

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lebertransplantation bei primär sklerosierender Cholangitis

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Kathrin Bettina Kruhl, geb. Albert
aus Tübingen

Datum der Promotion: 27.02.15

1. Inhaltsverzeichnis

1.1 Abkürzungsverzeichnis	3
1.2 Abbildungsverzeichnis	4
1.3 Tabellenverzeichnis	5
2. Abstrakt	6
3. Einleitung	9
3.1 Lebertransplantation	6
3.2 Primär sklerosierende Cholangitis	9
3.3 Lebertransplantation bei primär sklerosierender Cholangitis	15
4. Fragestellung	17
5. Patienten und Methoden	18
5.1 Patienten und Beobachtungszeitraum	18
5.2 HLA-Typisierung	21
5.3 Operatives und perioperatives Management	21
5.4 Immunsuppression	21
5.5 Abstoßungsreaktionen	22
5.6 Nachbeobachtung	22
5.7 „Event-free survival“ und biliäre Komplikationen	23
5.8 Endoskopisches Management	24
5.9 Re-Transplantation	24
5.10 Statistische Methoden	24
6. Ergebnis	25
6.1 Patienten- und Organüberleben	25
6.2 Spender	33
6.3 HLA-Typisierung	35
6.4 Immunsuppression	36
6.5 Abstoßungsreaktionen	38
6.6 „Event-free survival“ und biliäre Komplikationen	39

6.7 Endoskopisches Management	42
6.8 Re-Transplantation	44
6.9 Cholangiozelluläres Karzinom	44
6.10 Chronisch entzündliche Darmerkrankung	45
7. Diskussion	46
7.1 Patienten- und Organüberleben	46
7.2 Spender	49
7.3 HLA-Typisierung	50
7.4 Immunsuppression	51
7.5 Abstoßungsreaktionen	51
7.6 „Event-free survival“ und biliäre Komplikationen	52
7.7 Endoskopisches Management	53
7.8 Re-Transplantation	53
7.9 Cholangiozelluläres Karzinom	53
7.10 Chronisch entzündliche Darmerkrankung	54
8. Schlussfolgerung	57
9. Zusammenfassung	59
10. Literaturliste	62
11. Danksagung	73
12. Lebenslauf	74
13. Eidesstattliche Erklärung	77

1.1 Abkürzungsverzeichnis

LTX	Lebertransplantation
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
ERC(P)	endoskopisch-retrograde Cholangio-Pancreaticographie
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
HLA	humanes Leukozytenantigen-System
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
UDCA	Ursodeoxycholsäure
CCC	cholangiozelluläres Carcinom
MELD	Model of End Stage Liver Disease
CD	Choledocho-Duodenostomie
CJ	Choledocho-Jejunostomie
MMF	Mycophenolate Mofetil
ITBL	Ischemic Type Biliary Lesions
rPSC	PSC-Rezidiv
AMA	antimitochondriale Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
SMA	Antikörper gegen glatte Muskelzellen (Smooth Muscle Antigen)
pANCA	perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:		
	Child-Pugh-Score zum Transplantationszeitpunkt	27
Abb. 2:		
	Todesursache	28
Abb. 3:		
	Überleben in Bezug zum Alter (zum Transplantationszeitpunkt) und zum Geschlecht (Stand 01/08)	30
Abb. 4:		
	Art und Häufigkeit der Gallenganganastomose bei 71 PSC-Patienten	32
Abb. 5:		
	Biliäre Komplikationen in Abhängigkeit von der Immunsuppression	38
Abb. 6:		
	Gesamtanzahl der Abstoßungen im PSC-Kollektiv	39
Abb. 7:		
	MRCP eines PSC-Rezidivs	42
Abb. 8:		
	Endoskopisches Management (Stand 01/08)	43
Abb. 9:		
	Anastomosenerne Stenose nach LTX (ITBL)	43
Abb. 10:		
	Patientenüberleben nach Lebertransplantation bei PSC im Vergleich zu anderen Indikationen	46
Abb. 11:		
	Patienten- und Organ-Überleben am Transplantationszentrum Berlin	47
Abb. 12:		
	Patienten-Überleben am Transplantationszentrum Berlin im Vergleich zum europäischen Durchschnitt	47

1.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:		
	Child-Pugh-Score	19
Tab. 2:		
	MELD-Score	19
Tab. 3:		
	Geschlechterverteilung und Altersstruktur zum Transplantationszeitpunkt in Bezug zur Krankheitsdauer	26
Tab. 4:		
	Todesfälle in Abhängigkeit von Patientenalter und -geschlecht	29
Tab. 5:		
	Patienten- und Organüberleben nach LTX bei PSC	31
Tab. 6:		
	Anastomosenkomplikationen	33
Tab. 7:		
	Spenderalter in Bezug zum Spendergeschlecht	34
Tab. 8:		
	Ischämiezeit	34
Tab. 9:		
	Konservierungsschaden	35
Tab. 10:		
	Primäre Immunsuppression	37
Tab. 11:		
	Abstoßungen in Bezug zur Immunsuppression	39
Tab. 12:		
	Risikofaktoren für die Entwicklung biliärer Komplikationen	40
Tab. 13:		
	Re-Transplantationen	44

2. Abstrakt

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine Lebererkrankung unklarer Genese, die durch Strikturen und Obliterationen der Gallenwege gekennzeichnet ist und im Verlauf zu Leberzirrhose und Leberversagen führt. Vorwiegend sind Männer betroffen, in 70-90% ist die PSC mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), meist der Colitis ulcerosa, vergesellschaftet. Der zumeist schleichende Verlauf wird durch das erhöhte Auftreten eines cholangiozellulären Karzinoms verkompliziert. Die Lebertransplantation (LTX) ist zurzeit die einzige kurative Therapie. Der Verlauf post transplantationem wird durch hohe Abstoßungsraten und die Entstehung biliärer Komplikationen erschwert.

71 Patienten, die zwischen 1988 und 2003 am Virchow-Klinikum der Charité transplantiert wurden, konnten bis zum 30.06.2004 nachbeobachtet werden. Im Jahr 2008 erfolgte ein erneuter Follow-Up. Die Patientendaten wurden aus den Krankenakten des Transplantationsarchivs und der Transplantationsambulanz zusammengetragen. Sie wurden in Bezug auf Patienten- und Organüberleben nach LTX, der Häufigkeit und den Risikofaktoren für die Entstehung biliärer Komplikationen, den Einfluss der Immunsuppression und den Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung ausgewertet.

PSC-Patienten zeigen nach LTX außerordentlich gute Organ- und Überlebensraten. So liegt in der untersuchten Kohorte das Patientenüberleben bei 84,5% sowie das Organüberleben bei 74,6% nach 10 Jahren. Damit sind Patienten- und Organüberleben besser als bei allen anderen LTX-Indikationen. Einen signifikanten Einfluss hatte die Wahl des Immunsuppressivums auf das Patienten- und Organüberleben. So verstarben 24,1% der mit Ciclosporin behandelten Patienten gegenüber 16,7% der mit Tacrolimus Behandelten ($p=0,011$). Nur ein mit Tacrolimus behandelter Patient musste re-transplantiert werden, im Gegensatz zu 6 Patienten aus der Ciclosporin-Gruppe (2,4% zu 20,7%, $p=0,011$).

Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren hatten 37 Patienten (52%) biliäre Komplikationen entwickelt. Männliche Patienten waren signifikant häufiger betroffen ($p=0,005$). Auch bei männlichen Spenderorganen zeigte sich ein Trend zur Entwicklung biliärer Komplikationen ($p=0,063$). Das Patientenüberleben

wurde durch das Auftreten biliärer Komplikationen nicht beeinflusst. Jedoch führten sie bei 4 Patienten zu Transplantatversagen und Re-Transplantation.

Auf der Suche nach Risikofaktoren für die Entwicklung biliärer Komplikationen haben wir die Rolle der HLA-Typisierung, einer Kolonresektion wegen CED und der Gallenganganastomose untersucht. In unserer Kohorte zeigte sich allein in der Gruppe der kolektomierten Patienten eine signifikante Häufung von biliären Komplikationen. So entwickelten 60% aller vor LTX kolektomierten Patienten biliäre Komplikationen nach der Transplantation ($p=0,01$).

Schließlich kam es in 24% der Fälle nach Lebertransplantation zu einem Progress der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Ein Progress der CED wiederum begünstigt die Entwicklung biliärer Komplikationen ($p=0,007$).

PSC-Patienten zeigen nach LTX außerordentlich gute Organ- und Überlebensraten. Die Entstehung biliärer Komplikationen und die Verschlechterung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit erhöhten Neoplasieraten beeinflussen Patienten- und Organüberleben sowie die Lebensqualität der Patienten.

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a liver disease of unknown origin, that is characterized by strictures and obliterations of the biliary tract. It leads to cirrhosis and liver failure. The majority of patients are male, 70-90% suffer also from inflammatory bowel disease (IBD), mostly colitis ulcerosa. The slow progress is complicated by the incidence of cholangiocellular carcinoma. Liver transplantation (LTX) is the only curative therapy. The course post transplantationem is complicated by the occurrence of biliary complications and high rates of acute rejection.

71 patients, transplanted between 1988 and 2003 at the Virchow-Klinikum, Charité Berlin, were monitored until June, 2004. Their data was collected from patient records of in-patient treatments and out-patient files. Patient and organ survival after LTX, numbers and risk factors for the appearance of biliary complications, influence of immunosuppression and the course of the IBD were analyzed.

PSC patients demonstrated excellent organ und patient survival rates. In our cohort patient survival was 84,5% and organ survival 74,6% after 10 years. These results are better than for all other indications.

Immunosuppression had a significant influence on patient and organ survival.

After a median follow-up of 13 years 52% of our patients suffered from biliary complications. Male patients were affected significantly more often. Patients, who received organs from male donors, tend to develop higher rates of biliary complications. Patient survival was not affected by biliary complications, although 4 patients needed to be re-transplanted.

Looking for risk factors for biliary complications we analyzed HLA typing, the need for IBD-related colon resection and the type of biliary tract reconstruction. In our cohort only colon resection was a significant risk factor for biliary complications.

In 24% inflammatory bowel disease worsened after LTX. Deterioration leads to biliary complications.

PSC patients show extraordinary patient and organ survival rates. Development of biliary complications and the deterioration of IBD with higher rates of neoplasia affect patient and organ survival rates as well as quality of life.

3. Einleitung

3.1 Lebertransplantation

Im Jahr 1963 führte T.E. Starzl die erste orthotope Lebertransplantation (oLTX) beim Menschen durch (1). Unzureichende Operationstechniken und mangelhafte Immunsuppression resultierten jedoch in den Folgejahren in hohen Mortalitätsraten mit geringer Überlebenszeit.

Der Durchbruch gelang 1978 mit der Einführung des Calcineurinhemmers Ciclosporin (2,3,4) zur Immunsuppression. Daraufhin wurde 1983 die Lebertransplantation auf der National Institute of Health Consensus Conference als etabliertes Therapieverfahren anerkannt.

Die Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken und des perioperativen Managements, sowie die Einführung der University of Wisconsin-Lösung zur Organkonservierung tragen dazu bei, dass heute 1-Jahres-Überlebensraten von über 80%, in einzelnen Zentren über 90% erreicht werden (5,6,7,8,9).

Ein weiterer bedeutender Schritt ist die Entwicklung neuer Immunsuppressiva in den letzten 2 Jahrzehnten. So stehen heute eine Vielzahl von Medikamenten zur Basis-Immunsuppression und zur Vermeidung bzw. Behandlung von Rejektionen zur Verfügung (10,11,12,13).

3.2 Die primär sklerosierende Cholangitis

Definition

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische, cholestatische Lebererkrankung unklarer Genese, die durch Strikturen und Obliterationen der intra- und extrahepatischen Gallengänge gekennzeichnet ist und im Verlauf zu Leberzirrhose und Leberversagen führt (14,15).

Epidemiologie

Die PSC wurde erstmals 1924 von Delbet beschrieben (16). Sie galt zunächst als chirurgische Rarität, bis Mitte der siebziger Jahre des 20. Jahrhunderts wurden in der Literatur weniger als 80 Fälle dokumentiert. Erst durch den zunehmenden Einsatz der endoskopisch-retrograden Cholangio-Pancreaticographie (ERCP) und in geringerem Maße auch der perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) wurden größere Fallzahlen bekannt und die diagnostischen Kriterien einheitlicher (17,18). Als gesichert gilt heute, dass das vormals als eigenständig angesehene Krankheitsbild der Pericholangitis eine intrahepatische Variante der PSC darstellt (19).

Derzeit hat die PSC eine Prävalenz von durchschnittlich 8-12 Erkrankten pro 100.000 Personen, Tendenz steigend (15). Vorwiegend betroffen sind Männer, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 40 Jahren (7,9,14). In 70-90% ist die PSC mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), meist der Colitis ulcerosa, vergesellschaftet (15,21,22). Umgekehrt leiden 2-5% der Patienten mit CED an einer PSC (14,15).

Nach der Diagnosestellung beträgt die mediane Überlebenszeit 9-18 Jahre (21,23,24), die Lebertransplantation (LTX) ist zurzeit die einzige kurative Therapie (23,25,26).

In 5-36% der Fälle wird der Krankheitsverlauf durch die Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms erschwert (23,24,25,27,28,29,30,31,32).

Pathogenese

Die Pathogenese der PSC ist bis heute unzureichend geklärt. Aufgrund des erhöhten Erkrankungsrisikos erstgradiger Familienangehöriger und der Assoziation zu bestimmten HLA-Typen geht man von einer genetischen Erkrankung aus (24,28,33,34).

So wurden in einer großen europäischen Studie 6 HLA-Haplotypen gefunden, die mit der PSC assoziiert sind (33):

DRB1*0301

DQA1*0501

DQB1*0201 (DR3)

DRB1*1301

DQA1*0103

DQB1*0603 (DR6)

Allerdings zeigte sich, dass B8 und DR3 nur in Anwesenheit der Marker MICA5.1 und MICB24 mit der PSC assoziiert sind. (34,35)

Broome U. et al. fanden heraus, dass bei PSC-Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden MHCII-Moleküle auf den Gallengangsepithelien exprimiert werden (36). Sie werden von CD44-, B7-2- und CD28-Rezeptoren auf Lymphozyten ko-stimuliert (37,38).

ICAM-1 ist ein Oberflächen-Glykoprotein, das auf Gefäßendothel vorkommt und während der Immunantwort die Leukozytenadhäsion bewirkt. ICAM-1-Polymorphismen tragen zur Anfälligkeit gegenüber entzündlichen Prozessen, so auch der CED, bei. Bei PSC-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wird ICAM-1 auf den Gallengängen exprimiert und die Serumkonzentration von löslichen Adhäsionsmolekülen ist erhöht.

Yang et al. fanden heraus, dass die homozygote Form des K469F bei PSC-Patienten signifikant niedriger ist als in der Vergleichsgruppe, somit kann davon ausgegangen werden, dass der Polymorphismus mit einem Schutz vor der Erkrankung einhergeht (39).

Außerdem konnte festgestellt werden, dass das Allel 5a des MMP-3-Proteins, einem Protein, das die Fibrogenese impliziert, bei Patienten mit PSC und Colitis ulcerosa signifikant häufiger vorkommt (40).

Insgesamt handelt es sich um vielversprechende Ansätze, die jedoch bisher nicht in größeren Studien reproduziert und bekräftigt wurden.

Für eine autoimmune Genese der PSC spricht das Vorhandensein anderer Auto-Immunerkrankungen und die Anwesenheit verschiedener Auto-Antikörper (14,41). So kommen P-ANCA-Autoantikörper bei ungefähr 80% der PSC Patienten vor (42). In 60% der Fälle richten sie sich gegen die Katalase, in 14% gegen die Enolase (43). Die Katalase ist ein anti-oxidativ wirkendes Enzym, das die Zelle vor Schäden durch freie Radikale bewahrt (44).

Außerdem konnten bei PSC-Patienten Auto-Antikörper gegen biliäre Epithelzellen (BEC) festgestellt werden, die zur Expression von CD44 und Bildung von IL-6 führen (45). Gegen eine Auto-Immunerkrankung spricht jedoch das fehlende Ansprechen auf immunsuppressive Therapie. Zudem sind einige Antikörper nicht spezifisch für die PSC.

Es gibt Hypothesen, die von einem direkten Zusammenhang zwischen der PSC und der CED ausgehen: so sollen über die Portalvenen aufgenommene Antigene in der Leber von Gedächtniszellen, die im Darm aktiviert wurden, erkannt werden und eine Entzündungsreaktion in der Leber auslösen (46,47,48,49). Diese Hypothese wird von der Erkenntnis unterstützt, dass sich die gleichen Lymphozyten-Adhäsionsmoleküle, VAP-1 und MAdCam-1 im Darm und in der Leber befinden (50). Lymphozyten, die im Darmtrakt aktiviert wurden, gelangen über den Blutkreislauf in die Leber und siedeln sich als Gedächtniszellen an. Sie können dann unabhängig vom Ausmaß und Aktivitätsgrad der CED in der Leber aktiv werden. Allerdings erkranken auch Patienten an PSC, die keine CED in der Vorgeschichte haben.

Auch Bakterien sollen Einfluss auf die Entstehung der PSC haben: so könnte der vorausgegangene Kontakt mit Helicobacter, Chlamydien oder anderen Mikroorganismen eine Kreuzreaktion mit Gallengangsepithelien verursachen (51,52). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass starke bakterielle Besiedlung des Darmtrakts zu portalen Läsionen mit Proliferation und Fibrose des Gallengangssystems und Cholangitiden führt (53,54). Dieses konnte jedoch bisher bei PSC-Patienten nicht reproduziert werden. So zeigen sich weder im Darm noch in der Leber der PSC-Patienten bakterielle Anhäufungen, noch ist die intestinale Permeabilität gestört (55).

Für die These, dass die PSC durch eine Cholangiopathie hervorgerufen wird, spricht: Knockout-Mäuse, denen das Mdr2-Gen fehlt, welches für einen Phospholipidtransporter kodiert, entwickeln PSC (56).

Patienten mit PSC weisen zudem hohe Konzentrationen an T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen auf (57,58,59). Auch TNF-alpha und Interferon-gamma sind erhöht (60). Sie induzieren die Bildung von NOS2. Hohe Dosen von NOS2 führen wiederum zur Entstehung von reactive nitrogen oxide species (RNOS), das

verschiedene pathobiologische Effekte besitzt: es hemmt den cAMP-vermittelten Flüssigkeits- und Elektrolyttransport in die Gallengangsepithelien und schadet somit Gallengängen und Leber (61). Außerdem führt es zu Protein-Nitrosylation und NO-abhängiger Inaktivierung der DNA-Reparaturvorgänge der Cholangiozyten. Dadurch kann die NO-vermittelte chronische Entzündung für die cholestatischen und auf lange Sicht onkologischen Komplikationen der PSC mitverantwortlich sein (62).

Insgesamt ist die Genese der PSC weiterhin unklar. Es ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen, das jedoch bisher unzureichend erforscht ist.

Diagnostik

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen 20-40% der Patienten keine Symptome auf (41,63) und werden aufgrund der cholestatisch veränderten Laborwerte mit Erhöhung der alkalischen Phosphatase identifiziert (14,64). Symptomatische Patienten leiden unter Bauchschmerzen, Ikterus oder Juckreiz und Fieber. Bei der klinischen Untersuchung fallen zusätzlich Hepato- und/oder Splenomegalie auf. Die klassischen „Leber-Symptome“ Aszites und vorangegangene Ösophagusvarizenblutung zeigen sich nur bei 2-6% der Patienten (63).

Zusätzlich zur bekannten Assoziation mit der CED weisen mehr als 20% der Patienten andere Auto-Immunerkrankungen wie insulinabhängiger Diabetes mellitus, Schilddrüsendysfunktion und Psoriasis auf (65).

Die endoskopisch-retrograde Cholangio-Pancreaticographie (ERCP) ist das Mittel der Wahl zur Diagnose einer PSC; auch wenn die MRCP in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat (24,64). Bei Verdacht auf biliäre Dysplasien und zur Bestimmung des Krankheitsstadiums wird außerdem die Leberbiopsie eingesetzt, sie kann, im Gegensatz zur ERCP, auch die „small duct cholangitis“ darstellen (14,64,66). Als Diagnosekriterium gilt das Auffinden von „irregulär verteilten multifokalen Strikturen in den intra- und extrahepatischen Gallengängen ohne Hinweis auf eine andere Grunderkrankung“ (18,20,64,67).

Histologie

Bei der Aufarbeitung des Präparats zeigt sich in den meisten Fällen eine unspezifische portale Fibrose und lymphozytäre Infiltration. Spezifischer ist das so genannte Zwiebelhaut-Muster, das zur Ductopenie und Proliferation des Gallengangs führt und in 8-55% der Fälle besteht. In bis zu einem Drittel der Fälle ist bereits bei der ersten Biopsie eine Zirrhose vorhanden, eine Cholestase zeigt sich bei bis zu 50% der Patienten (68).

Ludwig et al. (69) teilten die histologischen Bilder der PSC in 4 Stadien:

Stadium 1: Veränderungen wie Cholangitis oder portale Hepatitis beschränken sich auf den portalen Trakt.

Stadium 2: Fibrose und Hepatitis überschreiten den portalen Trakt.

Stadium 3: Septale Fibrose und/oder Nekrosen charakterisieren dieses Stadium.

Stadium 4: Biliäre Zirrhose.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Biopsie jedoch durch unspezifische Veränderungen und eine große Variabilität der Proben limitiert.

Therapie

Ursodeoxycholsäure (UDCA) ist eine natürliche, tertiäre Gallensäure und in der Therapie der PSC weit verbreitet. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen wird die Einnahme empfohlen, obwohl es keine großen Studien gibt, die einen positiven Einfluss auf die Progression der Erkrankung zeigen (70,71,73). Allerdings behaupten neuere Studien, dass sich höhere Dosen UDCA (in Kombination mit endoskopischer Therapie, 72) positiv auf die Fibrose und die histologischen Veränderungen der Leber auswirken (74,75). Außerdem soll UDCA das Entartungsrisiko im Kolon senken (76,77). Auch scheint die Kombination aus UDCA-Gabe und Dilatation dominanter Stenosen die Entstehung einer sekundären biliären Zirrhose, wenn nicht zu verhindern, dann wenigstens zu verzögern (78,142).

Die American Association for the Study of Liver Diseases rät dagegen von der Einnahme von UDCA ab. Sie beruft sich auf die unklare Wirkung in niedrigen Dosen sowie potentiell gesundheitsschädliche Wirkungen in höheren Dosen (79).

Im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen spricht die PSC nicht oder nur schlecht auf Immunsuppressiva an (14,21,23,80). Im Tiermodell konnte eine Reduktion von hepatischen Steroidrezeptoren bei Ratten mit Cholangitis gezeigt werden. Möglicherweise ist auch die Wirkungslosigkeit von Steroiden beim Menschen darauf zurückzuführen (81). Erste Studien berichten vom positiven Nutzen von Azathioprin oder Tacrolimus, aber es müssen weitere Studien folgen, um diese Ergebnisse zu bestätigen (82,83).

3.3 Lebertransplantation bei primär sklerosierender Cholangitis

Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Therapie der PSC (23,25,26). So stellt die PSC heutzutage die häufigste Indikation zur LTX in den nordischen Ländern und die vierthäufigste in den USA dar (13,67).

Sind die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten auch vergleichbar mit dem Outcome von Transplantierten anderer Indikationen, so gibt es doch Besonderheiten bei der Evaluation und im prä- und postoperativen Verlauf von PSC-Patienten (84,85,86,87,88).

6-20% der PSC-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf ein Cholangiokarzinom (die Erkrankungswahrscheinlichkeit liegt bei 1 bis 5% pro Jahr), das die Überlebensraten prä- und post transplantationem negativ beeinflusst (20,27,29,30,31,32,67). Das hat dazu geführt, dass einige Autoren eine möglichst frühe Transplantation fordern (23,64,67,89). Andererseits wird der Verlauf nach LTX durch verschiedene Faktoren verkompliziert: so entwickeln 5-20% der Patienten ein Rezidiv der PSC (13,84,87,89,90), was zu höheren Komplikations- und Re-Transplantationsraten führt (25,67,80).

Desweiteren ändert sich post transplantationem der Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die bei 70-90% der PSC-Patienten vorliegt (15,21,22). Während PSC-Patienten vor der Transplantation meist einen mildereren, wenn auch ausgeprägteren Befund als Patienten ohne PSC zeigen (14,22,28), so

nimmt die CED nach Transplantation oft einen aggressiveren Verlauf (91), mit erhöhtem Risiko für die Entstehung einer Kolon-Neoplasie (14,85,86,92).

Bis heute existieren keine eindeutigen Leitlinien für den richtigen Zeitpunkt zur Lebertransplantation bei PSC.

Die PSC stellt bis heute eine besondere Herausforderung im klinischen Alltag dar.

Im Folgenden sollen die Erfahrungen eines Zentrums über den Zeitraum von 1988 bis 2004 betrachtet werden. Im Jahr 2008 wurde ein erneuter Follow-Up durchgeführt.

4. Fragestellung

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine Erkrankung, die aufgrund steigender Prävalenz in den letzten Jahren in Klinik und Literatur an Bedeutung gewonnen hat. Dennoch gibt es nur wenige Arbeiten, die den Langzeitverlauf von PSC-Patienten nach Lebertransplantation (LTX) betrachten.

In der Literatur werden hohe Raten an biliären Komplikationen und nötigen Interventionen beschrieben. In unserer Analyse werden wir uns deswegen mit folgenden Fragen befassen:

1. Wie ist das Patienten- und Organüberleben bei Patienten mit PSC nach LTX?
2. Hat die Wahl der Immunsuppression Einfluss auf das Outcome nach LTX?
3. Wie viele Patienten entwickeln biliäre Komplikationen?
4. Wirkt sich dies auf das Patienten- und Organüberleben aus?
5. Welchen Einfluss haben die HLA-Typisierung, die Kolonresektion und die Gallenganganastomose auf die Entwicklung von biliären Komplikationen?
6. Die Mehrheit der Patienten mit PSC leiden an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Wie verändern sich Krankheitsaktivität und Verlauf nach LTX?

5. Patienten und Methoden

5.1 Patienten und Beobachtungszeitraum

Im Zeitraum von September 1988 bis Dezember 2009 wurden am Virchow-Klinikum der Charité 2068 orthotope Lebertransplantationen durchgeführt, 99 aufgrund einer PSC.

Bei 83 PSC-Patienten fand zwischen Dezember 1988 und Dezember 2003 eine Lebertransplantation statt.

3 Patienten mit einem bekannten cholangiozellulären Karzinom wurden aus der Analyse ausgeschlossen, 3 sind aus dem Follow-Up ausgeschieden, 6 hatten eine frühe Re-Transplantation (innerhalb von 90 Tagen). Somit wurde der Verlauf von 71 Patienten bis zum 30.06.2004 untersucht. Daraus ergibt sich eine mediane Beobachtungsdauer von 83,8 Monaten (2,7-189). 2008 wurde ein erneuter Follow-Up durchgeführt.

Dauer der Erkrankung

Zum Zeitpunkt der Transplantation waren bei den Patienten durchschnittlich 8,5 Jahre seit der Erstdiagnose der PSC vergangen (0-31 Jahre). Die Diagnose PSC war anhand von morphologischen Veränderungen bei der ERCP/MRCP oder der Leberbiopsie gestellt worden und wurde durch die histologische Aufarbeitung der explantierten Leber bestätigt.

Die gängigen Scores zur Einschätzung der Schwere einer Lebererkrankung sind der Child-Pugh- und der MELD-Score.

Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score setzt sich aus den Parametern Aszites, hepatische Enzephalopathie, Bilirubin, Albumin und Prothrombinzeit zusammen (siehe Tab. 1) und wurde früher häufig zur Einschätzung der Leberfunktion benutzt (93). Heutzutage ist er weitgehend durch den MELD-Score ersetzt.

Parameter	Punkte		
	1	2	3
Aszites	kein	wenig	reichlich
Enzephalopathie	keine	Grad 1-2	Grad 3-4
Bilirubin $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	<34,2 (<2)	34,2-51,3 (2-3)	>51,3 (>3)
Albumin g/L (g/dL)	>35	28-35 (2,8-3,5)	<28 (<2,8)
Prothrombinzeit (INR)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Child A: 5-6	Child B: 7-9	Child C: 10-17	

Tab. 1: Child-Pugh-Score

MELD-Score

Der MELD (Model for End-stage Live Disease)-Score wurde aus den Ergebnissen von Patienten nach TIPSS-Anlage entwickelt (94). Er wird aus den 3 Parametern Kreatinin, Bilirubin und INR berechnet und gilt als zuverlässiger Wert zur Einschätzung der Lebererkrankung und der Lebenserwartung (Tabelle 2). Er stellt heutzutage die Grundlage für die Vergabe von Spenderorganen zur Lebertransplantation über Eurotransplant (Leiden, Niederlande) dar.

MELD-Score	Wahrscheinlichkeit, 3 Monate zu überleben
<9	98,1%
10-19	94,0%
20-29	80,4%
30-39	47,4%
≥ 40	28,7%

Tab. 2: MELD-Score (Quelle: Wiesner et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology (2003) vol. 124 (1) pp. 91-6.)

Bei PSC-Patienten ist der Verlauf oft langsam progredient und wird dann akut durch das Auftreten von septischen Cholangitiden verschlechtert. Dies wird durch den MELD-Score nicht ausreichend gut erfasst. Aus diesem Grund ist für Transplantationskandidaten mit einer PSC eine Ausnahmeregelung eingeführt worden (Exceptional-MELD). Für den Exceptional-MELD müssen 2 der 3 folgenden Kriterien erfüllt sein:

- 1) Mindestens 2 spontan auftretende, klinische Sepsisepisoden in 6 Monaten (nicht interventionell verursacht, nicht interventionell oder antibiotisch sanierbar)
- 2) Splenomegalie größer als 12 cm
- 3) Body-Mass-Index-Reduktion um mindestens 10% in den letzten 12 Monaten

Seit 2012 wird Patienten mit Exceptional-MELD-Score der MatchMELD zugewiesen, der sich aus Dringlichkeit und Erfolgsaussicht für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen berechnet.

Chronisch entzündliche Darmerkrankung

In 70-90 % ist die PSC mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), meist der Colitis ulcerosa, vergesellschaftet. Wir haben in unserer Analyse die Art der CED, die Krankheitsdauer sowie die Ausprägung vor und nach der Transplantation in Hinblick auf die Notwendigkeit einer operativen Versorgung und/oder einer Steroidtherapie untersucht.

Evaluierung

Alle Patienten mussten sich zur Evaluierung zahlreichen Voruntersuchungen unterziehen. Dazu gehörten u. a. internistische, anästhesiologische, neurologische, zahnärztliche, psychosomatische und bei Frauen gynäkologische Konsile. Desweiteren wurden als Standard-Untersuchungen ein Röntgen-Thorax, eine CT des Abdomens, ein Abdomen-Ultraschall inklusive Duplex-Sonographie der Abdominal-

und Lebergefäße, eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, eine Koloskopie, eine Knochendichtebestimmung und gegebenenfalls eine Kernspintomographie des Abdomens durchgeführt.

Die Erhebung aller Laborwerte, einschließlich der Blutgruppe und der HLA-Typisierung, rundeten die Evaluierungsuntersuchungen ab.

5.2 HLA-Typisierung

Die HL-Antigene der Spender und Empfänger wurden erhoben und verglichen. Es wurden die Übereinstimmungen der HLA-Klasse I (Antigene A und B) und HLA-Klasse II (DR) von Spender und Empfänger gezählt. HL-Antigen DQ wurde nicht in die Analyse aufgenommen, da es in mehr als 50% der Fälle nicht vorlag. Für jeden Patienten wurde die Anzahl der Mismatches pro Genort erfasst, also 0-2. Die Ergebnisse wurden in Gruppen von 0-2, 2-4, 4-6 Mismatches zusammengefasst.

5.3 Operatives und perioperatives Management

Das operative und perioperative Management orientierte sich an den gängigen Standards (6,7). Die Transplantate wurden mit der University of Wisconsin (UW) - Lösung konserviert. Die kalte Ischämiezeit (Zeit, in der das Organ blutleer auf Eis gekühlt wird) wurde erhoben. Nach Re-Perfusion wurde eine Biopsie durchgeführt (Null-Biopsie), um den Konservierungsschaden zu ermitteln.

Perioperativ wurde eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt.

5.4 Immunsuppression

Die Immunsuppression wurde nach verschiedenen Protokollen durchgeführt. Als Basisimmunsuppressiva gelten Ciclosporin (Sandimmun) und Tacrolimus. Sie wurden im Rahmen von Dual-, Triple oder Quadruple-Therapien mit Prednisolon und teilweise Azathioprin oder Mycophenolate Mofetil (MMF) kombiniert. Einige Patienten

erhielten darüber hinaus eine Induktionstherapie mit Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG), Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern.

5.5 Abstoßungsreaktionen

Am 7. postoperativen Tag führte man bei fast allen Patienten routinemäßig eine Leberblindpunktion zum Ausschluss einer Abstoßungsreaktion durch.

Zusätzlich wurde bei jedem klinischen Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion, das heißt bei Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins, Hellfärbung der Galle und vermindertem Gallefluss, eine Leberblindpunktion gemacht.

Die Schwere der Rejektion kann anhand des histologischen Befundes in drei Grade eingeteilt werden:

Grad I: mäßiges periportales Infiltrat, keine/minimale Endothelitis und Gallengangsschädigung, keine Leberzellnekrosen.

Grad II: deutliches periportales mononukleäres Infiltrat, ausgeprägte Endothelitis und Gallengangsschädigung, einzelne Leberzellnekrosen.

Grad III: wie Grad II mit zusätzlich schwerer Schädigung und massiver konfluierender Leberzellnekrose.

War der Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion mittels Leberpunktion bestätigt worden, wurde entweder die Basisimmunsuppression (Ciclosporin oder Tacrolimus) erhöht oder eine Urbason-Stoßtherapie durchgeführt (Gabe von 1g Methylprednisolon i.v. über 3 Tage). Bei fehlendem Ansprechen auf die Urbason-Therapie (Steroidresistenz), wurde die Immunsuppression von Ciclosporin auf Tacrolimus umgesetzt (Tacrolimus-Rescue-Therapie) oder für 5-7 Tage mit OKT3 (OKT3-Rescue) behandelt. Eine weitere Option war die Gabe von ATG zur Therapie der Abstoßungsreaktion.

5.6 Nachbeobachtung

Fast alle Patienten kamen im Anschluss an ihren stationären Aufenthalt im Virchow-Klinikum in eine mehrwöchige Anschlussheilbehandlung. Danach begaben sie sich in die hausärztliche ambulante Weiterbehandlung, wo engmaschige klinische und

laborchemische Kontrollen in Zusammenarbeit mit der Transplantationsambulanz vorgenommen wurden.

Umfangreiche Kontrolluntersuchungen wurden nach 3, 6, 9 und 12 Monaten durchgeführt, anschließend fanden sich die Patienten jährlich in der Transplantationsambulanz ein. In den Jahren 1, 3, 5 und 10 post transplantationem wurde - das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt - jeweils eine Leberblindpunktion zur Verlaufskontrolle durchgeführt.

5.7 „Event-free survival“ und biliäre Komplikationen

Die Diagnostik des PSC-Rezidivs gestaltet sich schwierig, da andere Krankheitsbilder, unter ihnen die chronische Rejektion und die ITBL, ähnliche histologische Bilder aufweisen. So wird das Rezidiv heute als das cholangiographische und histologische Auftreten von Strikturen des intra- und extrahepatischen Gallengangssystems definiert, die sich nicht in Anastomosennähe befinden und keiner anderen Ursache zuzuschreiben sind (84,87,88). Aufgrund dieser diagnostischen Unsicherheit haben wir das Auftreten biliärer Komplikationen und das "Event-free survival" als auszuwertende Parameter gewählt. Biliäre Komplikationen stellen alle Veränderungen des intra- und extrahepatischen Gallengangssystems dar, die nicht in Anastomosennähe lagen und durch MRC/ERC/PTC oder Leberbiopsie bestätigt wurden. Als „Event-free survival“ galt in unserer Analyse die Zeitspanne von der Transplantation bis zum Auftreten biliärer Komplikationen. Zudem fallen Re-Transplantationen aller Art sowie das Versterben des Patienten in diese Gruppe.

Therapeutisch wurde versucht, mittels ERCPs und Ballondilatationen, der Einlage von Drainagen und der Gabe von Azathioprin (n=1) biliäre Komplikationen zu beherrschen.

5.8 Endoskopisches Management

ERC und PTCD wurden zur Diagnostik und Therapie aller Auffälligkeiten des Gallengangssystems - einschließlich der Anastomosenregion - verwendet. Diese zählen jedoch nicht zur Eventgruppe. Sie wurden zur Dilatation von Engstellen, Einbringen und Wechsel von Stents, Entfernung von Sludge mit dem Ziel der Beseitigung einer Cholestase verwendet.

5.9 Re-Transplantation

Kam es trotz interventioneller Maßnahmen zur Verschlechterung der Organfunktion bzw. zum Transplantatversagen, war eine Re-Transplantation indiziert. Die Patienten wurden erneut bei Eurotransplant gemeldet und nach den Exceptional-MELD-Kriterien priorisiert.

5.10 Datenerfassung und statistische Methoden

Die Patientendaten wurden aus den Krankenakten des Transplantationsarchivs und der Transplantationsambulanz zusammengetragen und in das Dateiverwaltungsprogramm Microsoft Excel eingegeben. Anschließend wurde mit SPSS die statistische Auswertung durchgeführt. Überlebensraten wurden absolut und aktuarisch (nach Kaplan-Meier) berechnet. Die Daten werden, wenn nicht anders bezeichnet, als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Der Log-Rang-Test wurde zum Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven eingesetzt. Ansonsten wurde je nach Indikation der Chi-Quadrat-Test, der Fisher's Exact Test oder der Test nach Mann-Whitney-U verwendet. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

6. Ergebnisse

6.1 Patienten- und Organüberleben

Zwischen Dezember 1988 und Dezember 2003 wurden am Virchow-Klinikum der Charité 83 PSC-Patienten lebertransplantiert.

3 Patienten mit einem bekannten cholangiozellulären Karzinom wurden aus der Analyse ausgeschlossen, 3 sind aus dem Follow-Up ausgeschieden, 6 hatten eine frühe Re- Transplantation (innerhalb von 90 Tagen). Somit wurde der Verlauf von 71 Patienten bis zum 30.06.2004 untersucht.

Von den 71 Patienten waren 49 männlich (69%), 22 weiblich (31%) (siehe Tab. 3). Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 14 und 69 Jahren, bei einem mittleren Altersdurchschnitt von 40,7 Jahren. Die weiblichen Patienten waren zum Transplantationszeitpunkt durchschnittlich 38,3 Jahre alt, die männlichen Patienten 41,1 Jahre.

Teilt man die Patienten in die Altersgruppen 10-30 Jahre, 31-50 Jahre und 51-70 Jahre, so zeigt sich folgendes Bild: 29,6% der Patienten waren zum Transplantationszeitpunkt 30 Jahre und jünger (36,4% der Frauen und 26,5% der Männer). Die Mehrheit (46,5%) war zwischen 31 und 50 Jahre alt (45,5% der Frauen und 46,9% der Männer). In der Altersgruppe der 51-70-Jährigen befanden sich 17 Patienten (23,9%), davon waren 4 weiblich (18,2%) und 13 männlich (26,5%). Die weiblichen Patienten wurden im Durchschnitt 8,8 Jahre nach Erstdiagnose der PSC transplantiert, die männlichen Patienten nach 8,4 Jahren. Die durchschnittliche Gesamtdauer von der Erstdiagnose der PSC bis zur Transplantation lag somit bei 8,5 Jahren.

Aufgeschlüsselt nach den Altersgruppen ergibt sich: in der Gruppe der 10-30-jährigen Frauen betrug die Zeit von Diagnosestellung bis zur Transplantation 9,4 Jahre. In derselben Altersgruppe lag die Zeitspanne bei den Männern bei 7,8 Jahren. In der Gruppe der 31-50-Jährigen lag die Erkrankungsdauer bei den Frauen bei 8,8 Jahren, bei den Männern bei 7,9 Jahren. Die 51-70-jährigen Frauen wurden durchschnittlich 7,5 Jahre, die Männer 10,1 Jahre nach Diagnosestellung transplantiert. Altersabhängig aufgeschlüsselt nimmt bei den Frauen die

Krankheitsdauer bis zur Transplantation mit zunehmendem Alter ab, bei den Männern zeigt sich ein gegensätzlicher Verlauf (Tab. 3).

	Gesamt	Frauen	Krankheits- dauer (J)	Männer	Krankheits- dauer (J)
PSC-Patienten	71	22 (31%)	8,8	49 (69%)	8,4
10-30 Jahre	21 (29,6%)	8 (36,4%)	9,4	13 (26,5%)	7,8
31-50 Jahre	33 (46,5%)	10 (45,5%)	8,8	23 (46,9%)	7,9
51-70 Jahre	17 (23,9%)	4 (18,2%)	7,5	13 (26,5%)	10,1
Altersdurch- schnitt	40,7	38,3		41,1	

Tab. 3: Geschlechterverteilung und Altersstruktur zum Transplantationszeitpunkt in Bezug zur Krankheitsdauer

Child-Pugh-Score

Zum Transplantationszeitpunkt stellte sich der Child-Pugh-Score unserer Kohorte folgendermaßen dar:

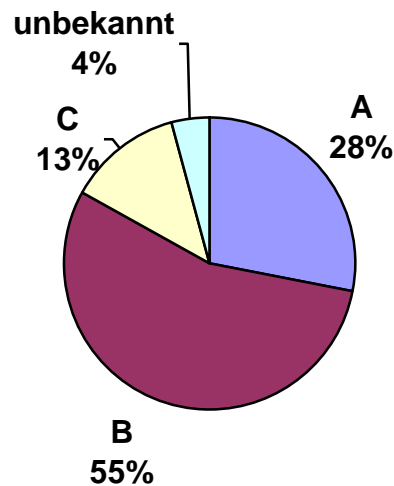


Abb. 1: Child-Pugh-Score zum Transplantationszeitpunkt

Model of End Stage Liver Disease (MELD)

Der Meld-Score gilt als zuverlässiger Wert für die Einschätzung der Schwere der Lebererkrankung und der Lebenserwartung. Er stellt sich in unserer Kohorte folgendermaßen dar:

16 Patienten (22,5%) haben einen Score von 4-9, 39 (54,9%) einen Score von 10-19, 11 (15,5%) einen Score von 20-29 und 2 (2,8%) einen Score zwischen 30 und 40. Bei 3 Patienten (4,2%) wurde der MELD-Score nicht erfasst.

Der MELD-Score lag damit durchschnittlich bei 14,4, was nach klassischen MELD-Kriterien keiner hohen Dringlichkeit und einer hohen Überlebensrate entspricht. Da sich der Verlauf bei PSC-Patienten durch plötzlich auftretende septische Cholangitiden akut verschlechtert, wurden für diese Patientengruppe die Exceptional-MELD-Kriterien eingeführt, die eine Priorisierung auf der Transplantliste möglich machen.

Überlebenszeit

Von den 71 Patienten verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 14 (19,7%), das kumulative Patientenüberleben betrug somit 80,3%. Die Patienten verstarben durchschnittlich nach 57 Monaten (2-188 Monate) (Tab. 5).

1 Patient starb innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation, 4 weitere innerhalb eines Jahres. Nach 3 Jahren waren 9 Patienten verstorben, nach 5 Jahren 10. Im Zeitraum 5 bis 7 Jahre nach Transplantation verstarb kein Patient, 7 bis 10 Jahre post transplantationem einer. 10 Jahre nach Transplantation und später verstarben 3 Patienten (nach 10,5; 12,1 und 13,5 Jahren).

Todesursache

5 Patienten verstarben an den Folgen eines Gallengangscarcinoms, bei 4 von ihnen handelte es sich um ein inzidenzielles Karzinom, das bei der Aufarbeitung der explantierten Leber entdeckt worden war. Ein Patient entwickelte in der transplantierten Leber ein Gallengangscarcinom.

2 Patienten verstarben an anderen Karzinomen, 3 an einer Sepsis, 3 im Multiorganversagen und einer an einer Gefäßblutung (Abb. 2).

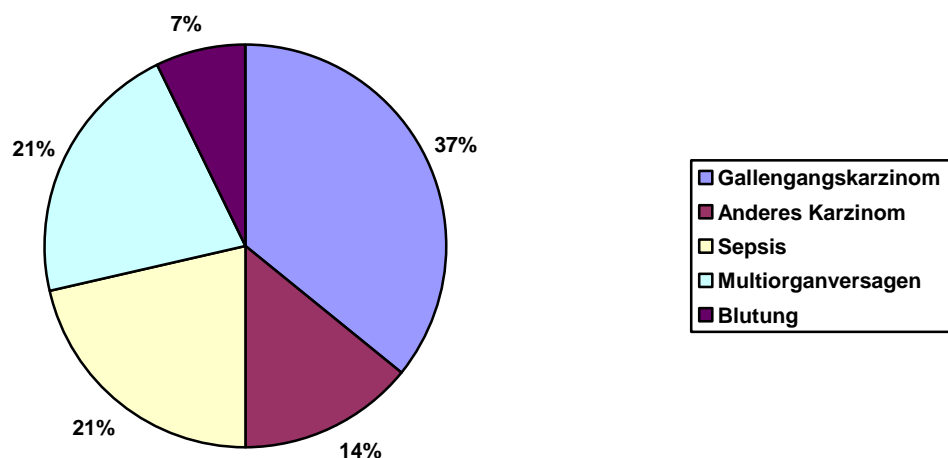


Abb. 2: Todesursache

Geschlechter- und Altersverteilung

Von den Verstorbenen waren 11 Männer (22,4%) und 3 Frauen (13,6%). Die Überlebensrate der Frauen betrug 100% nach einem Jahr und 90,9% nach 10 Jahren. Die Überlebensrate der Männer betrug 89,8% nach einem Jahr und 81,6% nach 10 Jahren.

Um zu untersuchen, inwiefern das Alter bei Transplantation Einfluss auf das Überleben hat, wurden die Patienten in 3 Altersgruppen eingeteilt: 10-30 Jahre, 31-50 Jahre, 51-70 Jahre. In der Altersgruppe der 10-30-Jährigen verstarb niemand innerhalb des Beobachtungszeitraumes. In der Gruppe der 31-50-Jährigen sowie der 51-70-Jährigen verstarben jeweils 7 Patienten (Tab. 4).

Altersgruppe	Anzahl	Todesfälle	Männer	Frauen	Überleben
10-30 Jahre	21	0	0	0	100%
31-50 Jahre	33	7	6	1	78,8%
51-70 Jahre	17	7	5	2	58,8%

Tabelle 4: Todesfälle in Abhängigkeit von Patientenalter und -geschlecht

Auch bei der altersabhängigen Aufteilung der Patienten nach Geschlecht zeigte sich kein signifikanter Unterschied: es gab keine Todesfälle in der Gruppe der 10-30-Jährigen. Bei den 31-50-Jährigen verstarben 6 Männer (24%) gegenüber einer Frau (10%), in der Altersgruppe 51-70 Jahre verstarben 5 Männer (38,5%) gegenüber 2 Frauen (50%) (Abb. 3).

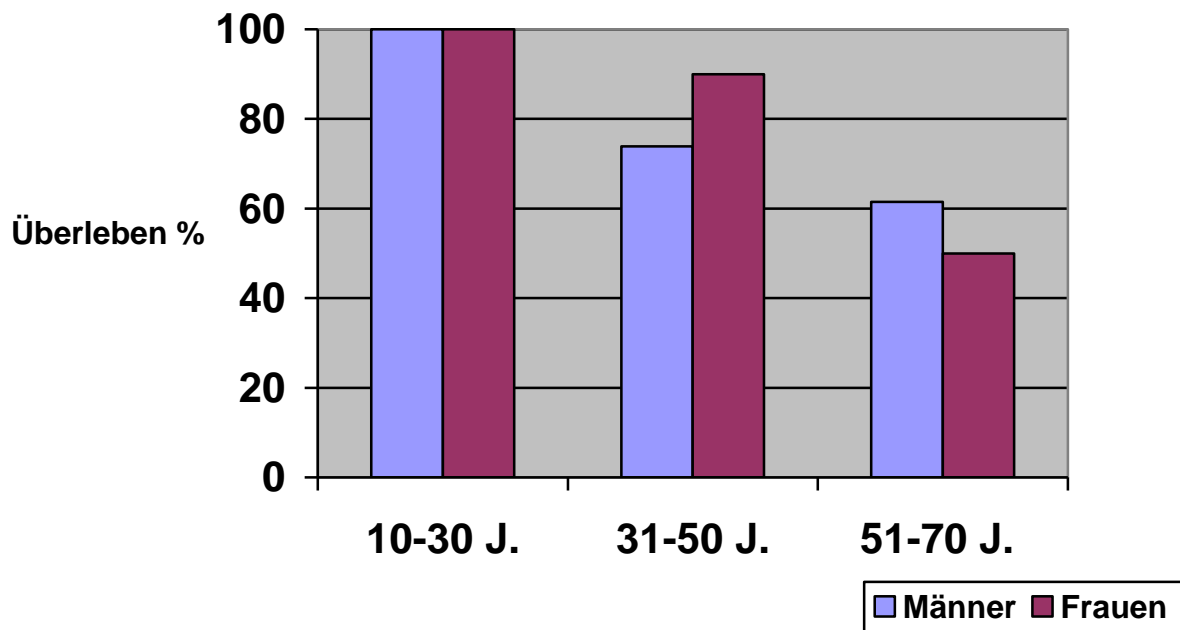


Abb. 3: Überleben in Bezug zum Alter (zum Transplantationszeitpunkt) und zum Geschlecht

Organüberleben

Bei 7 Patienten wurden 9 Re-Transplantationen durchgeführt, frühe Re-Transplantationen innerhalb von 3 Monaten nach Ersttransplantation wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Median nach 35 Monaten retransplantiert (3-94 Monate), die Re-Re-Transplantationen fanden nach 96 Monaten (72 und 120 Monaten) statt. 3 Patienten wurden innerhalb der ersten 6 Monate retransplantiert, ein weiterer innerhalb eines Jahres. Die übrigen Re-Transplantationen fanden nach 3,3, 7,5 und 7,9 Jahren statt. Die Überlebensraten werden in Tabelle 5 dargestellt, insgesamt besteht ein Organüberlebensrate von 94,4% nach 1 Jahr und 74,6% nach 10 Jahren. Das Patientenüberleben liegt bei 90,1% nach 1 Jahr und 84,5% nach 10 Jahren. Die Gründe für die Re-Transplantationen werden im Kapitel Re-Transplantation behandelt.

Überleben	6 Mon.	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
Patient	98,6%	90,1%	87,3%	86,0%	86,0%	84,5%
Organ	94,4%	87,3%	81,7%	78,8%	78,8%	74,6%

Tab. 5: Patienten- und Organüberleben nach LTX bei PSC

Geschlechterverteilung beim Organüberleben

Statistisch betrachtet gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern bei den Re-Transplantationsraten:

10,2% der männlichen Patienten (n=5) mussten re-transplantiert werden im Vergleich zu 9,1% der weiblichen Patienten (n=2, p=0,884). Die erneute Re-Transplantation (n=2) verteilt sich auf beide Geschlechter.

Anastomose

Bei 27 Patienten (38,6%) wurde eine Choledocho-Duodenostomie (CD), bei 35 Patienten (50%) eine Choledocho-Jejunostomie (CJ) und in einem Fall (1,4%) eine Hepatico-Duodenostomie (HD) als Gallenganganastomose durchgeführt.

Desweiteren erhielten 7 Patienten (10%) eine Duct-to-duct- Anastomose. In einem Fall waren die Angaben zur Art der Gallenganganastomose nicht konklusiv (Abb. 4).

Zur Verbesserung des Galleflusses wurde bei fast allen Patienten ein T-Drainage angelegt, die - bei unauffälligen Ergebnissen in der Cholangiographie - nach 6 Wochen entfernt wurde.

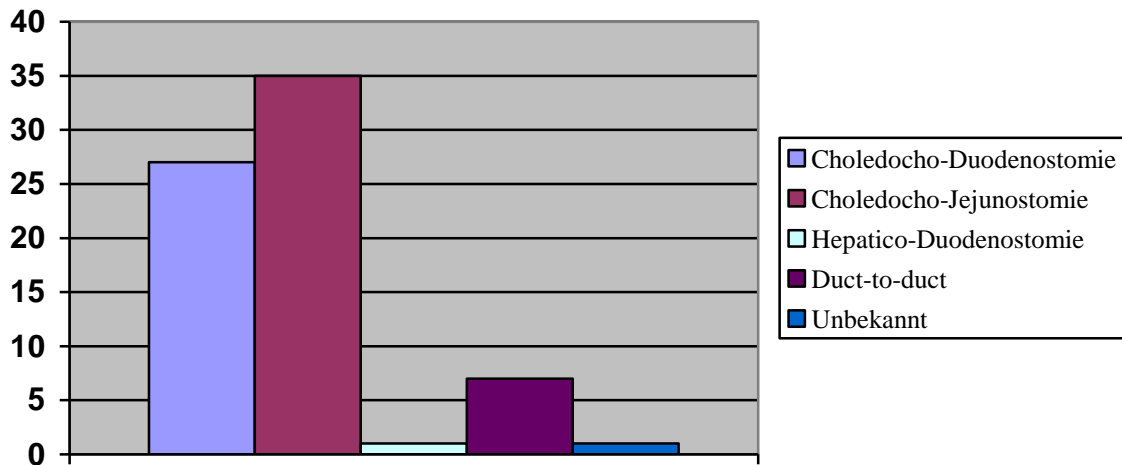


Abb. 4: Gallenganganastomose bei 71 PSC-Patienten

Anastomosenkomplikationen

11 Patienten (15,5%) entwickelten interventionsbedürftige Anastomosenkomplikationen, die mittels ERC/PTC diagnostiziert wurden. In 5 Fällen handelte es sich um eine Anastomosenstenose, die mittels Stent bzw. Yamakawadrainage behandelt wurde. 2 dieser Patienten waren mit einer Choledochojejunostomie, 2 mit einer Choledochoduodenostomie versorgt worden. Einer hatte eine Duct-to-duct-Anastomose erhalten und entwickelte ein PSC-Rezidiv, sodass die Stenose im Rahmen seines Rezidivs gedeutet wurde.

6 Patienten erlitten eine Anastomoseninsuffizienz. Bei 2 Patienten wurde die Insuffizienz übernäht, ein Patient erhielt einen Stent. In 3 Fällen wurde eine Neuanlage der Anastomose durchgeführt. Ein Patient musste bei erneuter Insuffizienz nochmals revidiert werden. 2 Patienten entwickelten im Verlauf eine Stenose, die durch eine Neuanlage der Anastomose behandelt wurde.

Insgesamt waren von den 11 Patienten mit Anastomosenkomplikationen initial 6 mit einer Choledochojejunostomie, 4 mit einer Choledochoduodenostomie und einer mit einer Duct-to-duct-Anastomose versorgt worden (Tab. 6). In unserer Kohorte zeigten sich somit keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Anastomosenkomplikationen zwischen den einzelnen Gruppen: 17,1% der mittels

Choledochojejunostomie versorgten Patienten entwickelten eine Anastomosenkomplikation im Vergleich zu 14,8% der mit Choledochoduodenostomie und 14,3% der mittels Duct-to-duct-Anastomose Versorgten.

Anastomose	Anzahl	Insuffizienz	Stenose	Gesamt
CJ	35	4 (11,8%)	1 (2,9%)	6 (17,1%)
CD	27	2 (7,7%)	2 (7,7%)	4 (14,8%)
HD	1	0	0	0
Duct-to-duct	7	0	1 (20%)	1 (14,3%)

Tab. 6: Anastomosenkomplikationen

6.2 Spender

Alter und Geschlecht

4 Patienten (5,6%) erhielten Transplantate von lebenden Spendern, 67 Patienten (94,4%) erhielten Leichenspenden, die von Eurotransplant vergeben worden waren. Bei den Leichenspenden handelte es sich um 66 vollständige Organe und einer „split-liver“. Von den 4 Patienten, die eine Lebendspende erhalten hatten, erkrankte einer an einem PSC-Rezidiv (25%).

Die Spender waren im Durchschnitt 38,8 Jahre alt (9-77 Jahre). Es waren die Organe von 46 Männer und 25 Frauen. Die Spender wurden in 5 Altersgruppen eingeteilt: < 10 Jahre, 11-30 Jahre, 31-50 Jahre, 51-70 Jahre, > 70 Jahre. Ein Spender (1,4%) war jünger als 10 Jahre, 25 (35,2%) befanden sich in der Altersgruppe 11-30 Jahre. 27 Spender (38,0%) waren zwischen 31 und 50 Jahre alt. 15 Organe (21,1%) konnten der Altersgruppe 51-70 Jahre zugeordnet werden. 2 Spender (2,8%) waren älter als 70 Jahre (Tab. 7). In einem Fall war das Spenderalter nicht bekannt.

Das Alter des Spenderorgans unterscheidet sich nicht in der Gruppe der Patienten mit biliären Komplikationen (41 Jahre) und ohne biliäre Komplikationen (39 Jahre). Auch das Geschlecht des Spenders hat keinen Einfluss darauf ($p=0,395$).

Es zeigte sich allerdings ein Trend in der Zeitspanne bis zum Auftreten von Komplikationen. Beim männlichen Spender lag die Zeitspanne bei 3,7 Jahren (0,2-12,5 Jahre), beim weiblichen Spender bei 8 Jahren (0,8-13,6 Jahre; $p=0,063$).

Spenderalter	Gesamt	Männer	Frauen
<11J.	1 (1,4%)	1 (21,7%)	0
11-30J.	25 (35,2%)	16 (35,6%)	9 (36,0%)
31-50J.	27 (38,0%)	16 (35,6%)	11 (44,0%)
51-70J.	15 (21,1%)	12 (26,1%)	3 (12,0%)
>70J.	2 (2,8%)	1 (21,7%)	1 (4,0%)
Unbekannt	1 (1,4%)	0	1 (4,0%)

Tab. 7: Spenderalter in Bezug zum Spendergeschlecht

Ischämiezeit

Die kalte Ischämiezeit der Spenderorgane lag zwischen 64 und 1493 Minuten, im Durchschnitt bei 562 min. Bei 56 Organen (78,9%) war die Ischämiezeit kleiner als 12h, bei 15 Organen (21,1%) größer als 12h (Tab. 8). In unserer Kohorte hatte die Ischämiezeit keinen Einfluss auf die biliären Komplikationsraten (552 min zu 572 min/Eventgruppe zu Nicht-Eventgruppe, $p=0,706$).

Ischämiezeit	< 12h	> 12h
Organe	56 (78,9%)	15 (21,1%)

Tab. 8: Ischämiezeit

Konservierungsschaden

Der Konservierungsschaden wurde mittels 0-Biopsie erhoben und mit geringgradig und mittel- bis hochgradig eingestuft. Bei 26 Spenderlebern war der Konservierungsschaden gering, bei 18 Organen fand sich ein mittel- bis hochgradiger Konservierungsschaden. In 27 Fällen war er nicht bekannt. In der Gruppe der Patienten mit biliären Komplikationen fanden sich 16 geringe, 9 mittel- bis hochgradige Schäden im Vergleich zu 10 geringen und 9 mäßig bis hochgradigen in der Gruppe ohne Komplikationen (Tab. 9). Es zeigte sich somit kein signifikanter Unterschied beim Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit vom Konservierungsschaden ($p=0,882$).

Konservierungsschaden	gering (n=26)	mittel-hochgradig (n=18)	nicht dokumentiert
Biliäre Komplikationen	16 (61,5%)	9 (50%)	27
Keine Komplikationen	10 (38,5%)	9 (50%)	

Tab. 9: Konservierungsschaden

6.3 HLA-Typisierung

Es wurde untersucht, ob die HLA-Typisierung Einfluss auf die Entwicklung biliärer Komplikationen (Abb. 7), die Re-Transplantation oder das Versterben des Patienten hat. Kam es zu einem der oben genannten Ereignisse, wurde der Patient der Eventgruppe zugeordnet.

63 Patienten exprimierten HLA-DR3, sie waren gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt (22/35 in der Eventgruppe zu 13/28 in der Nicht-Eventgruppe, $p=0,192$). HLA-DR6 trat deutlich seltener auf. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (6/35 in der Eventgruppe zu 10/28 in der Nicht-Eventgruppe, $p=0,092$).

Auch der heterozygote DR3, DQ2-Haplotyp zeigte keine Signifikanz für eine der beiden Gruppen (11/35 zu 6/28, $p=0,374$). Zwei Patienten, die negativ für DR3, DQ2 waren, exprimierten DR6 und entwickelten biliäre Komplikationen.

In unserer Kohorte fand sich überdurchschnittlich häufig der Haplotyp HLA-B8 im Vergleich zur weißen Bevölkerung (52% zu 9,6%), aber es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (23/35 zu 14/29, $p=0,160$). Der kombinierte B8, DR3-Haplotyp zeigte sich in geringer Ausprägung bei Spendern ($n=3$) und Empfängern ($n=4$). Allerdings fanden sich alle Patienten mit diesem Haplotyp bzw. einem Spenderorgan mit diesem Haplotyp in der Eventgruppe. Ein solcher Patient erhielt ein Spenderorgan mit diesem Haplotyp. Er erlitt 2 frühe Abstoßungsepisoden und verstarb innerhalb von 3 Monaten an einer CMV-Pneumonie. Der HLA-DR8-Haplotyp wurde in keiner der beiden Gruppen gefunden. Die Mismatches der einzelnen HLA-Loci von Spender und Empfänger wurden ausgewertet. Pro Locus konnte 0-2 Mismatches vorhanden sein. Es zeigt sich kein Unterschied für die Gruppe von 0-1 Mismatches gegenüber der Gruppe mit 2 Mismatches für die einzelnen Loci (HLA-A: $p= 0,481$, HLA-B: $p= 0,986$, HLA-DR: $p= 0,965$). Fasste man alle Loci zusammen, gab es keinen Patienten mit 0-2 Mismatches. 26% der Patienten ($n=19$) zeigten 3-4 Mismatches, 53,5% der Patienten zeigten 5-6 Mismatches ($n=38$), was völliger HLA-Ungleichheit zwischen Spender und Empfänger entspricht. Bei 14 Patienten war die HLA-Typisierung unvollständig.

Die Zeit bis zum Auftreten biliärer Komplikationen war in den Gruppen der 5-6 und 3-4 Mismatches nicht signifikant unterschiedlich (113,8 Monate zu 97,1 Monate, $p= 0,408$). Auch die biliären Komplikationsraten (57,9% bei 3-4 Mismatches zu 52,6% bei 5-6 Mismatches) und die Anzahl der akuten Abstoßungsepisoden (77,8% zu 68,9%, $p= 0,738$) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Somit hat die Zahl der Mismatches keinen Einfluss auf den Zeitpunkt und das Auftreten von biliären Komplikationen und die Anzahl akuter Abstoßungen.

6.4 Immunsuppression

40,8% der Patienten ($n=29$) erhielten Ciclosporin als Basisimmunsuppressivum, 6 von ihnen als Dualtherapie mit Prednisolon, die restlichen als Tripletherapie mit zusätzlich Azathioprin ($n=21$) oder Mycophenolate Mofetil (MMF, $n=2$).

59,2% der Patienten (n=42) erhielten Tacrolimus als Basisimmunsuppression, kombiniert nur mit Prednisolon (n=27) oder in Kombination mit Prednisolon und Azathioprin (n=5) oder MMF (n=10) (Tab. 10).

Immunsuppression	Anzahl Patienten	%
Ciclosporin gesamt	29	40,8
Ciclosporin, Prednisolon	6	8,5
Ciclosporin, Prednisolon, Azathioprin	21	29,6
Ciclosporin, Prednisolon, MMF	2	2,8
Tacrolimus gesamt	42	59,2
Tacrolimus, Prednisolon	27	38,0
Tacrolimus, Prednisolon, Azathioprin	5	7,0
Tacrolimus, Prednisolon, MMF	10	14,1

Tab. 10: Primäre Immunsuppression

Immunsuppression und "Event- free survival"

7 Patienten mussten re-transplantiert werden. 6 von ihnen hatten Ciclosporin als Basisimmunsuppression erhalten (20,7%). Nur ein mit Tacrolimus immunsupprimierter Patient benötigte eine neue Spenderleber (2,4% p= 0,011). Damit war die Organüberlebensrate unter Ciclosporin signifikant schlechter als unter Tacrolimus.

Auch beim Patientenüberleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Die 1- und 10-Jahresüberlebensraten lagen bei 93,1% und 82,8% für Ciclosporin sowie 95,2% und 85,7% für Tacrolimus. Insgesamt sind 7 Patienten, die Tacrolimus erhalten hatten, verstorben (16,7 %) gegenüber 7 Patienten der Ciclosporin-Gruppe (24,1% p=0,011).

Beim Auftreten biliärer Komplikationen ergibt sich ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen. So entwickelten 51,7% der Patienten (n=15) in der Ciclosporin- Gruppe biliäre Komplikationen gegenüber 35,7% der Tacrolimus - Patienten (n=15) (Abb. 5). Trotz des deutlichen Unterschieds besteht keine statistische Signifikanz ($p=0,179$).

In der Gruppe der Abstoßungen verhält es sich ähnlich. 86,2% der mit Ciclosporin behandelten Patienten (n=25) erlitten ein oder mehrere Abstoßungen im Vergleich zu 76,2% der Tacrolimus-Patienten (n=32) (Tab. 11). Damit sind die Ergebnisse eindrücklich, jedoch nicht signifikant ($p=0,297$).

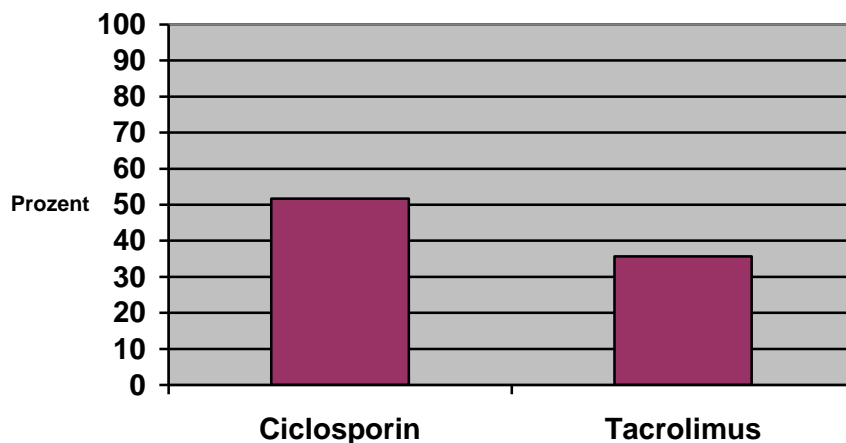


Abb. 5: Biliäre Komplikationen in Abhängigkeit von der Immunsuppression

6.5 Abstoßungsreaktionen

57 Patienten entwickelten eine Abstoßungsreaktion (80,3%), die bei 41 Patienten (71,9%) interventionsbedürftig war. 36 (63,2%) von ihnen wurden mit einer Urbasonstoßtherapie behandelt, ein Patient erhielt OKT3. Bei 4 Patienten wurde die Basis-Immunsuppression erhöht bzw. verändert. Im Verlauf erlitten 36 Patienten eine 2. Abstoßung (51%). Bei den Zweit-Abstoßungen kam neben der Urbason-Stoßtherapie 7 mal OKT3 und 3 mal Tacrolimus zum Einsatz. 13 Patienten entwickelten eine dritte und 7 eine vierte Abstoßungsreaktion (Abb. 6). 2 dieser Patienten wurden als chronische Rejektion eingestuft und erneut bei Eurotransplant gemeldet. Einer von ihnen wurde re-transplantiert, der andere starb innerhalb von 3 Monaten im Multi-Organversagen.

Betrachtet man die Verteilung auf die Event- und Nicht-Eventgruppe, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Eventgruppe entwickelten 31 Patienten eine Abstoßung (83,8%) gegenüber 26 der Patienten in der Nicht-Eventgruppe (76,5%, $p=0,439$). Auch die Gabe von OKT3 bei steroid-resistenten Abstoßungen unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen ($p=0,260$).

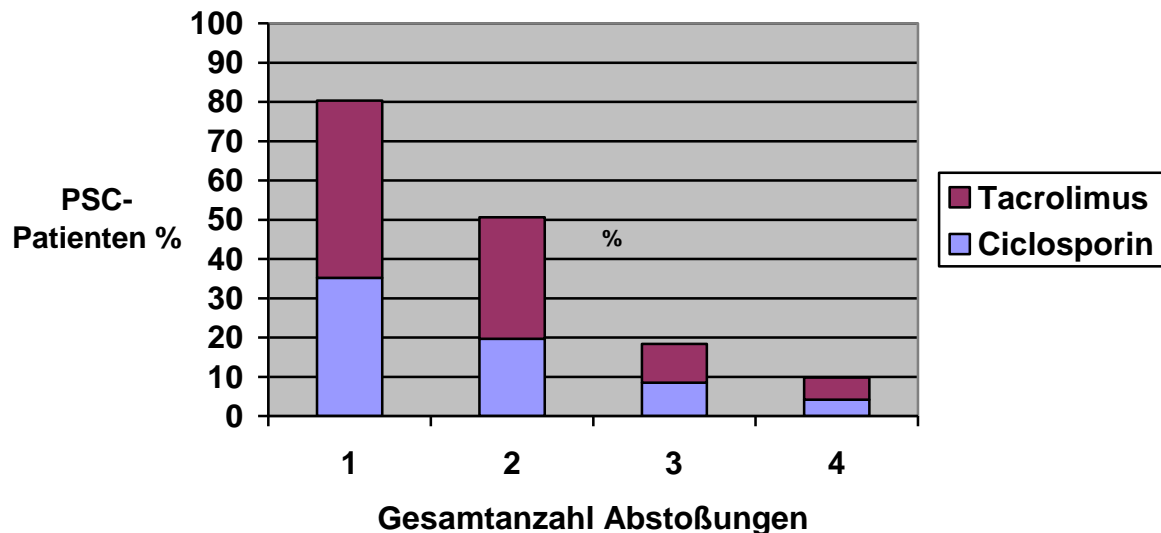


Abb. 6: Gesamtanzahl Abstoßungen im PSC- Kollektiv

Rejektionen	Ciclosporin (n=29)	Tacrolimus (n=42)
1 Rejektion	37,9% (n=11)	23,8% (n=10)
2 Rejektionen	27,6% (n=8)	35,7% (n=15)
3 Rejektionen	10,3% (n=3)	7,1% (n=3)
> 3 Rejektionen	10,3% (n=3)	9,5% (n=4)

Tab. 11: Abstoßungen in Bezug zur Immunsuppression

6.6 „Event-free survival“ und biliäre Komplikationen

42 Patienten (59%) überlebten 10 Jahre ohne biliäre Komplikationen und Re-Transplantation. Nach einer Beobachtungszeit von 13 Jahren hatten 37 Patienten (52%) biliäre Komplikationen entwickelt, waren re-transplantiert worden oder

verstorben. Dies geschah im Mittel nach 59 Monaten (3-163 Monaten). Die Diagnose einer ITBL (n=4), rPSC (n=5), einer Cholangitis (n=4) sowie Diagnostik und Therapie einer - nicht in Anastomosennähe gelegenen - Stenose (n=44 Interventionen) galten als eine biliäre Komplikation. Sie wurden mittels ERC, PTC, MRC und/ oder Biopsie erhoben.

Patienten, die eine biliäre Komplikation entwickelten, zeichneten sich durch einen kürzeren Verlauf der PSC vor OLT aus (7,0 Jahre \pm 1,04 Jahre gegenüber 10,1 \pm 1,37 Jahre, p=0,074), der, wenn man die 6 frühen Re-Transplantationen mit einbezieht, signifikant ist (p=0,03).

Wie bereits oben beschrieben, hat das Geschlecht des Spenders keinen Einfluss auf das Auftreten biliärer Komplikationen. Allerdings zeigt sich ein Trend in der Zeitspanne bis zum Auftreten biliärer Komplikationen. So lag die Zeitspanne bei männlichen Spenderorganen bei 3,7 Jahren (0,2-12,5 Jahre), beim weiblichen Spender bei 8 Jahren (0,8-13,6 Jahre; p=0,063).

Das Geschlecht des Empfängers führte zu signifikanten Unterschieden bei der Entwicklung biliäre Komplikationen. So entwickelten 63,3% der männlichen Patienten (n=31) biliäre Komplikationen im Vergleich zu 27,3% der weiblichen Patienten (n=6, p=0,005).

Demgegenüber haben die Art der Anastomose, die Ischämiezeit, der Konservierungsschaden, die Anzahl der Abstoßungen und die Verteilung der Auto-Antikörper keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten biliärer Komplikationen.

Patienten- eigenschaften	Komplikationen (n=37)	Keine Komplikationen (n=34)	P-Wert
PSC-Dauer vor LTX (Jahre)	7,0 \pm 1,04	10,1 \pm 1,37	0,074
Spenderalter (Jahre)	39,7 \pm 15,87	37,8 \pm 16,35	0,700
Empfängeralter (Jahre)	41,3 \pm 13,83	39,0 \pm 12,50	0,472
Ischämiezeit (min)	552	572	0,706
Spendergeschlecht	26/11	20/14	0,395
„Event-free Survival“ (m/w Spender, Tage)	2742/1689		0,063
Empfängergeschlecht (m/w)	31/6	18/16	0,005

Art der Anastomose			0,192
Biliodigestive	33	27	
Duct-to-duct	4	7	
Immunsuppression			0,528
Tacrolimus + Pred.	10	17	
Tacrolimus + Pred. + Azathioprin	3	2	
Tacrolimus + Pred. + MMF	6	4	
Ciclosporin + Pred.	4	2	
Ciclosporin + Pred. + Azathioprin	13	8	
Ciclosporin + Pred. + MMF	1	1	
Art der Spende			0,572
Lebendspende	2	2	
Kadaverspende, komplettes Organ	35	31	
Kadaverspende, Teil eines Organs	0	1	
Konservierungsschaden			0,882
Grad 1 bis 1,5	16	10	
Grad 2 bis 3	9	9	
Unbekannt	12	15	
Abstoßungen (ja/nein)	31/6	26/8	0,439
Kolektomie	4	7	0,255
Autoantikörper (ja/nein)			
AMA	0/25	1/23	0,302
ANA	10/18	6/17	0,461
SMA	7/19	5/19	0,614
pANCA	1/21	3/18	0,272

Tab. 12: Risikofaktoren für die Entwicklung biliärer Komplikationen

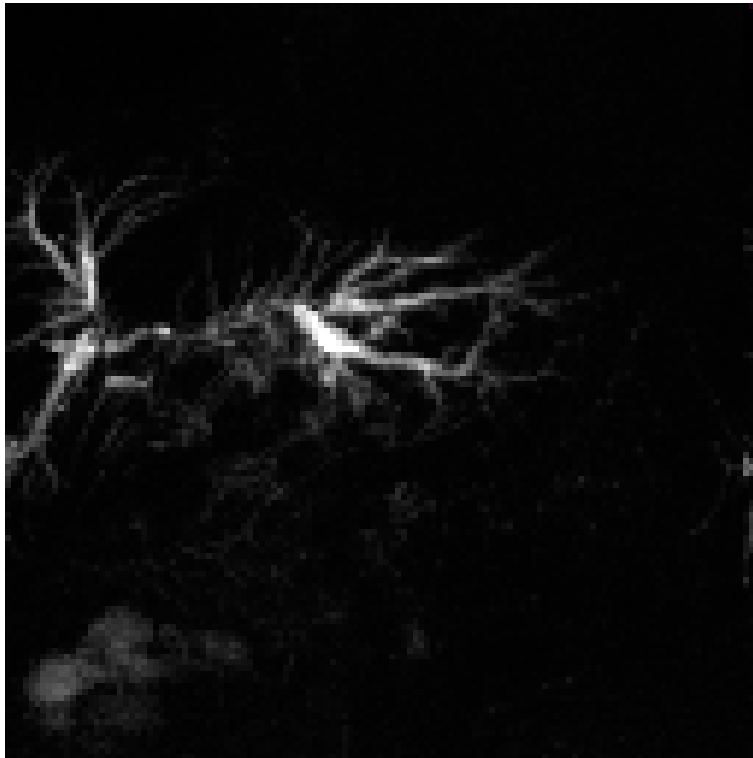


Abb. 7: MRCP eines PSC-Rezidivs

6.7 Endoskopisches Management

Bis zum zweiten Follow-Up im Januar 2008 waren bei 30 Patienten (42,3%) interventionsbedürftige Komplikationen aufgetreten (siehe Abb. 8). Sie wurden mittels ERC oder PTC diagnostiziert und behandelt. 17 Patienten wurden mittels ERC, 4 mittels ERC und PTC und 9 allein mittels PTC behandelt. Insgesamt wurden 65 ERCPs und 15 PCs aufgrund folgender Indikationen durchgeführt: Bei 31 Untersuchungen wurde eine Stenose festgestellt, die mittels Bougierung und ggf. Stenteinlage therapiert wurde. 14 Interventionen erfolgten zum Stentwechsel. Bei 5 Patienten wurde mittels ERC eine ITBL (siehe Abb. 9), in 4 Fällen eine Cholangitis diagnostiziert, der Verdacht auf ein PSC-Rezidiv wurde in 8 Fällen gestellt. Bei 5 Patienten wurde der Rezidivverdacht durch eine ERC/PTC bestätigt. Auch Auffälligkeiten im Bereich des Anastomose konnten durch eine ERC/PTC gesichert werden: so zeigten sich 3 Anastomoseninsuffizienzen und 4 Anastomosenstenosen.

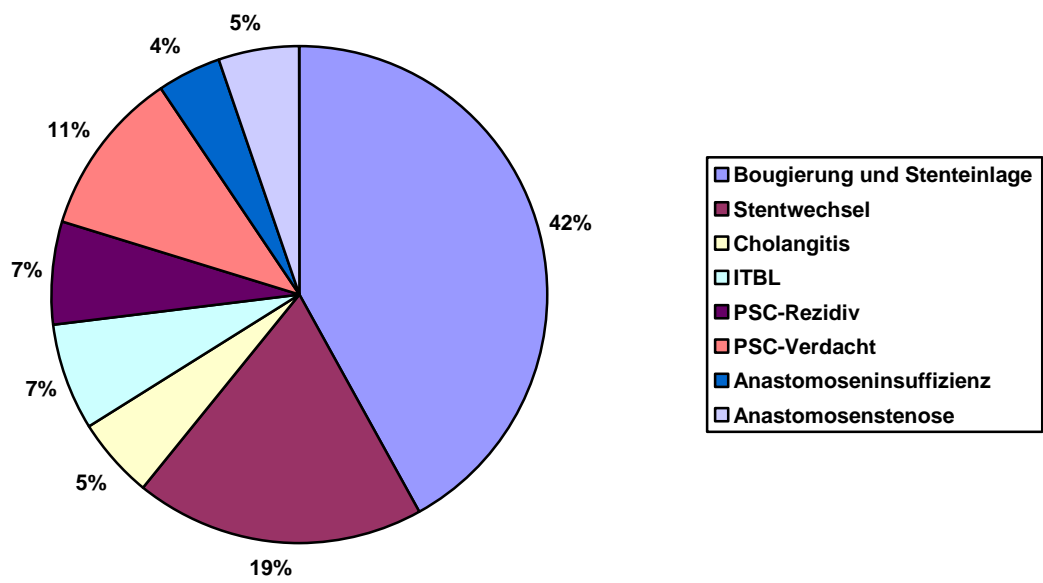


Abb. 8: Endoskopisches Management



Abb. 9: Anastomosenferne Stenose nach LTX (ITBL)

6.8 Re-Transplantation

Bei 7 Patienten wurden 9 Re-Transplantationen durchgeführt. Die Re-Transplantationen waren aus folgenden Gründen indiziert: 2 Vanishing-bile-duct-Syndrome sowie jeweils eine ITBL, eine chronische Rejektion, eine Gefäßthrombose, ein PSC-Rezidiv und eine posthepatische Zirrhose. Die 2 Re-Re-Transplantationen wurden aufgrund von ITBL und chronischer Rejektion durchgeführt.

Re-Transplantationen	9 (12,7%)
Vanishing-bile-duct-Syndrom	2
ITBL	2
Chronische Rejektion	2
Gefäßthrombose	1
PSC-Rezidiv	1
Posthepatische Zirrhose	1

Tab. 13: Re-Transplantationen

6.9 Cholangiozelluläres Karzinom

Die Diagnose eines cholangiozellulären Karzinoms ist bis dato schwierig. Es gibt keine Methode, die mit ausreichender Sensitivität und Spezifität das Vorliegen eines CCC nachweist. Bei 3 Patienten wurde während der Evaluierung zur LTX ein CCC festgestellt. Sie wurden jeweils mit einer Operation nach Kausch-Whipple und photodynamischer Therapie oder neoadjuvanter Radiochemotherapie behandelt, jedoch aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Bei 7 Patienten wurde ein inzidenzielles cholangiozelluläres Carzinom bei der Aufarbeitung der explantierten Leber entdeckt. 4 dieser Patienten (57,7%) verstarben innerhalb eines Jahres (im Median 11,8 Monate, 6-25 Monate), die 3 übrigen Patienten leben noch.

6.10 Chronisch entzündliche Darmerkrankung

Zum Transplantationszeitpunkt bestand bei 39 Patienten (55%) eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. 34 Patienten litten an einer Colitis ulcerosa (48%), bei 4 Patienten lag ein Morbus Crohn (6%) und bei einem Patienten eine Colitis indeterminata (1%) vor. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich seit 12,5 Jahren an der CED erkrankt (0-26 Jahre).

5 Patienten waren vor der LTX kolektomiert worden. Das "Event-free survival" lag bei ihnen bei 40% (n=2), 1 Patient war an einem Gallengangscarcinom, einer im Multi-Organversagen gestorben, einer hatte eine - nicht in Anastomosennähe gelegene - Stenose entwickelt. Somit entwickelten in unserer Kohorte kolektomierte Patienten signifikant häufiger biliäre Komplikationen als Patienten mit intaktem Kolon ($p=0,01$).

Nach LTX wurde bei 8 Patienten (11%) eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) neu diagnostiziert, es handelte sich ausschließlich um Colitis ulcerosa.

11 Patienten (24%) hatten - trotz Immunsuppression - einen Krankheitsprogress, der die Gabe von Steroiden (4 Patienten) oder operative Versorgung (Kolektomie, n=3) notwendig machte. 2 von ihnen entwickelten biliäre Komplikationen (18%), womit der Progress der chronisch entzündlichen Darmerkrankung ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung biliärer Komplikationen war ($p=0,007$).

Insgesamt wurden 6 Patienten nach LTX kolektomiert, 3 von ihnen aufgrund eines Malignoms/High-Grade-Dysplasie und 3 wegen eines Progresses ihrer CED.

7. Diskussion

7.1 Patienten- und Organüberleben

Am Campus Rudolf Virchow der Charité werden seit 1988 Lebertransplantationen durchgeführt. Diese Patientengruppe zeigt sehr gute Langzeitergebnisse in Bezug auf (Organ-) Überleben im internationalen Vergleich (Abbildung 11 und 12).

Zwischen Dezember 1988 und Dezember 2003 wurden 1466 Patienten lebertransplantiert, 83 von ihnen aufgrund einer PSC (5,6%). Bei 71 PSC-Patienten wurde der Verlauf untersucht.

Die kumulative Überlebensrate der Patienten betrug nach einem Jahr 90%, nach 5 Jahren 80% und nach 10 Jahren 68%. Damit sind die Überlebensraten bei PSC-Patienten mit 90% nach einem Jahr, 86% nach 5 und 7 Jahren und 85% nach 10 Jahren deutlich besser als bei allen anderen in diesem Zeitraum an der Charité lebertransplantierten Patienten (siehe Abbildung 10).

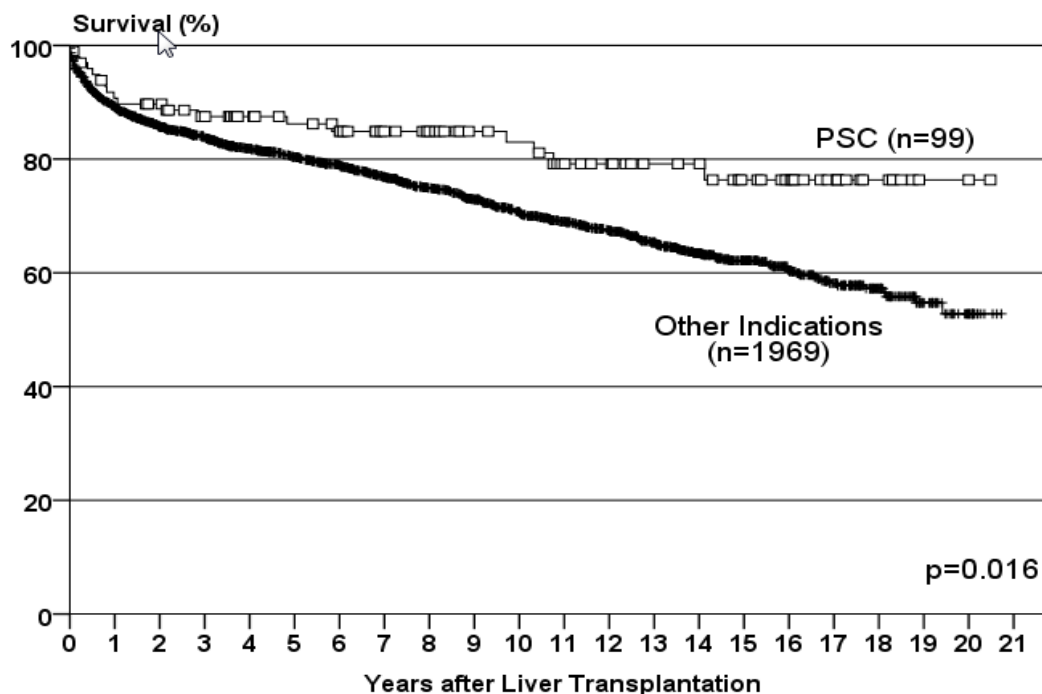


Abb. 10: Patientenüberleben nach Lebertransplantation bei PSC im Vergleich zu anderen Indikationen (Zeitraum 1988-2009).

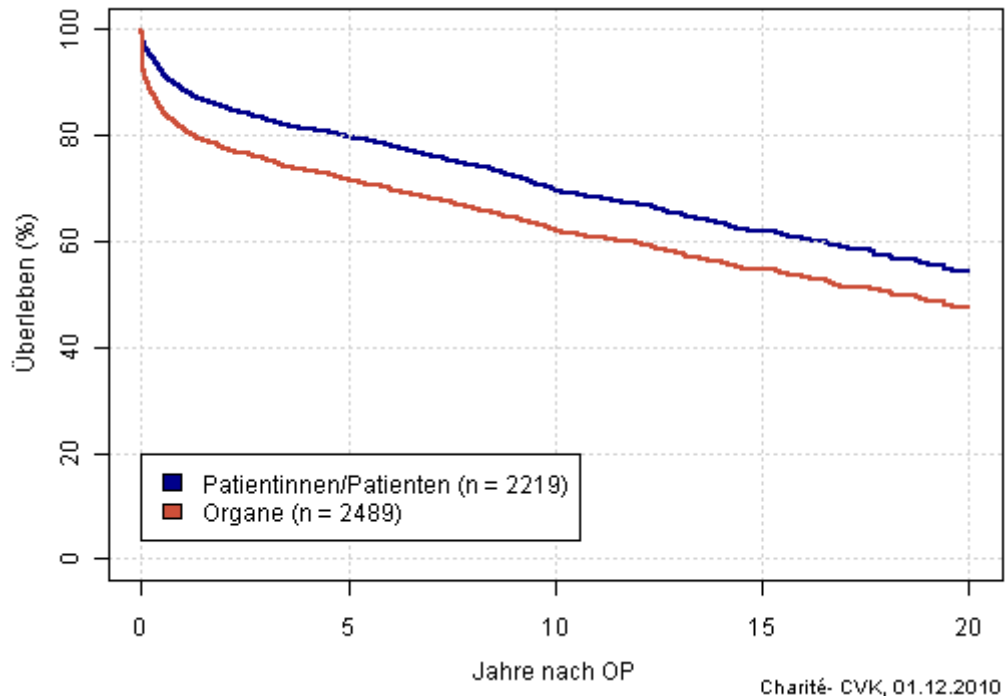


Abb. 11: Patienten- und Organ-Überleben am Transplantationszentrum Berlin.
(Quelle: EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY (ELTR))

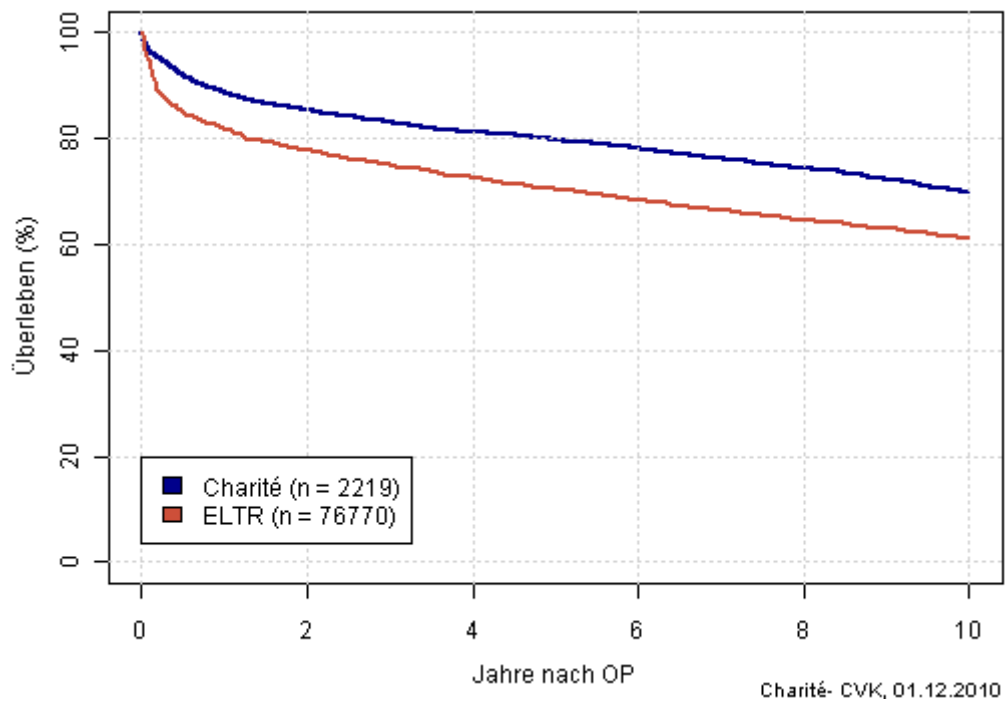


Abb. 12: Patienten-Überleben am Transplantationszentrum Berlin im Vergleich zum europäischen Durchschnitt.
(Quelle: EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY (ELTR))

Im internationalen Vergleich sind die Ergebnisse der PSC-Patienten sehr gut. In einer großen Studie mit 3309 Patienten (Maheshwari et al., 23) wird von Überlebensraten von 88%, 80% und 67% nach 1,5 und 10 Jahren berichtet. Solano et al. (25) zeigen in ihrem Kollektiv (111 Patienten) Überlebensraten von 85%, 83% und 69% nach 1,5 und 10 Jahren.

Unser Patientenkollektiv unterscheidet sich nicht signifikant von anderen Zentren: das Alter zum Transplantationszeitpunkt liegt in unserer Kohorte bei durchschnittlich 40,7 Jahren im Vergleich zu 45 Jahren bei Brandseater et al. (245 Patienten, 67), 42 Jahren (Kashyap et al. 45 Patienten, 95) und 45,7 Jahren bei Maheshwari et al. (23). Die im Virchow Klinikum aufgrund von anderen Indikationen Transplantierten waren durchschnittlich 46 Jahre alt.

Unsere Patienten waren bei der Erstdiagnose der PSC durchschnittlich 32,2 Jahre alt im Vergleich zu 32,4 Jahren bei Tischendorf et al. (273 Patienten, 63) und wurden 8,5 Jahre nach Diagnosestellung transplantiert. Bei Tischendorf et al. vergingen 6,8 Jahre und bei Brandseater et al. 6,6 Jahre bis zur Transplantation.

Auch das Geschlecht zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Kollektiven: bei Maheshwari waren 34% der Patienten weiblich, bei Talwalkar et al (96) 40%, bei Papatheodoridis et al. (91) 37% und in unserem Kollektiv 31%.

Somit stimmen Patientenalter, Geschlecht und Zeitpunkt der Transplantation in unserem Kollektiv weitgehend mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein und lassen einen guten Vergleich mit anderen Zentren zu.

Geschlechter- und Altersverteilung in Bezug auf Patienten- und Organüberleben

In unserem Kollektiv zeigten sich höhere Kurzzeit- und Langzeit-Überlebensraten für weibliche Patienten (100% nach einem Jahr und 91% nach 10 Jahren im Gegensatz zu 90% nach einem Jahr und 82% nach 10 Jahren im männlichen Kollektiv). Diese sind mit einem P-Wert von 0,388 nicht signifikant, unterstützen aber die These, dass Männer einen schwereren Verlauf der PSC erleiden und ein schlechteres Outcome haben (79). Zudem traten in unserer Kohorte signifikant häufiger biliäre Komplikationen bei männlichen Patienten als bei weiblichen Patienten auf (63% der männlichen Patienten gegenüber 27% der weiblichen, $p=0,005$), die Re-

Transplantationsraten waren jedoch in beiden Gruppen gleich hoch (10% der männlichen Patienten gegenüber 9% der weiblichen Patienten, $p=0,884$).

Der Einfluss des Patientenalters zum Transplantationszeitpunkt wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigen eine Verschlechterung des Patienten-/ Organüberlebens (23,97), wohingegen andere keine Verschlechterung sehen (67). Wir konnten in unserem Patientenkollektiv keine Verschlechterung des Patienten- und Organüberlebens in Bezug auf das Patientenalter nachweisen.

Anastomose

Wie bereits in einer früheren Veröffentlichung unseres Zentrums gezeigt (98), gibt es keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Anastomosenkomplikationen in Abhängigkeit von der Anastomose. So zeigen unsere Daten nur geringfügige Unterschiede zwischen den verschiedenen Anastomosenarten: es ergaben sich Komplikationsraten von 17% bei Choledochojejunostomien, 15% bei Choledochoduodenostomien und 14% bei Duct-to-duct-Anastomosen. Allerdings wird die Duct-to-duct- Anastomose bei PSC-Patienten seltener durchgeführt, weil Anastomosenstenosen im Rahmen eines PSC-Rezidivs befürchtet werden (99).

7.2 Spender

Alter und Geschlecht

Auch die Spenderdaten wurden in Bezug auf die Entstehung biliärer Komplikationen ausgewertet. So bestand in unserem Kollektiv kein Zusammenhang zwischen Spendergeschlecht und der Entstehung biliärer Komplikationen, wie es Brandsaeter et al. in ihrer Veröffentlichung gezeigt hatten (67). Auch das Spenderalter hatte keinen Einfluss auf die Entstehung biliärer Komplikationen. Es zeigte sich allerdings ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Unterschied in der Zeitspanne bis zum Auftreten von Komplikationen: beim männlichen Spender lag die Spanne bei 3,7

Jahren (0,2 - 12,5 Jahre), beim weiblichen Spender bei 8 Jahren (0,8 - 13,6 Jahre, $p=0,063$).

Ischämiezeit

In mehreren Studien konnte der Einfluss der Ischämiezeit auf die Entstehung biliärer Komplikationen gezeigt werden (100,101). In unserer Kohorte hat die Ischämiezeit (kleiner bzw. größer 12h) keinen Einfluss auf die Entstehung biliärer Komplikationen, was allerdings mit den eher geringen verfügbaren Daten in beiden Gruppen zu tun haben kann.

Konservierungsschaden

Ähnlich sieht es bei der Entstehung biliärer Komplikationen in Abhängigkeit vom Konservierungsschaden aus. Bei 27 Patienten (38%) war der Konservierungsschaden unbekannt, sodass es sich um kleine Vergleichsgruppen handelte. Bei diesen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

7.3 HLA-Typisierung

Es wird viel über die Ätiologie und Pathogenese der PSC diskutiert. Für eine genetische Prädisposition spricht das bis zu 100-fach erhöhte Risiko für Familienangehörige ersten Grades (102). In einer großen Studie von Karlsen et al. (103) wurde die DNA von 1050 europäischen PSC-Patienten und 3200 Kontrollpatienten analysiert. Es wurde eine deutliche Häufung von HLA-B08 und HLA-DRB03 bei PSC- Patienten festgestellt. Auch bei afroamerikanischen Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen HLA-B08 und PSC nachgewiesen werden, bei DRB03 war er jedoch nicht signifikant.

Diese Ergebnisse spiegeln sich in unserer Kohorte wider: HLA-DRB03 kam deutlich gehäuft vor (89% der Patienten) und auch HLA-B8 zeigte eine deutliche Häufung im Vergleich zur weißen Bevölkerung (52% zu 10%).

Wir haben die HLA-Typisierung der Empfänger einzeln und in Kombination mit dem Spender auf die Entstehung biliärer Komplikationen untersucht. Es zeigten sich keine

signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen HLA-Gruppen bzw. der Anzahl an Mismatches von Spender und Empfänger (104).

7.4 Immunsuppression

Die Immunsuppression nach LTX spielt bei PSC-Patienten eine besondere Rolle. So werden unterschiedliche Regime für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen, PSC-Rezidiven und besonders der Exazerbation der CED verantwortlich gemacht.

Als Basis-Immunsuppressivum wurde in unserer Kohorte Ciclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit Prednisolon allein oder zusätzlich mit Azathioprin oder MMF eingesetzt. Das entspricht den gängigen Standards der immunsuppressiven Therapie nach LTX (105). Kontrovers diskutiert wird, ob die Steroidgabe möglichst frühzeitig zu beenden ist, um systemische Nebenwirkungen und die Entstehung eines PSC-Rezidivs zu vermeiden (13) oder das erhöhte Auftreten von Abstoßungsreaktionen eine lebenslange Steroidgabe erfordert (106).

In unserer Patientengruppe wurden 42 Patienten (59%) mit Tacrolimus und 29 Patienten (41%) mit Ciclosporin in Dual- oder Tripletherapie behandelt. Es zeigte sich ein signifikant schlechteres Patienten- und Organüberleben unter Ciclosporin als unter Tacrolimus.

Beim Auftreten biliärer Komplikationen und von Abstoßungsreaktionen zeigten sich deutlich bessere Werte für die mit Tacrolimus behandelten Patienten, die jedoch nicht signifikant waren.

Diese Daten konnten in der Literatur bisher aufgrund von kleinen Fallzahlen und anderen Studiendesignen nicht reproduziert werden (13,107). Eine Studie von Wiesner et al. (11) zeigte die besten Langzeit-Ergebnisse mit einer Tripletherapie aus Tacrolimus, MMF und Steroiden.

7.5 Abstoßungsreaktionen

80% unserer Patienten entwickelten eine Abstoßungsreaktion, die bei 41 Patienten (72%) interventionsbedürftig war. Diese relativ hohen Zahlen decken sich mit Literaturangaben (108,109,110).

Bei der ersten Abstoßung wurden die Patienten in der Regel mit einer Urbasonstoß-Therapie behandelt. Traten weitere Abstoßungen auf, wurden diese mit OKT3 oder Tacrolimus behandelt. 2 Patienten entwickelten chronische Rejektionen, der eine wurde im Verlauf re-transplantiert, der andere starb im Multi-Organ-Versagen. In unserer Kohorte hatte die Anzahl der Abstoßungen keinen Einfluss auf die Entstehung biliärer Komplikationen. Auch die OKT3-Gabe, die in der Literatur als Risikofaktor für die Entwicklung eines Rezidivs gilt (13), zeigte in unserer Gruppe - bei jedoch kleinen Vergleichsgruppen - keinen signifikanten Unterschied.

7.6 “Event-free survival“ und biliäre Komplikationen

42 Patienten (59%) überlebten 10 Jahre ohne biliäre Komplikationen und Re-Transplantation. Wie bereits oben gezeigt, sind das außerordentlich gute Ergebnisse im Vergleich zu anderen Indikationen und zu anderen Zentren. Die guten Ergebnisse der Charité werden unter anderem auf eine besondere Infrastruktur zurückgeführt, die eine Organisationszentrale, eine eigene Intensivstation und eine gut geführte Transplantationsambulanz (zur ambulanten Weiterbehandlung der Patienten und Schnittstelle zu den Hausärzten) umfasst.

Risikofaktoren für die Entstehung biliärer Komplikationen waren in unserem Kollektiv: männliches Geschlecht und kürzerer Verlauf der PSC vor LTX (wenn man die 6 frühen Re-Transplantation mit einbezieht). Der Zeitpunkt bis zum Auftreten biliärer Komplikationen war bei männlichen Spendern deutlich, jedoch nicht signifikant verkürzt. Eine Immunsuppression mit Ciclosporin führte zu signifikant kürzerem Patienten- und Organüberleben. Biliäre Komplikationen und Abstoßungen waren unter Ciclosporin deutlich, jedoch nicht signifikant erhöht.

Zu all diesen Ergebnissen gibt es in der Literatur gegensätzliche Angaben: so sehen Vera et al. (88) einen Zusammenhang zwischen Patientengeschlecht und Re-PSC, allerdings keinen Einfluss des Spendergeschlechts auf das Auftreten biliärer Komplikationen. Cholongitas et al. (111) sehen keinen Einfluss des Empfängergeschlechts, dafür einen Einfluss der Steroidtherapie auf die Entstehung der Re-PSC. Diese These wird von Vera (88) und Kugelmas (13) unterstützt.

Zusätzlich wird in vielen Studien eine mögliche Bedeutung der Colitis ulcerosa für das Outcome nach LTX diskutiert. Dies wird im Kapitel 6.10 näher behandelt. Insgesamt werden in der Literatur trotz vieler möglicher Risikofaktoren sowie Rezidivraten bis zu 60% (111,112) gute Langzeitergebnisse für PSC-Patienten beschrieben.

7.7 Endoskopisches Management

PSC-Patienten entwickeln nach LTX mehr biliäre Komplikationen als LTX- Patienten anderer Indikationen (80,112). Zudem ist die ERC - Methode der Wahl zur Diagnose der PSC - beim transplantierten Patienten aufgrund der zumeist durchgeführten Choledochojejunostomie schwer durchführbar. Dadurch nimmt die PTC und zunehmend die MRC einen großen Stellenwert bei der Diagnostik von Veränderungen des Gallengangssystems sowie PSC-Rezidiven ein (112). In unserer Kohorte traten bei 30 Patienten (42%) interventionsbedürftige Komplikationen auf. Sie wurden mittels ERC oder PTC diagnostiziert. In den meisten Fällen handelte es sich um Stenosen, die mittels Bougierung und Stenteinlage behandelt wurden. Auch Auffälligkeiten im Bereich der Anastomose konnten durch eine ERC/PTC gesichert werden.

7.8 Re-Transplantation

7 Patienten (10%) mussten re-transplantiert, 2 Patienten ein drittes Mal transplantiert werden (3%). Diese Zahlen entsprechen anderen PSC-Kohorten (67) und sind etwas besser als bei Patienten, die aufgrund anderer Indikationen transplantiert wurden (11%).

7.9 Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist bis heute eine gefürchtete Komplikation bei PSC-Patienten. Sie haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem CCC zu

erkranken. Die in der Literatur genannten Zahlen liegen zwischen 5% und 36% (23,24,25,28,29,30). Die frühzeitige Diagnose ist äußerst schwierig, da keine validen Tumormarker existieren (113,114) und das CCC in der Bildgebung der PSC ähnelt. Der einzige in der Literatur beschriebene Risikofaktor scheint eine PSC-Dauer kleiner als ein Jahr zu sein (27,31,32).

In der Vergangenheit wurden Patienten mit bekanntem CCC selten transplantiert, da sie post transplantationem schlechte Überlebensraten aufwiesen (115,116).

Heutzutage werden in einigen Zentren Patienten mit CCC vor Transplantation einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt. Das hat die Überlebensraten deutlich verbessert (41,115,118,119).

In unserer Studie wurden Patienten mit bekanntem CCC nach oben genanntem Regime behandelt, jedoch aus dem weiteren Follow- Up ausgeschlossen. Bei 7 Patienten (10%) wurde ein inzidenzielles cholangiozelluläres Karzinom bei der Aufarbeitung der explantierten Leber entdeckt. 4 dieser Patienten (58%) verstarben innerhalb eines Jahres. Das unterstreicht die schwierige Diagnostik sowie die schlechten Überlebensraten bei nicht vorbehandelten Patienten.

Bis heute stellen die Entstehung eines CCCs einerseits und der richtige Zeitpunkt zur LTX andererseits die größte Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar (14,20,27,29,67).

7.10 Chronisch entzündliche Darmerkrankung

Die chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) stellt eine weitere Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. So berichten viele Studien über deutlich aggressivere Verläufe und eine erhöhte Anzahl von Kolonneoplasien nach Lebertransplantation (85,86,91,120).

Auch wird dem Darm in einigen Studien ein Risiko für die Entstehung eines PSC-Rezidivs zugeschrieben (13,88).

Zudem behandeln immer mehr Studien den Einfluss der Immunsuppression auf die chronisch entzündliche Darmerkrankung. Nach der initialen Annahme, immunsuppressive Medikamente würden den Verlauf und die Ausprägung der CED mildern, werden heute verschiedene Medikamente für die Verschlechterung der Erkrankung verantwortlich gemacht. So gilt Tacrolimus, was in der Literatur und in

unserer Kohorte signifikant bessere Überlebensraten für das Spenderorgan und die Patienten zeigt, als ein den Verlauf der CED verschlimmerndes Medikament (121). Andererseits haben Patienten, deren Immunsuppression auf Ciclosporin basiert, eine geringere Wahrscheinlichkeit, ohne zusätzliche Steroidtherapie auszukommen (123). Azathioprin wird in der oben genannten Studie (121) ein protektiver Effekt zugeschrieben. Ein weiterer Punkt mag das Absetzen von Mesalazin sein. Viele Patienten wurden präoperativ ausschließlich mit Mesalazin behandelt und die CED war darunter unter Kontrolle. Postoperativ wird in den meisten Studien Mesalazin nicht weitergegeben.

In unserem Kollektiv bestand bei 39 Patienten (55%) eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, 5 von ihnen waren vor der Transplantation kolektomiert worden. Von ihnen entwickelten 3 biliäre Komplikationen, sodass in unserer Kohorte - bei allerdings kleinen Fallzahlen - für den kolektomierten Patienten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung biliärer Komplikationen bestand.

11 Patienten (24%) hatten post transplantationem einen Krankheitsprogress, der die Gabe von Steroiden oder die Kolektomie notwendig machte. 2 von ihnen entwickelten biliäre Komplikationen (18%), womit der Progress der chronisch entzündlichen Darmerkrankung ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung biliärer Komplikationen war.

Insgesamt wurden 6 Patienten nach LTX kolektomiert, 3 von ihnen aufgrund eines Malignoms/High-Grade-Dysplasie und 3 wegen eines Progresses ihrer CED.

8 Patienten (11%) entwickelten post transplantationem eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Es handelte sich ausschließlich um Colitis ulcerosa.

Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen CED und PSC noch weitgehend unklar (122). Indizien sprechen für einen Einfluss der CED auf die PSC. So sehen Vera et al. (88) in ihrer Studie ein intaktes Kolon als Risikofaktor für die Entstehung eines PSC-Rezidivs. Dieser Erkenntnis widersprechen Gautam et al. (107). In zukünftigen, möglichst größer angelegten Studien sollte versucht werden, das Augenmerk auf beide Erkrankungen und ihren Wechselwirkungen zu legen.

Die Entstehung von Kolonneoplasien ist bei PSC-Patienten deutlich erhöht (124,125,126). So geben Fabia et al. (127) in einer Studie mit 1085 Lebertransplantierten Inzidenzraten von 8% für Patienten mit CED und 0,1% für

Patienten ohne CED an. Bei Vera et al. (128) liegen die Raten bei 5,3% für PSC-Patienten und 0,6% für LTX-Patienten ohne PSC.

In unserer Kohorte liegen die Zahlen sogar noch höher. Bis Ende 2008 entwickelten 10 Patienten (14%) ein kolorektales Karzinom, das Ansprechen auf Operation und Chemotherapie war jedoch gut.

8. Schlussfolgerung

1. Die Lebertransplantation ist bis dato die einzig kurative Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis. Der Verlauf post transplantationem wird durch die Entstehung biliärer Komplikationen und hohe Abstoßungsraten verkompliziert. Dies hat jedoch nur geringen Einfluss auf das Patienten- und Organüberleben. So liegt in unserer Kohorte das Patientenüberleben bei 84,5% sowie das Organüberleben bei 74,6% nach 10 Jahren. Damit sind Patienten- und Organüberleben besser als bei allen anderen LTX-Indikationen.

2. Einen signifikanten Einfluss hatte die Wahl des Immunsuppressivums auf das Patienten- und Organüberleben. So verstarben 24,1% der mit Ciclosporin behandelten Patienten gegenüber 16,7% der mit Tacrolimus Behandelten ($p=0,011$). Nur ein mit Tacrolimus behandelter Patient musste re-transplantiert werden, im Gegensatz zu 6 Patienten aus der Ciclosporin-Gruppe (2,4% zu 20,7%, $p=0,011$). Auch beim Auftreten biliärer Komplikationen sowie Abstoßungen zeigen sich bessere Werte für die Tacrolimus-Gruppe, die jedoch nicht signifikant sind.

3. Nach einem Beobachtungszeitraum von 13 Jahren hatten 37 Patienten (52%) biliäre Komplikationen entwickelt. Männliche Patienten waren signifikant häufiger betroffen ($p=0,005$). Auch bei männlichen Spendern zeigte sich ein Trend zur Entwicklung biliärer Komplikationen ($p=0,063$).

4. Das Patientenüberleben wurde durch das Auftreten biliärer Komplikationen nicht beeinflusst. Jedoch führten sie bei 4 Patienten (44,4%) zu Transplantatversagen und Re-Transplantation.

5. Auf der Suche nach Risikofaktoren für die Entwicklung biliärer Komplikationen haben wir die Rolle der HLA-Typisierung, der Kolonresektion und der Gallenganganastomose untersucht. In unserer Kohorte zeigten die HLA-Typisierung und die Art der Gallenganganastomose keinen Einfluss auf die Entstehung biliärer Komplikationen. Anders sieht es bei der Kolonresektion aus. So entwickelten 60% aller vor LTX kolektomierten Patienten biliäre Komplikationen ($p=0,01$).

6. Trotz Immunsuppression kam es bei 24% unserer Patienten (n=11) nach Lebertransplantation zu einem Progress der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Tacrolimus, Mittel der Wahl zur Immunsuppression nach LTX, scheint den Verlauf der CED negativ zu beeinflussen. Ein Progress der CED wiederum begünstigt die Entwicklung biliärer Komplikationen (p=0,007).

Fazit: Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine immer häufiger auftretende Erkrankung unklarer Genese, die in vielen Fällen mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung vergesellschaftet ist und vor allem jüngere Männer betrifft. Der meist schleichende Verlauf wird durch das erhöhte Auftreten eines cholangiozellulären Karzinoms verkompliziert. Die einzige kurative Therapie der PSC ist die Lebertransplantation. PSC-Patienten zeigen nach LTX außerordentlich gute Organ- und Überlebensraten. Die Entstehung biliärer Komplikationen und die Verschlechterung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit erhöhten Neoplasieraten beeinflussen Patienten- und Organüberleben sowie die Lebensqualität der Patienten.

9. Zusammenfassung

Im Zeitraum von 1988 bis 2003 wurden am Virchow-Klinikum der Charité 83 Patienten aufgrund einer primär sklerosierenden Cholangitis lebertransplantiert. 3 Patienten mit einem bekannten cholangiozellulären Karzinom wurden aus der Analyse ausgeschlossen, 3 sind aus dem Follow-Up ausgeschieden, 6 hatten eine frühe Re-Transplantation (innerhalb von 90 Tagen). Somit wurde der Verlauf von 71 Patienten bis zum 30.06.2004 untersucht. Im Jahr 2008 wurde ein erneuter Follow-Up durchgeführt.

Bei den Patienten wurden Alter, Geschlecht, vorbestehende CED, PSC-Erkrankungsdauer bis zur LTX, HLA-Typisierung sowie Labor zum LTX-Datum erhoben. Vom Spender wurde das Alter, Geschlecht und die HLA-Typisierung dokumentiert. Über das Organ waren die Art der Spende (Lebend- versus Kadaver-) die Ischämiezeit und der Konservierungsschaden bekannt. Intra- und postoperativ wurden die Anastomose, die Immunsuppression, die Abstoßungsreaktionen sowie Folge-Interventionen, das Auftreten biliärer Komplikationen und Karzinomerkrankungen, der Verlauf der CED sowie Re-LTX und Todeszeitpunkt erhoben.

Alter und HLA-Typisierung des Spenders und Empfängers zeigten in unserer Studie keinen Einfluss auf das Organ- und Patientenüberleben sowie die Entstehung biliärer Komplikationen. Auch die Anastomose, die Ischämiezeit und der Konservierungsschaden stellten kein signifikantes Risiko für das Auftreten von Komplikationen dar.

Die PSC ist - wie in der Literatur beschrieben - eine Erkrankung des jüngeren Mannes. So waren in unserer Studie 69% der Patienten männlich. Zum Transplantationszeitpunkt waren sie im Median 41 Jahre alt und seit 8 Jahren an der PSC erkrankt. Im Überleben waren sie den weiblichen Patienten deutlich, jedoch nicht signifikant unterlegen: 91% der Frauen lebten nach 10 Jahren, im Gegensatz zu 82% der Männer. Zudem entwickelten signifikant mehr männliche Patienten (63%) biliäre Komplikationen ($p=0,005$).

Auch das männliche Spenderorgan hatte deutliche, allerdings nicht signifikante Auswirkungen. So ergaben sich keine Unterschiede im Auftreten von

Komplikationen, allerdings war mit einer Zeitspanne von 3,7 Jahren gegenüber 8 Jahren beim weiblichen Spender das Auftreten beim männlichen Spender deutlich verkürzt ($p=0,063$).

Die Wahl der Immunsuppression hatte einen signifikanten Einfluss auf das Patienten- und Organüberleben. So überlebten 76% der mit Ciclosporin behandelten Patienten im Vergleich zu 83% der mit Tacrolimus.

Beim Organüberleben zeigten sich noch deutlichere Unterschiede: 21% in der Ciclosporin-Gruppe mussten re-transplantiert werden im Gegensatz zu 2% der Tacrolimus-Gruppe ($p=0,011$).

Auch beim Auftreten biliärer Komplikationen und Abstoßungsreaktionen sind die Ergebnisse für Tacrolimus deutlich besser, jedoch nicht statistisch signifikant. Somit war Tacrolimus in unsere Studie das Medikament mit dem besseren Outcome.

Patienten, die eine biliäre Komplikation entwickelten, zeichneten sich durch einen kürzeren Verlauf der PSC vor OLT aus (7 Jahre gegenüber 10 Jahre, $p=0,074$), der, wenn man die 6 frühen Re-Transplantationen mit einbezieht, signifikant ist ($p=0,03$).

Das cholangiozelluläre Karzinom ist eine gefürchtete Komplikation bei PSC-Patienten. So entwickeln 6-20% der PSC-Patienten im Krankheitsverlauf ein Cholangiokarzinom, die Erkrankungswahrscheinlichkeit liegt bei 1 bis 5% pro Jahr. Bis heute ist die Diagnose schwierig, da es keine spezifischen Tumormarker gibt und die bildgebende Diagnostik nur schwer zwischen einer PSC und einem CCC unterscheiden kann. Die Überlebensraten für Patienten mit bekanntem CCC sind nach Lebertransplantation schlecht, sodass ein bekanntes CCC in der Vergangenheit als Kontraindikation für eine LTX galt. Heutzutage werden Patienten in einigen Zentren einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt, die die Überlebenschancen post transplantationem denen von Patienten ohne CCC vergleichbar macht.

In unserer Studie wurden Patienten mit bekanntem CCC nach oben genanntem Regime behandelt, jedoch aus dem weiteren Follow-Up ausgeschlossen. Bei 7 Patienten wurde ein inzidenzielles cholangiozelluläres Karzinom bei der Aufarbeitung der explantierten Leber entdeckt. 4 von ihnen verstarben innerhalb eines Jahres. Das

unterstreicht die schwierige Diagnostik sowie die schlechten Überlebensraten bei nicht vorbehandelten Patienten.

Die PSC ist in der Mehrzahl der Fälle mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, meistens der Colitis ulcerosa, vergesellschaftet. Umgekehrt leiden 2-5% der Patienten mit CED an einer PSC. Der CED wird nicht nur bei der Entstehung der PSC eine Rolle zugeschrieben. Auch die Entstehung eines PSC-Rezidivs wird von einigen Autoren mit der CED in Verbindung gebracht. Zudem verschlimmert sich der Verlauf bei vielen Patienten trotz Immunsuppression post transplantationem und es treten gehäuft Kolon-Neoplasien auf. So entwickelten in unserer Kohorte 10 Patienten (14%!) im Verlauf ein kolorektales Karzinom.

Einige Autoren führen die Verschlechterung der CED gerade auf die Immunsuppression zurück. So gilt Tacrolimus, was in der Literatur und in unserer Kohorte signifikant bessere Überlebensraten für das Spenderorgan und die Patienten zeigt, als ein für die CED schädliches Medikament. Andererseits haben Patienten, deren Immunsuppression auf Ciclosporin basiert, eine geringere Wahrscheinlichkeit, ohne zusätzliche Steroidtherapie auszukommen. Azathioprin wird in einer Studie ein protektiver Effekt zugeschrieben. Zudem wird das standardmäßige Absetzen von Mesalazin in Frage gestellt. So haben viele PSC-Patienten die CED vor der Transplantation mit Mesalazin allein gut im Griff.

In unserer Studie verschlimmerte sich bei knapp einem Viertel der Patienten die CED. Diese Patienten entwickelten zudem signifikant häufiger biliäre Komplikationen. Auch prä-LTX kolektomierte Patienten zeigten in unserer Gruppe - bei jedoch sehr kleinen Fallzahlen - häufiger biliäre Komplikationen.

10. Literaturliste

1. Starzl TE, Marchiaro TL; Von Kaulla KN , Hermann G, Brittain RS; Waddell WR: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gyneco Obstet* 1963;1176:659-76.
2. Borel JF; Feurer C, Gubler HU, et al: Biological effects of Ciclosporine A: A new antilymphocytic agent. *Agent Actions* 1976;6:468.
3. Calne RY, White DJG, Thiru S, et al: Ciclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2:1323-27.
4. Gordon RD; Shaw BW Jr, Iwatsuki S, et al: Indications for liver transplantation in the Ciclosporine era. *Surg Clin N Am* 1986;66:541-56.
5. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg*. 1997 May; 225: 472-81.
6. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Platz KP, Jonas S, Mueller AR, Langrehr JM, Lohmann R, Schattenfroh N, Knoop M, et al: Comparison of FK506 and Ciclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience. *Transplantation* 1995;59:31-40.
7. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H: Technique and Results of Biliary Reconstruction Using Side to Side Choledochocholedochostomy in 300 Orthotopic Liver Transplants. *Annals of Surgery* 1994;4:426-34.
8. Bechstein WO, Neuhaus P: Eingeladener Kommentar: Die UW Lösung in der Organkonservierung für die orthotope Lebertransplantation – experimentelle und klinische Ergebnisse. *Acta Chir Austriaca* 1992;24:237-8.
9. Bechstein WO, Roissant R, Neuhaus P: Intensivmedizin vor und nach Lebertransplantation. (Monographie) In: Bertschat FL; Ibe K, Martens F (Hrsg.): *Praktische Intensivmedizin – Trends und Entwicklungen* 1990:10-21.
10. Komolmit P, Davies MH. Tacrolimus in liver transplantation. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999 Aug;8(8):1239-54.
11. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl*. 2005 Jul;11(7):750-9.
12. Neuberger J. Developments in liver transplantation. *Gut*. 2004 May;53(5):759-68.
13. Kugelmas M, Spiegelman P, Osgood MJ, Young DA, Trotter JF, Steinberg T, Wachs ME, et al. Different immunosuppressive regimens and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Jul;9(7):727-32.

14. Cullen SN, Chapman RW. Current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 933-948.
15. Jevarajah DR, Netto GJ, Lee SP, Test G, Abbasoglu O, Husberg BS, et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis after orthotopic liver transplantation: is chronic rejection part of the disease process? *Transplantation*. 1998 Nov 27;66 (10): 1300-6.
16. Delbet P. Retrécissement du cholédoque: Cholecystoduodenostomie, *Bull. Mém. Soc. Nat. Chir.* 1924;50:1144- 6.
17. Mairose UB, Wurbs D, Classen M. Das Krankheitsbild der primär sklerosierenden Cholangitis. Die Bedeutung der retrograden Cholangiographie für die Diagnosesicherung. *Med. Klin.* 1979;74:453-9.
18. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathogenic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980;79:200-6.
19. Lefkowitz JH, Martin EC. Primary sclerosing cholangitis. *Prog. Liver Dis.* 1986;8:557-580.
20. Brandesaeter B, Broomé U, Isoniemi H, et al. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis in the Nordic Countries: Outcome After Acceptance to the Waiting List. *Liver Transplantation*, 2003, 9: 961-969.
21. Stiehl A. Primär sklerosierende Cholangitis. *Internist* 2004 45: 27-32.
22. Van de Vrie W, De Man RA, Van Buuren HR, et al. Inflammatory bowel disease and liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Europ J Gastro & Hepatol* 2003; 15: 657-663.
23. Maheshwari A, Yoo HY, Thuluvath PJ. Long- Term Outcome of Liver Transplantation in Patients with PSC: A comparative Analysis With PBC. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 538-42.
24. Björnsson E, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2003, 19: 270-275.
25. Solano E, Khakhar A, Bloch M, et al. Liver Transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 2431-4.
26. Gow PJ, Chapman RW. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 2000 Apr;20(2): 97-103. Review.
27. Brandseater B, Isoniemi, Broomé U, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol.* 2004 (40) 815-822.
28. Mac Faul GR and Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 21: 348-353.

29. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, et al. Incidence and Risk Factors for Cholangiocarcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J of Gastroenterol* 2004 Mar;99(3):523-6.
30. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broomé et al. Risk Factors and Clinical Presentation of Hepatobiliary Carcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Case-Control Study. *Hepatology*. 1998 Feb;27(2):311-6.
31. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Oct; 37(10):1205-1211.
32. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Lööf L, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2002; 36: 321-327.
33. Spurkland A, Saarinen S, Boberg KM, Mitchell S, Broome U, Caballeria L, et al. HLA class II haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients from five European populations. *Tissue Antigens* 1999;53:459-69.
34. Wiencke K, Spurkland A, Schrupf E, Boberg KM. Primary sclerosing cholangitis is associated to an extended B8-DR3 haplotype including particular MICA and MICB alleles. *Hepatology* 2001;34:625-30.
35. Wiencke K, Karlsen TH, Boberg KM, Thorsby E, Schrupf E, Lie BA, Spurkland A. Primary sclerosing cholangitis is associated with extended HLA-DR3 and HLA-DR6 haplotypes. *Tissue Antigens*. 2007 Feb;69(2):161-9.
36. Broome U, Glaumann H, Hultcrantz R, Forsum U. Distribution of HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ antigens in liver tissue from patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:54-8.
37. Cruickshank SM, Southgate J, Wyatt JL, Selby PJ, Trejdosiewicz LK. Expression of CD44 on bile ducts in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1990;52:54-8.
38. Tsuneyama K, Harada K, Yasoshima M, Kaji K, Gershwin Y, Nakanuma Y. Expression of co-stimulatory factor B7-2 on the intra-hepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: an immunohistochemical study. *J Pathol* 1998;186:126-30.
39. Yang X, Cullen SN, Li JH, et al. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1. *J Hepatol* 2004;40:375-9.
40. Wiencke K, Louka AS, Spurkland A, et al. Association of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter polymorphisms with clinical subsets of Norwegian primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2004; 41:209-14.

41. Weismüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S38-57.
42. Terjung B, Worman HJ. Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:629-42.
43. Van den Munckhof RJ. In situ heterogeneity of peroxisomal oxidase activities: an update. *Histochem J* 1996;28:401-29.
44. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se- glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994;17:235-48.
45. Xu B, Broome U, Ericzon BG, et al. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6. *Gut* 2002;51:120-7.
46. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002; 359: 150-57.
47. Aoki CA, Bowlus CL, Gershwin ME. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev*. 2005 Mar;4(3):137-43. Review.
48. Vierling J. Aetiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. In: Manns, PCR et al., *Primary sclerosing cholangitis*, UK: Kluwer Academic Publishers, 1998.
49. Bowlus CL. Cutting Edge Issues in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Oct;41(2):139-50.
50. Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SG, Briskin M, Adams DH. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium. (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease.) *Hepatology* 2001;33:1065-72.
51. Ponsioen CY, Defoer J, Ten Kate FJ, et al. A survey of infectious agents as risk factors for primary sclerosing cholangitis: are Chlamydia species involved? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:641-8.
52. Nilsson I, Kornilovs´ka I, Lindgren S, Ljungh A, Wadstrom T. Increased prevalence of seropositivity for non-gastric Helicobacter species in patients with autoimmune liver disease. *J Med Microbiol* 2003;52:949-53.
53. Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, Schwab JH. Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth. *Gastro- enterology* 1990;98:414-23.

54. Yamada S, Ishii M, Liang LS, Yamamoto T, Toyota T. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-Leucine L-tyrosine in rats. *J Gastroenterol* 1994;29:631-6.
55. Björnsson E, Cederborg A, Akvist A, Simren M, Stotzer PO, Bjarnason I. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Sep;40(9):1090-4.
56. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Weiglein AH, Lammert F, et al. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1238-51.
57. Panasiuk A, Prokopowicz D, Zak J, et al. Lymphocyte subpopulations in peripheral blood in primary sclerosing cholangitis. *Hepatogastro-enterology* 2004;51:1289-91.
58. Martins EB, Graham AK, Chapman RW, Fleming KA: Elevation of gamma delta T lymphocytes in peripheral blood and livers of patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1996;23:988-93
59. Berg PA, Klein R, Rocken M. Cytokines in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:115-23.
60. Spengler U, Moller A, Jung MC, Messer G, Zachoval R, Hoffmann RM, et al. T-lymphocytes from patients with primary biliary cirrhosis produce reduced amounts of lymphotoxin, tumor necrosis factor and interferon-gamma upon mitogen stimulation. *J Hepatol* 1992;15:129-35.
61. Spirli C, Fabris L, Dunner E, et al. Cytokine- stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP- dependant secretion in cholangiocytes. *Gastroenterology* 2003;124:737-53.
62. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000;60:184-190.
63. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):107-14.
64. Bayer EM, Schramm C, Kanzler S, Lohse AW. Autoimmune Lebererkrankungen: Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol*. 2004 Jan;42(1):19-30.
65. Saarinen S, Olerup O, Broomé U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3195-9.
66. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-1500.

67. Brandseater B, Friman S, Broomé U, et al. Outcome Following Liver Transplantation from Primary Sclerosing Cholangitis in the Nordic Countries. *Scand J Gastroenterol.* 2003 (11): 1177-1183.
68. Olsson R, Hägerstrand I, Broomé U, Danielsson A, Järnerot G, Lööf L, Prytz H, Rydén BO, Wallerstedt S. Sampling variability of percutaneous liver biopsy in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Pathol.* 1995 Oct;48(10):933-5.
69. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology.* 1981 Nov-Dec;1(6):632-40.
70. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo- controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707-14.
71. Stiehl A, Walker S, Stiehl L, Rudolph G, Hofmann WJ, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. *J Hepatol* 1994;20:57-64.
72. Huang CS, Lichtenstein DR. Treatment of Biliary Problems in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2005 Apr; 8(2): 117-126.
73. Lindor KD, the May Primary Sclerosing Cholangitis-UDCA Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336:691-5.
74. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A Preliminary Trial of High-Dose Ursodeoxycholic Acid in Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900-907.
75. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1558-62.
76. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;16:89-95.
77. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
78. Mueller PR, van Sonnenberg E, Ferrucci JT Jr et al. Biliary stricture dilatation: multicenter review of clinical management in 73 patients. *Radiology* 1986;160:17-22.
79. Chapman R, Fevery J, Kalloo A. et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010 Feb; 51(2):660-78.

80. Khettry U, Keaveny A, Goldar-Najafi A, et al. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis: A Long-Term Clinicopathologic Study. *Hum Pathol.* 2003 Nov;34(11): 1127-36.
81. Tjandra K, Le T, Swain MG. Glucocorticoid receptors are downregulated in hepatic T lymphocytes in rats with experimental cholangitis. *Gut* 2003;52:1363-70.
82. Kyokane K, Ichihara T, Horisawa M, et al. Successful treatment of primary sclerosing cholangitis with Cyclosporine and corticosteroid. *Hepatogastroenterology* 1994;41:449-52.
83. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, et al. Tacrolimus (FK506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:445-9.
84. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Jul; 8(7):575-81.
85. Bleday R, Lee E, Jessurun J, Heine J, Wong WD. Increased risk for early colorectal neoplasms after hepatic transplant in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 1993 Oct; 36 (10): 908-12.
86. Loftus E, Aguilar H, Sandborn W, Tremain W, et al. Risk of Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Ulcerative Colitis Following Orthotopic Liver Transplantation. *Hepatology.* 1998 Mar; 27(3):685-90.
87. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, et al. Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis Following Liver Transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1050-1056.
88. Vera A, Moledina S, Gunson B, Hubscher S, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet* 2002; 360: 1943-44.
89. Patt CH, Thuluvath PJ. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: Screening for biliary malignancy and the role for biliary malignancy and role of pre-emptive transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:129-36.
90. Heneghan MA, Tuttle-Newhall JE, Suhocki PV, Muir AJ, Morse M, et al. De-novo cholangiocarcinoma in the setting of recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplant. *Am J Transplant.* 2003 May;3(5):634-8.
91. Papatheodoridis GV, Hamilton M, Mistry PK, Davidson B, Rolles, K, Burroughs AK. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis.
92. Nishihori T, Strazzabosco M, Saif MW. Incidence and management of colorectal cancer in liver transplant recipients. *Clin Colorectal Cancer.* 2008 Jul;7(4):260-6.
93. Shetty K, Rybick L, Carey WD. The Child-Pugh Classification As a Prognostic Indicator for Survival in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology.* 1997 May;25(5): 1049-53.

94. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A Model to Predict Survival in Patients With End- Stage Liver Disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2): 464-70. Review.
95. Kashyap R, Mantry P, Sharma R, Maloo MK, Safadjou S, Qi Y, Jain A, Maliakkal B, Ryan C, Orloff M. Comparative analysis of outcomes in living and deceased donor liver transplants for primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Surg*. 2009 Aug;13(8):1480-6.
96. Talwalkar JA, Seaberg E, Kim WR, Wiesner RH. Predicting Clinical and Economic Outcomes After Liver Transplantation Using the Mayo Primary Sclerosing Cholangitis Model and Child-Pugh Score. *Liver Transplantation*, 2000 Nov;6: 753-758.
97. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):158-64.
98. Schmitz V, Neumann UP, Puhl G, Tran ZV, Neuhaus P, Langrehr JM. Surgical complications and long-term outcome of different biliary reconstructions in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis-choledochoduodenostomy versus choledochojejunostomy. *Am J Transplant*. 2006 Feb;6(2):379-85.
99. Welsh FKS, Wigmore SJ. Roux-en-Y Choledochojejunostomy is the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Transplantation*. 2004 Feb 27;77(4):602-4.
100. Distant V, Farouk M, Kurzawinski TR, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transpl Int*. 1996;9(2):126-30.
101. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992 Jul;16(1):49-53.
102. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broome U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relative. *J Hepatol* 2005; 42: 252-256.
103. Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, Lie BA, Bergquist A, Schramm C, et al. . Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):1102-11.
104. Neumann UP, Langrehr JM, Lang M, Schmitz V, Menzel S, Steinmueller T, Neuhaus P. Impact of HLA matching upon outcome after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2002 Aug; 34 (5): 1499-1500.
105. Iacob S, Cicinnati VR, Beckebaum S. Current immunosuppressive approaches in liver transplantation. *Panminerva Med*. 2009 Dec;51(4):215-25.

106. Bjørø K, Brandsaeter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2006 Feb;26(1):69-79.
107. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2006 Dec;12(12):1813-24.
108. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1999 Nov;30(5):1121-7.
109. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Oct;24(5):655-66.
110. Uemura T, Ikegami T, Sanchez EQ, Jennings LW, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Late acute rejection after liver transplantation impacts patient survival. *Clin Transplant.* 2008 May-Jun;22(3):316-23.
111. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousou P, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008 Feb;14(2):138-43.
112. Brandsaeter B, Schrumpf E, Bentdal O, Brabrand K, Smith HJ, Abildgaard A, et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a magnetic resonance cholangiography study with analyses of predictive factors. *Liver Transpl.* 2005 Nov;11(11):1361-9.
113. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 669-673.
114. Clary B, Jarnigan W, Pitt H, Gores G, Busuttil R, Pappas T. Hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2004 Mar-Apr;8(3):298-302.
115. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver Transplantation for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004 May;24(2):201-7.
116. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB, Gores GJ. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S65-
117. Pascher A, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10(4):282-7.
118. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, et al. Prolonged Disease-Free Survival After Orthotopic Liver Transplantation Plus Adjuvant Chemoradiation for Cholangiocarcinoma. *Liver Transplantation* 2000; 6(3): 309-316.

119. Nissen NN, Cavazzoni E, Tran TT, Poordad FP..Emerging role of transplantation for primary liver cancers. *Cancer J*. 2004 Mar-Apr;10(2):88-96.
120. Nishihori T, Strazzabosco M, Saif MW. Incidence and management of colorectal cancer in liver transplant recipients. *Clin Colorectal Cancer*. 2008 Jul;7(4):260-6.
121. Haagsma EB, Van Den Berg AP, Kleibeuker JH, Slooff MJ, Dijkstra G. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul 1;18(1):33-44.
122. Chapman WC. Primary sclerosing cholangitis: role of liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2008 Mar;12(3):426-8.
123. Adams RW, Chapman RL, Smallwood GA. Steroid withdrawal in liver transplant recipients. *Prog Transplant*. 2001 Sep;11(3):217-23.
124. Srinivasan R, Lewis J. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2003; 19: 366-370.
125. Vera A, Gunson BK, Ussatoff V, Nightingale P, et al. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2003; 75: 1983-1988.
126. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002 Jul;56(1):48-54.
127. Fabia R, Levy MF, Testa G, Obiekwe S, Goldstein RM, et al. Colon carcinoma in patients undergoing liver transplantation. *Am J Surg*. 1998 Sep;176(3):265-9.
128. Vera A, Gunson BK, Ussatoff V, Nightingale P, Candinas D, Radley S, Mayer AD, Buckels JA, McMaster P, Neuberger J, Mirza DF. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation*. 2003 Jun 27;75(12):1983-8.
129. Bazarah SM, Peltekian KM, McAlister VC, Bitter-Suermann H, MacDonald AS. Utility of MELD and Child-Turcotte-Pugh scores and the Canadian waitlisting algorithm in predicting short-term survival after liver transplant. *Clin Invest Med* 2004; 27 (4): 162-7.
130. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000 Jul; 75 (7): 688-94.
131. Neumann UP, Guckelberger O, Langrehr JM, Lang M, Schmitz V, Theruvath T, Schoenemann C, Menzel S, Klupp J, Neuhaus P. Impact of human leukocyte antigen matching in liver transplantation. *Transplantation* 2003 Jan; 75 (1):132-137.

132. Bjornsson E, Kilander A, Olsson R. CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1999 Dec; 19 (6): 501-8.
133. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995 Mar; 108 (3): 865-9.
134. Florman S, Schiano Th, Kim L, Maman D, Levay A, et al. The incidence and significance of late acute cellular rejection (> 1000 days) after liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 152-155.
135. Pichlmayer R, Weiman A, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, et al. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg.* 1995; 19(6): 807-813.
136. Mitchell SA, Thyssen M, Orchard TR, Jewell DP, Fleming KA, Chapman RW. Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk factors for the development of primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Gut.* 2002 Oct;51(4):567-73.
137. Shaked A, Colonna JO, Goldstein L, Busuttill RW. The interrelation between sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in patients undergoing liver transplantation. *Ann Surg.* 1992 Jun;215(6):598-603; discussion 604-5.
138. Neuberger J, Jothimani D. Long-term immunosuppression for prevention of nonviral disease recurrence. *Transplant Proc.* 2005 May;37(4):1671-4.
139. Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut.* 2004 Jul;53(7):973-9.
140. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Oct;8(10):939-44.
141. Dvorchik I, Subotin M, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE, et al. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2002 Feb;35(2):380-4.
142. Skolkin MD, Alspaugh JP, Casarella WJ et al. Sclerosing cholangitis: palliation with percutaneous cholangioplasty. *Radiology* 1989;170:199-206.
143. Egawa H, Ueda Y, Ichida T, Teramukai S, Nakanuma Y, Onishi S, Tsubouchi H. Risk Factors for Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis after Living Donor Liver Transplantation in Japanese Registry. *Am J Transplant.* 2011 Jan 10. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03402.x.

11. Danksagung

Ein herzliches Dankeschön an alle, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben:

Herrn PD Dr. O. Guckelberger für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Betreuung, die Kritik und statistische Auswertung der Daten.

Frau Dr. M. Mogl für ihre immerwährende Unterstützung bei statistischen und anderen Fragen.

Frau Dr. R. Neuhaus und den Schwestern der Transplantationsambulanz für ihre Freundlichkeit und Hilfe beim Zurechtfinden im Archiv und in der Ambulanz.

Meinen Eltern, Prof. Dr. K. Albert und Fr. H. Albert, für ihre mahnenden und motivierenden Worte und die Korrektur der Arbeit.

Meinen Geschwistern, Freunden und meinem Ehemann Herrn S. Kruhl für die moralische Unterstützung, Hilfe und Geduld.

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Kathrin Kruhl, geb. Albert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Lebertransplantation bei primär sklerosierender Cholangitis selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

30.06.13

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Kathrin Kruhl, geb. Albert hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Martina T. Mogl, Kathrin Albert, Andreas Pascher, et al.
Survival Without Biliary Complications After Liver Transplant for Primary Sclerosing Cholangitis, *Experimental and Clinical Transplantation*, 2013
Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin