

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Allgemein Chirurgie, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

Evaluation von Prognosefaktoren für Patienten auf der Warteliste
vor Lebertransplantation

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Julian Hornung
aus Stuttgart
2017

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Jan Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. J. Treckmann

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. November 2018

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| 1. EINLEITUNG..... | 6 |
| 1.1.Empfänger | 6 |
| 1.2.Spenderorgane | 8 |
| 1.3.Warteliste und Allokationsverfahren..... | 8 |
| 1.4.Kritikpunkte am MELD-Score..... | 10 |
| 1.5.MELD in Deutschland/ET-Bereich..... | 12 |
| 1.6.Veränderungen im Spenderverhalten..... | 12 |
| 1.7.Fragestellungen..... | 13 |
| | |
| 2. METHODEN..... | 14 |
| 2.1.Patientendaten: Erfassung und Auswertung..... | 14 |
| 2.2.Datenmaterial..... | 15 |
| 2.3.Dateneingabe..... | 15 |
| 2.4.Datenbeschreibung..... | 16 |
| 2.4.1.Allgemeine Patientendaten..... | 16 |
| 2.4.2.Komplikationen und Folgeerkrankungen der Leberzirrhose..... | 17 |
| 2.4.3.Laborchemische Daten | 20 |
| 2.4.4.Begleiterkrankungen..... | 23 |
| 2.4.5.Listungsassoziierte Daten | 24 |
| 2.4.6.Definitionen zum Patientenüberleben..... | 28 |
| 2.4.7.Berechnung der Wartelistenmortalität..... | 28 |
| 2.5.Statistische Auswertung und Modelle..... | 29 |
| | |
| 3. ERGEBNISSE | 30 |
| 3.1.Allgemeine Ergebnisse..... | 30 |
| 3.1.1.Studienpopulation..... | 30 |
| 3.1.2.Allgemeine Patientendaten..... | 30 |
| 3.1.3.Komplikationen und Folgezustände der Leberzirrhose..... | 32 |

| | |
|---|----|
| 3.1.4.Laborchemische Daten | 34 |
| 3.1.5.Begleiterkrankungen..... | 36 |
| 3.1.6.Listungsassozierte Daten | 38 |
| 3.2.Ergebnisse in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus..... | 44 |
| 3.2.1.Lebertransplantation beeinflussende Faktoren..... | 44 |
| 3.2.2.Lebertransplantation beeinflussende, unabhängige Faktoren..... | 47 |
| 3.2.2.1.Allgemeine Patientendaten..... | 48 |
| 3.2.2.2.Komplikationen und Folgeerkrankungen bei Leberzirrhose..... | 48 |
| 3.2.3.Begleiterkrankungen..... | 49 |
| 3.3.Ergebnisse in Abhängigkeit vom Tod auf Warteliste | 50 |
| 3.3.1.Die Sterblichkeit beeinflussende Faktoren bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation..... | 50 |
| 3.3.2.Die Sterblichkeit beeinflussende, unabhängige Faktoren für Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation | 53 |
| 3.3.2.1.Allgemeine Patientendaten..... | 53 |
| 3.3.2.2.Komplikationen und Folgeerkrankungen bei Leberzirrhose..... | 54 |
| 3.3.2.3.Begleiterkrankungen..... | 55 |
| 3.3.2.4.Listungsassozierten Daten..... | 55 |
| 3.4.Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste..... | 57 |
| 3.5.Prognosefaktoren nach Aufnahme auf die Warteliste | 58 |
| | |
| 4. DISKUSSION..... | 61 |
| 4.1.Aktuelle Charakteristika und Risikoprofile von Empfängern auf der Warteliste zur Lebertransplantation | 61 |
| 4.2.Dynamik nach Aufnahme auf die Warteliste für potentielle Transplantationsempfänger im zeitlichen Rahmen..... | 68 |
| 4.3.Allokationsprädiktoren für die Durchführung einer Lebertransplantation für Patienten auf der Warteliste..... | 70 |
| 4.4.Weitere Risikofaktoren für das Patientenüberleben auf der Warteliste | 75 |
| 4.5.Möglichkeiten zur Verbesserung der aktuellen Situation..... | 80 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| 5. ZUSAMMENFASSUNG..... | 83 |
| I. Literaturverzeichnis..... | 84 |
| II. Abkürzungsverzeichnis..... | 98 |
| III. Abbildungsverzeichnis..... | 99 |
| IV. Tabellenverzeichnis..... | 100 |
| V. Danksagung..... | 101 |
| VI. Lebenslauf..... | 102 |

1. EINLEITUNG

Thomas Starzl führte 1967 die erste erfolgreiche Lebertransplantation in Pittsburgh durch, nur zwei Jahre später erfolgte die erste Lebertransplantation in Deutschland durch Alfred Gütgemann mit Unterstützung durch Thomas Starzl ("DSO: Lebertransplantation," 2017).

Das anfänglich experimentell anmutende Konzept der Lebertransplantation entwickelte sich im Laufe der folgenden Jahrzehnte zu einem etablierten und evidenzbasierten, therapeutischen Konzept mit festen Handlungsrichtlinien. Wesentlich an dieser Entwicklung waren verbesserte und standardisierte Operationstechniken, die verbesserte Pharmakotherapie und Präzisierungen der Indikationsstellung. Daraus resultierten deutlich verbesserte Mortalitäts- und Morbiditätsraten. Heute, 50 Jahre später, werden in Deutschland jährlich über 800 Lebertransplantation durchgeführt (Eurotransplant, 2017g).

1.1. Empfänger

Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation unterliegt nach wie vor einem ständigen, auch regional bedingten Wandel.

In den 1980- Jahren stellten die biliäre Atresie und die nicht alkoholische Leberzirrhose die häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation dar (Calne et al., 1986; Wall, 1988). Danach wurde das Indikationsspektrum auf cholestatische, alkoholische, parenchymatöse Lebererkrankungen, Gefäßerkrankungen, NASH, Gallengangsatresien und weitere terminale Lebererkrankungen ausgeweitet. In den Eurotransplantländern sind heute die alkoholinduzierte Leberzirrhose und das hepatocelluläre Carcinom die führenden Indikationen (Jochmans et al., 2017).

Noch 1985 wurde die Lebertransplantation bei HCC-Patienten als ineffektiv beschrieben (Iwatsuki et al., 1985) und galt bis 1989 als Kontraindikation. Durch verfeinerte Indikationskriterien (MILAN-Kriterien, UCSF, METRO-Ticket, Barcelona-Kriterien) ließen sich dann Subgruppen von Patienten mit HCC als Grunderkrankung herausarbeiten, die von einer Lebertransplantation im Langzeitüberleben profitierten (Mazzaferro et al., 1996). 1998 wurden die Milan-Kriterien (1 Tumorknoten < 5cm, 3 Tumorknoten <3cm,

keine extrahepatische Tumormanifestation und keine makrovaskuläre Infiltration) dann von UNOS als Transplantationskriterien akzeptiert (Mazzaferro et al., 1996).

Lebertransplantationen bei malignen Erkrankungen der extra- und intrahepatischen Gallenwege sind heute noch als nahezu obsolet anzusehen (Robles et al., 2004) und werden derzeit nur unter Studienbedingungen durchgeführt.

Die alkoholtoxische Leberzirrhose wurde, wegen zunächst schlechter Überlebensraten (Starzl et al., 1975) erst 1983 vom National Health Institute als Indikation zur Lebertransplantation anerkannt. Durch verschärfte präoperative Patientenselektion verbesserten sich die Überlebensraten (Pfitzmann et al., 2007) und es kam zu einer ständigen Zunahme der Lebertransplantationen aufgrund alkoholinduzierter Leberzirrhose. Die alkoholinduzierte Leberzirrhose ist heute im Eurotransplantbereich die häufigste Transplantationsindikation (Jochmans et al., 2017).

Hepatitis C-induzierte Lebererkrankungen stellten in Amerika mit 40% die häufigste Transplantationsindikation dar (Agopian et al., 2013; Lai et al., 2012). In Europa wurde diese Indikation mit 14% wesentlich seltener beobachtet (Adam et al., 2012).

Durch Ausweitung der Impfprogramme gelang es, die Inzidenzrate für akute Hepatitis B-Infektionen von 1991 bis 2001 in Europa um über 50% zu senken (FitzSimons et al., 2013). Die Zahl der Hepatitis B und C induzierten Lebertransplantationen veränderte sich für Europa in den letzten 30 Jahren nur unwesentlich (Adam et al., 2012).

In den USA ließ sich seit 2002 ein deutlicher Anstieg der NASH-induzierten Lebertransplantationen bis auf 19% beobachten (Agopian et al., 2012). Auch für Europa wird ein deutlicher Anstieg der NASH-induzierten Lebertransplantation vorausgesagt (Younossi et al., 2016).

Die Ausweitung der Transplantationsindikationen führte zu einem deutlichen Anstieg der Zahl der potentiellen Empfänger. Zwischen 1991 und 2006 (229 zu 2319) verzehnfachte sich die Anzahl der potentiellen Empfänger (Jung et al., 2008).

1.2. Spenderorgane

Noch bis 1990 wurden ausschließlich Organe von hirntoten Spendern transplantiert, die Spender sollten möglichst unter 40 Jahre alt sein, die Organe gesund. Da die Anzahl der gespendeten Organe in Deutschland von 2006 bis 2016 um 20% nachließ (auf 8,6 Spender/Million Einwohner), kam es in Deutschland zu einem zunehmenden Organmangel (Eurotransplant, 2017b). Um diesen zu kompensieren, wurde die Organspende um die „extended-donor-criterias“ erweitert. Nach diesen dürfen auch Organe mit eingeschränkter Qualität transplantiert werden (Busuttil & Tanaka, 2003; Merion, Goodrich et al., 2006). Das Alter der Organspender stieg in den letzten 25 Jahren um 19 Jahre (Eurotransplant, 2017e), 25% der Spender sind zum Zeitpunkt der Organspende über 65 Jahre alt (Eurotransplant, 2017d). Das höhere Spenderalter bedingt eine verminderte Organqualität. Dass Patienten auch durch Transplantation von Organen mit eingeschränkter Qualität profitieren, ist belegt (Blok et al., 2012; Busuttil & Tanaka, 2003; Cescon et al., 2001). Nahezu die Hälfte der für eine Lebertransplantation zur Verfügung stehenden Organe wurde als „eingeschränkt vermittelbar“ beurteilt (Blok et al., 2012). Die Ausweitung der Spenderkriterien war die wichtigste Maßnahme, die Anzahl der zu verwendenden Organe zu erhöhen.

Auch die Splitlebertransplantation (Pichlmayr et al., 1988) und die Einführung der Lebendspende (Brown, JR et al., 2003) konnten den Organmangel in Deutschland nicht beheben. Während in Asien ca. 90% der Transplantationen durch Lebendspenden durchgeführt werden (Villa et al., 2003), liegt der Anteil in Deutschland für 2016 bei 7,5% (Eurotransplant, 2017g).

1.3. Warteliste und Allokationsverfahren

Auch das Allokationsverfahren unterlag einem Wandel. Nachdem zunächst weitgehend subjektive Eindrücke für die Indikation zur Lebertransplantation ausschlaggebend waren, wurde dann als objektiveres Indikationskriterium die CTP-Klassifikation verwandt.

1964 wurde von Child und Turcotte eine Klassifikation zur Unterteilung der Schweregrade bei Leberzirrhose erstellt (Child & Turcotte, 1964). 1973 wurde diese Klassifikation dann

nach Pugh erweitert (CTP) (Pugh et al., 1973). Die Zirrhosestadien wurden in Child A, B und C (zunehmender Schweregrad) unterschieden. Die Klassifikation nach Child umfasste sowohl objektive (Quick, Bilirubin und Albumin) als auch subjektive, untersucherabhängige Parameter (Aszites und Enzephalopathie).

Die Zahl der potentiellen Empfänger stieg durch die Indikationsausweitungen zur Lebertransplantation ständig an, die Zahl der Spenderorgane erhöhte sich jedoch in deutlich geringerem Maße (Jung et al., 2008). Aus dieser Diskrepanz entwickelte sich die sogenannte Warteliste, auf der Patienten geführt werden, die auf ein geeignetes Spenderorgan warten.

Um eine verbesserte Organallokation zu erreichen, wurde 2000 dann die CTP-Klassifikation mit der Wartezeit gekoppelt, die bisher im Indikationsspektrum nicht berücksichtigt war.

Als nachteilig an der Indikation nach der CTP-Klassifikation wurden die darin enthaltenen subjektiven Parameter gesehen. Damit war eine objektive Beurteilung der Patienten nicht gewährleistet, und Patienten konnten durch subjektive Einschätzungen Vor- oder Nachteile erleiden.

Als eine Schwäche stellte sich dann auch die Gewichtung nach Wartezeit heraus. Lange gelistete Patienten rückten auf der Warteliste nach vorne, zu Lasten schwerst leberkranker, neu gelisteter Patienten. Schwerst leberkranke Patienten waren durch fehlende Wartezeiten schlecht platziert und unterlagen so einer hohen Mortalität (Jung et al., 2008).

Das Ziel, die Wartelistenzahl der Patienten zu verringern und die Wartelistenmortalität zu senken, wurde nicht erreicht (Jung et al., 2008).

Um dem Anstieg der Wartezeiten, der steigenden Wartelistenmortalität und der möglichen subjektiven Gewichtung entgegenzuwirken, wurde 2002 in den USA die CTP-Klassifikation durch den MELD-Score als Allokationsvergabesystem ersetzt.

Zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit terminaler Lebererkrankung wurde der MELD-Score zunächst vor Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) verwandt (Malinchoc et al., 2000). Da der MELD-Score ausschließlich Laborwerte (Bilirubin, INR und Kreatinin) beinhaltet, ist er objektiv, subjektive Kriterien spielen keine

Rolle. Man versprach sich dadurch eine objektivere und gerechtere Organvergabe. Der MELD-Score dient zur Abschätzung der Drei-Monats-Mortalität für Patienten mit chronischem Leberversagen auf der Warteliste (Wiesner et al., 2003). Der Wertebereich umfasst sechs bis 40 Punkte. Bei einer MELD-Punktzahl von unter 10 liegt die Drei-Monatsmortalität unter 2%. Mit zunehmender Punktzahl steigt die Mortalität drastisch an (28 Punkte-37%, 30 Punkte-49%, 40 Punkte-98%) (Jung et al., 2008; Wiesner et al., 2003). Der MELD-Score soll eine verlässlichere Aussage als der CTP bezüglich der Drei-Monats-Mortalität ermöglichen (Wiesner et al., 2003).

Ziel der Einführung des MELD-Scores als Allokationsverfahren war, die Wartelistenmortalität zu verringern, ohne das postoperative Überleben zu verschlechtern. In ersten Studien schienen diese Ziele erreicht zu werden (Austin et al., 2007; Freeman et al., 2004). Die Anzahl der Neuregistrierungen auf der Warteliste sank zunächst ebenso wie die Wartelistenmortalität, und das Überleben nach Transplantation verschlechterte sich nicht (Freeman et al., 2004). Von Austin et al. wurde auch eine Abnahme der Wartelistenzeit beobachtet (Austin et al., 2007). Deshalb wurde 2006 der MELD-Score auch in den Eurotransplantländern als Allokationsvergabesystem übernommen.

1.4. Kritikpunkte am MELD-Score

Kritisch wurde der MELD-Score von Trotter beurteilt. Er wies nach, dass der INR-Wert aus denselben Blutproben in unterschiedlichen Labors verschieden beurteilt wurde (Trotter et al., 2004). Auch der Kreatininwert ist wichtig für die prognostische Bedeutung bei Lebererkrankungen. Er ist jedoch abhängig von Muskelmasse, Alter, ethnischer Herkunft und Geschlecht. Dies kann zu einer Benachteiligung von unterernährten, weißen und weiblichen Patienten führen (Cholongitas et al., 2007). Der MELD-Score kann auch medikamentös (Antikoagulantien) und durch Erkrankungen (Nierenversagen, benigne Hyperbilirubinämie) beeinflusst werden (Bambha & Biggins, 2008; Cholongitas et al., 2007).

Heuman et al. fanden keinen prognostischen Vorteil durch Einführung des MELD-Scores gegenüber dem zuvor gebräuchlichen Child-Score, wenn auch Patienten der Dringlichkeitsstufe 3 eingeschlossen wurden (Heuman & Mihas, 2003). Er argumentiert,

dass auch Parameter wie Schwere der Aszitesbildung, Enzephalopathie und Albumin unabhängige prognostische Faktoren seien und deshalb Einfluss auf den Krankheitsverlauf hätten (Heuman & Mihas, 2003).

Biggins beschrieb, dass die Dringlichkeit der Transplantation bei ca. 13% der Lebererkrankungen durch den MELD-Score nicht genügend abgebildet wurde (Biggins & Bambha, 2006). Dies betrifft verschiedene Indikationen wie (Eurotransplant, 2013):

- hepatocelluläres Carcinom
- polyzystische Lebererkrankungen
- primär biliäre Zirrhose
- primär und sekundär sklerosierende Cholangitis
- nicht-metastasierendes Hepatoblastom
- zystische Fibrose
- familiäre Amyloidpolyneuropathie
- primäre Hyperoxalurie Typ1
- Störungen des Harnsäurezyklus
- hepatopulmonales Syndrom
- portopulmonale Hypertension
- persistierende hepatische Dysfunktion
- Rendu-Osler-Weber-Syndrom
- hepatisches Hämangioendotheliom
- biliäre Sepsis

Das HCC ist davon die mit Abstand häufigste Indikation. Um vor allem diese Erkrankung besser abzubilden, wurde der „exceptional-MELD“ eingeführt. Alle HCC-Patienten, die die Milan-Kriterien erfüllen, erhalten zum Listungszeitpunkt unabhängig von den Laborwerten 22 Punkte. Da das Risiko einer Tumorprogression während der Wartezeit zunimmt, erfolgt bei Patienten, die sich weiterhin innerhalb der Milan-Kriterien befinden, alle drei Monate eine Erhöhung des „exceptional-MELD“ um 10% des Sterberisikos. Sollte der lab-MELD den „exceptional-MELD“ übersteigen, gilt der lab-MELD

(Bundesärztekammer). Tumorerkrankungen sind im MELD-Score oft schlecht abgebildet, da sich die Tumorprogression häufig nicht in den Laborwerten widerspiegelt.

Darüber hinaus ist die Allokation nach MELD aus verschiedenen Gründen nicht immer umsetzbar. Bei Instabilität des Spenders oder eingeschränkter Organqualität ist der Verlust des Organs für den Spenderpool durch Zeitverlust zu befürchten. Als alternative, beschleunigte Allokationsverfahren können die „extended- sowie rescue“-Allokation genutzt werden. Bei der „extended“-Allokation wird das Organ allen spendernahen Zentren angeboten und möglichst dem Spender mit der höchsten MELD-Punktzahl zugewiesen. Bei der „rescue“-Allokation wird das Organ regional angeboten und kann unabhängig vom MELD-Score nach dem „first come, first serve“ Prinzip vergeben werden. Dieses beschleunigte Allokationsverfahren wurde seit 2011 in Deutschland in über 30% der Organvermittlung genutzt (Eurotransplant, 2017a).

1.5. MELD in Deutschland/ET-Bereich

Nach Einführung der MELD-Allokation ging die Wartelistenmortalität im Eurotransplantbereich und auch in Deutschland von 20% auf 10% zurück (Schlitt et al., 2011). Erkauft wurde dies mit einer erhöhten Mortalität nach Transplantation. Die 1-Jahresüberlebensrate für alle transplantierten Patienten ging nach Einführung des MELD-Scores als Transplantationskriterium von 90% auf 80% zurück (Schlitt et al., 2011). Da die Patientenselektion zur Transplantation nun nach MELD-Punkten erfolgte, wurden primär Patienten mit der höchsten MELD-Zahl transplantiert. Hoher MELD-Score zum Transplantationszeitpunkt reduzierte die Wartelistenmortalität, steigerte aber die postoperative Mortalitätsrate. Die 1-Jahresmortalität von Patienten nach Lebertransplantation mit einer MELD-Punktzahl von über 30 betrug 45% (Weismüller et al., 2011).

1.6. Veränderungen im Spenderverhalten

Bereits vor der Aufdeckung von Irregularitäten bei der Organvergabe 2012 ließ sich eine deutliche Abnahme der Spenderbereitschaft beobachten, die bis heute anhält

(Eurotransplant, 2017b). Die bereits zuvor bestehende Bereitschaft auch Organe mit eingeschränkter Qualität zu nutzen und schlechtere Überlebensraten nach Transplantation zu akzeptieren (Blok et al., 2012; Busuttill & Tanaka, 2003; Cescon et al., 2001), stellte die einzige Möglichkeit dar, die Anzahl der notwendigen Lebertransplantationen zu erhöhen.

1.7. Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, am Universitätsklinikum Essen die aktuelle Situation auf der Warteliste zur Lebertransplantation unter den speziellen Bedingungen des Organmangels zu evaluieren. Hierzu wurden retrospektiv Empfängerdaten analysiert.

Im einzelnen sollten folgende Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

1. Welche Charakteristika und Risikoprofile weisen aktuell die Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation auf ?
2. Welche Dynamik ergibt sich nach Aufnahme auf die Warteliste für die potentiellen Transplantationsempfänger in welchem zeitlichen Rahmen?
3. Lassen sich neben den bekannten zur Allokation genutzten Faktoren weitere Prädiktoren identifizieren, die mit der Durchführung einer Lebertransplantation nach Aufnahme auf die Warteliste assoziiert sind?
4. Welche Risikofaktoren lassen sich neben den bekannten, zur Allokation genutzten Faktoren identifizieren, die mit dem Patientenüberleben auf der Warteliste assoziiert sind?

2. METHODEN

2.1. Patientendaten: Erfassung und Auswertung

Diese retrospektive Studie wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. Die Sammlung der Daten erstreckte sich über einen Zeitraum von 4 Jahren; von Januar 2011 bis Dezember 2014. Die Daten wurden standardisiert und systematisch eingegeben.

Die Sammlung der Daten wurde konform der lokalen Ethikrichtlinien durchgeführt. In der Untersuchung fanden alle Patienten Berücksichtigung, die vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2013 auf der Warteliste des Universitätsklinikums Essen zur Lebertransplantation gelistet wurden. Danach wurden die Nachuntersuchungen der Patienten sowie die Todesfälle auf der Warteliste im Rahmen eines Follow-up bis 20.12.2014 nachuntersucht. Spender und Empfängerdaten wurden auch durch die Eurotransplant International Foundation Database gewonnen.

Während des Untersuchungszeitraumes von 01.01.2011 bis 31.12.2013 wurden am Universitätsklinikum Essen 574 Patienten zur Lebertransplantation gelistet. Als Einschlusskriterium galten nicht-kombinierte Lebertransplantationen von verstorbenen Organspendern bei erwachsenen Patienten. Entsprechend wurden 70 Empfänger mit einem Lebensalter jünger als 18 Jahre ausgeschlossen. Weiterhin wurde bei 4 Patienten eine kombinierte Organtransplantation und bei 16 Patienten eine Lebendspende durchgeführt. 3 Patienten wurden aufgrund einer unvollständigen Datenlage ausgeschlossen. Aufnahme in die Studie fanden somit 481 Patienten. Während des untersuchten Zeitraumes wurde in diesem Patientenkollektiv bei 289 Patienten eine Transplantation durchgeführt. 192 Patienten erhielten keine Lebertransplantation und verblieben damit auf der Warteliste.

2.2. Datenmaterial

Die erforderlichen Daten wurden sowohl aus den ambulanten und stationären Patientenakten des Universitätsklinikums Essen, als auch aus der Datenbank von Eurotransplant gewonnen.

Es standen dazu folgende Unterlagen zur Verfügung:

- Die ambulanten Patientenakten. Diese enthielten die Ergebnisse der Evaluationsdiagnostik für oder gegen eine Transplantation, sowie die präoperative Krankengeschichte.
- Die stationären Krankenakten des Universitätsklinikums Essen. Diese umfassten sowohl die Akten der chirurgischen Normalstation als auch die der Intensivstation. Dokumentiert wurden auch weitere stationäre Aufenthalte in der Klinik, sowie der peri- und postoperative Verlauf der Patienten bis zur Entlassung.
- Die Datenbanken von Eurotransplant. Diese dokumentierten (analog zu Akten des Universitätsklinikums Essen) unter anderem den genauen Zeitpunkt zur Listung auf der Warteliste für Lebertransplantationen, die Anzahl der angebotenen und abgelehnten Organe, sowie die Gründe für die Ablehnung eines Organs. Sie wurden zur Vervollständigung der listungsassoziierten Daten verwandt.
- Die Akten der chirurgischen Poliklinik. In diesen wurde die regelmäßige Nachsorge der Patienten dokumentiert.

2.3. Dateneingabe

Die Daten des vorgegebenen Zeitraums wurden in eine Matrix eingetragen und nach folgenden Kriterien erfasst:

- Allgemeine Patientendaten und Grunderkrankungen
- Komplikationen und Folgezustände der terminalen Leberinsuffizienz
- Laborchemische Daten
- Begleiterkrankungen
- Leistungsassoziierte Daten

2.4. Datenbeschreibung

2.4.1. Allgemeine Patientendaten

Es wurden die folgenden allgemeinen Patientendaten entweder kategorisch oder kontinuierlich erfasst:

Geschlecht, Transplantationsindikation, Größe (in cm), Gewicht (in kg), Alter (in Jahren) sowie Body-Mass Index (BMI) nach Quetelet (in kg/m²) jeweils zum Zeitpunkt der Listung. Bei der Krankenkassenzugehörigkeit wurde unterschieden zwischen gesetzlicher und privater Krankenversicherung, des Weiteren wurde die Blutgruppe nach dem ABO-Schema (A, B, 0, AB) untersucht.

➤ Transplantationsindikationen

Einer Leberzirrhose können verschiedene Primärerkrankungen zugrunde liegen. Verschiedene Formen der viralen Hepatitis und deren Mischformen wurden zur Gruppe „Zirrhose durch virale Hepatitis“ zusammengefasst. Die Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose stellte eine eigene Entität dar.

- Äthyltoxische Leberzirrhose
- Zirrhose durch virale Hepatitiden und ihre Mischformen
- Zirrhose durch Hepatitis C
- Zirrhose durch NASH
- HCC

- Zirrhose durch PSC
- Zirrhose durch andere Erkrankungen

2.4.2. *Komplikationen und Folgeerkrankungen der Leberzirrhose*

Komplikationen und Folgezustände der terminalen Lebererkrankung wurden anhand der häufigsten und üblichen Entitäten erfasst und kategorisch in das Vorliegen, bzw. nicht-Vorliegen der Erkrankungen eingeteilt. Gesondert differenziert wurde dabei sowohl der Zustand nach, als auch das Vorliegen einer intensivstationären Behandlung, der pulmonalen Beeinträchtigung mit Beatmungspflichtigkeit, der kardiovaskulären Insuffizienz und Katecholaminpflichtigkeit, der Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit, eines hepatorenalen Syndroms, Ösophagusvarizenblutungen, Enzephalopathie, Pfortaderthrombose sowie Aszites und hydropische Dekompensation.

➤ Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine progrediente, funktionelle und potentiell reversible Abnahme der Nierenfunktion, die im oligurischen Nierenversagen enden kann. Ursächlich hierfür ist eine fortgeschrittene und schwere Lebererkrankung, daher wird es auch als kombinierte Nieren-Leberinsuffizienz bezeichnet. Die portale Hypertension bedingt eine Vasodilatation der Splanchnikusarterien mit Verminderung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens. Durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es zur Vasokonstriktion der Nierenarterien und zum Nierenversagen. Klinisch wird zwischen HRS Typ 1 und 2 unterschieden. Typ 1 führt zum rapid progressiven Nierenversagen, meist ausgelöst durch eine akute bakterielle Infektion mit plötzlich auftretender, massiver Aszitesbildung. Das HRS-Typ 2 entwickelt sich langsamer und verläuft nicht so dramatisch.

➤ Z.n. Ösophagusvarizenblutung

Ösophagusvarizen sind Erweiterungen der submukös liegenden Ösophagusvenen, verursacht durch portale Hypertension. Bei ausgeprägter portaler Hypertension treten Ösophagusvarizen in ca. 30-90% auf. Die Letalität einer Ösophagusvarizenblutung kann auch bei Therapie bis zu 30% betragen (Franchis & Primignani, 2001).

➤ Enzephalopathie

Eine fortgeschrittene Lebererkrankung ruft eine hepatische Enzephalopathie hervor. Darunter versteht man eine Funktionsstörung des zentralen Nervensystems.

Der Stadieneinteilung der Enzephalopathie liegt die West- Haven- Klassifikation zugrunde, darin wird vom Stadium 1 (Verlangsamung der Denkfähigkeit, leichte Störung der Feinmotorik) bis zum Stadium 4 (Hirndruckzeichen, Koma) unterschieden.

➤ Pfortaderthrombose

Bei Vorliegen einer terminalen Leberinsuffizienz treten Pfortaderthrombosen in bis zu 12% (Amitrano et al., 2004) auf, je nach Untersuchungsmethode. Das Vorliegen einer Pfortaderthrombose erschwert die Entscheidung für einer Lebertransplantation, da im Rahmen der Transplantation ein Anschluss des Transplantates an das Pfortadersystem erfolgen muss. Sie gilt nicht als absolute Kontraindikation, stellt jedoch einen wichtigen morbiditätsbegünstigenden Faktor dar.

Eine Pfortaderthrombose wurde bei der Leistungsuntersuchung durch Abdomen-Sonographie sowie durch Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens diagnostiziert und unterteilt in:

- vollständige Pfortaderthrombose
- partielle Pfortaderthrombose
- keine Pfortaderthrombose

➤ Aszites

Aszites ist eine pathologische Ansammlung freier Flüssigkeit innerhalb der Peritonealhöhle. Durch verminderte Albuminsynthese und portale Hypertension mit vermindertem venösem Abfluss kann es zu Transudatbildung im Bauchraum kommen. Die terminale Leberinsuffizienz stellt mit rund 75% die häufigste Ursache für Aszites dar.

➤ Hydropische Dekompensation

Unter hydropischer Dekompensation versteht man eine akute Flüssigkeitsüberladung des Körpers. Die terminale Leberinsuffizienz verursacht eine Dilatation der Splanchnikusgefäße mit reaktiver Ausschüttung von Vasokonstriktoren. Diese drosseln die Nierendurchblutung. Dies führt über eine Verminderung der renalen Natriumexkretion auch zur Aszitesbildung. Anasarka, Beinödeme und Pleuraergüsse können ebenfalls auftreten.

➤ „High Urgency“-Listung

Patienten mit der höchsten Dringlichkeitsstufe für eine Lebertransplantation werden bei Eurotransplant als „High Urgency“ gelistet. Diese Listung ist möglich bei: fulminantem Leberversagen, akutem Transplantatversagen, akuter Dekompensation (zum Beispiel bei Morbus Wilson und Budd-Chiari Syndrom), lebensbedrohlichem Lebertrauma und anhepatischem Zustand.

Die „High Urgency“-Listung muss gesondert beantragt werden. Entscheidend für die „High Urgency“-Listung sind die Clichy- (Bernuau et al., 1986) oder die King's College-Kriterien (O'Grady et al., 1989).

➤ Todesursachen

Die Todesursachen wurden sowohl für die transplantierten, wie auch für die nicht transplantierten Patienten erfasst.

Todesursachen wurden unterteilt in:

- Infektionen
- leberassoziierte Ursachen
- kardiale Ursachen
- Blutungen
- andere Ursachen
- unbekanntes Todesursache

2.4.3. Laborchemische Daten

Zu den analysierten und statistisch ausgewerteten laborchemischen Daten gehörten insbesondere Werte, die im Rahmen einer terminalen Lebererkrankung pathophysiologisch bedingte Veränderungen aufwiesen:

International Normalized Ratio (INR), Bilirubin (Bili), Kreatinin (Krea), Glomeruläre Filtrationsrate nach der Formel Modification of Diet in Renal Disease (GFR-MDRD), Albumin, Gesamteiweiß und Thrombozyten.

Die Daten wurden sowohl zum Zeitpunkt der Listung erfasst, als auch am Tag der Transplantation bzw. am Tag der Entfernung von der Warteliste, aufgrund einer Verbesserung des Zustandes oder des Todes während der Wartezeit.

Bei terminaler Lebererkrankung verschlechtern sich die Syntheseleistungen der Leber, und auch die Exkretion toxischer Substanzen durch das renale System kann beeinträchtigt sein.

Syntheseparameter

➤ INR

INR ist ein standardisiertes Verfahren zur Prüfung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung. Der Normwert liegt bei 1,0.

Im Rahmen einer terminalen Leberinsuffizienz kommt es häufig zu einer verminderten Synthese der hepatischen Gerinnungsfaktoren mit einer hieraus resultierenden Verlängerung der INR.

➤ Gesamteiweiß

Die Proteinbiosynthese und Produktion des Körpereiwisses findet im wesentlichen in der Leber statt. Das Gesamteiweiß gibt die Konzentration aller Proteine im Blut an. Albumin stellt mit ca. 60% die Hauptgruppe. Die verminderte Syntheseleistung im Rahmen einer terminalen Leberinsuffizienz führt in Abhängigkeit des Schweregrades zu einer verminderten Produktion der Proteine und damit zu einer Hypoproteinämie und Ödemen.

➤ Albumin

Albumin wird in der Leber synthetisiert und dient vor allem der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks. Die verminderte Syntheseleistung im Rahmen einer terminalen Lebererkrankung führt in Abhängigkeit des Schweregrades zu einer verminderten Produktion und damit zu einer Hypalbuminämie. Des weiteren hat Albumin eine wichtige Transportfunktion für freie Fettsäuren, Steroide, Schilddrüsenhormone, sowie für bestimmte Medikamente, Vitamine und Mineralien.

Extrahepatische Manifestationen

➤ Kreatinin

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatins, gehört zu den harnpflichtigen Substanzen und wird aus der Muskulatur freigesetzt. Die Nierenfunktion gilt als extrahepatischer Marker der terminalen Leberinsuffizienz (Wagener et al., 2013). Entsprechend führt eine Leberzirrhose zu einer Dysfunktion der Niere und einem Anstieg des Kreatinins. Allerdings bestehen weitere Einflussfaktoren. Die im Rahmen der terminalen Leberinsuffizienz häufig vorliegende geringe Muskelmasse führt dazu, dass der Kreatininwert bei Patienten mit Leberzirrhose trotzdem in der Norm liegt.

➤ GFR-MDRD

Die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) ist das pro Zeiteinheit von den Glomeruli der Nieren filtrierte Volumen und stellt einen funktionellen Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion dar. Der Normwert ist geschlechts- und altersabhängig und berechnet sich nach folgender Formel.

$$\text{GFR} = 186 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{Alter (in Jahren)}^{-0,203} \times 1,212 \text{ (falls schwarze Hautfarbe)} \times 0,742 \text{ (falls weiblich)}$$

➤ Thrombozyten

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle in der Blutgerinnung. Durch die bei der Leberzirrhose entstehende portale Hypertension kann es zu einer Splenomegalie und einer verminderten hepatischen Thrombopoetinbildung kommen. Dies führt zu einer gesteigerten linealen Plättchensequestration, einer verminderten Plättchenbildung im Knochenmark und dadurch zur Thrombopenie. Die Zahl der Thrombozyten wird deshalb auch als extrahepatischer Marker der Leberinsuffizienz angesehen.

➤ Bilirubin

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins. In Abhängigkeit der Leberfunktion kommt es bei terminaler Leberzinsuffizienz zu einer verlangsamten Aufnahme und einem verlangsamten Abbau und damit zu erhöhten Bilirubin-Blutwerten

2.4.4. Begleiterkrankungen

Die Patienten wurden unterteilt in Gruppen mit und ohne metabolische und kardiopulmonale Begleiterkrankungen. Diese wurden weiter nach spezifischeren Erkrankungen unterteilt.

Kardial

Kardiale Begleiterkrankungen wurden anhand der üblichen Entitäten erfasst und kategorisch in das Vorliegen, bzw. nicht-Vorliegen der Erkrankungen eingeteilt. Differenziert betrachtet wurde das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, diastolischer Herzdysfunktionen, einer Herzinsuffizienz, Z.n. Myokardinfarkt und Herzklappenerkrankungen. Insuffizienzen, Stenosen, kombinierte Klappenvitien wurden nach der üblichen Einteilung unterschieden. Darüber hinaus erfolgte die Erfassung einer arteriellen Hypertonie nach WHO-Kriterien, sowie der pulmonal arteriellen Hypertonie über einem mittleren pulmonal arteriellen Druck von 25 mmHg.

Pulmonal

Pulmonale Begleiterkrankungen wurden anhand der häufigsten und üblichen Entitäten erfasst und kategorisch in das Vorliegen, bzw. nicht-Vorliegen der Erkrankungen eingeteilt. Differenziert betrachtet wurde das Vorliegen einer COPD, eines Asthma bronchiale, dem Z.n. Pneumonien, dem Z.n. Lungenembolien und weiterer verschiedener Lungen-erkrankungen.

Schwerwiegende kardiopulmonale Nebenerkrankungen erhöhen das Operationsrisiko und die Morbidität nach Lebertransplantation.

Darüber hinaus wurde Diabetes mellitus als Begleiterkrankung wegen des deutlich erhöhten Risikos für schwere Folge- und Begleiterkrankungen erfasst.

➤ Abdominelle Voroperationen

Es wurden alle abdominalen Voroperationen zum Zeitpunkt der Listung erfasst. Unterschieden wurde in drei Gruppen:

- kleine abdominelle Voroperationen
- mittlere abdominelle Voroperationen
- große abdominelle Voroperationen

Als „kleine abdominelle Voroperationen“ wurden Operationen wie Appendektomie, Cholezystektomie sowie die Versorgung von kleinen Hernien (Nabel-/Leistenhernien) bezeichnet. Als „mittlere abdominelle Voroperationen“ wurden gynäkologische Operationen sowie limitierte Eingriffe an Dünndarm- oder Dickdarm bezeichnet. Als große abdominelle Voroperationen wurden Operationen an Leber, Niere, Milz, Pankreas, Magen und Duodenum definiert.

2.4.5. Listungsassoziierte Daten

Auf der Warteliste erfasste Daten:

Erfasst wurde die Anzahl der Tage auf der Warteliste, sowie auch die Anzahl der Überlebenstage nach Aufnahme auf die Warteliste. Dies wurde für jeden einzelnen Patienten errechnet. Die Anzahl der Tage auf der Warteliste berechnete sich vom Tag der

Aufnahme auf die Warteliste bis zur Entfernung der Patienten von der Warteliste (aufgrund jeglicher Ursache) oder dem letzten Vorstellungstermin vor Ende des Beobachtungszeitraums. Die Überlebenstage wurden gesondert erfasst und errechnen sich vom Aufnahmetag des Patienten auf die Warteliste und dem Tod des Patienten bzw. dem letzten Beobachtungstermin.

Weiterhin wurden erfasst: Der Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score, Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP), Organangebote und- Ablehnungen, NT-Listungen und Durchführung von Lebertransplantationen.

➤ MELD

Der MELD-Score wurde aus den Laborwerten von Serum-Kreatinin (als Maß für die Manifestation der extrahepatischen Leberfunktion), Serum-Bilirubin (als Maß für die Exkretionsfunktion der Leber) und International Normalized Ratio (als Maß für die (Gerinnungsfaktoren-) Synthese-Funktion der Leber) berechnet. Laborwerte die unter 1,0 lagen wurden auf 1,0 gesetzt. Der maximale Serum-Kreatininwert wurde auf 4,0 mg/dl limitiert. Ebenso wurde dieser Wert definitionsgemäß auch für Patienten festgelegt, die innerhalb der letzten Woche vor Erhebung des MELD-Scores dialysiert wurden.

Der MELD-Score wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste und zum Zeitpunkt der Transplantation folgendermaßen errechnet:

$$\text{MELD} = 3.78 \times \ln[\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{serum creatinine (mg/dL)}] + 6.43$$

Abhängigkeit der Mortalität von MELD-Score-Punkten (Jung et al., 2008; Wiesner et al., 2003):

| MELD-Score | Drei-Monats-Mortalität |
|-------------------|-------------------------------|
| 6 | 1 % |
| 15 | 5 % |

| | |
|----|------|
| 20 | 11 % |
| 24 | 21 % |
| 28 | 37 % |
| 30 | 49 % |
| 35 | 80 % |
| 40 | 98 % |

Tabelle 1: Abhängigkeit der Mortalität von MELD-Score-Punkten

➤ Child-Turcotte-Pugh-Score

Der Child-Turcotte-Pugh-Score dient der einheitlichen Stadieneinteilung der Leberzirrhose. Gleichzeitig lässt sich anhand dieser Stadieneinteilung die Prognose des Patienten abschätzen. Diese Kriterien wurden 1964 erstmals von Child und Turcotte veröffentlicht und 1972 von Pugh modifiziert.

| Kriterium | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte | Einheit |
|-----------------------------------|---------|--------------|----------------|--------------|
| Serum-Bilirubin (gesamt) | < 2,0 | 2,0–3,0 | > 3,0 | mg/dl |
| Serum-Albumin | > 3,5 | 2,8–3,5 | < 2,8 | g/dl |
| INR | < 1,7 | 1,7- 2,2 | >2,2 | % |
| Aszites im Ultraschall | keiner | leicht | mittelgradig | Ohne Einheit |
| hepatische Enzephalopathie | keine | Stadium I–II | Stadium III–IV | Ohne Einheit |

Tabelle 2: Darstellung von Kriterien zur Errechnung des Child-Turcotte-Pugh-Score

Stadien und Aussagen zur Prognose:

Anhand der Punktzahl erfolgt die Einteilung in die Child-Pugh-Stadien A bis C (Pugh et al., 1973):

| Punkte | Stadium | 1-Jahres-Überlebensrate |
|---------------|----------------|--------------------------------|
| 5-6 | A | bis 100 % |
| 7-9 | B | 85 % |
| 10-15 | C | 30 % |

Tabelle 3: Darstellung der Stadieneinteilung des Child-Turcotte-Pugh-Score

➤ Organangebote

Die Anzahl der Organangebote pro Patient und gegebenenfalls die Anzahl der abgelehnten Organangebote wurden erfasst. Ablehnungsgründe wurden unterschieden in:

- mangelnde Organqualität
- Größenmismatch
- zu schlechter Zustand des Empfängers
- Inkompatible Spenderviropologie
- andere Ursachen

➤ NT-Listung

Patienten mit einer passageren Zustandsveränderung können auf der Warteliste als „nicht transplantabel“ gelistet werden.

Bei einer deutlichen Verbesserung des körperlichen Zustandes oder der Leberfunktion eines Patienten wird dieser als NT gelistet und bei der Organvergabe nicht berücksichtigt. Dies ist nicht gleichzusetzen mit einem Entfernen von der Warteliste. Bei einer Verschlechterung der Leberfunktion wird der Patient auf der Warteliste dann wieder als transplantabel gelistet.

Gelistete Patienten mit zwischenzeitlich aufgetretener Kontraindikation gegen die Transplantation können ebenfalls als „nicht transplantabel“ (NT) eingestuft und bei der

Organallokation nicht berücksichtigt werden. Dies ist nicht gleichzusetzen mit einem Entfernen von der Warteliste. Besteht die Kontraindikation nicht mehr, kann der Patient auf der Warteliste wieder als transplantabel gemeldet werden.

2.4.6. Definitionen zum Patientenüberleben

Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt:

- nicht transplantierte und nicht verstorbene Patienten
- nicht transplantierte und verstorbene Patienten
- transplantierte und nicht verstorbene Patienten
- transplantierte und verstorbene Patienten

2.4.7. Berechnung der Wartelistenmortalität

Die Wartelistenmortalität wurde nach der Eurotransplant-Berechnung ermittelt. Für die Mortalitätsberechnung erfasst wurden:

- lebertransplantierte Patienten
- Patientenzustand zu gut für Lebertransplantation
- Patientenzustand zu schlecht für Lebertransplantation
- auf der Warteliste verstorbene Patienten

Die Wartelistenmortalität errechnet sich aus der Summe dieser vier Faktoren, geteilt durch die Anzahl der verstorbenen Patienten und der Patienten, die zu schlecht für eine Lebertransplantation waren.

Wartelistenpatienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten, fanden in der Berechnung keine Berücksichtigung.

2.5. Statistische Auswertung und Modelle

Die Sammlung und Aufbereitung der Daten und graphischen Darstellungen erfolgten mit dem Programm Apache OpenOffice (Version 4.1.0.). Alle Daten wurden den archivierten Arztbriefen, Krankenakten, Nachsorgeakten, OP-Protokollen und OP-Berichten, sowie den Eurotransplant-Akten entnommen und in einer eigenen Matrix erfasst und gespeichert.

Der klinische und laborchemische Verlauf dieser Patienten wurde retrospektiv erfasst und uni- sowie multivariabel analysiert.

Die Daten wurden entsprechend durch Mittelwerte, Standardabweichung, Median oder Spannweite zum Ausdruck gebracht. Patientenüberleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode erstellt und durch den Log-rank-Test verglichen. Univariate- und multivariate- Analysen wurden mit Regressionsanalysen und dem Cox Modell durchgeführt. Kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Test verglichen. Kontinuierliche Daten wurden mittels Wilcoxon oder T-Test verglichen nach Kontrolle auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test). Bei der Regressionsanalyse wurden Daten mit einem p-Wert $<0,05$ in der univariaten Analyse in die multivariate Analyse miteinbezogen. Für das Cox Modell wurden Daten mit p-Werten $<0,1$ in der univariaten Analyse in die multivariate Analyse aufgenommen. Risk Ratio und Odds Ratio wurden aus dem Hazard Model gewonnen. Für alle Daten waren die fehlenden Datenwerte kleiner als 5%, außer es wurde anders angegeben. Patienten mit fehlenden Daten wurden ausgeschlossen. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Die statistischen Analysen wurden mit JMP (Version 10.0.0 SAS, SAS Institute Inc., Cary, NC,USA) durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeine Ergebnisse

3.1.1. Studienpopulation

Aufnahme auf die Warteliste fanden zwischen 01.01.2011 und 31.12.2013 insgesamt 481 Patienten (2011: n=199, 2012: n=158, 2013: n=119). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Listung lag bei 52,4 Jahren (18-75). Erfasst wurden 289 Männer (60%) und 192 Frauen (40%). In diesem Zeitraum wurde bei 179 Männern (62%) und bei 110 Frauen (38%), also bei insgesamt 289 Patienten, die die Studienbedingungen erfüllten, eine Lebertransplantation durchgeführt.

3.1.2. Allgemeine Patientendaten

Von 481 im Untersuchungszeitraum gelisteten Patienten, waren 289 Männer (60,08%) und 192 Frauen (39,92%). Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 1,5:1.

Der Mittelwert der Körpergröße lag bei 173 cm mit einer Standardabweichung von 9,7 cm. Der größte Patient maß 204 cm und der kleinste Patient 146 cm.

Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten auf der Warteliste betrug 77,5 kg mit einer Standardabweichung von 18,6 kg. Der schwerste Patient wog 165 kg und der leichteste Patient 41 kg.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Listung für eine Lebertransplantation betrug 52 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,4 Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre und der älteste Patient 75 Jahre alt.

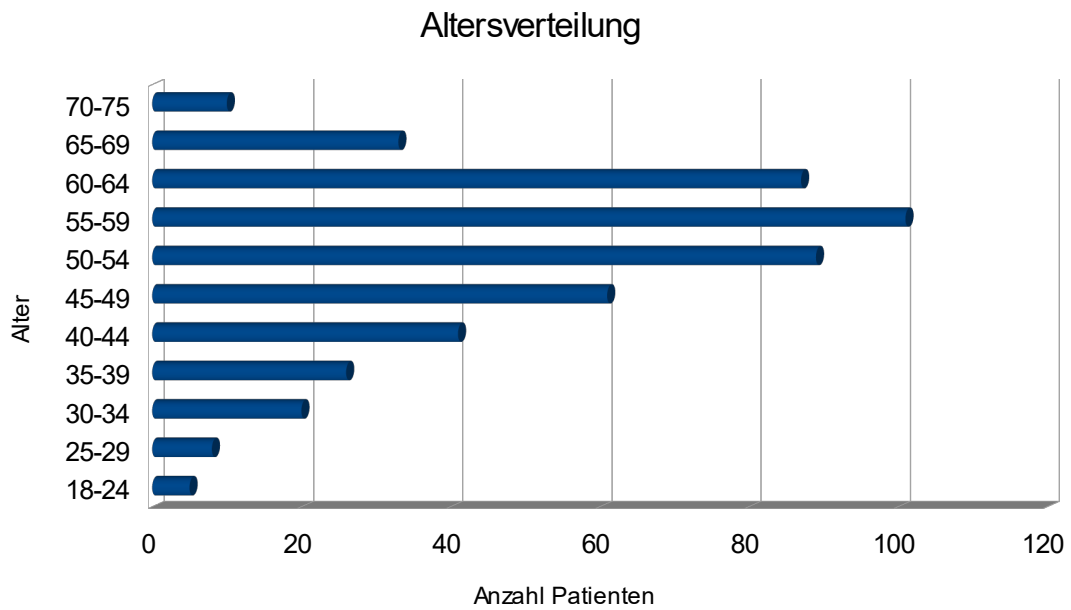


Abbildung 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Listung (n=481)

Der BMI wurde bei 481 gelisteten Patienten ermittelt. Es errechnete sich ein BMI-Mittelwert von 25,8 mit einer Standardabweichung von 5,1 zum Zeitpunkt der Listung. 2 Patienten zeigten schweres Untergewicht (BMI <16) und sechs Patienten waren stark übergewichtig (BMI >40). 25 Patienten (5,2%) litten zum Zeitpunkt der Listung an Untergewicht (BMI < 18,5), 209 Patienten (43,5%) hatten Normalgewicht (BMI von 18,5–24,9) und 247 Patienten (51,3%) waren übergewichtig (BMI >24,9).

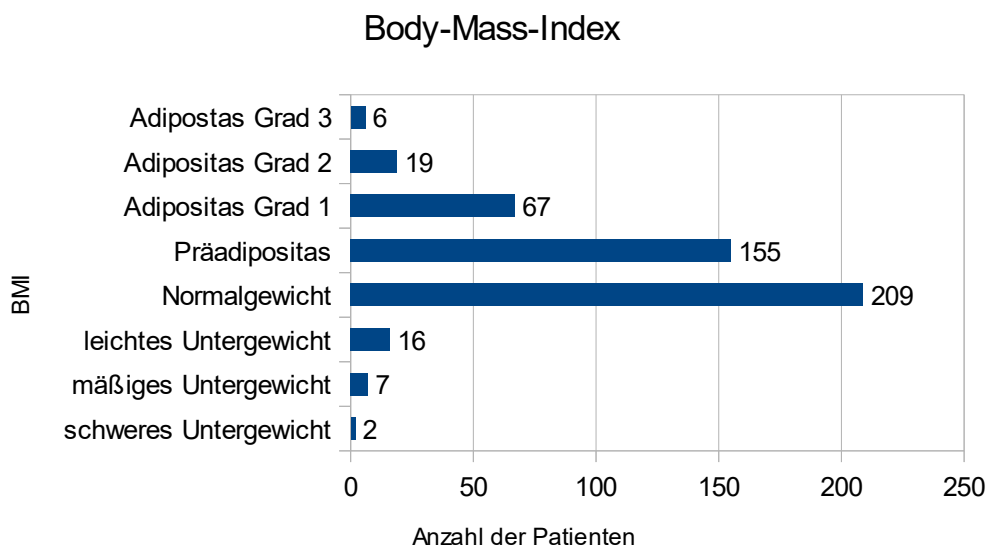


Abbildung 2: Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der Listung (n=481)

Die Blutgruppenverteilung ist in Abbildung 3 wiedergegeben:

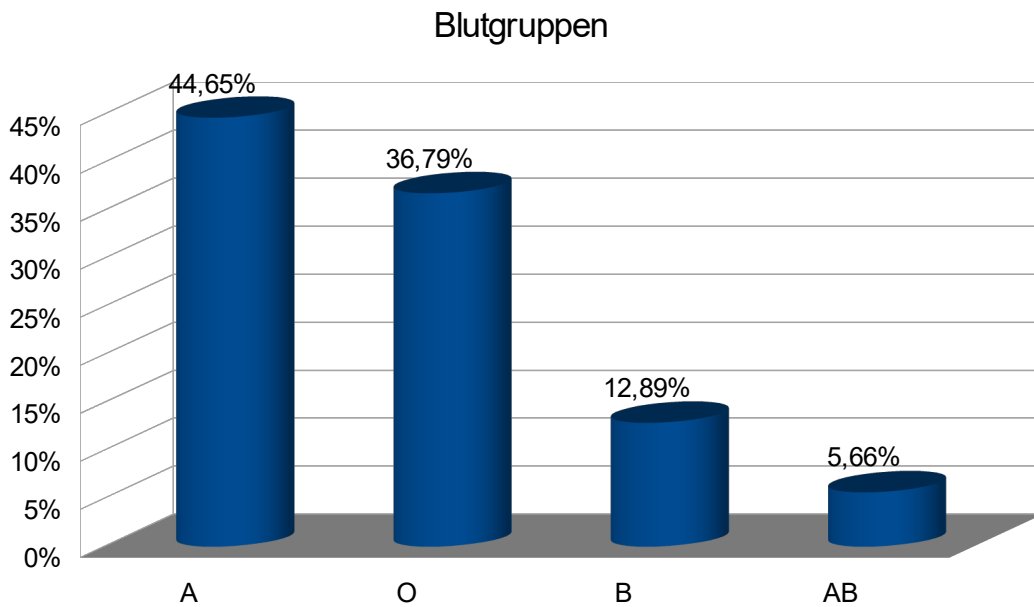


Abbildung 3: Blutgruppen-Verteilung zum Zeitpunkt der Listung (n=481)

3.1.3. Komplikationen und Folgezustände der Leberzirrhose

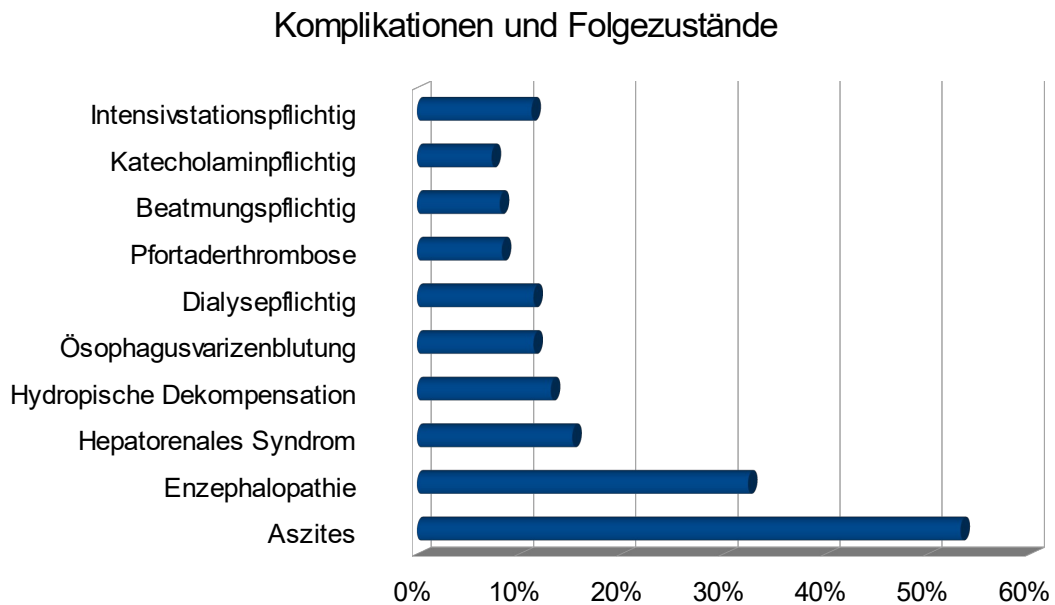


Abbildung 4: Komplikationen und Folgeerkrankungen der Leberzirrhose (n=481)

11,23% (n=54) aller gelisteten Patienten wurden während der Wartezeit intensivpflichtig. Katecholaminpflichtig wurden 7,3% (n=35) aller gelisteten Patienten, beatmungspflichtig 8,1% (n=39). Dialysetherapie wurde bei 11,4% (n=55) der Patienten notwendig, Ösophagusvarizenblutungen traten ebenfalls bei 11,4% (n=55) der Patienten während der Wartezeit auf. Hydropische Dekompensation wurde bei 13,1% (n=63) der Patienten beobachtet, hepatorenales Syndrom bei 15,2% (n=73). Die häufigsten Folgezustände der Leberzirrhose waren Enzephalopathie bei 32,4% (n=156) und Aszitesbildung in 53,2% (n=256) der Patienten.

Eine vollständige Pfortaderthrombose wurde bei 5,8 % (n=28), eine partielle Pfortaderthrombose bei 2,5% (n=12) der Patienten beschrieben.

➤ „High Urgency“

Von den 481 gelisteten Patienten wurden im Beobachtungszeitraum 9,8% (n=47) mit der höchsten Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste („High-Urgency“) gelistet. 40 dieser Patienten wurden lebertransplantiert.

➤ Todesursachen

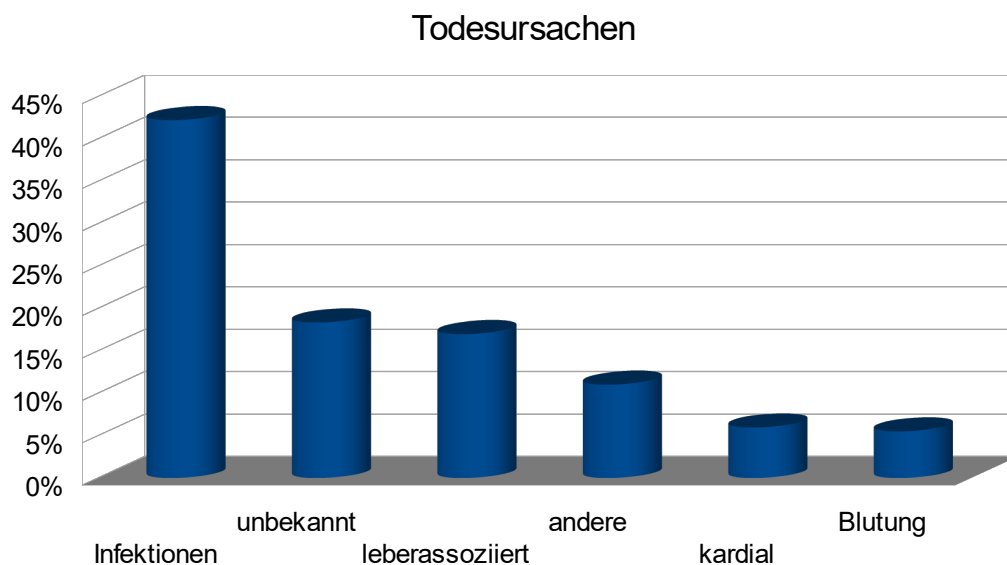


Abbildung 5: Todesursachen bei terminaler Leberinsuffizienz (n=218)

Von insgesamt 481 gelisteten Patienten verstarben 218 Patienten, 133 auf der Warteliste, 85 nach Lebertransplantation. Die mit Abstand häufigste Todesursache waren Infektionen.

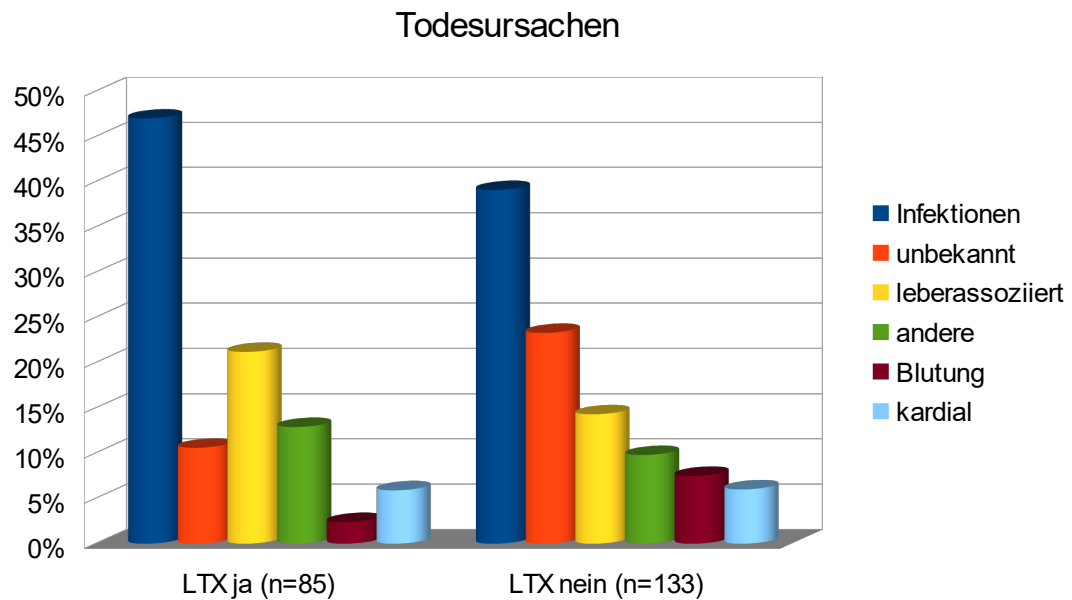


Abbildung 6: Todesursachen in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus

Sowohl bei Patienten, die auf der Warteliste verstarben, wie auch bei transplantierten Patienten, waren Infektionen die mit Abstand häufigste Todesursache (39,1% und 47%).

➤ Wartelistenmortalität

Die nach den Vorgaben von Eurotransplant errechnete Wartelistenmortalität betrug im Beobachtungszeitraum 33%.

3.1.4. Laborchemische Daten

Die Werte der Laborbestimmung beziehen sich auf Laborwerte zum Zeitpunkt der Listung.

| Laborwerte und ihre Normwerte | Median | Spannweite |
|--|---------------|-------------------|
| INR (1,0) | 1,3 | 0,85-5,37 |
| Bilirubin (<1,2 mg/dl) | 2,4 | 0,2-42,3 |
| Kreatinin (0,8-1,25 mg/dl) | 1,1 | 0,13-9,2 |
| GFR-MDRD (>90 ml/min/1,73 m ²) | 68 | 0,98-253 |
| Natrium (135-145 mmol/l) | 138 | 98-198 |
| Albumin* (3,5-5,4 g/dl) | 3,4 | 2-4,7 |
| Gesamteiweiß* (6,6-8,3 g/dl) | 7,0 | 0,6-10,14 |
| Thrombozyten (150-300 tsd/ μ l) | 100 | 1,35-477 |

Tabelle 4: Laborwerte zum Zeitpunkt der Listung (n=481)* Albumin (n=300), *Gesamteiweiß (n=118)

Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation wiesen deutlich erhöhte Werte für INR, Bilirubin, GFR und erniedrigte Thrombozytenwerte auf.

3.1.5. Begleiterkrankungen

225 von 481 gelisteten Patienten (46,8%) wiesen eine kardiale Begleiterkrankung auf. Als kardial vorerkrankt wurden alle Patienten bezeichnet, die eine oder mehrere kardiale Vorerkrankungen aufwiesen. Die folgenden Prozentzahlen wurden aus dem Gesamtpatientenkollektiv erhoben. Da einzelne Patienten mehrere kardiale Vorerkrankungen aufwiesen, ergaben sich kumulativ erhöhte Prozentzahlen.

12,5% der Patienten litten an einer koronaren Herzkrankheit, bei 2,7% war ein Myokardinfarkt aus der Vorgeschichte bekannt.

Eine Herzklappenerkrankung größer 2°s wurde bei 8,5% der Patienten festgestellt. Die Ergebnisse für die unterschiedlichen Herzklappenerkrankungen wurden ausgewertet, aber aufgrund der Heterogenität der Klappenerkrankungen nur kumulativ und einzeln aufgeführt.

26% der Patienten litten an einer arteriellen Hypertonie. Eine diastolische Dysfunktion fand sich bei 13,5%, eine pulmonal-arterielle Hypertonie bei 6% und eine Herzinsuffizienz bei 0,8% der Patienten.

| Kardial | Anzahl (Prozent) |
|---|-------------------------|
| Kardial vorerkrankte Patienten | 225 (46,8%) |
| Kardiale Vorerkrankungen insgesamt | 337 |
| KHK | 60 (12,5%) |
| Myokardinfarkt | 13 (2,7%) |
| Herzklappenerkrankungen >2° | 41 (8,5%) |
| Arterielle Hypertonie | 125 (26%) |
| Herzinsuffizienz | 4 (0,8%) |
| Diastolische Dysfunktion | 65 (13,5%) |
| Pulmonal-arterielle Hypertonie | 29 (6%) |

Tabelle 5: Kardiale Vorerkrankungen

66 von 481 der gelisteten Patienten (13,7%) waren pulmonal vorerkrankt. Als pulmonal vorerkrankt wurden alle Patienten bezeichnet, die eine oder mehrere pulmonale

Vorerkrankungen aufwiesen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf das Gesamtpatientenkollektiv. Da einzelne Patienten mehrere pulmonale Vorerkrankungen aufwiesen, ergaben sich auch hier kumulativ erhöhte Prozentzahlen.

| Pulmonal | Anzahl (Prozent) |
|--|-------------------------|
| pulmonal vorerkrankte Patienten | 66 (13,7%) |
| pulmonale Vorerkrankungen insgesamt | 71 |
| Asthma bronchiale | 11(2,3%) |
| COPD | 26 (5,4%) |
| Lungenembolie | 2 (0,4%) |
| Pneumonie | 18 (3,7%) |
| andere | 14 (2,9%) |

Tabelle 6: Pulmonale Vorerkrankungen

Ein nachgewiesener Diabetes mellitus Typ 2 bestand bei 22,9% (n=110) der Patienten, ein Typ 1 Diabetes bei 1% (n=5) der Patienten.

Von 481 gelisteten Patienten waren 140 Patienten voroperiert (29,1%). Insgesamt waren 206 abdominelle Voroperationen durchgeführt worden. Am häufigsten waren kleine Operationen (41,26%), seltener große (35,44%) und mittlere Operationen (23,3%) durchgeführt worden.

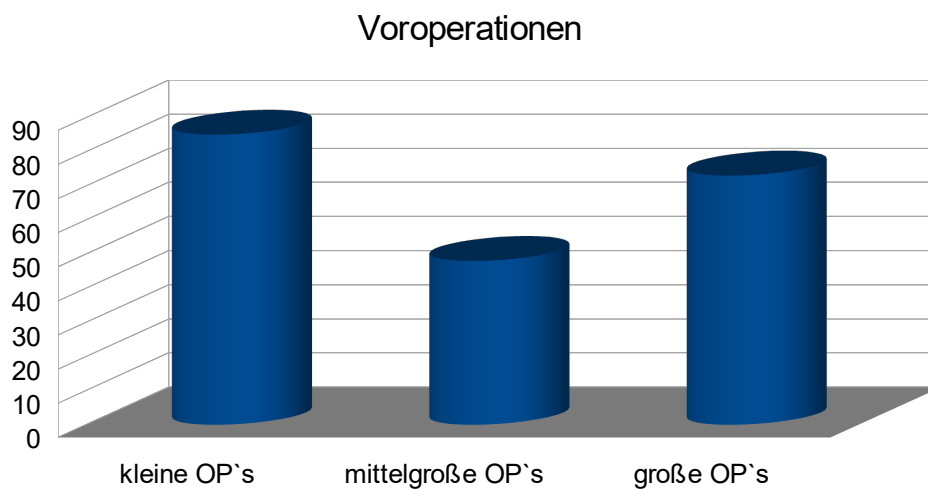


Abbildung 7: Abdominelle Voroperationen (n=481)

3.1.6. Listungsassoziierte Daten

➤ Listungs-MELD

Der MELD zum Zeitpunkt der Listung betrug durchschnittlich 16,9 Punkte (Median:15) mit einer Standardabweichung von 10,2 Punkten. Der höchste Listungs-MELD in der Studie lag bei 40, der niedrigste bei 6 Punkten.

Die folgende graphische Darstellung dient zur Veranschaulichung der Verteilung des MELD-Scores zum Zeitpunkt der Listung:

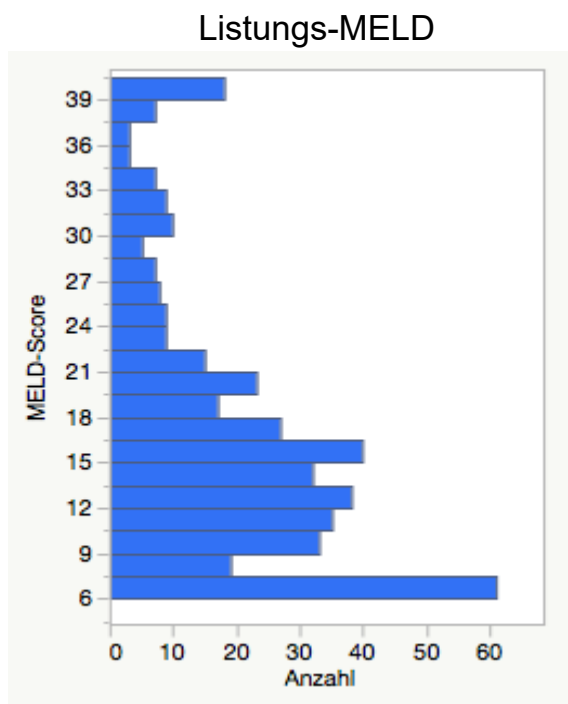


Abbildung 8: MELD-Score zum Zeitpunkt der Listung (n=481)

➤ Child-Score

Der Child-Turcotte-Pugh-Score war bei 279 Patienten aus den vorliegenden Akten ersichtlich. Der Child-Score wird zwischenzeitlich nicht mehr durchgehend angewandt, deshalb wurden nicht alle gelisteten Patienten erfasst. Von den erfassten Patienten befanden

sich 57 Patienten (20,4%) im Stadium A, 161 (57,7%) im Stadium B und 62 im Stadium C (22,2%).

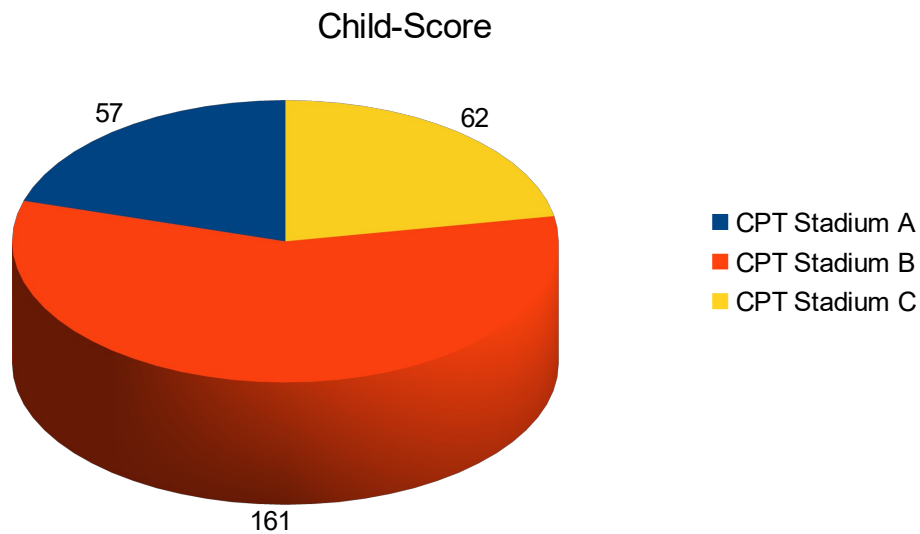


Abbildung 9: Child-Turcotte-Pugh-Score zum Zeitpunkt der Listung (n=279)

➤ Empfänger-MELD

Der MELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation lag durchschnittlich bei 22,3 Punkten (Median:20) mit einer Standardabweichung von 9,3 Punkten. Der höchste Empfänger-MELD in der Studie lag bei 40, der niedrigste bei 6 Punkten.

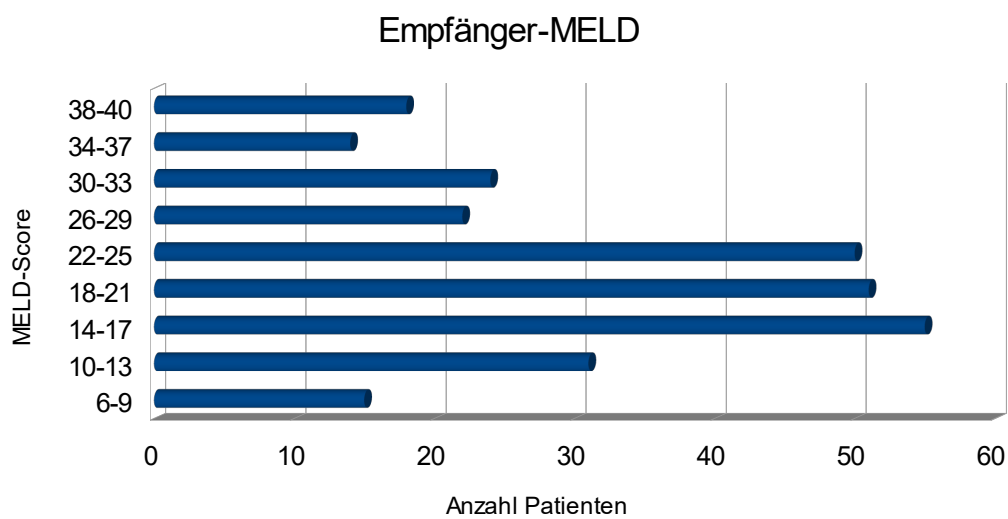


Abbildung 10: Empfänger-MELD (n=289)

➤ Anzahl der Tage auf der Warteliste

Im Durchschnitt verbrachten alle Patienten 214 Tage auf der Warteliste mit einer Standardabweichung von 259,4 Tagen. Die längste Wartezeit betrug 1224 Tage, die kürzeste weniger als einen Tag.

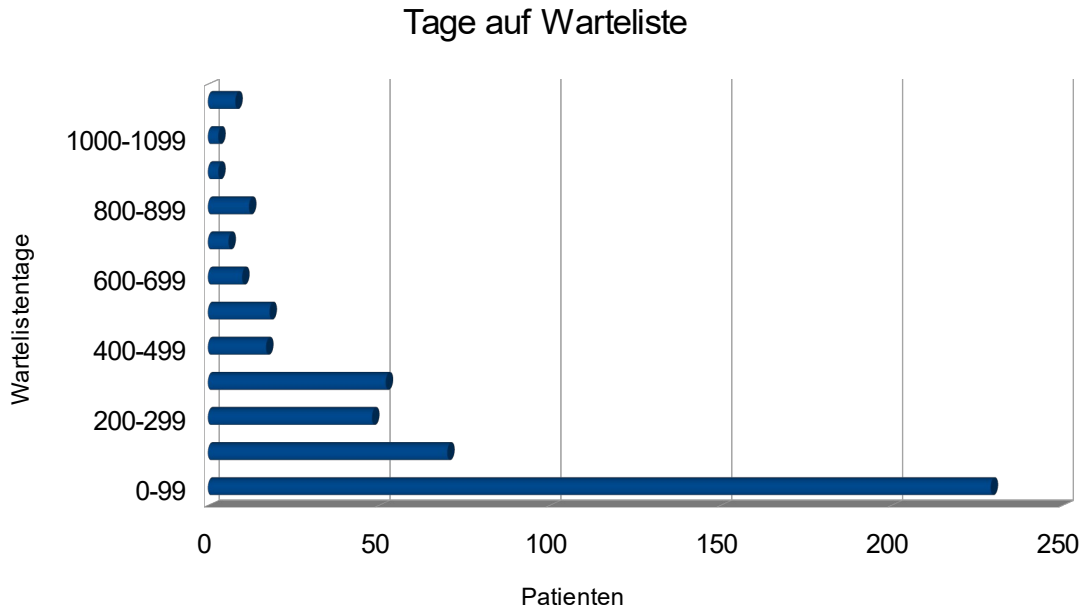


Abbildung 11: Anzahl der Tage auf der Warteliste (n=481)

➤ Anzahl der Überlebenstage

Im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2011 bis 20.12.2014 (Ende des Follow-up) überlebten alle Patienten durchschnittlich 543,5 Tage mit einer Standardabweichung von 404,8 Tagen. Die maximale Anzahl an Überlebenstagen lag bei 1350, die minimale bei 0 Tagen.

| | Überlebenstage | | | |
|----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| | Median | Spannweite | Mittelwert | Standardabweichung |
| Gesamtkohorte | 498 | 0-1350 | 543,5 | 404,8 |

Tabelle 7: Anzahl der Überlebenstage (n=481)

➤ Anzahl der angebotenen und abgelehnten Organe

Im Beobachtungszeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2014 wurden insgesamt 2011 Organe für 481 Patienten zur Transplantation angeboten. 85,2% (n=1714) aller angebotenen Organe wurden aus verschiedenen Ursachen abgelehnt. Nur 14,8% der angebotenen Organe wurden transplantiert.

Es wurden 297 akzeptierte Organe bei 289 Patienten implantiert. Die Diskrepanz ergibt sich aufgrund von Retransplantationen.

| | Pro Patient | | | |
|---------------------------|-------------|------------|------------|--------------------|
| | Median | Spannweite | Mittelwert | Standardabweichung |
| Organangebote | 2 | 109-1 | 4,7 | 10,2 |
| Angenommene Organe | 1 | 2-1 | 1,014 | 0,11 |

Tabelle 8: Anzahl angebotener und angenommener Organe (n=481)

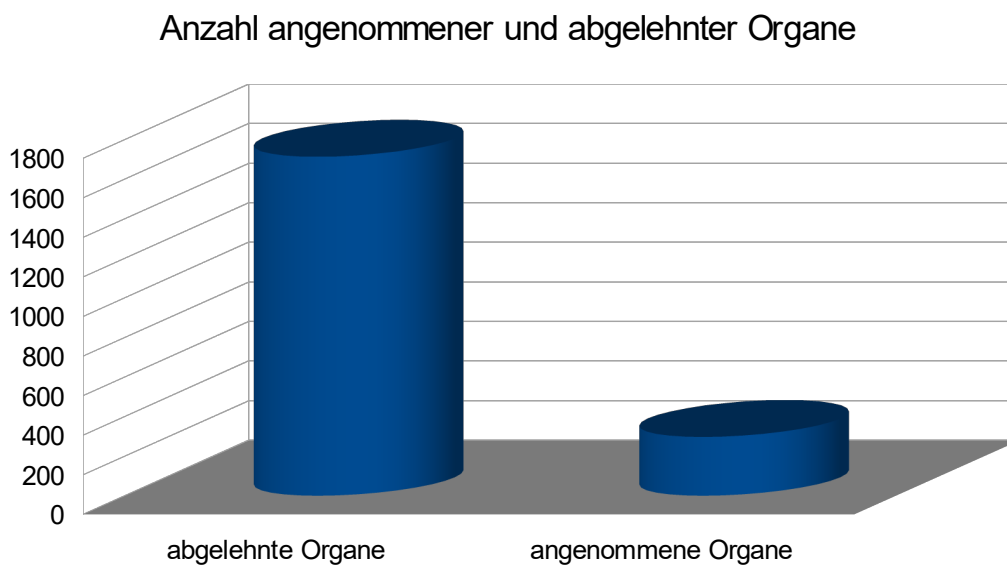


Abbildung 12: Anzahl angenommener und abgelehnter Organe (n=481)

➤ Gründe für abgelehnte Organe

Häufigster Ablehnungsgrund war mit 51,05% schlechte Organqualität (poor quality), zweithäufigster Grund (28,76%) war Größenmismatch. Andere Gründe spielten eine untergeordnete Rolle.

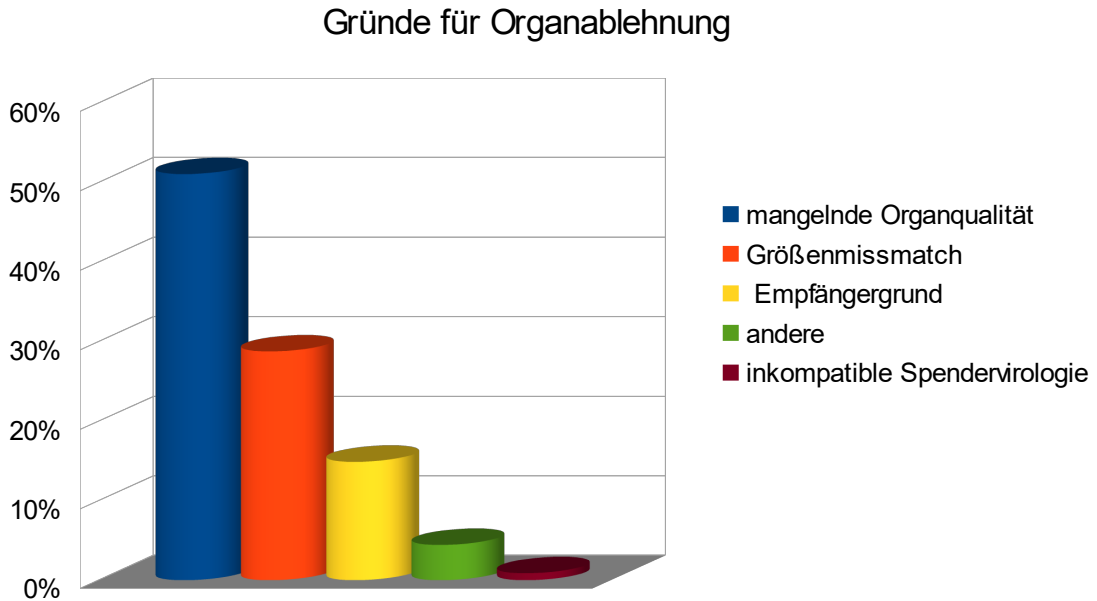


Abbildung 13: Gründe für Organablehnung (n=1714)

| | Pro Patient | | | |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| | Median | Spannweite | Mittelwert | Standardabweichung |
| Abgelehnte Organe | 2 | 109-1 | 5,951 | 12,03 |

Tabelle 9: Abgelehnte Organe pro Patient

Ursachen für Organablehnungen:

| | Pro Patient | | | |
|--|-------------|------------|------------|--------------------|
| | Median | Spannweite | Mittelwert | Standardabweichung |
| Poor Quality | 2 | 49-1 | 4,581 | 6,96 |
| Size mismatch | 2 | 47-1 | 4,143 | 7,40 |
| Nicht immunologische Gründe | 1 | 8-1 | 1,821 | 1,31 |
| Other reasons | 1 | 6-1 | 1,357 | 0,93 |
| Inkompatible Spenderviropologie | 1 | 2-1 | 1,154 | 0,38 |

Tabelle 10: Ursachen für abgelehnte Organe pro Patient

➤ Grunderkrankungen

Die Verteilung der Indikationen zur Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation ergibt sich aus Abbildung 14.

Die äthyltoxische Leberzirrhose (20,4%) und das hepatocelluläre Carcinom (20,4%) waren die häufigsten Gründe zur Listung auf der Warteliste. Die Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose (11,4%), die primär sklerosierende Cholangitis (6,7%), die viralen Hepatitiden B oder D sowie Mischinfektionen (4%) und die nicht alkoholische Steatohepatitis (3,1%) stellten seltenere Ursachen für eine Listung dar. In 34,7% bestand die Indikation zur Transplantation aus anderen Gründen, wie zum Beispiel einer primär biliären Zirrhose, Bilharziose, cystische Fibrose, dem Budd-Chiari-Syndrom oder einer Paracetamolvergiftung.

Grunderkrankungen

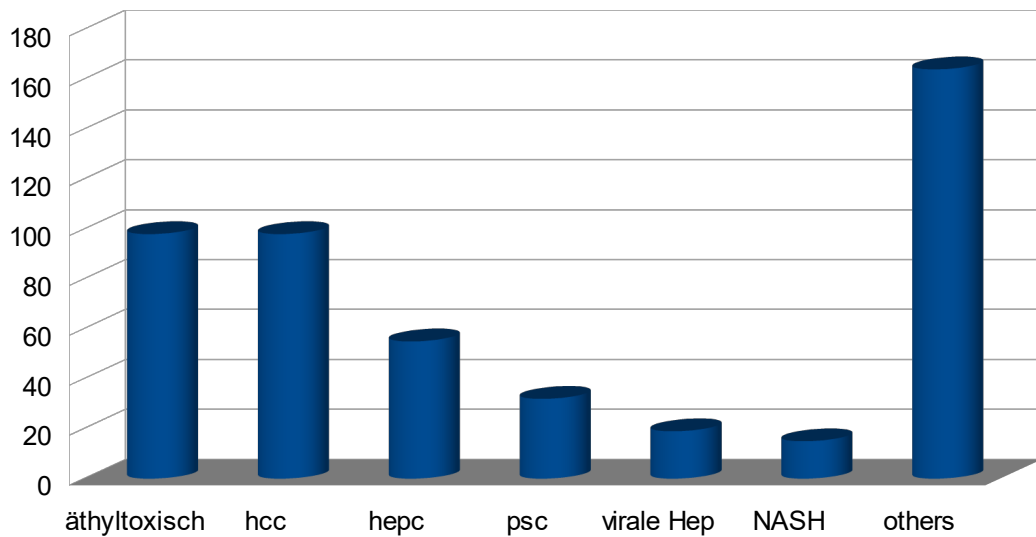


Abbildung 14: Grunderkrankungen zum Zeitpunkt der Listung (n=481)

➤ Lebertransplantation

Von 481 gelisteten Patienten erhielten 60,08% (n=289) eine Lebertransplantation.

3.2. Ergebnisse in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus

3.2.1. Lebertransplantation beeinflussende Faktoren

Durch logistische Regression wurde analysiert, welche der zuvor dargestellten Daten mit der Durchführung einer Lebertransplantation nach Aufnahme auf die Warteliste assoziiert waren. In der univariaten Analyse waren 18 Faktoren mit einer Lebertransplantation assoziiert: Größe, Gewicht, Kreatinin, Herzklappenerkrankung, diastolische Dysfunktion, abdominelle Voroperationen, MELD, Tage auf Warteliste, Intensivpflichtigkeit, Beatmungspflichtigkeit, Katecholaminpflichtigkeit, Dialysepflichtigkeit, hepatorenales Syndrom, Varizenblutung, Enzephalopathie, Aszites, hydropische Dekompensation und HU-Listung.

Beeinflussende Faktoren erläutert Tabelle 11:

| | Transplantierte (n=289) | Nicht transplantierte (n=192) | p-Werte |
|--|--|---|------------------|
| Geschlecht | M=179 (62%) W= 110 (38%) | M=110 (57%) W=82 (43%) | 0,11 |
| Größe (cm) | 174 ± 9,7 | 171± 9,5 | 0,001 |
| Gewicht (kg) | 79,3 ± 18,1 | 74,8 ± 19 | 0,01 |
| BMI (kg/m²) | 25,7 ± 5,3 | 25,9 ± 4,7 | 0,23 |
| Krankenkasse | G= 224 (82%) P= 49 (18%) | G= 161 (91%) P= 16 (9%) | 0,17 |
| Blutgruppe | A = 42,3% O = 36,8% B = 12,3% AB = 8,6% | A =47,1% O = 36,8% B = 13,6% AB = 2,6% | 0,11 |
| INR Listung | 1,24 (0,85-5,37) | 1,28 (0,91-5,37) | 0,15 |
| Bili Listung (mg/dl) | 2,3 (0,2-42,3) | 2,7 (0,2-37,5) | 0,72 |
| Kreatinin Listung (mg/dl) | 1,07 (0,13-8,12) | 1,08 (0,29-9,2) | 0,02 |
| GFRD Listung (ml/min) | 69 (1,03-238) | 67 (0,98-253) | 0,61 |
| Na Listung (mmol/l) | 138 (98-198) | 138 (118-150) | 0,08 |
| Albumin Listung (g/dl) | 3,5 (2,1-4,7) | 3,3 (2-4,6) | 0,08 |
| Gesamteiweiß Listung (g/dl) | 7,1 (2,5-10,14) | 7,9 (0,6-9,27) | 0,27 |
| Thrombozyten Listung (Tsd./µl) | 99 (1,35-477) | 100 (12-473) | 0,65 |
| KHK | J= 33 (11,4%) N= 256 (88,6%) | J= 27 (14,1%) N= 165 (86%) | 0,35 |
| Myokardinfarkt | J= 9 (3,1%) N= 280 (96,9%) | J=4 (2,1%) N= 188 (97,9%) | 0,43 |
| Herzklappen- erkrankung | J= 11 (3,8%) N= 277 (96,2%) | J= 30 (15,6%) N= 163 (84,4%) | <0,001 |
| Arterielle Hypertonie | J= 84 (29,1%) N= 205 (70,9%) | J= 41 (21,4%) N= 151 (78,6%) | 0,06 |
| Herzinsuffizienz | J= 2 (0,7%) | J= 2 (1%) | 0,69 |

| | | | |
|---|---|--|----------------------|
| | N= 287 (99,3%) | N= 190 (99%) | |
| Diastol. Dysfunktion | J= 29 (10%) N= 260 (90%) | J= 35 (18,2%) N= 157 (81,8%) | 0,01 |
| Pulmonal arterielle Hypertonie | J= 13 (4,5%) N= 276 (95,5%) | J= 16 (8,3%) N= 176 (91,7%) | 0,09 |
| Lungenerkrankung | J= 30 (10,4%) N= 259 (89,6%) | J= 36 (18,8%) N= 156 (81,2%) | 0,79 |
| Diabetes mellitus | Typ1= 3 (1%) Typ2= 79 (27,4%) N=207 (71,6%) | Typ1= 2 (1%) Typ2= 32(16,7%) N= 158 (82,3%) | 0,53 |
| PA-Thrombose | J=11 (3,8%) Partiell=8 (2,8%) N= 270 (93,4%) | J= 17 (8,9%) Partiell= 4 (2,1%) N=171 (89%) | 0,56 |
| Anzahl Voroperationen/ Patient | J=74/289 (25,6%) 1,39 | J=66/192 (34,4%) 1,56 | 0,01 |
| Listungs-MELD | 16,00 ± 9,9 14,2 (6-40) | 18,4 ± 10,7 15,9(6-40) | 0,02 |
| Child-Pugh | A= 35 (21,5%) B= 94 (57,7%) C= 34 (20,8%) | A= 22 (18,8%) B= 67 (57,3%) C= 28 (23,9%) | 0,66 |
| Anzahl Tage auf WT | 74 (0-1216) | 216 (0-1224) | <0,001 |
| Abgelehnte Organe | 2 (3-75) | 2 (1-109) | 0,14 |
| Grunderkrankung | Äthyl= 61 (21,1%) HCC= 63 (21,8%) HepC= 30 (10,4%) PSC= 19 (6,8%) NASH= 10(3,5%) Others= 94 (32,3%) virale Hep= 12 (4,1%) | Äthyl= 37 (19,3%) HCC= 35 (18,2%) HepC= 25 (13%) PSC= 13 (6,8%) NASH= 5 (2,6%) Others= 70 (36,5%) virale Hep= 7 (3,6%) | nicht signifikant |
| HCC | J = 54 (18,7%) N= 235 (81,3%) | J=44 (22,9%) N= 148 (77,1%) | 0,3 |
| ICU | J= 23 (8%) N= 266 (92%) | J= 31 (16%) N= 161 (84%) | 0,01 |
| Beatmung | J= 15 (5,2%) N= 274 (94,8%) | J= 24 (12,5%) N= 168 (87,5%) | 0,01 |
| Katecholamine | J= 15 (5,2%) N= 274 (94,8%) | J= 20 (10,4%) N= 172 (89,6%) | 0,04 |
| Dialyse | J= 26 (9%) | J= 29 (15,1%) | 0,045 |

| | | | |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
| | N= 263 (81%) | N= 163 (84,9%) | |
| hepatorenales Syndrom | J= 27 (9,3%) N= 262 (90,7%) | J= 46 (24%) N= 146 (76%) | <0,001 |
| Varizenblutung | J= 26 (9%) N= 263 (81%) | J= 29 (15,1%) N= 163 (84,9%) | 0,045 |
| Enzephalopathie | J= 72 (24,9%) N= 217 (75,1%) | J= 84 (43,8%) N= 108 (56,2%) | <0,001 |
| Aszites | J= 140 (48,4%) N=149 (51,6%) | J=116 (60,4%) N= 76 (39,6%) | 0,01 |
| Hydrop. Dekomp. | J= 35 (12,1%) N= 259 (87,9%) | J= 28 (14,6%) N= 159 (85,4%) | 0,04 |
| High Urgency | J= 40 (13,8%) N= 259 (86,2%) | J= 7 (3,7%) N= 185 (96,3%) | 0,01 |

Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten Analyse in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus

3.2.2. Lebertransplantation beeinflussende, unabhängige Faktoren

Faktoren, die in der univariaten Analyse signifikant mit der Durchführung einer Lebertransplantation assoziiert waren, wurden für die multivariate Analyse genutzt.

In der multivariaten logistischen Regression zeigten sich Größe, Intensivstationsaufenthalt, Anzahl abdomineller Voroperationen, hepatrenales Syndrom, Varizenblutungen und die diastolische Dysfunktion als unabhängige Prognosefaktoren für die Durchführung einer Lebertransplantation am Universitätsklinikum Essen nach Aufnahme auf die Warteliste.

| | Odds ratio (95% CI- Intervall) | p-Wert |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Größe | 1,03 (1,01-1,05) | 0,002 |
| Hepatrenales Syndrom | 0,31 (0,18-0,54) | 0,001 |
| Varizenblutung | 0,47 (0,25-0,86) | 0,02 |
| ICU | 0,51 (0,27-0,95) | 0,03 |
| Diastolische Dysfunktion | 0,46 (0,28-0,9) | 0,02 |
| Anzahl abd. Vor-Ops | 0,74 (0,57-0,97) | 0,03 |

Tabelle 12: Ergebnisse der multivariaten Analyse in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus

3.2.2.1. Allgemeine Patientendaten

➤ Größe

Der Größenmittelwert der transplantierten Patienten betrug 174 cm mit einer Standardabweichung von 9,7 cm. Der größte transplantierte Patient maß 198 cm und der kleinste Patient 150 cm.

Bei den nicht lebertransplantierten Patienten lag der Größenmittelwert bei 171 cm mit einer Standardabweichung von 9,5 cm. Der größte Patient maß 204 cm, der kleinste Patient 146 cm.

3.2.2.2. Komplikationen und Folgeerkrankungen bei Leberzirrhose

9,3% (n=27) der transplantierten Patienten und 24% (n=46) der nicht transplantierten Patienten litten an einem hepatorenenalen Syndrom.

9% (n=26) aller transplantierten Patienten und 15,1% (n=29) aller nicht transplantierten Patienten erlitten eine oder mehrere Ösophagusvarizenblutungen.

Von 481 gelisteten Patienten waren 8% (n=23) der transplantierten Patienten und 16% (n=31) der nicht transplantierten Patienten intensivpflichtig.

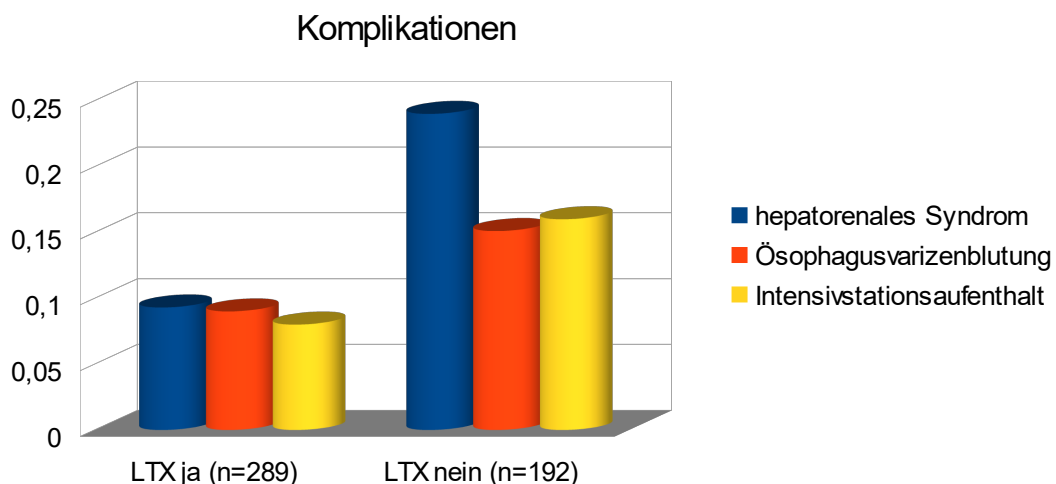


Abbildung 15: Verteilung der Komplikationen in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus (n=481)

3.2.3. Begleiterkrankungen

➤ Diastolische Dysfunktion

10% (n=29) der transplantierten Patienten wiesen eine diastolische Dysfunktion auf. Bei den nicht transplantierten waren es 18,2% (n=35).

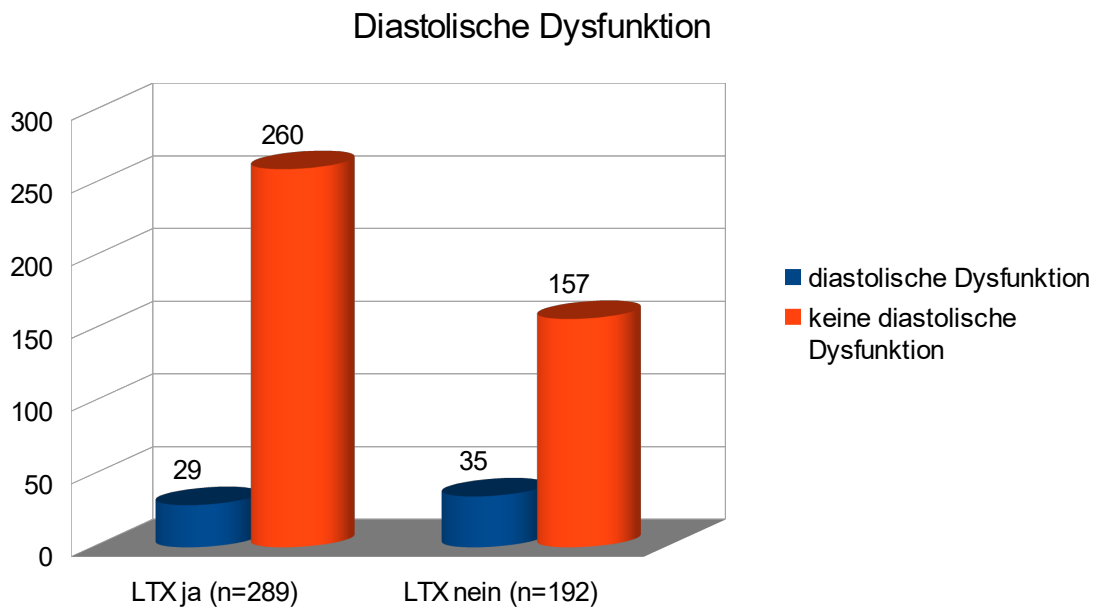


Abbildung 16: Diastolische Dysfunktion in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus (n=481)

➤ Anzahl abdomineller Voroperationen

Bei 74 (25,6%) der transplantierten (n=289) und bei 66 (34,4%) der nicht transplantierten Patienten (n=192) wurden eine oder mehrere abdominelle Voroperation durchgeführt. Jeweils 103 der abdominellen Voroperationen (50%) wurden sowohl bei den transplantierten, als auch den nicht transplantierten Patienten durchgeführt. Bei den voroperierten Patienten der LTX-Gruppe wurden durchschnittliche 1,39 Operationen pro Patient durchgeführt, in der nicht transplantierten Gruppe 1,56 Operationen pro voroperiertem Patient.

| Lebertransplantation | Anzahl Patienten mit Voroperationen | Anzahl Voroperation | Voroperationen/Patient |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Ja (n=289) | 74 | 103 | 1,39 |
| Nein (n=192) | 66 | 103 | 1,56 |

Tabelle 13: Anzahl abdomineller Voroperationen in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus

3.3. Ergebnisse in Abhängigkeit vom Tod auf Warteliste

3.3.1. Die Sterblichkeit beeinflussende Faktoren bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation

Durch logistische Regression wurde analysiert, welche Faktoren mit dem Ereignis „Tod auf der Warteliste“ assoziiert waren. In der univariaten Analyse waren 21 Faktoren mit dem Tod auf der Warteliste assoziiert: Größe, Gewicht, INR, Kreatinin, Albumin, Gesamteiweiß, Herzklappenerkrankung, Anzahl abdominelle Voroperationen, MELD-Score, Intensivstation, Beatmung, Katecholamine, Dialyse, hepatorenales Syndrom, Varizenblutung, Enzephalopathie, Aszites, hydropische Dekompensation, HU-Listung, NT zu gut und NT zu schlecht. Einzelne Kriterien sind aus Tabelle 14 ersichtlich.

| | Tod auf WT (n= 133) | Kein Tod auf WT (n=348) | p-Wert |
|---------------------------------------|--|--|------------------|
| Geschlecht | M= 76 (57,1%) W=57 (42,9%) | M= 213 (61,2%) W=135 (38,8%) | 0,45 |
| Größe (cm) | 170 ± 9,6 | 174 ± 9,6 | <0,001 |
| Gewicht (Kg) | 73,4 ± 18,6 | 79 ± 18,4 | 0,003 |
| Alter bei Listung (Jahren) | 52,4 ± 10,1 | 52,4 ± 10,4 | 0,12 |
| BMI (kg/m²) | 25,9 ± 4,7 | 25,7 ± 5,2 | 0,15 |
| Krankenkasse | G= 110 (91,6%) P=10 (8,4%) | G=275 (83,3%) P=55 (16,7%) | 0,19 |
| Blutgruppe | A= 41,8% O= 37,8% B= 16,3% AB= 4,1% | A= 45,9% O= 36,4% B= 11,3% AB= 6,4% | 0,56 |

| | | | |
|---------------------------------------|---|--|------------------|
| INR Listung | 1,35 (0,91-5,37) | 1,23 (0,85-5,37) | 0,004 |
| Bilirubin Listung (mg/dl) | 3,7 (0,3-37,5) | 2,1 (0,2-42,3) | 0,06 |
| Kreatinin Listung (mg/dl) | 1,15 (0,39-9,2) | 1,06 (0,13-8,12) | <0,001 |
| GFR-MDRD Listung (ml/min) | 60 (0,98-253) | 69 (1,03-238) | 0,6 |
| Natrium Listung (mmol/l) | 137 (118-153) | 138 (98-198) | 0,14 |
| Albumin Listung (g/dl) | 3,1 (2-4,2) | 3,6 (2,1-4,7) | <0,001 |
| Gesamt- Eiweiß Listung (g/dl) | 6,75 (0,6-9,05) | 7,1 (1,71-10,14) | 0,01 |
| Thrombozyten Listung (Tsd./µl) | 86 (12-473) | 104 (1,35-477) | 0,12 |
| KHK | J= 18 (13,5%) N= 115 (86,5%) | J= 42 (12,1%) N= 306 (87,9%) | 0,27 |
| Myokardinfarkt | J= 3 (2,3%) N= 130 (97,7%) | J=10 (2,9%) N= 338 (97,1%) | 0,64 |
| Herzklappenerkrankung > 2° | J= 21 (15,8%) N= 112 (84,2%) | J= 20 (5,8%) N= 328 (94,2%) | 0,002 |
| Arterielle Hypertonie | J= 28 (21,1%) N=105 (78,9%) | J= 97 (27,8%) N= 251 (72,2%) | 0,12 |
| Herzinsuffizienz | J= 1 (0,8%) N= 132 (99,2%) | J= 3 (0,9%) N= 345 (99,1%) | 0,9 |
| Diastolische Dysfunktion | J= 21 (15,8%) N= 112 (84,2%) | J= 43 (12,4%) N= 305 (87,6%) | 0,25 |
| Pulmonal-arterielle Hypertonie | J= 12 (9%) N= 121 (91%) | J= 17 (4,9%) N= 331 (95,1%) | 0,1 |
| Lungenerkrankung | J= 34 (25,6%) N= 99 (74,4%) | J= 53 (15,2%) N= 295 (84,8%) | 0,8 |
| Pfortaderthrombose | J= 12 (9%) Partiell= 3(2,3%) N= 118 (88,7%) | J= 16 (4,6%) Partiell= 9 (2,6%) N= 323 (92,8%) | 0,2 |
| Anzahl abdom. Voroperationen | J= 41/133 (30,8%) 1,85 | J= 99/348 (28,5%) 1,31 | 0,01 |
| Diabetes mellitus | Typ1= 1(0,8%) Typ2= 28 (21%) N= 104 (78,2%) | Typ1= 4(1,2%) Typ2= 83(23,8%) N= 261 (75%) | 0,48 |
| Listung- MELD | 21,4 ± 10,9 | 15,4 ± 9,5 | <0,001 |

| | | | |
|----------------------------------|---|--|----------------------|
| | 17,9 (6-40) | 13,7 (6-40) | |
| Child-Pugh | A= 12 (16,00%) B= 40 (53,3%) C= 23 (30,7%) | A=45 (22%) B= 121 (59%) C= 39 (19%) | 0,17 |
| Anzahl Tage auf WT | 102 (0-946) | 111 (0-1224) | 0,06 |
| Abgelehnte Organe | 2 (1-96) | 2 (1-109) | 0,14 |
| Grunderkrankung | Äthxl= 23 (17,3%) HCC= 24 (18,1%) HepC= 20 (15%) PSC= 9 (6,8%) NASH= 4 (3%) others= 50 (37,6%) virale Hep= 3 (2,2%) | Äthxl=75 (21,5%) HCC=74 (21,2%) HepC= 35 (10,1%) PSC= 23 (6,6%) NASH= 11 (3,2%) others=114 (32,8%) virale Hep= 16 (4,6%) | nicht signifikant |
| HCC | J= 24 (18,1%) N= 109 (81,9%) | J= 74 (21,2%) N= 274 (78,8%) | 0,6 |
| ICU | J= 31 (23,3%) N= 102 (76,7%) | J= 23 (6,6%) N= 325 (93,4%) | <0,001 |
| Beatmung | J= 24 (18%) N=109 (82%) | J= 15 (4,3%) N= 333 (95,7%) | <0,001 |
| Katecholamine | J= 20 (15%) N= 133 (85%) | J= 15 (4,3%) N= 333 (95,7%) | <0,001 |
| Dialyse | J= 28 (21%) N= 105 (79%) | J= 27 (7,8%) N= 321 (92,2%) | <0,001 |
| hepatorenales Syndrom | J= 40 (30,1%) N= 93 (69,9%) | J= 33 (9,5%) N= 315 (90,5%) | <0,001 |
| Varizenblutung | J= 23 (17,3%) N= 110 (82,7%) | J= 32 (9,2%) N= 316 (90,8%) | 0,02 |
| Enzephalopathie | J= 68 (51,1%) N=65 (48,9%) | J= 88 (25,3%) N= 260 (74,7%) | <0,001 |
| Aszites | J= 89 (66,9%) N= 44 (33,1%) | J=167 (48%) N= 181 (52%) | <0,001 |
| Hydrop. Dekomp. | J= 30 (22,6%) N= 103 (77,4%) | J= 33 (9,5%) N= 315 (90,5%) | <0,001 |
| High-Urgency- Listung | J= 7 (5,3%) N=126 (94,7%) | J= 30 (8,6%) N= 318 (91,4%) | 0,22 |
| NT zu gut | 1 (0,8%) | 17 (4,9%) | 0,04 |
| Nt zu schlecht | 44 (33,1%) | 18 (5,2%) | <0,001 |

Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten Analyse in Abhängigkeit vom "Tod auf Warteliste" (n=481)

3.3.2. Die Sterblichkeit beeinflussende, unabhängige Faktoren für Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation

Faktoren, die in der univariaten Analyse signifikant mit dem Tod auf der Warteliste assoziiert waren, wurden für die multivariate Analyse genutzt.

In der multivariaten logistischen Regression zeigten sich Größe, Listungs-MELD Intensivstationsaufenthalt, Anzahl der abdominalen Voroperationen, Ösophagusvarizenblutung, Aszites und hydropische Dekompensation als unabhängige Prognosefaktoren für den Tod auf der Warteliste.

| | Odds ratio (95% CI-Intervall) | p-Wert |
|--|--------------------------------------|---------------|
| Größe | 0,96 (0,93-0,98) | 0,03 |
| Varizenblutung | 2,1 (1,05-4,22) | 0,04 |
| ICU | 3,58 (1,68-7,63) | 0,001 |
| Aszites | 2,39 (1,42-4,1) | 0,001 |
| Hydropische Dekompensation | 2,1 (1,1-4,0) | 0,03 |
| Anzahl abdominaler Voroperationen | 1,47 (1,1-1,9) | 0,01 |
| Listung-MELD | 1,04 (1,01-1,06) | 0,01 |

Tabelle 15: Ergebnisse der multivariaten Analyse in Abhängigkeit vom "Tod auf Warteliste" (n=481)

3.3.2.1. Allgemeine Patientendaten

➤ Größe

Der Größenmittelwert der auf der Warteliste verstorbenen Patienten betrug 170 cm mit einer Standardabweichung von 9,6 cm. Der größte Patient maß 204 cm und der kleinste Patient 146 cm.

Bei den nicht auf der Warteliste verstorbenen Patienten lag der Mittelwert bei 174 cm mit einer Standardabweichung von 9,6 cm. Der größte Patient maß 198 cm und der kleinste Patient 150 cm.

3.3.2.2. Komplikationen und Folgeerkrankungen bei Leberzirrhose

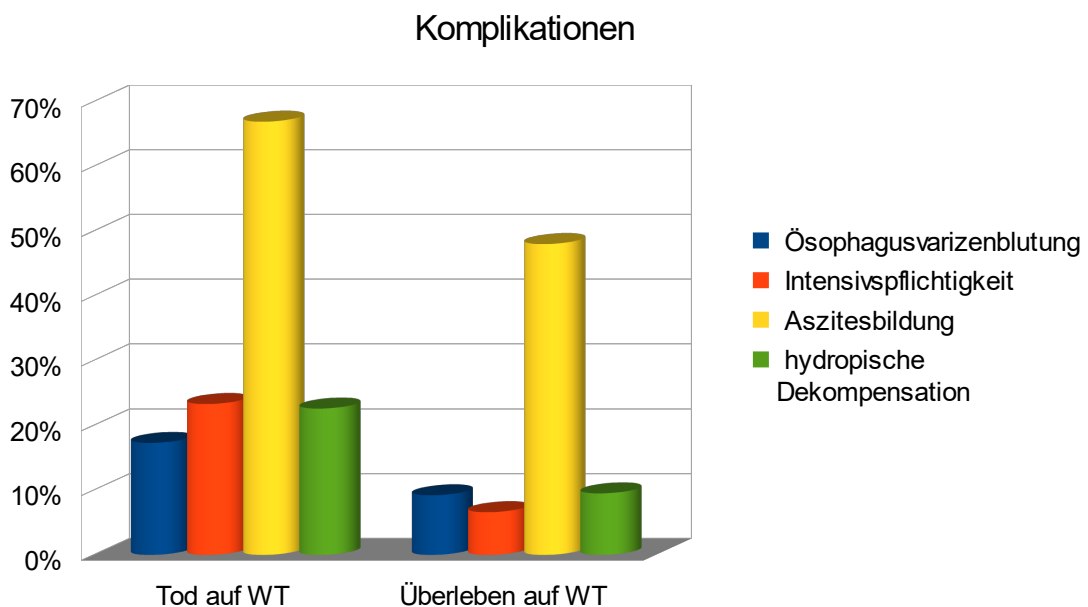


Abbildung 17: Komplikationen auf der Warteliste (n=481); Tod auf WT (n=133); Überleben auf WT (n=348)

23,3% (n=31) der auf auf der Warteliste verstorbenen und 6,6% (n=23) der auf der Warteliste überlebenden Patienten waren intensivpflichtig.

17,3% (n=23) der auf der Warteliste verstorbenen Patienten erlitten eine Ösophagusvarizenblutung. Bei 9,2% (n=32) der überlebenden Patienten wurde eine Varizenblutung diagnostiziert.

Aszites entwickelten 66,9% (n=89) der auf der Warteliste verstorbenen und 48% (n=167) der auf der Warteliste überlebenden Patienten.

Bei 22,6% (n=30) der auf der Warteliste verstorbenen Patienten wurde eine hydropische Dekompensation nachgewiesen, bei auf der Warteliste überlebenden Patienten nur in 9,5% (n=33).

3.3.2.3. Begleiterkrankungen

➤ Anzahl abdomineller Voroperationen

Bei 41 (30,8%) der auf der Warteliste verstorbenen (n=133) und bei 99 (28,5%) der nicht auf der Warteliste verstorbenen Patienten (n=348) wurden eine oder mehrere abdominelle Voroperation durchgeführt.

76 aller abdominellen Voroperationen (36,9%) wurden bei Patienten durchgeführt, die auf der Warteliste verstarben. 130 aller abdominellen Voroperationen (63,1%) erfolgten bei auf der Warteliste überlebenden Patienten. Auf der Warteliste verstorbene Patienten wiesen durchschnittlich 1,85, auf der Warteliste überlebende Patienten 1,31 Voroperationen auf.

| Tod auf WT | Anzahl Patienten mit Voroperationen | Anzahl Voroperation | Voroperationen/voroperiertem Patient |
|---------------------|--|----------------------------|---|
| Ja (n=133) | 41 | 76 | 1,85 |
| Nein (n=348) | 99 | 130 | 1,31 |

Tabelle 16: Anzahl abdomineller Voroperationen in Abhängigkeit vom "Tod auf Warteliste" (n=481)

3.3.2.4. Leistungsassoziierten Daten

➤ Listungs-MELD

Der durchschnittliche Leistung-MELD der auf der Warteliste verstorbenen Patienten lag bei 21,4 Punkten mit einer Standardabweichung von 10,9 Punkten.

Listungs-MELD

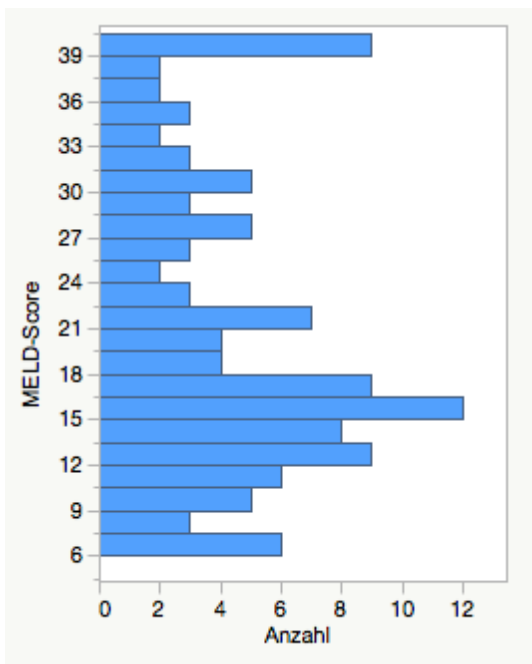


Abbildung 18: Listungs-MELD auf der Warteliste verstorbenen Patienten (n=133).

Bei Patienten, die nicht auf der Warteliste verstorben sind lag, der durchschnittliche Listungs-MELD bei 15,4 Punkten mit einer Standardabweichung von 9,5 Punkten.

Listungs-MELD

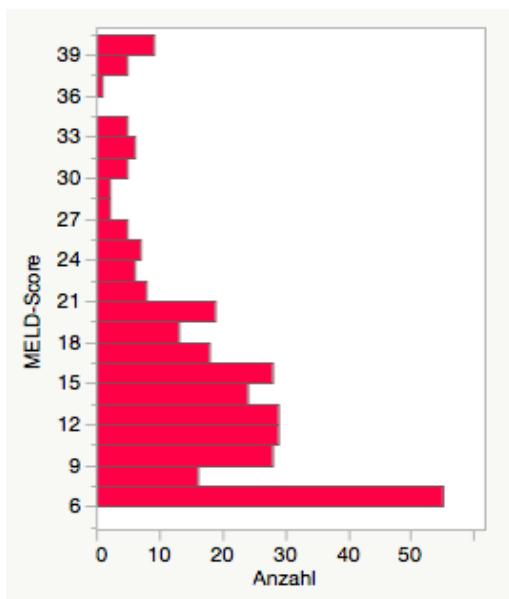


Abbildung 19: ListungsMELD von nicht auf der Warteliste verstorbenen Patienten (n=348)

3.4. Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste

Die Überlebensraten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt und mit dem Logrank Test verglichen.

Die Überlebensraten für 30 Tage, 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr und 3 Jahre wurden errechnet und in der Abbildung 20 für alle Patienten auf der Warteliste graphisch dargestellt. Die Überlebenstage der Patienten mit und ohne Lebertransplantation errechneten sich ab dem Zeitpunkt der Listung bis zum Tod des Patienten oder der letzten Patientenvorstellung.

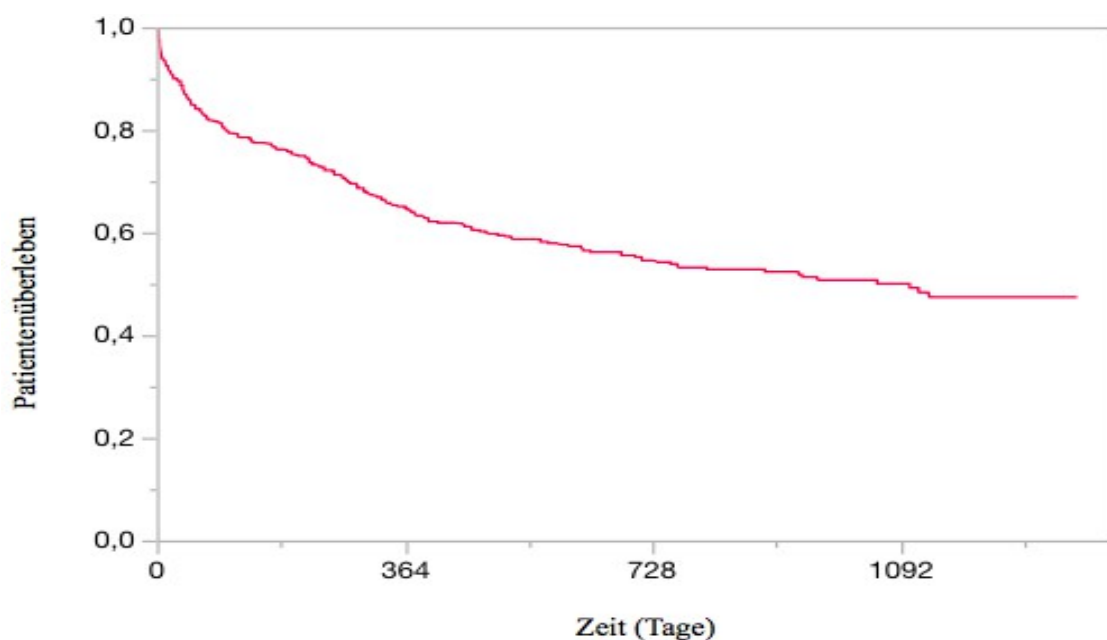


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für das Patientenüberleben (n=481)

Für Patienten mit und ohne Lebertransplantation lag die 30-Tage-Überlebensrate bei 89,7%, die 3-Monate-Überlebensrate bei 81,5%, die 6 Monate-Überlebensrate bei 76,4%, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 64,9% und die 3-Jahres-Überlebensrate bei 50,2%.

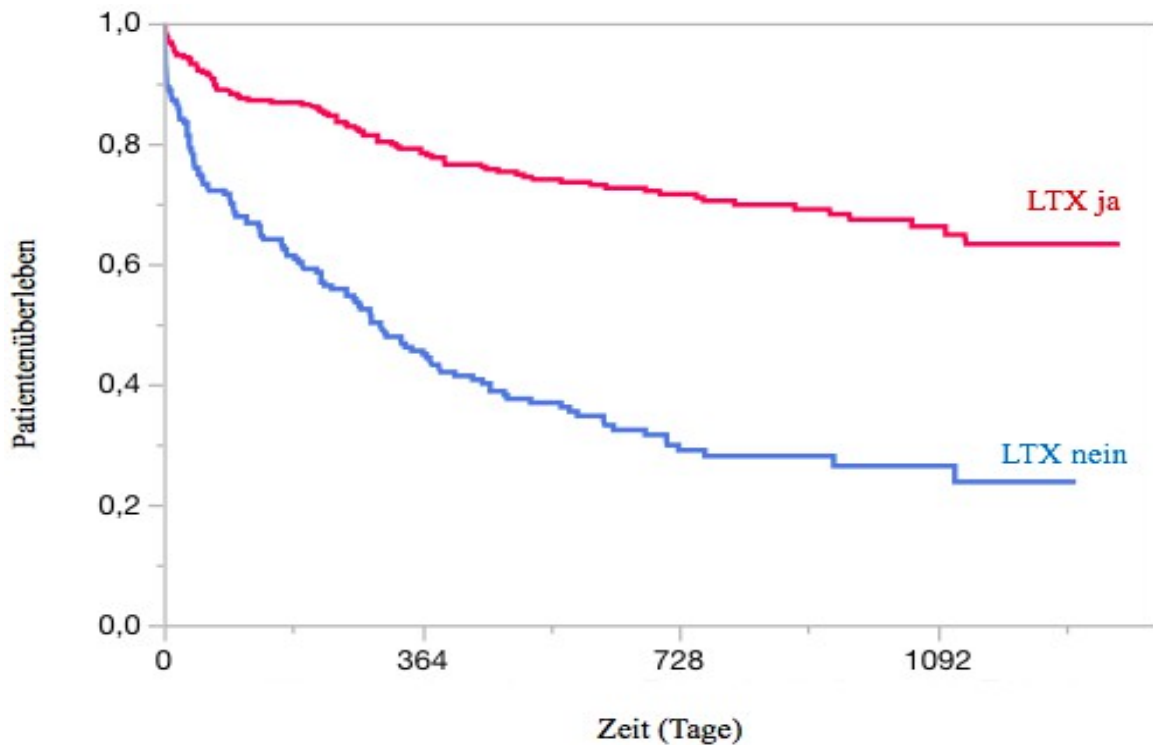


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für das Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus für LTX ja (n=289) und LTX nein (n=192)

Verglichen wurden die Überlebensraten lebertransplantierten Patienten mit Patienten, die keine Lebertransplantation erhielten (Abbildung 21). Die 30-Tage-Überlebensrate von lebertransplantierten Patienten lag bei 94,3%, verglichen mit 83,5% der nicht transplantierten Patienten. Nach 3 Monaten lebten noch 88,6% der lebertransplantierten und 71,6% der nicht lebertransplantierten Patienten. Die 6-Monate-Überlebensrate für Lebertransplantierte betrug 86,1%, die der nicht Lebertransplantierten 61,4%. Nach einem Jahr lebten noch 78,4% der Patienten mit und 45,6% der Patienten ohne Lebertransplantation. Die 3-Jahres-Überlebensrate für lebertransplantierte Patienten lag bei 66,2%, für nicht lebertransplantierte bei 26,4%. Der Unterschied in den Überlebenszeiten beider Gruppen zeigte statistische Signifikanz mit $p < 0,001$.

3.5. Prognosefaktoren nach Aufnahme auf die Warteliste

Um Risikofaktoren für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste zu identifizieren, führten wir univariate und multivariate Cox proportionale Hazard Analysen

durch. Hier zeigte sich in der univariaten Analyse, dass Lebertransplantation, INR, Bilirubin, Kreatinin, GFR-MDRD, Albumin, Gesamt-Eiweiß, Thrombozyten, Myokardinfarkt, Listungs-MELD, Anzahl Tage auf der WT, Intensivpflichtigkeit, Beatmungspflichtigkeit, Bedarf an Katecholaminen, Dialysepflichtigkeit, hepatorenales Syndrom, hydropische Dekompensation, Enzephalopathie und HU-Listung signifikant für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste waren. Die p-Werte werden in Tabelle 17 dargestellt.

| Parameter | p-Wert |
|------------------------------|---------------|
| Ltx ja/nein | 0,0001 |
| Geschlecht | 0,52 |
| Größe | 0,11 |
| Gewicht | 0,38 |
| Alter bei Listung | 0,07 |
| BMI | 0,97 |
| Krankenkasse | 0,24 |
| Blutgruppe | 0,39 |
| INR Listung | 0,0001 |
| Bili Listung | 0,0001 |
| Kreatinin Listung | 0,0001 |
| GFR-MDRD Listung | 0,02 |
| Natrium Listung | 0,99 |
| Albumin Listung | 0,001 |
| Eiweiß Listung | 0,0001 |
| Thrombozyten Listung | 0,001 |
| KHK | 0,26 |
| Myokardinfarkt | 0,04 |
| Herzklappenerkrankung | 0,61 |
| Art. Hypertonie | 0,41 |
| Herzinsuff. | 0,93 |
| Diastol. Dysfunktion | 0,64 |
| pulmonale Hypertonie | 0,75 |
| Lungenerkrankung | 0,84 |

| | |
|---|-------------------|
| Diabetes | 0,75 |
| PA-Thrombose | 0,08 |
| Anzahl abd. Vor-Ops | 0,59 |
| MELD Listung | 0,0001 |
| Child-Pugh | 0,06 |
| Anzahl Tage auf WT | 0,0001 |
| Anzahl abgelehnter Organangebote | 0,08 |
| Diagnose | nicht signifikant |
| HCC | 0,17 |
| ICU | 0,0001 |
| Beatmung | 0,0001 |
| Katecholamine | 0,0001 |
| Dialyse | 0,0001 |
| hepatorenales Syndrom | 0,0001 |
| Varizenblutung | 0,59 |
| Hydrop. Dekomp. | 0,001 |
| Enzephalopathie | 0,0001 |
| Aszites | 0,07 |
| HU-Listung | 0,04 |

Tabelle 17: Ergebnisse der univariaten Analyse für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste (n=481)

Die multivariate Analyse des Patientenüberlebens nach Aufnahme auf die Warteliste identifizierte Lebertransplantation, Listungs-MELD, ICU, Alter und Myokardinfarkt als unabhängige Prognosefaktoren.

| | p-Wert | risk ratio (95% CI) |
|----------------------------|---------------|----------------------------|
| Alter | 0,01 | 1,02 (1,004 – 1,04) |
| Z.n. Myokardinfarkt | 0,03 | 2,41 (1,12 – 4,54) |
| ICU | <0,0001 | 2,49 (1,59 – 3,82) |
| Listungs-MELD | <0,0001 | 1,06 (1,04 - 1,08) |
| LTX ja/nein | <0,0001 | 0,28 (0,20 - 0,39) |

Tabelle 18: Ergebnisse der multivariaten Analyse für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste (n=481)

4. DISKUSSION

Nachdem die Registrierungen auf der Warteliste bis 2010 zunahmen, zeigte sich in Deutschland seit 2011, im Gegensatz zu den anderen Eurotransplantländern, ein deutlicher Rückgang der Wartelistenregistrierungen (Eurotransplant, 2017i). Auch am Universitätsklinikum Essen sanken die Wartelistenregistrierung um 30% zwischen 2011 (n=199) und 2013 (n=124).

Seit 2006 trat in Deutschland ein deutlicher Rückgang an postmortal gespendeten Organen um 20% auf (Eurotransplant, 2017b). Dies ist ein deutschlandspezifisches Phänomen, in anderen Eurotransplantländern blieb die Spenderbereitschaft nahezu unverändert (Eurotransplant, 2017b). Verglichen mit den übrigen Eurotransplant-Ländern liegt Deutschland mit einer Spenderbereitschaft von 8,6/Million nur noch vor Luxemburg (Eurotransplant, 2017b).

Um den zunehmenden Organmangel zu kompensieren, wurden in Deutschland zunehmend Organe von eingeschränkter Qualität zur Transplantation angeboten und transplantiert. Im ET-Bereich wurden gegenüber den USA viermal häufiger Organe eingeschränkter Qualität (donor-risk-index >2; 6% zu 23%) transplantiert (Blok et al., 2012).

4.1. Aktuelle Charakteristika und Risikoprofile von Empfängern auf der Warteliste zur Lebertransplantation

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Charakteristika und Risikoprofile von Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation zu analysieren.

Die Indikationen zur Lebertransplantation variieren von Land und Zeit. Die Hauptindikationen zur Lebertransplantation waren am Universitätsklinikum Essen vom 01.01.2011 bis 31.12.2013 zu je 20,3% die äthyltoxische Leberzirrhose und das hepatocelluläre Carcinom. Häufige Indikationen waren die terminale Lebererkrankung nach viralen Hepatitiden (15,3%) und die primär sklerosierende Cholangitis (6,6%).

Am Universitätsklinikum Essen stellte das hepatocelluläre Carcinom (20,3%) mit der alkoholtoxischen Leberzirrhose die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar. Dies entspricht den Daten von Eurotransplant (21%) (Jochmans et al., 2017), die

Transplantationszahlen des United Network of Organ Sharing für diese Entität liegen mit 23,9% etwas höher (Yang et al., 2016).

Noch bis 1980 stellten maligne Lebertumoren bis zu 50% der Indikationen zur Lebertransplantation dar (Adam et al., 2012). Wegen hohen Rezidiv- (57%) (Iwatsuki et al., 1985) und schlechten 5-Jahresüberlebensraten (35%) (Iwatsuki et al., 1991) fiel die Indikationsrate danach auf 10% ab, zwischenzeitlich hat sie sich bei ca. 20% eingependelt (Adam et al., 2012). Durch verschärfte Patientenselektion bei HCC-Patienten gelang es bereits 1996 die Rezidivrate auf unter 10% zu senken und die Überlebensraten zu erhöhen (Mazzaferro et al., 1996). Diese Patientenselektion fand dann auch in den Milan-Kriterien ihren Ausdruck.

Am Universitätsklinikum Essen war die alkoholtoxische Leberzirrhose mit 20,3% gleich häufig eine Indikation zur Lebertransplantation. Wegen 1-Jahresüberlebensraten von unter 10% (Starzl et al., 1975) stellte die alkoholinduzierte Leberzirrhose zunächst keine Indikation zur Lebertransplantation dar. 1983 wurde sie vom National Health Institute als marginale Indikation zur Lebertransplantation anerkannt, 1991 vom Health Care Financing Administration als eine von sieben Hauptindikationen. Durch standardisierte Patientenselektion, stringente Patientenführung, verbesserte Immunsuppression, standardisierte Operationstechnik und Verbesserung der intensivmedizinischen Maßnahmen gelang es die 5-Jahres-überlebensraten bis auf 88% zu steigern (Pfitzmann et al., 2007). Deshalb stieg die Zahl der Lebertransplantationen bei alkoholinduzierter Leberzirrhose, sie liegt heute im Eurotransplantbereich bei 24% und stellt dort die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar (Jochmans et al., 2017).

Am Universitätsklinikum Essen führte von den viralen Hepatitiden (15,3%) die Hepatitis C (11,4%) am häufigsten zu einer transplantationspflichtigen Leberzirrhose. Diese prozentuale Verteilung wird auch in anderen europäischen Studien errechnet (Adam et al., 2012; Blok et al., 2012). In Amerika ist die Hepatitis C-induzierte Leberzirrhose die häufigste Indikation zur Lebertransplantation mit bis zu 40% (Agopian et al., 2013; Lai et al., 2012). Im gesamteuropäischen Raum lag die Indikation für den gleichen Beobachtungszeitraum bei 14% (Adam et al., 2012), im Eurotransplant-Bereich bei nur 9% (Blok et al., 2012). Ursächlich für diese Diskrepanz könnte sein, dass die Prävalenz der Hepatitis C in Amerika mit 1,6% (Armstrong et al., 2006) deutlich höher ist als in West-Europa mit 0,9% (Petruzzello et al., 2016).

Die Zahl der Neuerkrankungen an Hepatitis C nahm seit 1994 durch Minimierung des Übertragungsrisikos von Blut und Blutprodukten und durch die Einführung neuer serologischer und molekularer Testverfahren ab (Dodd et al., 2002; Zou et al., 2010). Auch die Infektionen durch Drogeninjektionen haben abgenommen (Armstrong, 2007). Die medikamentöse Weiterentwicklung zur interferonfreien-DAA-Therapie lässt eine Heilungsrate bis zu 90% erwarten (Zeuzem, 2014). Die sinkende Prävalenz (Razavi et al., 2013) und die verbesserte medikamentöse Therapie werden voraussichtlich zu einer Reduktion der Hepatitis C-induzierten Transplantationen führen.

Am Universitätsklinikum Essen stellte die Hepatitis B-induzierte Lebertransplantation mit 4% eine seltenere Indikation zur Lebertransplantation dar, entsprechend der europäischen Datenlage mit 3,5% bis 5% (Adam et al., 2012; Blok et al., 2012). Flächendeckende Impfungen und vermehrte Aufklärung führten zwar zu einer deutlichen Reduktion der Hepatitis B-Inzidenz (FitzSimons et al., 2013), die sich prozentual aber noch nicht auf die Hepatitis B-induzierten Lebertransplantationsindikationen auswirkten (Adam et al., 2012).

1980 beschrieben Ludwig et al. erstmals die sogenannte nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Sie wiesen darauf hin, dass nicht-alkoholische Leberschäden bei schwerst übergewichtigen Patienten den alkoholtoxischen Leberschäden zum Verwechseln ähneln (Ludwig et al., 1980). Durch Diätfehler und zunehmendes Übergewicht nimmt diese Erkrankung ständig zu. NASH war am Universitätsklinikum Essen im Beobachtungszeitraum in 3,1% eine Indikation zur Lebertransplantation. Zwischen 1988 und 2009 stellte die NASH in Europa jedoch nur 0,2% der Indikationen zur Lebertransplantation dar (Adam et al., 2012). NASH wurde erst 2001 von UNOS als primäre Indikation zur Lebertransplantation zugelassen, zwischen 2002 und 2011 stieg die Indikation in Amerika von 3% auf 10% (Charlton et al., 2011) bis 19% (Agopian et al., 2012) an und stellt damit dort die dritthäufigste Indikation zur Lebertransplantation nach Hepatitis C- und alkoholtoxischer Leberzirrhose dar (Charlton et al., 2011). Die Prävalenz für Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ist in Amerika mit 46% (Williams et al., 2011) deutlich höher als in Europa mit 14% bis 27% (Blachier et al., 2013). Aus NAFLD kann sich in bis zu 20% eine NASH entwickeln (Weiss et al., 2014). Die Prävalenz für NASH liegt in Amerika mit 12% (Williams et al., 2011) höher als weltweit angenommen mit 3-5% (Vernon et al., 2011).

Die Geschlechterverteilung auf der Warteliste des aktuellen Kollektivs zeigte im Beobachtungszeitraum eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts (60%) und entspricht der Literatur (Blok et al., 2012; Ferreira et al., 2013; Lai et al., 2012; Merion et al., 2003).

Das durchschnittliche Listungsalter unseres Patientenguts lag bei 52,4 Jahren. Das Listungsalter unseres Kollektivs entspricht damit dem amerikanischer Autoren (Bleibel et al., 2013; Lai et al., 2012). In den letzten 30 Jahren stieg das Empfängeralter in Europa deutlich an. 1988 waren weniger als 5% der Empfänger älter als 60 Jahre, 2009 waren es bereits 25% (Adam et al., 2012). Dies wurde ermöglicht durch eine Verbesserung der antiviralen Therapie sowie durch verbesserte konservative Zirrhosebehandlung.

Altersbegrenzungen bestehen sowohl für Empfänger, wie auch für Spender heute kaum mehr. Entscheidend ist das sogenannte biologische Alter und der Allgemeinzustand des Patienten ("DSO: Lebertransplantation," 2017). Im Vergleich der alterskorrigierten Überlebensraten von unter 60 jährigen- mit über 70 jährigen transplantierten Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied (Adam et al., 2012; Aduen et al., 2009). In den 5-Jahresüberlebensraten trat allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen Spendern unter 55 Jahren (65%) und Spendern über 65 Jahren auf (57%) (Aduen et al., 2009). 1989 waren nur 1% der Spender in Europa über 60 Jahre alt, 2009 waren es 29% (Adam et al., 2012).

Der Durchschnitts-BMI unseres Patientenguts zum Listungszeitpunkt lag bei 25,8 kg/m² (leichtes Übergewicht), dies entspricht den Daten anderer Autoren (Bleibel et al., 2013). Übergewicht, bis zu einem BMI um 40 kg/m² hatte keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben auf der Warteliste (Pelletier et al., 2007). Stark untergewichtige Patienten mit einem BMI von unter 20 kg/m² wiesen aber eine um 61% erhöhte Mortalität auf der Warteliste gegenüber normalgewichtigen Patienten auf (Pelletier et al., 2007). Nachdem zunächst von der American Association for the Study of Liver Disease schweres Übergewicht als Kontraindikation zur Transplantation angesehen wurde (Murray & Carithers, JR, 2005), wiesen weitere Autoren nach, dass Patienten in allen BMI-Stadien von der Lebertransplantation signifikant profitieren (Pelletier et al., 2007). Schwerst übergewichtige Patienten mit einem BMI von über 35 kg/m² wiesen aber eine signifikant niedrigere 5-Jahresüberlebensrate auf, meist bedingt durch postoperative kardiovaskuläre

Komplikationen (Nair et al., 2002). Empfohlen wird deshalb, wenn möglich, eine präoperative Gewichtsreduktion bei schwerst übergewichtigen Patienten (Nair et al., 2002). Übergewicht ist mit vielen Begleiterkrankungen vergesellschaftet (metabolisches Syndrom).

60,5% (n=403) unseres Patientenguts wiesen kardiopulmonale Vorerkrankungen auf (46,8% kardial, davon 12,5% KHK, 13,7% pulmonal). Die Studienlage zur Prävalenz vor Lebertransplantation ist unterschiedlich, sie schwankt zwischen 3% und 26% , je nach Ausmaß der präoperativen Diagnostik (Fili et al., 2009; Tiukinhoy-Laing et al., 2006). Angenommen wird aber, dass die Inzidenz der KHK höher, ist als bisher angenommen (Ehtisham et al., 2010).

Terminale Lebererkrankungen führten bei 53,2% (n=256) unserer Patienten zu Aszitesbildung, in 32,4% (n=156) zu Enzephalopathie. Aszitesbildung variiert in der Literatur zwischen 37% bis 75,5%, die Enzephalopathierate zwischen 17% und 53,6% (Ferreira et al., 2013; Lai et al., 2012).

Aszitesbildung kann Teil der hydropischen Dekompensation sein. Hydropische Dekompensation trat bei 13,1% (n=63) unserer Patienten auf der Warteliste auf, 11,4% (n=55) unserer Patienten wurden dialysepflichtig. 1990 wurde die präoperative Dialysepflichtigkeit in einer Häufigkeit von 10% beschrieben und als wichtigster prognostischer Parameter für den Tod auf Warteliste bezeichnet (McCauley et al., 1990). In der pre-MELD-Ära (1999-2002) waren 3,7% der Patienten auf der Warteliste dialysepflichtig, in der MELD-Ära (2002-2004) stieg die Dialysepflichtigkeit auf 5,3% an (Gonwa et al., 2006).

Die terminale Lebererkrankung verursacht portale Hypertension, diese venöse Umgehungskreisläufe und eventuell Ösophagusvarizen. Eine Ösophagusvarizenblutung erlitten 11,4% (n=55) unserer Patienten. Ösophagusvarizen treten bei ca. 50% der Patienten mit Leberzirrhose auf (Kovalak et al., 2007). Die Häufigkeit einer Ösophagusvarizenblutung bei terminaler Lebererkrankung liegt zwischen 20% und 30% (Franchis & Primignani, 2001; Iwatsuki et al., 1988) und damit höher als bei unseren Wartelistenpatienten. Die Sechs-Wochenmortalität nach Ösophagusvarizenblutung beträgt bis zu 30% (Franchis & Primignani, 2001).

Des Weiteren bewirkt die portale Hypertension eine Stase des prähepatischen Blutflusses und damit die Gefahr eine Pfortaderthrombose. Bei 8,3% (n=40) unserer Patienten wurde

eine Pfortaderthrombose nachgewiesen, davon bei 5,8% (n=28) ein kompletter Verschluss. In der Literatur liegt die Prävalenz der Thrombosierung zwischen 0,6% (Okuda et al., 1985) und 12% (Amitrano et al., 2004), je nach Untersuchungsmethode. Am häufigsten tritt diese Komplikation bei HCC als Grunderkrankung auf (Nonami et al., 1992). Pfortaderthrombosen erschweren die Rekonstruktion bei der Transplantation, sie neigen zu Rethrombosierungen (21%) (Davidson et al., 1994) und erhöhen sowohl die Morbidität wie auch die Mortalität (Francoz et al., 2005). Komplette und ausgedehnte Pfortaderthrombosen werden deshalb als Kontraindikation zur Lebertransplantation angesehen, außer es werden aufwendige Techniken wie Cavatranspositionen angewandt (Olausson et al., 2001). Diese Zurückhaltung spiegelt sich auch am Universitätsklinikum Essen wieder, nur 3,8% (n=11) der lebertransplantierten Patienten wiesen zuvor eine komplette Pfortaderthrombose auf.

Beatmungspflichtigkeit trat bei 8,1% (n=39) der Patienten auf der Warteliste auf. 38,5% (n=15) unserer beatmungspflichtigen Patienten konnten noch transplantiert werden. In der Literatur beträgt die Mortalität nach Beatmungspflichtigkeit bei Patienten mit terminaler Lebererkrankung bis zu 89% (Levesque et al., 2014).

Um eine gerechtere und transparentere Allokation zu erreichen, wurde 2002 in Amerika und 2006 in Eurotransplant der CTP durch den MELD-Score als Allokationsverfahren ersetzt. Im Beobachtungszeitraum lag der Listungs-MELD am Universitätsklinikum Essen durchschnittlich bei 16,9 Punkten (median 15) und entsprach damit dem durchschnittlichen Listungs-MELD anderer Studien (mit 14,16 und 17 Punkten) (Ahmad et al., 2007; Bleibel et al., 2013; Lai et al., 2012). In den Eurotransplantländern und Deutschland lag der Listungs-MELD im Beobachtungszeitraum gleich hoch (Foundation Eurotransplant International, personal communication, 2017).

Für Amerika wurde zwischen der pre-MELD-Ära (1995-2002) zur MELD-Ära (2002-2005) kein Unterschied im Listungs-MELD festgestellt (Ahmad et al., 2007). Es fand sich aber ein deutlicher Anstieg des MELD-Scores zum Transplantationszeitpunkt im Vergleich der pre-MELD-Ära zur MELD-Ära (19 zu 28 und 20 zu 23) (Agopian et al., 2013; Ahmad et al., 2007).

Der Empfänger-MELD am Universitätsklinikum Essen lag im Beobachtungszeitraum bei 22,3 Punkten (median 20). In unseren Nachbarländern (Österreich, Belgien und

Niederlande) lag er ähnlich. In der im Median 74 tägigen Wartezeit stieg der MELD-Score unserer lebertransplantierten Patienten durchschnittlich um 6,3 Punkte an. Die Leberfunktion der Patienten verschlechterte sich also bis zur Transplantation deutlich. Die mediane Wartezeit lag bei Eurotransplant im Beobachtungszeitraum bei 96 Tagen, in Deutschland bei 108 Tagen (Foundation Eurotransplant International, personal communication, 2017). Sie war damit deutlich länger. Der MELD-Score stieg bis zur Transplantation bei Eurotransplant von 15 auf 17, in Deutschland von 15 auf 18 Punkte (Foundation Eurotransplant International, personal communication, 2017). In kürzerer medianer Wartezeit stieg der MELD-Score am Universitätsklinikum Essen bis zur Transplantation um das Doppelte gegenüber unseren Vergleichsländern an.

Durch die Allokation nach MELD wurden Patienten mit hohen Punktzahlen (kränkere Patienten) bevorzugt transplantiert, die Überlebensraten sanken dadurch etwas, parallel dazu sank aber auch die Mortalität auf der Warteliste (Schlitt et al., 2011).

Sehr hohe MELD-Punktzahlen zum Transplantationszeitpunkt führten zu einem deutlichen Rückgang der Überlebenszeiten. Bei MELD-Punktzahlen zwischen 30 und 34 liegt die 1-Jahresüberlebensrate nach Lebertransplantation in der BRD bei 55%, bei über 35 MELD-Punkten bei 51% (Weismüller et al., 2011).

Von „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) werden dagegen 1-Jahresüberlebensraten für Patienten mit einem präoperativen MELD-Score von über 35 von 80,8% beschrieben (UNOS, 2017). Ursächlich für diese Differenz in der Überlebenszeit kann das Auswahlverfahren in den USA sein, das außer dem MELD-Score auch den körperlichen Zustand des Patienten berücksichtigt. Transplantiert werden nur sogenannte „stabile“ Patienten, da die Transplantationspolitik in den USA stark erfolgsorientiert ausgerichtet ist (Schlitt et al., 2011).

Eine Sonderform der Allokation stellt die „High-Urgency“ Listung dar. Diese ist nur für Patienten mit fulminantem Leberversagen, akutem Transplantatversagen, akuter Dekompensation, lebensbedrohlichem Lebertrauma und anhepatischem Zustand vorgesehen (Eurotransplant, 2013). Am Universitätsklinikum Essen wurden 17,5% (n=47) aller Patienten nach dem „High-Urgency“ Prinzip gelistet. Im selben Beobachtungszeitraum wurden in Deutschland 18% der Patienten (Eurotransplant, 2017a), in allen Eurotransplantländern nur in 14,7% nach dem „High-Urgency“ Prinzip gelistet (Eurotransplant, 2017f).

Die Patienten auf der Warteliste des Universitätsklinikum Essens waren im Durchschnitt 54 Jahre alt. Die Hauptindikationen zur Lebertransplantation waren das hepatocelluläre Carcinom und die alkoholtoxische Leberzirrhose in jeweils 20,3%. Der Listungs-MELD betrug 16,9 Punkte. In der Häufigkeit relevanter Nebenerkrankungen und zirrrose-induzierter Komplikationen unterschied sich das Essener Patientengut nicht wesentlich von dem anderer Studien.

4.2. Dynamik nach Aufnahme auf die Warteliste für potentielle Transplantationsempfänger im zeitlichen Rahmen

Am Universitätsklinikum Essen blieben die Transplantationszahlen im Beobachtungszeitraum relativ konstant. Im Beobachtungszeitraum wurden 289 Patienten transplantiert. Deutschlandweit sank die Zahl der Lebertransplantationen von 2010 bis 2016 um 30% (von n=1048 auf n=731) (Eurotransplant, 2017h). Die relativ konstanten Transplantationszahlen am Universitätsklinikum Essen sind am ehesten durch die häufige „rescue“-Allokation erklärbar.

Um den zunehmenden Organmangel zu kompensieren, wurden die Spenderkriterien zu Lasten der Organqualität erweitert. (Schlitt et al., 2011). Ca. 50% der Spenderorgane unterliegen heute den „extended-donor-criterias“ (Blok et al., 2012). 25% der Organspender sind über 65 Jahre alt (Eurotransplant, 2017d).

Die Erweiterung der Spenderkriterien war die wichtigste Maßnahme dem Organmangel zu begegnen. Mangelnde Organqualität ist jedoch der häufigste Ablehnungsgrund für die Transplantation eines Organs (Lai et al., 2012). Am Universitätsklinikum Essen wurden vor Durchführung einer Lebertransplantation durchschnittlich 2,6 Organe abgelehnt. Bei Patienten, die keine Lebertransplantation erhielten, waren es doppelt so viele (n=5). Für auf der Warteliste verstorbene Patienten wurden durchschnittlich 8,3 Organe abgelehnt, für Überlebende auf der Warteliste dagegen nur 1,8 Organe. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine amerikanische Multicenterstudie (Lai et al., 2012).

Mangelnde Organqualität (51%) war auch am Universitätsklinikum Essen der häufigste Ablehnungsgrund für ein angebotenes Spenderorgan, gefolgt von „size-mismatch“ (29%).

Dies entspricht amerikanischen Daten (Lai et al., 2012). Hauptgrund für mangelnde Organqualität ist zunehmendes Spenderalter mit den damit verbundenen Leberveränderungen (Grazi et al., 2005).

Hohe Organablehnungsraten verlängern die Wartelistenzeit und erhöhen die Wartelistenmortalität (Lai et al., 2012). In der Hoffnung auf ein besseres Spenderorgan werden zu häufig Organe mit eingeschränkter Qualität, die aber noch verwendbar wären, abgelehnt (Volk & Berg, 2012).

Die Organablehnungsraten sollten dringend reduziert werden, da Patienten auch durch die Transplantation von Organen eingeschränkter Qualität profitieren (Blok et al., 2012; Busuttil & Tanaka, 2003; Cescon et al., 2001). Lai et al. wiesen darauf hin, dass für auf der Warteliste verstorbene Patienten in 55% Organe hoher Qualität für die Transplantation abgelehnt wurden (Lai et al., 2012). Mit verbesserter Organakzeptanz könnte die Wartelistenzeit und die Wartelistenmortalität gesenkt und der Organmangel reduziert werden.

Die Wartelistenzeit am Universitätsklinikum Essen betrug im Beobachtungszeitraum median 74 Tage, im Eurotransplantbereich war sie mit 96 Tagen länger (Foundation Eurotransplant International, personal communication, 2017). Dem Universitätsklinikum Essen ist es als Transplantationszentrum möglich, von der „rescue“-Allokation zu profitieren. Dies hilft Wartezeiten zu verkürzen. Über 50% der Transplantationen am Universitätsklinikum Essen wurden nach der „rescue“-Allokation durchgeführt (Hoyer et al., 2015), im Eurotransplantbereich fand dieses Verfahren seit 2007 aber nur in knapp über 20% Anwendung (Eurotransplant, 2017f), in Deutschland in ca. 30% (Eurotransplant, 2017a). Dies ist eine mögliche Erklärung für die verkürzten Wartelistenzeiten am Universitätsklinikum Essen.

Nicht transplantierte Patienten verblieben am Universitätsklinikum Essen median 216 Tage auf der Warteliste bis zum Beobachtungsende 20.12.2014. Gründe für lange Wartezeiten können sein: der Zustand des Patienten lässt eine Transplantation nicht zu, passende Organe sind nicht erhältlich, selten eine Verbesserung des MELD-Scores des Patienten.

Die Wartelistenmortalität am Universitätsklinikum Essen betrug im Beobachtungszeitraum 33% und liegt damit über der internationalen Datenlage mit 10-28% (Agopian et al., 2013; Everhart et al., 1997; Ferreira et al., 2013; Lai et al., 2012). Die Wartelistenmortalität wird

unterschiedlich berechnet. Um Vergleichbarkeit herzustellen, haben wir die Eurotransplantberechnung übernommen. Die Wartelistenmortalität in den Eurotransplantländern lag zwischen 2011 und 2014 bei 21,6% (Eurotransplant, 2017c), in Deutschland war sie im vergleichbaren Zeitraum mit 27,5% höher (Eurotransplant, 2017c).

Am Universitätsklinikum Essen stieg die MELD-Punktzahl von der Listung bis zur Lebertransplantation von median 15 auf 20 Punkte an, im Eurotransplantbereich nur von 15 auf 17 Punkte (Foundation Eurotransplant International, personal communication, 2017). Dies könnte auch eine Erklärung für die erhöhte Wartelistenmortalität am Universitätsklinikum Essen sein.

4.3. Allokationsprädiktoren für die Durchführung einer Lebertransplantation für Patienten auf der Warteliste

Von allen Faktoren, die als Allokationsprädiktor untersucht wurden, waren folgende nur in der univariaten Regressionsanalyse für die Durchführung einer Lebertransplantation signifikant: Gewicht, Katecholaminpflichtigkeit, Beatmungspflichtigkeit, Dialysepflichtigkeit, hydropische Dekompensation, Enzephalopathie, Aszitesbildung, HU-Listung, Kreatinin, Herzklappenerkrankungen, Listungs-MELD und Anzahl der Tage auf Warteliste.

Rein gewichtsmäßig schwerere Patienten wurden am Universitätsklinikum Essen häufiger transplantiert (79,3 kg gegen 74,8 kg). Nach den BMI-Berechnungen fand sich allerdings kein Unterschied in der transplantierten (25,7 kg/m²) und nicht transplantierten Gruppe (25,9 kg/m²).

Katecholaminpflichtigkeit, Beatmungspflichtigkeit, Dialysepflichtigkeit, hydropische Dekompensation, Enzephalopathie, Aszitesbildung und Kreatininanstieg traten am Universitätsklinikum Essen bei den nicht transplantierten Patienten signifikant häufiger auf. Diese Komplikationen sind typische Begleiterkrankungen bei einer terminalen Lebererkrankung. Bei Auftreten dieser Komplikationen werden die Patienten instabil und unter Umständen intensivpflichtig. Die Transplantationsfähigkeit ist dann eingeschränkt, und die Patienten müssen teils sogar von der Warteliste genommen werden.

Seit 2002 wird in Amerika und seit 2006 in Europa nach dem MELD-Score allokiert. Um lebensgefährlich lebererkrankten, transplantationspflichtigen Patienten rasch helfen zu können, wurde das „High-Urgency“ Prinzip geschaffen. 17,5% (n=47) unserer Wartelistenpatienten wurden „High-Urgency“ gelistet. Transplantierte Patienten waren signifikant häufiger „High-Urgency“ gelistet (13,8% gegen 3,7%). Von den „High-urgency“ gelisteten Patienten wurden 85% (n=40) transplantiert. Die sieben nicht transplantierten Patienten verstarben auf der Warteliste. Dies zeigt, dass das „High-Urgency“ Prinzip greift und diese Patienten zu Recht bevorzugt transplantiert werden.

Am Universitätsklinikum Essen lag der durchschnittliche Listungs-MELD mit 16 Punkten (median 14,2) bei transplantierten Patienten signifikant niedriger als bei den nicht transplantierten Patienten mit 18,4 Punkten (median 15,9). Dies erscheint zunächst überraschend, da eigentlich zu erwarten wäre, dass Patienten mit höherem MELD-Score vorrangig transplantiert werden. Da die Patienten auf der Warteliste aber einer Dynamik der Erkrankung unterliegen, kann sich der MELD-Score während der Wartelistenzeit verändern. Zum Transplantationszeitpunkt (Empfänger-MELD) war der MELD-Score am Universitätsklinikum Essen von durchschnittlich 16 Punkten (median 14,2) auf 22,3 Punkte (median 20) angestiegen.

Als unabhängige und negative Prädiktoren für die Durchführung einer Lebertransplantation wurden in der uni- und multivariaten Regressionsanalyse identifiziert: Kleine Körpergröße, Voroperationen, diastolische Dysfunktion, Intensivpflichtigkeit, hepatorenales Syndrom sowie Ösophagusvarizenblutungen.

Am Universitätsklinikum Essen erbrachte die multivariate Analyse einen signifikanten Nachteil für kleinere Patienten bei der Durchführung einer Lebertransplantation. Die Gruppe der transplantierten Patienten (174cm) war durchschnittlich 3cm größer als die nicht transplantierte Gruppe (171cm). Während die Wichtigkeit von „size-matching“ für die Lebendspende bekannt ist, rückt diese durch aktuelle Forschungen zunehmend auch in den Fokus für die postmortale Organspende (Fukazawa & Nishida, 2016). Besonders Patienten mit sehr großer und kleiner Körpergröße haben Probleme in der Organallokation. Nach langen Wartelistenzeiten, werden ihnen dann Organe mit „size-mismatch“ transplantiert (Fukazawa & Nishida, 2016). Für größere Patienten ist es wahrscheinlicher,

eine Lebertransplantation zu erhalten. Großen Patienten können auch Lebern von kleineren Spendern transplantiert werden, wenn bei ausreichender Leberqualität die Funktionalität gewährleistet ist. Zu große Organe können durch Platzprobleme (Cava-Kompressionssyndrom) sowie auch durch Durchblutungsstörungen des Transplantats zum sogenannten „large-for-size-Syndrom“ führen. Dies führt zu einem verschlechterten Organüberleben (Kiuchi et al., 1999).

Um das Risiko eines Leberversagens für diese Subgruppen zu minimieren, wurde für die postmortale Organspende der Body surface area Index (BSAi) entwickelt, und es wurden Grenzwerte festgelegt (Fukazawa & Nishida, 2016). Optimalerweise sollten Lebervolumen und Lebergröße zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen.

29,1% der Wartelistenpatienten am Universitätsklinikum Essen waren einmal oder öfter abdominell voroperiert. In der multivariaten Analyse stellten abdominelle Voroperationen einen unabhängigen, negativen Prognosefaktor für die Durchführung einer Lebertransplantation dar. Nicht lebertransplantierte Patienten waren häufiger als transplantierte Patienten voroperiert (34,4% zu 25,6%). Voroperationen erschweren und verlängern die Präparationsarbeit und können die septische Komplikationsrate erhöhen (van der Krabben et al., 2000). Deshalb ist es vorteilhaft, wenn Patienten nicht voroperiert sind. Ca. 50% der Transplantationen am Universitätsklinikum Essen werden durch Zentrumsangebote durchgeführt. Hierbei liegt ein besonderer Fokus auf der Vermeidung längerer Ischämiezeiten, da diese insbesondere bei vorgeschädigten Organen zu einer weiteren postoperativ eingeschränkten Organfunktion führen können (Agopian et al., 2012; Blok et al., 2012). Ausgedehnte Voroperationen verlängern sowohl die Transplantations- wie auch die Ischämiezeit. Dies verschlechtert das Organüberleben.

28,9% der Wartelistenpatienten am Universitätsklinikum Essen wiesen eine diastolische Dysfunktion auf. In der Literatur schwanken die Angaben zwischen 16% (Sampaio et al., 2013) und 50% (Karagiannakis et al., 2014). In unserem Patientenkollektiv erwies sich die diastolische Dysfunktion in der multivariaten Analyse als unabhängiger, negativer Prognosefaktor für die Durchführung einer Lebertransplantation. Lebertransplantierte Patienten wiesen seltener eine diastolische Dysfunktion auf (10% zu 18,2%). Diastolische Dysfunktion ist eine Komplikation der Leberzirrhose und häufig mit Aszitesbildung vergesellschaftet (Merli et al., 2013). Die Morbidität und Mortalität dieser Patienten auf

der Warteliste ist durch kardiale Komplikationen erhöht (Karagiannakis et al., 2014). In der Literatur wird das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion different beurteilt. Während Somani keinen Nachteil im Langzeitüberleben für Patienten mit diastolischer Dysfunktion beschreibt (Somani et al., 2014), wird von anderen Autoren über erhebliche Morbiditäts- und Mortalitätszunahme berichtet (Ruiz-del-Arbol et al., 2013). Die 1-Jahresüberlebensrate sank in dieser Studien bei diastolischer Dysfunktion Grad 1 bis auf 79%, bei Grad 2 sogar bis auf 39%.

Diese deutlich reduzierten Überlebensraten führten zu einer negativen Patientenselektion für die Transplantation. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die zirrhotisch bedingte diastolische Dysfunktion nach Lebertransplantation voll reversibel sein kann (Wong, 2009). Mit einer frühzeitigen Lebertransplantation kann so auch das Auftreten einer diastolischen Dysfunktion vermieden werden (Wiese et al., 2014)

11,2% aller Patienten wurden während ihrer Wartelistenzeit intensivpflichtig. Nicht transplantierte Patienten waren in unserem Krankengut deutlich häufiger intensivpflichtig (16,2% zu 8%). In der multivariaten Analyse war eine vorhergehende Intensivpflichtigkeit ein unabhängiger, negativer Prognoseindikator für eine Lebertransplantation. Intensivpflichtige Patienten sind meist kreislaufinstabil, hoch medikamentenpflichtig, infektions- und blutungsgefährdet und neigen zu Multiorganversagen. Präoperative intensivstationäre Behandlung ist aber keine Kontraindikation für eine spätere Lebertransplantation (Sibulesky et al., 2013). Die postoperativen Komplikationen waren zwar höher und das Patientenüberleben reduziert, die Überlebensraten waren aber besser als die der konservativen behandelten Patienten. Vor Lebertransplantation intensivpflichtige Patienten wiesen jedoch deutlich verringerte 1-Jahresüberlebensraten (76% zu 90%), 3-Jahresüberlebensraten (68% zu 81%) und 3-Jahresüberlebensraten (62% zu 75%) gegenüber zuvor nicht intensivpflichtigen Patienten auf (Sibulesky et al., 2013).

Von den lebertransplantierten Patienten wiesen nur 9,3% ein präoperatives HRS auf, in der nicht transplantierten Gruppe dagegen 24%. In unserem Krankengut erwies sich das HRS in der multivariaten Analyse als unabhängiger, negativer Prognosefaktor für die Durchführung einer Lebertransplantation nach Aufnahme auf die Warteliste. Patienten mit

fortgeschrittener Leberzirrhose entwickeln innerhalb eines Jahres in ca. 20% ein hepatorenales Syndrom (Gines et al., 1993). Unbehandelt liegt die 2-Wochenmortalität bei 80% (Arroyo et al., 1996). Ohne Lebertransplantation liegt das mediane Überleben bei sechs Monaten (Arroyo et al., 1996).

HRS ist eine schwere Komplikation der Patienten auf der Transplantationswarteliste, es erfordert intensivmedizinische Therapie und verkürzt die Lebenserwartung. Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose mit HRS haben mit oder ohne Lebertransplantation die schlechteste Prognose (Marik et al., 2006). Die 5-Jahresüberlebensrate liegt für Patienten mit und ohne HRS nach Transplantation nahezu gleich (60% zu 68%) (Gonwa et al., 1995).

Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Therapie für die Grunderkrankung, auch die Nierenfunktion kann durch diese Therapie deutlich verbessert werden (Marik et al., 2006). Da hepatorenales Syndrom Intensivpflichtigkeit bedingt, werden diese Patienten häufig negativ für eine Lebertransplantation selektioniert.

In unserem Patientengut wurde bei Patienten mit vorhergehender Ösophagusvarizenblutung deutlich seltener eine Lebertransplantation (9% zu 15,1%) durchgeführt. Die multivariate Analyse zeigte die Ösophagusvarizenblutung als unabhängigen, negativen Prognosefaktor für die Durchführung einer Lebertransplantation.

Ziel der primären Therapiemaßnahmen ist zunächst die lokale Blutstillung, sowie eine medikamentöse Senkung des portosystemischen Drucks. Die Mortalität liegt bei bis zu 30% (Franchis & Primignani, 2001).

Eine Ösophagusvarizenblutung auf der Warteliste bei Leberzirrhose hat eine intensivmedizinische Behandlung zur Folge, nach Blutstillung sind diese Patienten zunächst häufig als nicht transplantabel eingestuft. Die Wartelistenmortalität bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung betrug am Universitätsklinikum Essen ebenfalls 30%.

Ösophagusvarizenblutungen verschlechtern den klinischen Zustand des Patienten, bedingen einen Intensivaufenthalt, erhöhen die Wartelistenmortalität und wirken sich deshalb negativ auf die Selektion zur Lebertransplantation aus.

4.4. Weitere Risikofaktoren für das Patientenüberleben auf der Warteliste

Für den Tod auf der Warteliste zeigten nur in der univariaten logistischen Regression Gewicht, INR, Kreatinin, Albumin, Gesamteiweiß, Herzklappenerkrankung, Beatmungspflichtigkeit, Katecholaminbedarf, Dialysepflichtigkeit, hepatorenales Syndrom, Enzephalopathie, NT zu gut und NT zu schlecht statistische Signifikanz.

Auf der Warteliste verstorbene Patienten waren durchschnittlich 5,6 kg leichter, im BMI fand sich allerdings kein Gewichtsunterschied zwischen den Verstorbenen und Überlebenden auf der Warteliste. Erklären lässt sich dies durch den Größenunterschied zwischen den verstorbenen (170cm) und den überlebenden Patienten (174cm). Für größere Patienten ließen sich leichter Spenderorgane rekrutieren.

Herzklappenerkrankungen, Beatmungspflichtigkeit, Katecholaminpflichtigkeit, Dialysepflichtigkeit, hepatorenales Syndrom und Enzephalopathie traten am Universitätsklinikum Essen bei den auf der Warteliste verstorbenen Patienten signifikant häufiger auf. Das Auftreten dieser Faktoren kann zu Instabilität und Intensivpflichtigkeit des Patienten führen. Die Patienten sind dann oftmals nicht mehr transplantationsfähig und unterliegen einer erhöhten Mortalität auf der Warteliste.

Erwartungsgemäß waren auf der Warteliste verstorbene Patienten signifikant häufiger als zu schlecht (33% zu 5%) und selten als zu gut (0,8% zu 5%) für eine Transplantation eingestuft.

Für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste zeigten nur in der univariaten Cox proportionalen Hazard Analyse INR, Bilirubin, Kreatinin, GFR-MDRD, Albumin, Gesamt-Eiweiß, Thrombozytenzahl, Beatmungspflichtigkeit, Katecholaminpflichtigkeit, Dialysepflichtigkeit, hepatorenales Syndrom, hydropische Dekompensation, Enzephalopathie, „High-Urgency“ Listung und die Anzahl der Tage auf der Warteliste statistische Signifikanz.

In der uni- und multivariaten logistischen Regression zeigten sich für den Tod auf der Warteliste Intensivpflichtigkeit, Aszitesbildung, hydropische Dekompensation, Ösophagusvarizenblutungen, abdominelle Voroperationen, hoher Listungs-MELD sowie kleine Körpergröße als unabhängige, negative Prognoseparameter.

In der uni und multivariaten Cox proportionalen Hazard Analyse errechneten sich für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste Intensivpflichtigkeit, Zustand nach Myokardinfarkt, Listungs-MELD, Alter und Lebertransplantation als unabhängige Prognoseparameter.

In der multivariaten logistischen Regression zeigte Intensivpflichtigkeit den größten negativen Einfluss auf die Wartelistenmortalität (Odds ratio: 3,58). Auch in der multivariaten Cox proportionalen Hazard Analyse zeigte sich Intensivpflichtigkeit mit einer 2,49 fach erhöhten Mortalität als stärkster negativer Prognosefaktor. 23,3% (n=31) aller auf der Warteliste verstorbenen Patienten waren intensivpflichtig, bei den überlebenden Patienten war nur in 6,6% (n=23) ein Intensivaufenthalt vorhergegangen. Die häufigsten Ursachen für einen Intensivaufenthalt der Patienten auf der Warteliste waren: Beatmungspflichtigkeit, obere gastrointestinale Blutung, Nieren-Leber-oder Herzversagen, Sepsis und Multiorganversagen (Cholongitas et al., 2006). Dies beeinflusst den körperlichen Zustand der Patienten negativ und führt zu einer höheren Mortalität der Patienten auf der Warteliste. Intensivpflichtige Patienten wiesen eine Wartelistenmortalität von bis zu 50% auf (Cholongitas et al., 2006). Verbindliche Richtlinien, ob ein intensivpflichtiger Patient als transplantabel oder nicht eingestuft wird, existieren nicht (Bundesärztekammer). Präoperative intensivmedizinische Maßnahmen sollten auf jeden Fall vermieden werden. Möglich ist dies nur durch multidisziplinäre Therapie und frühzeitige Lebertransplantation, vor Auftreten von Komplikationen. Allerdings sind auch nach intensivstationärem Aufenthalt die Überlebensraten nach Lebertransplantation deutlich besser als nach konservativer Therapie (Sibulesky et al., 2013).

Neben der Intensivpflichtigkeit errechnete sich nur noch der Listungs-MELD, sowohl in der multivariaten logistischen Regression als auch in der multivariaten Cox proportionalen Hazard Analyse als negativer, unabhängiger Prognoseparameter.

Bei auf der Warteliste verstorbenen Patienten lag der durchschnittliche Listungs-MELD mit 21,4 Punkten um sechs Punkte höher als bei den überlebenden Patienten. Auch Silberhumer et al. identifizierten den Listungs-MELD in der Hazard-Analyse als unabhängigen Prognosefaktor für den Tod auf der Warteliste (Silberhumer et al., 2006). Da der MELD den Schweregrad der Leberinsuffizienz widerspiegelt, entspricht dies den

Erwartungen. Entsprechend wurde der MELD als Allokationsprinzip eingeführt.

Patienten mit hohem Listungs-MELD wurden in der univariaten Analyse signifikant weniger häufig transplantiert, dies hatte eine hohe Mortalität dieser Patienten auf der Warteliste zur Folge. Zu verhindern ist dies nur mit einer möglichst frühzeitigen Lebertransplantation.

In der multivariaten logistischen Regression zeigte sich Aszites als unabhängiger, negativer Prognosefaktor für den Tod auf Warteliste. Aszites ist die häufigste Komplikation der Leberzirrhose, in über der Hälfte unserer Patienten war zum Zeitpunkt der Listung Aszites nachweisbar. 66,9% (n=89) der auf der Warteliste verstorbenen Patienten hatten Aszites entwickelt, in der überlebenden Gruppe wiesen nur 48% (n=167) Aszites auf. Auch in anderen Studien ließ sich Aszites als negativer Prognosefaktor identifizieren (Heuman et al., 2004; Silberhumer et al., 2006). In der auf der Warteliste verstorbenen Patientengruppe lag bei Silberhumer et al. in 47%, in der überlebenden Patientengruppe nur in 28% Aszitesbildung vor.

Aszites steigert die Mortalität bei terminaler Lebererkrankung. Die 5- Jahres-Mortalität liegt bei konservativer Therapie über 50% (Planas et al., 2006). Bei Aszites besteht ein bis zu 30% -iges Risiko für eine spontan bakterielle Peritonitis, diese geht mit einer 20% -igen Krankenhausmortalität einher (Garcia-Tsao, 2001).

Aszitesbildung ist Teil der hydropischen Dekompensation. Hydropische Dekompensation ließ sich am Gesamtkrankengut in 13,1% (n=63) nachweisen. Bei 22,6% (n=30) der auf der Warteliste verstorbenen Patienten wurde diese diagnostiziert, aber nur in 9,5% (n=33) bei den überlebenden Patienten. Damit ließ sich auch die hydropische Dekompensation als unabhängiger, negativer Prognoseparameter identifizieren.

Einen weiteren negativen, unabhängigen Prognoseparameter stellten Ösophagusvarizenblutungen dar. 17,3% (n=23) in der verstorbenen Patientengruppe und 9,2% (n=32) in der überlebenden Gruppe erlitten eine Ösophagusvarizenblutung. Eine Ösophagusvarizenblutung ist eine lebensbedrohliche Komplikation der terminalen Lebererkrankung und hat eine intensivmedizinische Behandlung zur Folge. Diese ist mit deutlich erhöhter Komorbidität sowie Mortalität behaftet. Die Mortalität jeder Blutungsepisode bei

terminaler Leberinsuffizienz liegt bei 30-50% (Franchis & Primignani, 2001).

Um Varizenblutungen zu vermeiden sollte eine optimale medikamentöse Therapie mit Kontrolle der portalen Hypertension durchgeführt werden. Aber auch damit lassen sich nicht alle Blutungsepisoden verhindern. Dies gelingt nur mit einer permanenten Senkung der portalen Hypertension durch eine Lebertransplantation.

Auch abdominelle Voroperationen stellten einen unabhängigen, negativen Prognoseparameter dar. 29% (n=140) unseres Gesamtkrankenguts waren abdominell voroperiert. 30,8% (n=41) der auf der Warteliste verstorbenen Patienten und 28,5% (n=99) der überlebenden Patienten waren voroperiert. Auf der Warteliste verstorbene Patienten waren durchschnittlich 1,9 mal, überlebende Patienten 1,3 mal voroperiert.

Da Lebertransplantationen bei voroperierten Patienten die Präparationszeit verlängern und die septischen Komplikationen vermehren können, sind voroperierte Patienten für die Transplantation von Organen eingeschränkter Qualität weniger geeignet. Bei diesen Organen sollte die Kälteischämiezeit möglichst kurz gehalten werden, da die Organe sonst Schaden nehmen können.

Kleine Körpergröße war ebenfalls ein unabhängiger, negativer Prädiktor. Auf unserer Warteliste verstorbene Patienten waren im Durchschnitt 4cm kleiner (170cm). Für kleinere Patienten ist es schwieriger, eine passende Leber zu finden. Größere Patienten erhalten deshalb eher eine Lebertransplantation, weil die Funktion von kleinen Lebern mit guter Qualität bei großen Patienten ausreichende Funktion entwickelt, große Lebern bei kleinen Patienten aber Komplikationen hervorrufen können (Durchblutungsstörungen, Kompressionssyndrom).

In der multivariaten Cox proportionalen Hazard Analyse zeigte sich ein Zustand nach Myokardinfarkt als unabhängiger, negativer prognostischer Parameter nach Aufnahme auf die Warteliste. 2,7% (n=13) aller gelisteten Patienten wiesen einen Zustand nach Myokardinfarkt auf. Ein vorausgegangener Myokardinfarkt wirkte sich negativ auf das Überleben nach Aufnahme auf die Warteliste aus. Patienten mit terminaler Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, bedingt durch chronische Entzündungen und erhöhten Blutfluss kommt es vermehrt zu Plaquerupturen (Mandell,

2008). Generell muss das Risiko einer Lebertransplantation bei Zustand nach Myokardinfarkt genau abgewogen werden, denn oft werden die kardialen Risiken präoperativ unterschätzt (Mandell, 2008). Die Häufigkeit des Vorliegens mindestens einer kritischen Koronarstenose bei Patienten auf der Warteliste wird auf bis zu 26% geschätzt (Tiukinhoy-Laing et al., 2006). Diese Patienten sind sowohl auf der Warteliste als auch durch das Operationstrauma herzinferktgefährdet. Lebertransplantierte Patienten haben gegenüber nicht transplantierten Patienten mit terminaler Lebererkrankung ein um 2,5 fach erhöhtes Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben (Johnston et al., 2002). Ein vorbestehendes, kardiales Risikoprofil erhöht sich durch das Operationstrauma und die postoperative immunsuppressive Therapie erheblich (Pagadala et al., 2009). Mandell bezeichnet ein erhöhtes kardiales Risiko als negativen Prognosefaktor für das Überleben nach Lebertransplantation (Mandell, 2008).

Das kardiovaskuläre Risiko erhöht sich mit zunehmendem Lebensalter. In der multivariaten Analyse errechnete sich zunehmendes Lebensalter als unabhängiger und negativer Prognosefaktor für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste. Mit zunehmendem Alter steigen die Komorbiditäten, ältere Patienten weisen eine geringere Lebenserwartung auf der Warteliste auf. Altersobergrenzen für eine Lebertransplantation existieren nicht, entscheidend ist das biologische Alter und der körperliche Zustand der Patienten. Das Wartelistenalter und das Empfängeralter stiegen in den letzten drei Jahrzehnten (Adam et al., 2012). Ein Grund dafür ist sicher auch, dass sich die hepatologischen Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessert haben.

In der uni- und multivariaten Analyse stellte sich die Lebertransplantation als einziger protektiver, unabhängiger Prognosefaktor für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste heraus. Die Wartelistenmortalität lag im Beobachtungszeitraum am Universitätsklinikum Essen bei 33%. Die Wartelistenzeit für Patienten, die keine Lebertransplantation erhielten lag bis zum Beobachtungsende im Median bei 216 Tagen. Berechnet man nur die Mortalität der nicht transplantierten Patienten auf der Warteliste, so liegt diese bei knapp 70%. Die konservativen Behandlungsmöglichkeiten der terminalen Lebererkrankungen sind begrenzt, der MELD-Score der Patienten auf der Warteliste steigt und die Komplikationen nehmen zu.

Die Kaplan-Meier-Kurve der am Universitätsklinikum Essen im Beobachtungszeitraum erfassten Patienten zeigte einen hochsignifikanten Überlebensvorteil für lebertransplantierte Patienten (n=289) gegenüber nicht transplantierten Patienten (n=192). Es errechnete sich ein Überlebensvorteil innerhalb von 30 Tagen von 10,8%, in 3 Monaten von 17%, in 6 Monaten von 24,7%, in einem 1-Jahr von 32,8% und in 3 Jahren von 39,8%. Der Überlebensvorteil der transplantierten Gruppe wurde mit zunehmenden Beobachtungszeitraum immer deutlicher. Da Lebertransplantationen MELD-allokiert durchgeführt werden, profitieren „schwerkranke“ Patienten mit hohen MELD-Punkten. Dadurch verschlechtert sich zwar das Überleben nach Transplantation, ohne Transplantation versterben diese Patienten aber praktisch zu 100% (Schlitt et al., 2011). Unsere 1-Jahresüberlebensraten für lebertransplantierte Patienten waren mit 78,4% etwas besser als in Gesamtdeutschland mit 73,2%. Die 3-Jahresüberlebensraten waren aber mit 66% deckungsgleich (Nijboer et al., 2014).

4.5. Möglichkeiten zur Verbesserung der aktuellen Situation

Die Prävalenz der chronischen Lebererkrankungen nimmt zu. Um Dekompensationen zu verhindern, sollte eine Frühdiagnostik durch spezialisierte Hepatologen mit entsprechender Patientenschulung und- führung angestrebt werden.

Die Gesamtmortalität unserer auf der Warteliste beobachteten Patienten betrug nach der Eurotransplantberechnung 33%. Berechnet man nur die Mortalität der nicht transplantierten Patienten, stieg die Wartelistenmortalität auf knapp 70%. Die negativen, unabhängigen Parameter für das Patientenüberleben auf der Warteliste wurden im Vorkapitel besprochen. Diese sollten nach Möglichkeit bei der Indikation zur Lebertransplantation mit berücksichtigt werden. Nicht beeinflussbar sind Körpergröße, Anzahl der abdominellen Voroperation, Zustand nach Myokardinfarkt und das Alter der Patienten.

Zusätzlich zum MELD-Score sollten die in der logistischen und Cox proportionalen Hazard Analyse errechneten negativen, unabhängigen Faktoren in der Indikation zur Lebertransplantation berücksichtigt werden.

Als einziger unabhängiger, protektiver Parameter für das Patientenüberleben auf der

Warteliste ließ sich die Lebertransplantation errechnen. Die Lebertransplantation stellt das einzige kurative Therapieverfahren der terminalen Leberinsuffizienz dar (Murray & Carithers, JR, 2005). Da mit zunehmender Wartelistenzeit die Mortalität erheblich ansteigt, wäre es sinnvoll, die Lebertransplantationen möglichst frühzeitig durchzuführen. Dem steht der herrschende Organmangel entgegen.

Die Spenderbereitschaft ist in Deutschland seit Jahren deutlich rückläufig (Eurotransplant, 2017b), das Spenderalter stieg (Eurotransplant, 2017e) und die Organqualität verschlechterte sich dadurch. Ziel sollte es sein, die Spenderbereitschaft zu erhöhen und vor allem junge Menschen für die Organspende zu sensibilisieren.

Um die Organverfügbarkeit zu steigern bestehen folgende Möglichkeiten:

- Einführung der Widerspruchslösung (Breyer, 2006)
- mehr Lebendspenden (Popp et al., 2006)
- Verwendung von „non-heart-beating donors“ (Merion, Pelletier et al., 2006)
- Verkürzung der Ischämiezeiten durch kurze Transportwege (Schlitt et al., 2011).
- Verbesserung der ex-vivo-Perfusion (Breyer, 2006)

Die Widerspruchslösung ist in Deutschland gesetzlich noch nicht umgesetzt, die Lebendspenden sind rückläufig (Eurotransplant, 2017g). „Non-heart-beating-donors“ sind in Deutschland gesetzlich nicht erlaubt. Durch Verkürzung der Ischämiezeiten und ex-vivo-Perfusion können Organe in optimal möglichem Zustand transplantiert werden. Von einer regionalen Allokation profitieren vor allem Patienten, denen Organe eingeschränkter Qualität transplantiert werden, dies zeigt sich in Österreich, Australien und Großbritannien (Schlitt et al., 2011).

Eine schnelle und effiziente Steigerung der Spenderzahlen wäre am ehesten mit Durchsetzung der Widerspruchslösung möglich.

Für Patienten, die keine Lebertransplantation erhalten, werden angebotene Organe häufig abgelehnt. Die Organablehnungsraten sollten nach Möglichkeit reduziert werden, da Patienten auch durch die Transplantation von Organen eingeschränkter Qualität profitieren (Blok et al., 2012; Busutil & Tanaka, 2003; Cescon et al., 2001). Mit einem verbesserten matching zwischen Spender und Empfänger könnten auch mehr bisher abgelehnte Organe

transplantiert und die Wartelistenmortalität gesenkt werden (Reddy et al., 2013).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unabhängige, zusätzliche Prognosefaktoren zum Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score, sowohl für die Lebertransplantation als auch für den Tod von Patienten auf der Warteliste herauszuarbeiten. Dazu wurden Patienten während des Untersuchungszeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2013 gelistet und bis 31.12.2014 beobachtet. Ausgeschlossen wurden: Patienten unter 18 Jahren, kombinierte Lebertransplantationen und Lebendspenden. Aufnahme in die Studie fanden 481 gelistete Patienten, davon wurden 289 lebertransplantiert.

Die Empfängerprofile unserer Patienten auf der Warteliste entsprechen denen europäischer und amerikanischer Zentren. Die Wartelistenzeit am Universitätsklinikum Essen war mit 74 Tagen deutlich kürzer, die Wartelistenmortalität mit 33% aber höher als in den Eurotransplantländern.

In der multivariaten logistischen Regression zeigten sich kleine Körpergröße, abdominelle Voroperationen, diastolische Dysfunktion, Intensivpflichtigkeit, hepatorenales Syndrom und die Ösophagusvarizenblutung als unabhängige, negative Prognoseparameter für die Durchführung einer Lebertransplantation.

Für die Wartelistenmortalität waren sowohl in der logistischen, als auch in der Cox proportionalen Hazard Analyse präoperativer Intensivaufenthalt sowie hoher Listungs-MELD negative Prädiktoren.

Nur in der logistischen Regression waren Aszitesbildung, hydropische Dekompensation, Ösophagusvarizenblutung, abdominelle Voroperationen sowie kleine Körpergröße unabhängige, negative Parameter für das Patientenüberleben auf der Warteliste.

Einzig in der Cox proportionalen Hazard Analyse waren Zustand nach Myokardinfarkt und hohes Listungs-Alter unabhängige, negative Prognosefaktoren.

Die Lebertransplantation war der einzige unabhängige, positive Prognoseparameter für das Patientenüberleben auf der Warteliste.

Um die Wartelistenmortalität zu reduzieren, sollten gefährdete Patienten frühzeitig evaluiert und möglichst vor Auftreten der Komplikationen lebertransplantiert werden. Bei Auftreten der aufgeführten, negativen Faktoren sollten diese zusätzlich zum MELD-Score bei der Allokation berücksichtigt werden.

I. Literaturverzeichnis

1. Adam, R., Karam, V., Delvart, V., O'Grady, J., Mirza, D., Klempnauer, J., Castaing, D., Neuhaus, P., Jamieson, N., Salizzoni, M., Pollard, S., Lerut, J., Paul, A., Garcia-Valdecasas, J. C., Rodriguez, F. S. J., Burroughs, A. (2012): Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR): *J. Hepatol.* 57, 675–688.
2. Aduen, J. F., Sujay, B., Dickson, R. C., Heckman, M. G., Hewitt, W. R., Stapelfeldt, W. H., Steers, J. L., Harnois, D. M., Kramer, D. J. (2009): Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years: *Mayo Clin. Proc.* 84, 973–978.
3. Agopian, V. G., Kaldas, F. M., Hong, J. C., Whittaker, M., Holt, C., Rana, A., Zarrinpar, A., Petrowsky, H., Farmer, D., Yersiz, H., Xia, V., Hiatt, J. R., Busuttil, R. W. (2012): Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic: *Ann. Surg.* 256, 624–633.
4. Agopian, V. G., Petrowsky, H., Kaldas, F. M., Zarrinpar, A., Farmer, D. G., Yersiz, H., Holt, C., Harlander-Locke, M., Hong, J. C., Rana, A. R., Venick, R., McDiarmid, S. V., Goldstein, L. I., Durazo, F., Saab, S., Han, S., Xia, V., Hiatt, J. R., Busuttil, R. W. (2013): The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center: *Ann. Surg.* 258, 409–421.
5. Ahmad, J., Downey, K. K., Akoad, M., Cacciarelli, T. V. (2007): Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans: *Liver Transpl.* 13, 1564–1569.
6. Amitrano, L., Guardascione, M. A., Brancaccio, V., Margaglione, M., Manguso, F., Iannaccone, L., Grandone, E., Balzano, A. (2004): Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: *J. Hepatol.* 40, 736–741.
7. Armstrong, G. L. (2007): Injection drug users in the United States, 1979-2002: an aging population: *Arch. Intern. Med.* 167, 166–173.
8. Armstrong, G. L., Wasley, A., Simard, E. P., McQuillan, G. M., Kuhnert, W. L., Alter,

- M. J. (2006): The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann. Intern. Med.* 144, 705–714.
9. Arroyo, V., Gines, P., Gerbes, A. L., Dudley, F. J., Gentilini, P., Laffi, G., Reynolds, T. B., Ring-Larsen, H., Scholmerich, J. (1996): Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club: Hepatology (Baltimore, Md.)* 23, 164–176.
 10. Austin, M. T., Poulouse, B. K., Ray, W. A., Arbogast, P. G., Feurer, I. D., Pinson, C. W. (2007): Model for end-stage liver disease: did the new liver allocation policy affect waiting list mortality?: *Arch Surg* 142, 1079–1085.
 11. Bambha, K. M., Biggins, S. W. (2008): Inequities of the Model for End-Stage Liver Disease: an examination of current components and future additions: *Curr Opin Organ Transplant* 13, 227–233.
 12. Bernuau, J., Goudeau, A., Poynard, T., Dubois, F., Lesage, G., Yvonnet, B., Degott, C., Bezeaud, A., Rueff, B., Benhamou, J. P. (1986): Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 6, 648–651.
 13. Biggins, S. W., Bambha, K. (2006): MELD-based liver allocation: who is underserved?: *Semin. Liver Dis.* 26, 211–220.
 14. Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D.-C., Roudot-Thoraval, F. (2013): The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data: *J. Hepatol.* 58, 593–608.
 15. Bleibel, W., Caldwell, S. H., Curry, M. P., Northup, P. G. (2013): Peripheral platelet count correlates with liver atrophy and predicts long-term mortality on the liver transplant waiting list: *Transpl. Int.* 26, 435–442.
 16. Blok, J. J., Braat, A. E., Adam, R., Burroughs, A. K., Putter, H., Kooreman, N. G., Rahmel, A. O., Porte, R. J., Rogiers, X., Ringers, J. (2012): Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region: *Liver Transpl.* 18, 112–119.
 17. Breyer, F. (2006): *Organmangel: Ist der Tod auf der Warteliste unvermeidbar?* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

18. Brown, R. S., JR, Russo, M. W., Lai, M., Shiffman, M. L., Richardson, M. C., Everhart, J. E., Hoofnagle, J. H. (2003): A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States: *N. Engl. J. Med.* 348, 818–825.
19. Bundesärztekammer: Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. Online-Publikation; http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliOrgaLeber20130308.pdf/ 18.07.2017.
20. Bundesärztekammer: Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG zur Lebertransplantation. *Dtsch Arztebl Int* 2016, 1–18.
21. Busuttil, R. W., Tanaka, K. (2003): The utility of marginal donors in liver transplantation: *Liver Transpl.* 9, 651–663.
22. Calne, R. Y., Williams, R., Rolles, K. (1986): Liver transplantation in the adult: *World J Surg* 10, 422–431.
23. Cescon, M., Mazziotti, A., Grazi, G. L., Ravaioli, M., Pierangeli, F., Ercolani, G., Cavallari, A. (2001): Evaluation of the use of graft livers procured from old donors (70 to 87 years) for hepatic transplantation. *Transplant. Proc.* 33, 934–935.
24. Charlton, M. R., Burns, J. M., Pedersen, R. A., Watt, K. D., Heimbach, J. K., Dierkhising, R. A. (2011): Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States: *Gastroenterology* 141, 1249–1253.
25. Child, C. G., Turcotte, J. G. (1964): Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1, 1–85.
26. Cholongitas, E., Senzolo, M., Patch, D., Kwong, K., Nikolopoulou, V., Leandro, G., Shaw, S., Burroughs, A. K. (2006): Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23, 883–893.
27. Cholongitas, E., Shusang, V., Marelli, L., Nair, D., Thomas, M., Patch, D., Burns, A., Sweny, P., Burroughs, A. K. (2007): Review article: renal function assessment in cirrhosis - difficulties and alternative measurements: *Aliment. Pharmacol. Ther.*

26, 969–978.

28. Davidson, B. R., Gibson, M., Dick, R., Burroughs, A., Rolles, K. (1994): Incidence, risk factors, management, and outcome of portal vein abnormalities at orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 57, 1174–1177.
29. Dodd, R. Y., Notari, E. P., 4th., Stramer, S. L. (2002): Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 42, 975–979.
30. DSO: Lebertransplantation (2017). Online-Publikation;
<https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lebertransplantation.html/> 14.02.2017.
31. Ehtisham, J., Altieri, M., Salame, E., Saloux, E., Ollivier, I., Hamon, M. (2010): Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: pretransplant assessment and management: *Liver Transpl.* 16, 550–557.
32. Eurotransplant: Chapter 5: ET Liver Allocation System (ELAS). Online-Publikation;
http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter5_elas9.pdf/ 21.04.2017.
33. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=urgency/ 26.04.2017.
34. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=donors&search_organ=liver&search_region=All+ET&search_period=by+year&search_characteristic=per+million+population/ 26.04.2017.
35. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=liver&search_region=by+country&search_period=by+year&search_characteristic=WL+removals/ 30.04.2017.
36. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
<http://statistics.eurotransplant.org/index.php?>

search_type=donors+deceased&search_organ=by+organ&search_region=All+ET
&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=/ 26.04.2017.

37. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
[http://statistics.eurotransplant.org/index.php?
search_type=donors&search_organ=by+organ&search_region=All+ET&search_p
eriod=by+year+chart/](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=donors&search_organ=by+organ&search_region=All+ET&search_period=by+year+chart/) 26.04.2017.
38. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
[http://statistics.eurotransplant.org/index.php?
search_type=transplants&search_organ=liver&search_region=All+ET&search_pe
riod=by+year&search_characteristic=urgency/](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=liver&search_region=All+ET&search_period=by+year&search_characteristic=urgency/) 28.04.2017.
39. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
[http://statistics.eurotransplant.org/index.php?
search_type=transplants&search_organ=liver&search_region=Germany&search_
period=by+year&search_characteristic=organ+combinations/](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=organ+combinations/) 26.04.2017.
40. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
[http://statistics.eurotransplant.org/index.php?
search_type=transplants&search_organ=liver&search_region=Germany&search_
period=by+year&search_characteristic=organ+combinations/](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=organ+combinations/) 26.04.2017.
41. Eurotransplant: Eurotransplant - Statistics. Online-Publikation;
[http://statistics.eurotransplant.org/index.php?
search_type=WL+registrations&search_organ=liver&search_region=by+country
&search_period=by+year&search_characteristic=new+registrations/](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=WL+registrations&search_organ=liver&search_region=by+country&search_period=by+year&search_characteristic=new+registrations/) 26.04.2017.
42. Everhart, J. E., Lombardero, M., Detre, K. M., Zetterman, R. K., Wiesner, R. H., Lake, J. R., Hoofnagle, J. H. (1997): Increased waiting time for liver transplantation results in higher mortality. *Transplantation* 64, 1300–1306.
43. Ferreira, L. G., Anastacio, L. R., Lima, A. S., Toulson Davisson Correia, M. I. (2013): Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutr Hosp* 28, 914–919.
44. Fili, D., Vizzini, G., Biondo, D., Pietrosi, G., Volpes, R., Palazzo, U., D'Antoni, A., Petridis, I., Luca, A., Gridelli, B. (2009): Clinical burden of screening

- asymptomatic patients for coronary artery disease prior to liver transplantation: *Am. J. Transplant.* 9, 1151–1157.
45. FitzSimons, D., Hendrickx, G., Vorsters, A., van Damme, P. (2013): Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? Milan, Italy, 17-18 November 2011: *Vaccine* 31, 584–590.
 46. Foundation Eurotransplant International (2017, May 22). MELD-Score and waiting time (E-mail).
 47. Franchis, R. de, Primignani, M. (2001): Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 5, 645–663.
 48. Francoz, C., Belghiti, J., Vilgrain, V., Sommacale, D., Paradis, V., Condat, B., Denninger, M. H., Sauvanet, A., Valla, D., Durand, F. (2005): Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation: *Gut* 54, 691–697.
 49. Freeman, R. B., Wiesner, R. H., Edwards, E., Harper, A., Merion, R., Wolfe, R. (2004): Results of the first year of the new liver allocation plan: *Liver Transpl.* 10, 7–15.
 50. Fukazawa, K., Nishida, S. (2016): Size mismatch in liver transplantation: *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23, 457–466.
 51. Garcia-Tsao, G. (2001): Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis: *Gastroenterology* 120, 726–748.
 52. Gines, A., Escorsell, A., Gines, P., Salo, J., Jimenez, W., Inglada, L., Navasa, M., Claria, J., Rimola, A., Arroyo, V. (1993): Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105, 229–236.
 53. Gonwa, T. A., Klintmalm, G. B., Levy, M., Jennings, L. S., Goldstein, R. M., Husberg, B. S. (1995): Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 59, 361–365.
 54. Gonwa, T. A., McBride, M. A., Anderson, K., Mai, M. L., Wadei, H., Ahsan, N.

- (2006): Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT_X) in the US: where will MELD lead us?: *Am. J. Transplant.* 6, 2651–2659.
55. Grazi, G. L., Ravaioli, M., Zanello, M., Ercolani, G., Cescon, M., Varotti, G., Del Gaudio, M., Vetrone, G., Lauro, A., Ramacciato, G., Pinna, A. D. (2005): Using elderly donors in liver transplantation: *Transplant. Proc.* 37, 2582–2583.
 56. Heuman, D. M., Abou-Assi, S. G., Habib, A., Williams, L. M., Stravitz, R. T., Sanyal, A. J., Fisher, R. A., Mihas, A. A. (2004): Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 40, 802–810.
 57. Heuman, D. M., Mihas, A. A. (2003): Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: One more positive answer: *Gastroenterology* 125, 992–993.
 58. Hoyer, D. P., Paul, A., Gallinat, A., Molmenti, E. P., Reinhardt, R., Minor, T., Saner, F. H., Canbay, A., Treckmann, J. W., Sotiropoulos, G. C., Mathe, Z. (2015): Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation: *Liver Int.* 35, 156–163.
 59. Iwatsuki, S., Gordon, R. D., Shaw, B. W., Starzl, T. E. (1985): Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann. Surg.* 202, 401–407.
 60. Iwatsuki, S., Starzl, T. E., Sheahan, D. G., Yokoyama, I., Demetris, A. J., Todo, S., Tzakis, A. G., van Thiel, D. H., Carr, B., Selby, R., Madariaga, J. (1991): Hepatic Resection Versus Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: *Ann. Surg.* 214, 221–229.
 61. Iwatsuki, S., Starzl, T. E., Todo, S., Gordon, R. D., Tzakis, A. G., Marsh, J. W., Makowka, L., Koneru, B., Stieber, A., Klintmalm, G. (1988): Liver transplantation in the treatment of bleeding esophageal varices. *Surgery* 104, 697–705.
 62. Jochmans, I., van Rosmalen, M., Pirenne, J., Samuel, U. (2017): Adult Liver Allocation in Eurotransplant: *Transplantation* Epub ahead of print.
 63. Johnston, S. D., Morris, J. K., Cramb, R., Gunson, B. K., Neuberger, J. (2002):

Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 73, 901–906.

64. Jung, G. E., Encke, J., Schmidt, J., Rahmel, A. (2008): Model for end-stage liver disease. *Neue Grundlage der Allokation für die Lebertransplantation [Model for end-stage liver disease. New basis of allocation for liver transplantations]*: *Chirurg* 79, 157–163.
65. Karagiannakis, D. S., Vlachogiannakos, J., Anastasiadis, G., Vafiadis-Zouboulis, I., Ladas, S. D. (2014): Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis: *Hepatol Int* 8, 588–594.
66. Kiuchi, T., Kasahara, M., Uryuhara, K., Inomata, Y., Uemoto, S., Asonuma, K., Egawa, H., Fujita, S., Hayashi, M., Tanaka, K. (1999): Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 67, 321–327.
67. Kovalak, M., Lake, J., Mattek, N., Eisen, G., Lieberman, D., Zaman, A. (2007): Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database: *Gastrointest. Endosc.* 65, 82–88.
68. Lai, J. C., Feng, S., Roberts, J. P. (2012): An examination of liver offers to candidates on the liver transplant wait-list: *Gastroenterology* 143, 1261–1265.
69. Levesque, E., Saliba, F., Ichaï, P., Samuel, D. (2014): Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU: *Journal of hepatology* 60, 570–578.
70. Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., Oh, B. J. (1980): Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 55, 434–438.
71. Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., Peine, C. J., Rank, J., ter Borg, P. C. (2000): A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 31, 864–871.
72. Mandell, M.-S. (2008): Cardiac evaluation of liver transplant candidates: *World J. Gastroenterol.* 14, 3445.

73. Marik, P. E., Wood, K., Starzl, T. E. (2006): The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation: *Nephrol. Dial. Transplant.* 21, 478–482.
74. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A., Gennari, L. (1996): Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis: *N. Engl. J. Med.* 334, 693–699.
75. McCauley, J., van Thiel, D. H., Starzl, T. E., Puschett, J. B. (1990): Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 55, 121–128.
76. Merion, R. M., Goodrich, N. P., Feng, S. (2006): How can we define expanded criteria for liver donors?: *J. Hepatol.* 45, 484–488.
77. Merion, R. M., Pelletier, S. J., Goodrich, N., Englesbe, M. J., Delmonico, F. L. (2006): Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability: *Ann. Surg.* 244, 555–562.
78. Merion, R. M., Wolfe, R. A., Dykstra, D. M., Leichtman, A. B., Gillespie, B., Held, P. J. (2003): Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation: *Liver Transpl.* 9, 12–18.
79. Merli, M., Calicchia, A., Ruffa, A., Pellicori, P., Riggio, O., Giusto, M., Gaudio, C., Torromeo, C. (2013): Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease: *Eur. J. Intern. Med.* 24, 172–176.
80. Murray, K. F., Carithers, R. L., JR (2005): AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 41, 1407–1432.
81. Nair, S., Verma, S., Thuluvath, P. J. (2002): Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 35, 105–109.
82. Nijboer, A., Ulrich, F., Bechstein, W. O., Schnitzbauer, A. A. (2014): Volume and outcome relation in German liver transplant centers: what lessons can be learned?: *Transplant Res* 3, 5.
83. Nonami, T., Yokoyama, I., Iwatsuki, S., Starzl, T. E. (1992): The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 16, 1195–

1198.

84. O'Grady, J. G., Alexander, G. J., Hayllar, K. M., Williams, R. (1989): Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97, 439–445.
85. Okuda, K., Ohnishi, K., Kimura, K., Matsutani, S., Sumida, M., Goto, N., Musha, H., Takashi, M., Suzuki, N., Shinagawa, T. (1985): Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 89, 279–286.
86. Olausson, M., Norrby, J., Mjornstedt, L., Liden, H., Friman, S. (2001): Liver transplantation using cavoportal hemitransposition- a life-saving procedure in the presence of extensive portal vein thrombosis. *Transplant. Proc.* 33, 1327–1328.
87. Pagadala, M., Dasarathy, S., Egtesad, B., McCullough, A. J. (2009): Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen: *Liver Transpl.* 15, 1662–1670.
88. Pelletier, S. J., Schaubel, D. E., Wei, G., Englesbe, M. J., Punch, J. D., Wolfe, R. A., Port, F. K., Merion, R. M. (2007): Effect of body mass index on the survival benefit of liver transplantation: *Liver Transpl.* 13, 1678–1683.
89. Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cacciapuoti, C. (2016): Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe: *Infect. Agents Cancer* 11, 53.
90. Pfitzmann, R., Schwenzer, J., Rayes, N., Seehofer, D., Neuhaus, R., Nussler, N. C. (2007): Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: *Liver Transpl.* 13, 197–205.
91. Pichlmayr, R., Ringe, B., Gubernatis, G., Hauss, J., Bunzendahl, H. (1988): Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation)--Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir* 373, 127–130.
92. Planas, R., Montoliu, S., Balleste, B., Rivera, M., Miquel, M., Masnou, H., Galeras, J. A., Gimenez, M. D., Santos, J., Cirera, I., Morillas, R. M., Coll, S., Sola, R.

- (2006): Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4, 1385–1394.
93. Popp, F. C., Eggert, N., Hoy, L., Lang, S. A., Obed, A., Piso, P., Schlitt, H. J., Dahlke, M. H. (2006): Who is willing to take the risk? Assessing the readiness for living liver donation in the general German population: *J Med Ethics* 32, 389–894.
94. Pugh, R. N., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., Williams, R. (1973): Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60, 646–649.
95. Razavi, H., Elkhoury, A. C., Elbasha, E., Estes, C., Pasini, K., Poynard, T., Kumar, R. (2013): Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 57, 2164–2170.
96. Reddy, M. S., Varghese, J., Venkataraman, J., Rela, M. (2013): Matching donor to recipient in liver transplantation: Relevance in clinical practice: *World J Hepatol* 5, 603–611.
97. Robles, R., Figueras, J., Turrion, V. S., Margarit, C., Moya, A., Varo, E., Calleja, J., Valdivieso, A., Valdecasas, J. C. G., Lopez, P., Gomez, M., Vicente, E. de, Loinaz, C., Santoyo, J., Fleitas, M., Bernardos, A., Llado, L., Ramirez, P., Bueno, F. S., Jaurrieta, E., Parrilla, P. (2004): Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma: *Ann. Surg.* 239, 265–271.
98. Ruiz-del-Arbol, L., Achecar, L., Serradilla, R., Rodriguez-Gandia, M. A., Rivero, M., Garrido, E., Natcher, J. J. (2013): Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 58, 1732–1741.
99. Sampaio, F., Pimenta, J., Bettencourt, N., Fontes-Carvalho, R., Silva, A. P., Valente, J., Bettencourt, P., Fraga, J., Gama, V. (2013): Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study: *Liver Int.* 33, 1158–1165.
100. Schlitt, H. J., Loss, M., Scherer, M. N., Becker, T., Jauch, K.-W., Nashan, B., Schmidt, H., Settmacher, U., Rogiers, X., Neuhaus, P., Strassburg, C. (2011): Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte

- Organallokation und "incentives" für Transplantationszentren [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]: *Z Gastroenterol* 49, 30–38.
101. Sibulesky, L., Heckman, M. G., Taner, C. B., Canabal, J. M., Diehl, N. N., Perry, D. K., Willingham, D. L., Pungpapong, S., Rosser, B. G., Kramer, D. J., Nguyen, J. H. (2013): Outcomes following liver transplantation in intensive care unit patients: *World J Hepatol* 5, 26–32.
 102. Silberhumer, G. R., Hetz, H., Rasoul-Rockenschaub, S., Peck-Radosavljevic, M., Soliman, T., Steininger, R., Muehlbacher, F., Berlakovich, G. A. (2006): Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival?: *Transpl. Int.* 19, 275–281.
 103. Somani, P. O., Contractor, Q., Chaurasia, A. S., Rathi, P. M. (2014): Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy: *Indian Heart J* 66, 649–655.
 104. Starzl, T. E., Putnam, C. W., Ishikawa, M., Picache, R., Husberg, B., Halgrimson, C. G., Schroter, G., Porter, K. A. (1975): Current policies in hepatic transplantation: Candidacy of patients with alcoholic liver disease or preformed antidonor antibodies and a reappraisal of biliary duct reconstruction: *Ann NY Acad Sci* 252, 145–158.
 105. Tiukinhoy-Laing, S. D., Rossi, J. S., Bayram, M., Luca, L. de, Gafoor, S., Blei, A., Flamm, S., Davidson, C. J., Gheorghide, M. (2006): Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation: *Am. J. Cardiol.* 98, 178–181.
 106. Trotter, J. F., Brimhall, B., Arjal, R., Phillips, C. (2004): Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation: *Liver Transpl.* 10, 995–1000.
 107. UNOS: UNOS | Working together. Saving lives. Online-Publikation; <https://www.unos.org/> 29.03.2017.
 108. van der Krabben, A. A., Dijkstra, F. R., Nieuwenhuijzen, M., Reijnen, M. M., Schaapveld, M., van Goor, H. (2000): Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy: *Br J Surg* 87, 467–471.

109. Vernon, G., Baranova, A., Younossi, Z. M. (2011): Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 34, 274–285.
110. Villa, V. H. de, Lo, C.-M., Chen, C.-L. (2003): Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia: *Transplantation* 75, 2-5.
111. Volk, M. L., Berg, C. L. (2012): Declined organ offers in liver transplantation: careful timing or missed opportunity?: *Gastroenterology* 143, 1141–1143.
112. Wagener, G., Raffel, B., Young, A. T., Minhaz, M., Emond, J. (2013): Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation: the role of the postoperative model for end-stage liver disease score: *Liver Transpl.* 19, 534–542.
113. Wall, W. J. (1988): Liver transplantation: current concepts. *CMAJ* 139, 21–28.
114. Weismüller, T. J., Fikatas, P., Schmidt, J., Barreiros, A. P., Otto, G., Beckebaum, S., Paul, A., Scherer, M. N., Schmidt, H. H., Schlitt, H. J., Neuhaus, P., Klempnauer, J., Pratschke, J., Manns, M. P., Strassburg, C. P. (2011): Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept: *Transpl. Int.* 24, 91–99.
115. Weiss, J., Rau, M., Geier, A. (2014): Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment: *Dtsch Arztebl Int* 111, 447–452.
116. Wiese, S., Hove, J. D., Bendtsen, F., Moller, S. (2014): Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11, 177–186.
117. Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A., Krom, R. (2003): Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers: *Gastroenterology* 124, 91–96.
118. Williams, C. D., Stengel, J., Asike, M. I., Torres, D. M., Shaw, J., Contreras, M., Landt, C. L., Harrison, S. A. (2011): Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study: *Gastroenterology* 140, 124–131.

119. Wong, F. (2009): Cirrhotic cardiomyopathy: *Hepatol Int* 3, 294–304.
120. Yang, J. D., Larson, J. J., Watt, K. D., Allen, A. M., Wiesner, R. H., Gores, G. J., Roberts, L. R., Heimbach, J. A., Leise, M. D. (2016): Hepatocellular Carcinoma is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 767–775.
121. Younossi, Z. M., Blissett, D., Blissett, R., Henry, L., Stepanova, M., Younossi, Y., Racila, A., Hunt, S., Beckerman, R. (2016): The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe: *Hepatology* (Baltimore, Md.) 64, 1577–1586.
122. Zeuzem, S. (2014): Decade in review-HCV: hepatitis C therapy-a fast and competitive race: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11, 644–645.
123. Zou, S., Dorsey, K. A., Notari, E. P., Foster, G. A., Krysztof, D. E., Musavi, F., Dodd, R. Y., Stramer, S. L. (2010): Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing: *Transfusion* 50, 1495–1504.

II. Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|------------|---|--|
| Bili | = | Bilirubin |
| BMI | = | Body Mass Index |
| COPD | = | Chronic obstructive pulmonary disease |
| CTP-Score | = | Child-Turcotte-Pugh-Score |
| DDA | = | directly acting antivirals |
| ET | = | Eurotransplant |
| GFR-MDRD | = | Glomeruläre Filtration- Modification of Diet in Renal Disease |
| HCC | = | Hepatocelluläres Carcinom |
| Hepc | = | Hepatitis C |
| ICU | = | Intensivstation (intensive care unit) |
| INR | = | International Normalized Ratio |
| J | = | Ja |
| JMP | = | Job monitor protocol |
| KHK | = | Koronare Herzerkrankung |
| LTX | = | Lebertransplantation |
| MELD-Score | = | Model of Endstage Liver Disease |
| N | = | Nein |
| Na | = | Natrium |
| NAFLD | = | Non-alcoholic fatty liver disease |
| NASH | = | Nicht-alkoholische Steatohepatitis |
| NT | = | Nicht-transplantabel |
| OP | = | Operation |
| PA | = | Pfortaderthrombose |
| PSC | = | Primär sklerosierende Cholangitis |
| UNOS | = | United Network for Organ Sharing |
| Virale hep | = | Virale Hepatitis |
| WT | = | Warteliste |
| Z.n. | = | Zustand nach |

III. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Listung (n=481)..... | 31 |
| Abbildung 2: Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der Listung (n=481)..... | 31 |
| Abbildung 3: Blutgruppen-Verteilung zum Zeitpunkt der Listung (n=481)..... | 32 |
| Abbildung 4: Komplikationen und Folgeerkrankungen der Leberzirrhose (n=481)..... | 32 |
| Abbildung 5: Todesursachen bei terminaler Leberinsuffizienz (n=218)..... | 33 |
| Abbildung 6: Todesursachen in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus..... | 34 |
| Abbildung 7: Abdominelle Voroperationen (n=481)..... | 37 |
| Abbildung 8: MELD-Score zum Zeitpunkt der Listung (n=481)..... | 38 |
| Abbildung 9: Child-Turcotte-Pugh-Score zum Zeitpunkt der Listung (n=279)..... | 39 |
| Abbildung 10: Empfänger-MELD (n=289)..... | 39 |
| Abbildung 11: Anzahl der Tage auf der Warteliste (n=481)..... | 40 |
| Abbildung 12: Anzahl angenommener und abgelehnter Organe (n=481)..... | 41 |
| Abbildung 13: Gründe für Organablehnung (n=1714)..... | 42 |
| Abbildung 14: Grunderkrankungen zum Zeitpunkt der Listung (n=481)..... | 44 |
| Abbildung 15: Verteilung der Komplikationen in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus (n=481)..... | 48 |
| Abbildung 16: Diastolische Dysfunktion in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus (n=481)..... | 49 |
| Abbildung 17: Komplikationen auf der Warteliste (n=481); Tod auf WT (n=133); Überleben auf WT (n=348)..... | 54 |
| Abbildung 18: Listung-MELD auf der Warteliste verstorbener Patienten (n=133)..... | 56 |
| Abbildung 19: ListungsMELD von nicht auf der Warteliste verstorbenen Patienten (n=348)..... | 56 |
| Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für das Patientenüberleben (n=481)..... | 57 |
| Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für das Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus für LTX ja..... | 58 |

IV. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Abhängigkeit der Mortalität von MELD-Score-Punkten..... | 26 |
| Tabelle 2: Darstellung von Kriterien zur Errechnung des Child-Turcotte-Pugh-Score..... | 26 |
| Tabelle 3: Darstellung der Stadieneinteilung des Child-Turcotte-Pugh-Score..... | 27 |
| Tabelle 4: Laborwerte zum Zeitpunkt der Listung (n=481)* Albumin (n=300), *Gesamteiweiß (n=118)..... | 35 |
| Tabelle 5: Kardiale Vorerkrankungen..... | 36 |
| Tabelle 6: Pulmonale Vorerkrankungen | 37 |
| Tabelle 7: Anzahl der Überlebenstage (n=481)..... | 40 |
| Tabelle 8: Anzahl angebotener und angenommener Organe (n=481)..... | 41 |
| Tabelle 9: Abgelehnte Organe pro Patient..... | 42 |
| Tabelle 10: Ursachen für abgelehnte Organe pro Patient..... | 43 |
| Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten Analyse in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus..... | 47 |
| Tabelle 12: Ergebnisse der multivariaten Analyse in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus..... | 47 |
| Tabelle 13: Anzahl abdomineller Voroperationen in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus..... | 50 |
| Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten Analyse in Abhängigkeit vom "Tod auf Warteliste" (n=481)..... | 52 |
| Tabelle 15: Ergebnisse der multivariaten Analyse in Abhängigkeit vom "Tod auf Warteliste" (n=481)..... | 53 |
| Tabelle 16: Anzahl abdomineller Voroperationen in Abhängigkeit vom "Tod auf Warteliste" (n=481)..... | 55 |
| Tabelle 17: Ergebnisse der univariaten Analyse für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste (n=481)..... | 60 |
| Tabelle 18: Ergebnisse der multivariaten Analyse für das Patientenüberleben nach Aufnahme auf die Warteliste (n=481)..... | 60 |

V. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Treckmann für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung während der Durchführung sowie die geduldige und versierte Betreuung.

Ein besonderer Dank geht an Dr. med. D. Hoyer, der mich während der Erstellung der Arbeit durchgehend betreute, mir mit großem Engagement zur Seite stand und immer Zeit für mich hatte.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meiner ganzen Familie und meinen Freunden für die immerwährende Unterstützung.

VI. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.