnosen			
Raucher	Ja <input type="checkbox"/> seit: _____	Nein <input type="checkbox"/>	früher <input type="checkbox"/> bis wann? _____
	Wenn Ja, wie vieleZigaretten pro Tag	
Alkohol	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	früher <input type="checkbox"/> bis wann? _____
	Wenn Ja,	1-2x im Monat	<input type="checkbox"/>
		1x pro Woche	<input type="checkbox"/>
		mehrmals pro Woche	<input type="checkbox"/>
		täglich	<input type="checkbox"/>
	Was		Wie viel pro Woche ?
	Bier	<input type="checkbox"/> Flaschen
	Rotwein	<input type="checkbox"/> Gläser
	Weißwein	<input type="checkbox"/> Gläser
	Schnaps	<input type="checkbox"/> Gläser
Kaffee	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Früher <input type="checkbox"/>
	Wenn Ja, wie oft:	täglich	<input type="checkbox"/>
		mehrmals pro Woche	<input type="checkbox"/>
		1x pro Woche	<input type="checkbox"/>
		selten	<input type="checkbox"/>
Wenn Ja, wie viel pro Tag:Tassen pro Tag	<input type="checkbox"/>	
Tee	Ja <input type="checkbox"/>	Wenn ja, wie viel? Tassen/Tag	Nein <input type="checkbox"/>
Softgetränke (Cola, Fanta, Sprite...)	Ja <input type="checkbox"/>	Wenn Ja wie viel:Flaschen/Tag	Nein <input type="checkbox"/>
Softgetränke - Diätetisch	Ja <input type="checkbox"/>	Wenn Ja wie viel:Flaschen/Tag	Nein <input type="checkbox"/>

Sozialanamnese	
1. <u>Höchst erreichter Schulabschluss</u>	
kein abgeschlossener Schulabschluss	<input type="checkbox"/>
Hauptschulabschluss	<input type="checkbox"/>
Realschulabschluss	<input type="checkbox"/>
Abitur	<input type="checkbox"/>
abgeschlossene Ausbildung als	<input type="checkbox"/>
abgeschlossenes Studium in	<input type="checkbox"/>
2. <u>Stehen Sie derzeit in einem bezahlten Arbeitsverhältnis?</u>	
Ja.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin Auszubildende/r oder Student/in.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin Hausfrau/Hausmann.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin arbeitslos.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin Rentner/in.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin arbeitsunfähig.	<input type="checkbox"/>

9. Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an meinen Doktorvater für seine intensive Betreuung und Unterstützung. Die kollegiale Hilfe und der regelmäßige Austausch förderten nicht nur meine Promotion, sondern auch mein Interesse am Fachgebiet. Auch für die Möglichkeit, wertvolle Erfahrungen auf Kongressen in Hamburg, Bad Kreuznach und Barcelona zu sammeln, bin ich sehr dankbar.

Des Weiteren danke ich der Zweitgutachterin für die mühevollen Arbeit und das Interesse an dieser Dissertation. Ich bedanke mich sehr bei meinen beiden Betreuern, die meine Arbeit stets mit wertvollen Ratschlägen voranbrachten. Ebenso gilt mein Dank allen Mitarbeitenden der Leberambulanz und nephrologischen Transplantationsambulanz, die die Durchführung der Studie überhaupt ermöglichten und jederzeit kollegial zur Seite standen. Auch die gemeinsame Arbeit mit Kommilitonen, die von gegenseitiger Unterstützung geprägt war, machte die Zeit der Promotion zu einer großartigen Erfahrung.

Für die liebevolle Unterstützung während der Promotion und darüber hinaus bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Partnerin.

Nicht zuletzt danke ich allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

10. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Alexander Barton
Geburtsdatum 16.03.1999
Geburtsort Wiesbaden

Ausbildung

2017 – 2024 Studium der Humanmedizin,
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
09/2019: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2023: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2023 – 11/2024: Praktisches Jahr
Chirurgie, Norfolk and Norwich University Hospital (GB)
und Universitätsmedizin Mainz
Neurologie, Universitätsmedizin Mainz
Innere Medizin, Universitätsmedizin Mainz
11/2024: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2009 – 2017 Gymnasium Nieder-Olm
03/2017: Abitur

Promotion

2021 – 2025 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

Berufliche Erfahrungen

Seit 2025 Assistenzarzt, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes

2022 – 2024 Studentische Hilfskraft, Praxis für Allgemeinmedizin, Mainz

2020 – 2021 Studentische Hilfskraft, Palliativstation, Universitätsmedizin Mainz

Engagement

Seit 2018 Jugendleitung, SV 1919 Ober-Olm

2019 – 2025 Mitglied des geschäftsführenden Vorstands, SV 1919 Ober-Olm