

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

DISSERTATION

**Lebertransplantation bei Primär biliärer Zirrhose:  
Retrospektive Analyse eines Zentrums**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité  
Universitätsmedizin Berlin

von

Elena Haase  
aus Berlin

Gutachter 1: Priv. –Doz. Dr. D. Jacob

Gutachter 2: Prof. Dr. med. G. Schumacher

Gutachter 3: Prof. Dr. med. J. –M. Langrehr

Datum der Promotion: 19.11.2010

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Klinik und Krankheitsverlauf .....	1
1.2 Diagnostik .....	3
1.3 Therapie .....	5
1.3.1 Konservative Therapie .....	5
1.3.1.1 Ursodeoxycholsäure .....	5
1.3.1.2 Immunsuppressiva .....	5
1.3.1.3 Neuere Therapiemethoden .....	7
1.3.2 Lebertransplantation .....	8
1.4 Fragestellung .....	9
<b>2 Patienten und Methoden</b> .....	<b>10</b>
2.1 Patienten .....	10
2.2 Immunsuppression .....	11
2.3 Rejektion .....	12
2.4 PBC Rezidiv .....	13
2.5 Organspender .....	13
2.6 Lebertransplantation und Spenderorgane .....	14
2.7 Mayo risk score .....	14
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
3.1 Patienten- und Organüberleben .....	16
3.2 Todesursachen .....	20
3.3 Humanes Leukozyten Antigen (HLA) .....	21
3.4 Operative Details .....	22
3.5 Chirurgische Komplikationen .....	23

3.6 Allgemeine Komplikationen.....	24
3.7 Immunsuppression .....	24
3.8 Risikofaktoren bezüglich des Überlebens .....	26
3.9 Rejektionen .....	26
3.10 Retransplantation (ReOLT).....	26
3.11 PBC-Rezidiv .....	27
3.12 Organspender.....	33
3.13 Mayo risk score (MRS) .....	36
3.14 Multivariatanalyse .....	38
3.15 Beantwortung der Fragestellungen .....	39
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>41</b>
4.1 Diskussion der Empfängerdaten.....	41
4.2 Diskussion der Organspenderdaten.....	45
4.3 Mayo risk score (MRS) .....	49
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>
<b>6 Anhang.....</b>	<b>54</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>8 Selbständigkeitserklärung.....</b>	<b>59</b>
<b>9 Danksagung.....</b>	<b>60</b>
<b>10 Lebenslauf .....</b>	<b>61</b>

# 1 Einleitung

Bei der Primär biliären Zirrhose (PBC) handelt es sich um eine nicht eitrige destruierende Cholangitis die zur Zerstörung der kleinen und mittleren Gallengänge führt und einen chronisch progressiven Verlauf beinhaltet. Das extrahepatische Gallengangssystem ist dabei nicht betroffen. Langfristig führt die Erkrankung zu einer Leberfibrose und schließlich im Endstadium der PBC zu einem komplett zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms [31]. Im Jahre 1851 erfolgte wahrscheinlich die Erstbeschreibung der Erkrankung durch Addison und Gull [1]. Sie berichteten über eine kleine Patientengruppe mit der Symptomtrias Xanthome, Ikterus und Hepatomegalie. Es dauerte allerdings mehr als 50 Jahre, bis ein Zusammenhang zwischen Gallengangsobstruktion und einem hepatozellulärem Schaden hergestellt werden konnte. Hanot führte 1876 den Begriff "hypertrophische Zirrhose mit chronischem Ikterus" ein [13]. Aber erst 1950 folgte die erste Beschreibung durch Ahrenson jr. et al, die mit der heutigen Erkrankung der PBC identisch ist. Es handelte sich dabei um eine Krankheit, die vorwiegend Frauen im mittleren und höheren Alter betreffe und durch Pruritus, Ikterus und Hepatosplenomegalie gekennzeichnet sei. Auch der Begriff „Primäre biliäre Zirrhose“ wurde von Ahrend erstmalig für dieses Krankheitsbild beschrieben [2]. Als eigenständige Erkrankung wird die PBC allerdings erst seit einer Veröffentlichung Sherlocks 1959 verstanden [45]. Generell kann die Erkrankung in jeder Altersgruppe auftreten, bei Kindern wurde sie aber noch nie beschrieben [31]. In Deutschland beträgt die derzeitige Prävalenz 25-42/100.000 Einwohner [18], wobei in über 90% der Fälle Frauen im mittleren Lebensalter zwischen 40-60 Jahren betroffen sind. Obwohl die PBC in nahezu allen ethnischen Gruppen vorkommt, tritt sie nicht in allen Regionen mit der gleicher Prävalenz auf [39]. Die Ätiologie der PBC ist bis heute unbekannt. Diskutiert wird ein infektiöses Agens, das eine Krankheitsentstehung triggern könnte sowie eine genetische Prädisposition [31].

## 1.1 Klinik und Krankheitsverlauf

Die Krankheit beginnt zunächst schleichend mit einem unspezifischen Krankheitsgefühl und geht gehäuft mit ausgeprägten Arthralgien ohne manifeste Arthritis oder positivem Rheumafaktor einher. Bei bis zu 80% der PBC Patienten liegt

ein Sicca-Syndrom mit trockenen Augen (Xerophthalmie) und Mund (Xerostomie) vor, weshalb ein ständig trockener Mund und ein permanentes Augenbrennen klinische Erstmanifestationen sein können. Zusätzlich kann die PBC auch mit dermatologischen Symptomen wie Hauttrockenheit oder Juckreiz (Pruritus) auffallen. Dagegen sind manifeste Leberhautzeichen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eher selten [4]. Im späteren Verlauf folgen auf Grund verminderter Gallensäuresekretion Symptome wie ein generalisierter Pruritus und Maldigestion sowie Lethargie und eine Hepato-Splenomegalie. Im Endstadium der Erkrankung dominieren dann neben Xanthelasma die Zeichen eines Pfortaderhochdrucks bei Leberzirrhose, wie therapierefraktärer Aszites, Varizen, portale Hypertension, spontane bakterielle Peritonitis und eine hepatische Enzephalopathie.

Zusätzliche Autoimmunerkrankungen sind gehäuft mit der PBC assoziiert. Bei ca. 20% der Patienten treten Schilddrüsenerkrankungen, wie z.B. die Hashimoto-Thyreoiditis, Arthralgien sowie ein Raynaud-Syndrom (lang anhaltende, wiederkehrende Gefäßkrämpfe, die meistens durch Kälteeinfluss ausgelöst werden), auf. Bei ungefähr 20% der Patienten besteht ein sogenanntes Overlap-Syndrom, bei dem die PBC kombiniert mit einer Autoimmunhepatitis (AIH) auftritt [7]. Außerdem haben PBC-Patienten ein 20fach erhöhtes Risiko an einem hepatozellulären Karzinom zu erkranken [5, 31]. Über 90% der PBC-Patienten weisen antimitochondriale Antikörper (AMA) gegen die Untereinheit E2 des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes und gegen die 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase auf. Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein dieser antimitochondrialen Antikörper und der Zerstörung von Gallengängen ist noch weitgehend ungeklärt. Diskutiert wird eine immunologische Aktivierung durch abweichende Antigenexpression auf der Oberfläche der Epithelzellen der kleinen Gallengänge, diese Abweichungen ähneln der Untereinheit E2 des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes [9].

*Der PBC Krankheitsverlauf lässt sich in vier Stadien einteilen [31]:*

<b>Stadium 1</b>	Symptomlos mit Leberparametern im Normbereich. Im Serum sind aber antimitchondriale Antikörper (AMA) bereits nachweisbar.
<b>Stadium 2</b>	Symptomlos mit pathologischen Leberparametern, wobei 60% der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits eine Fibrose ausgebildet haben. Mediane Überlebenszeit: 8-12 Jahre.
<b>Stadium 3</b>	Neben den pathologischen Laborparametern kommen jetzt die Symptome wie Pruritus und Lethargie hinzu. Mediane Überlebenszeit ohne Lebertransplantation: 5-10 Jahre.
<b>Stadium 4</b>	Endstadium der PBC. Es besteht eine Leberzirrhose mit Symptomen wie Aszites, Ösophagus- oder Fundusvarizen und eine portale Hypertension. Mediane Überlebenszeit ohne Lebertransplantation 3-5 Jahre.

**Tabelle 1:** Stadieneinteilung des Krankheitsverlauf der PBC.

## 1.2 Diagnostik

Gegenwärtig gilt die Diagnose einer PBC als gesichert, wenn von den nachfolgenden drei Kriterien zwei vorhanden sind.

- Vorliegen einer cholestatischen Laborkonstellation mit Hyperbilirubinämie, erhöhten Werten der alkalischen Phosphatase (AP) und der Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT) sowie einer erniedrigten Thromboplastinzeit (TPZ).
- Nachweis antimitchondrialer Antikörper (AMA) im Serum.
- Histologischer Nachweis von Gallengangsdestruktionen durch eine Leberbiopsie.

Ein im Serum erhöhter Spiegel des Immunglobulin M (IgM) weist ebenfalls auf eine PBC hin. Zusätzlich besteht bei vielen Patienten eine Hypercholesterinämie.

Zur Beurteilung des histologischen Verlaufs der Erkrankung ist die Einteilung nach Ludwig gebräuchlich. Danach lassen sich vier Krankheitsstadien einteilen [25]:

<p><b>Stadium 1</b></p>	<p><i>Portale Hepatitis</i></p> <p>Es existieren portal granulomatöse Gallengangsläsionen, die aber nicht immer vorhanden sein müssen. Lymphozytäre Infiltraten sind typisch, wie auch das Vorkommen von neutrophilen und eosinophilen Leukozyten. Die meisten Patienten sind in diesem Stadium asymptomatisch.</p>
<p><b>Stadium 2</b></p>	<p><i>Periportale Hepatitis</i></p> <p>Hierbei zeigt sich periportal eine destruktive granulomatöse Cholangitis. Die inflammatorischen Infiltrate sind progredient und involvieren nun auch das periportale Parenchym. In vielen Fällen ist auch dieses Stadium noch ohne Symptome.</p>
<p><b>Stadium 3</b></p>	<p><i>Septale Stadium</i></p> <p>Es zeigen sich jetzt zusätzlich Fibrosierungen und Nekrosen. Die granulomatöse Cholangitis ist in der Regel nicht mehr so präsent, dafür imponiert in vielen Fällen eine Duktopenie. Die meisten Patienten sind nun symptomatisch mit Laborwerten, die einhergehen mit einer chronischen Cholangitis. In der Mehrzahl der Fälle sind die charakteristischen AMAs im Serum positiv.</p>
<p><b>Stadium 4</b></p>	<p><i>Zirrhotes Stadium</i></p> <p>Es besteht eine komplette Zirrhose mit einer prominenten Duktopenie, die typischerweise assoziiert ist mit cholestatischen Veränderungen, wie sie auch in Stadium 3 auftreten und die mit der Zeit immer prägnanter werden</p>

**Tabelle 2:** Stadieneinteilung des histologischen Verlaufs bei gesicherter PBC.



## **1.3 Therapie**

### **1.3.1 Konservative Therapie**

Eine kausale medikamentöse Therapie der PBC gibt es derzeit nicht. Daher steht die Linderung der Begleitsymptome wie Pruritus, Lethargie, Cholestase und portale Hypertension im Vordergrund. Dabei ist auch die Durchführung einer Osteoporoseprophylaxe, bestehend aus der Gabe von Calcium und Bisphosphonaten, bei diesem Patientenkollektiv von großer Wichtigkeit.

#### **1.3.1.1 Ursodeoxycholsäure**

Ursodeoxycholsäure (UDCS) ist eine tertiäre Gallensäure die chemisch zur Gruppe der Steroide gehört. Die Substanz wird passiv resorbiert und geht in den enterohepatischen Kreislauf ein. Sie ist die derzeit einzige vom FDA (Food And Drug Administration) zugelassene Substanz zur Behandlung der PBC. Ihr Nutzen bezüglich der Verringerung der Morbidität und Mortalität bei PBC wird immer noch kontrovers diskutiert. Außer Frage steht allerdings der positive Effekt von UDCA auf die Serumwerte von Bilirubin, alkalischer Phosphatase,  $\gamma$ -GT und Cholesterin. Aufgrund von experimentell gewonnenen Erkenntnissen geht man von drei verschiedenen Hauptmechanismen der UDCS aus.

- Protektion der Cholangiozyten und Hepatozyten gegen die Toxizität der hydrophoben Gallensäure, da die Zerstörung der kleinen Gallengänge zu einer Retention der Gallensäure in den Leberzellen führt.
- Stimulation der hepatobiliären Sekretion, durch Steigerung der Transportrate der intrazellulären Gallensäure über die Leberzellen in die Gallengangskanäle. So wird die intrazelluläre Gallensäurenkonzentration gesenkt.
- Protektion der Hepatozyten gegenüber gallensäureninduzierter Apoptose.

#### **1.3.1.2 Immunsuppressiva**

Viele der oben beschriebenen Aspekte der PBC lassen eine autoimmunologische Pathogenese vermuten, die zur Zerstörung der kleinen Gallengänge führt, was die Untersuchung der Wirksamkeit von Immunmodulatoren nahe legt.

### *Azathioprin*

Azathioprin gehört zu den Immunsuppressiva aus der Gruppe der Zytostatika. Sein Metabolit hemmt die physiologische Biosynthese der Purinnukleotide. Außerdem wird es „als falscher Baustein“ in die DNS und RNS eingebaut und hemmt damit deren Funktion, wodurch ein Funktionsverlust und Tod der Zelle entsteht. Azathioprin entfaltet seine Wirkung auf alle sich teilenden Zellen. Von diesem Mechanismus sind T-Zellen stärker betroffen als B-Zellen, somit hat es auf die Antikörpersynthese kaum einen Einfluss. Die Wirkung von Azathioprin wurde in mehreren randomisierten Studien untersucht, wobei ein zwar kleiner, aber signifikanter Zuwachs bezüglich des Überlebens unter Azathiopringabe beschrieben wurde [37].

### *Ciclosporin*

Der Calcineurininhibitor Ciclosporin hemmt die Bildung von Interleukin-2 und anderen Zytokinen, so dass die Vermehrung der antigenreaktiven T-Lymphozyten unterbleibt und damit bevorzugt die zelluläre Immunantwort unterdrückt wird.

### *Mycophenolat mofetil*

Das Prodrug Mycophenolat mofetil wird *in vivo* rasch zu Mycophenolsäure metabolisiert, was die Synthese von Purin-Basen hemmt. Die immunologischen T- und B-Zellen sind auf diese Basen angewiesen, während andere Zellen einen Großteil ihrer Purin-Basen wiederverwerten können. Die DNS-Synthese von Lymphozyten wird selektiv gehemmt.

### *Methotrexat*

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, der die Thymin- und Purin-Basen-Bildung verringert. Es kommt zum Funktionsverlust und Zelltod. Außerdem wird Adenosin freigesetzt, was immunsuppressiv und entzündungshemmend wirkt. B-Zellen scheinen empfindlicher auf Methotrexat zu reagieren als T-Zellen.

### *Budesonid*

Budesonid ist ein Glukokortikoid, das auf Grund seiner geringen systemischen Bioverfügbarkeit nebenwirkungsärmer ist als die klassischen Glukokortikoide. Orales Budesonid ist allerdings etwas weniger effektiv als Prednisolon. In Kombination mit

UDCS wird Budesonid im frühen PBC-Stadium für therapeutisch aussichtsreich gehalten. Im Zirrhosestadium sollte Budesonid nicht mehr bei PBC-Patienten eingesetzt werden, da es bei diesen Patienten zu einer hohen systemischen Konzentration aufgrund der erniedrigten hepatischen Elimination kommt.

### **1.3.1.3 Neuere Therapiemethoden**

#### *Bezafibrate*

Fibrate beeinflussen positiv die Expression von Lipoproteinlipasen und steigern so den Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine (Chylomikrone, VLDL, IDL). Sie erhöhen auch die mitochondriale Fettsäureoxidation und beeinflussen die Synthese verschiedener Apolipoproteine. Fibrate werden zur Therapie von Dyslipidemie eingesetzt, die häufig bei PBC-Patienten besteht.

#### *Leukotrien-Antagonist*

Charakteristisch bei der PBC ist unter anderem die periphere Eosinophilie und die eosinophile Infiltration der Portalfelder. Eingesetzt wurde Pranlucast, ein Leukotrien-Antagonist, der die Infiltration der eosinophilen Zellen unterdrücken sollte.

#### *Sulindac*

Sulindac gehört zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). In Großbritannien und den U.S.A. wird es bei akuten und chronischen Entzündungsreaktionen eingesetzt. Mittlerweile wird untersucht, ob eine Kombination mit UDCS einen Nutzen für PBC-Patienten haben könnte.

#### *Albumin*

Regelmäßige Albumininfusionen wurden bereits bei nicht zu transplantierenden PBC-Patienten eingesetzt.

#### *Antiretrovirale Therapie*

Basierend auf der Hypothese, dass ein Retrovirus an der Pathogenese der PBC beteiligt ist wurden zum Beispiel Lamivudin und Zidovudin im Rahmen einer kleinen Pilotstudie eingesetzt..

## *Tamoxifen*

Tamoxifen gehört zur Klasse der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren und gilt weltweit als Goldstandard zur Behandlung des östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinoms. Es beeinflusst aber auch den Lipidspiegel positiv.

### **1.3.2 Lebertransplantation**

Seit der Durchführung der ersten orthotopen Lebertransplantation (OLT) 1963 an einem Menschen durch den amerikanischen Chirurgen Thomas E. Starzl, hat sich diese Organtransplantation weltweit zu einem erfolgreichen chirurgischen Therapiekonzept bei fortgeschrittener terminaler Leberinsuffizienz entwickelt. Die Lebertransplantation ist aktuell die einzige kausale Therapie für Patienten im Endstadium einer PBC. Dabei verbessert die OLT signifikant die Überlebensprognose der PBC-Patienten. In Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika beträgt die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation mittlerweile über 85%. An einer PBC erkrankte, unbehandelte, asymptomatische Patienten erreichen heutzutage ein medianes Überleben von 10 bis 16 Jahren. Bei symptomatischen PBC-Patienten wird hingegen nur ein medianes Überleben von sieben Jahren beschrieben.

*Die Indikationen für eine Lebertransplantation sind klar definiert: [29, 31].*

- Bilirubin  $>170\mu\text{mol/L}$  seit über 6 Monaten oder ein Serumalbumin  $<2,5\text{ mg/L}$ .
- Intolerabler Pruritus und/oder extreme Lethargie.
- Eine Lebenserwartung ohne OLT unter einem Jahr.
- Komplikationen, wie Enzephalopathie, progredienter Muskelschwund, ein Hepatozelluläres Karzinom (dabei unter Berücksichtigung der Milan-Kriterien), therapierefraktärer Aszites oder rezidivierende spontan bakterielle Peritonitis.

Um den optimalen Zeitpunkt für eine Lebertransplantation zu definieren, wurde ein spezieller Score 1989 zur Prognose des Patientenüberlebens bei nicht-transplantierten Patienten entwickelt [8]. Er setzt sich aus fünf Parametern zusammen, die später erläutert werden.

## 1.4 Fragestellung

Trotz der exzellenten Überlebensraten nach OLT bei PBC ist der Einfluss des Rezidivs auf den Langzeitverlauf immer noch nicht geklärt. In den aktuell vorliegenden Studien werden häufig kleinere Patientenkollektive untersucht oder der Beobachtungszeitraum ist zu gering, um den Rezidiveinfluss genauer evaluieren zu können. Anhand unseres Patientenkollektives sollten in dieser retrospektiven Studie daher folgende Fragestellungen erarbeitet werden.

1. Wie ist das Patienten- und Organüberleben in einem Langzeitverlauf bis zu 20 Jahren nach Lebertransplantation?
2. Wie hoch ist die Rate von PBC-Rezidiven und Retransplantationen?
3. Wie ist der Fibroseverlauf bei Patienten mit einem histologisch gesicherten PBC-Rezidiv?
4. Besteht ein Einfluss des Organspenders in Bezug auf die Letalität und ein PBC-Rezidiv unter besonderer Betrachtung der Spender-Histologie?
5. Bestehen Risikofaktoren bei dem Empfänger und Spender in Bezug auf die Letalität und ein PBC-Rezidiv?
6. Welche Aussagekraft hat der etablierte präoperative Mayo risk score bezüglich postoperativer Komplikationen und dem Langzeitüberleben?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Zwischen April 1988 und Dezember 2007 wurden an der Charité Campus Virchow in Berlin 2173 orthotope Lebertransplantationen (OLT) durchgeführt. Davon hatten 121 Patienten (6% aller Patienten) in der endgültigen Histologie eine Primär biliäre Zirrhose (PBC). Das mediane Alter der 104 Frauen (86%) und 17 Männer (14%) betrug 54 Jahre (25-69 Jahre) und der mediane Langzeitverlauf nach OLT betrug 129,3 Monate (0,4-225 Monate).

Die Patienten wurden gemäß ihres BMI nach der WHO-Klassifikation in untergewichtig (9%), normalgewichtig (71%), übergewichtig (15%) und adipos (5%) eingeteilt

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Gewichtskategorie
<18,5	Untergewicht
18,5-25	Normalgewicht
25-30	Übergewicht
30-35	Adipositas I°
35-40	Adipositas II°
>40	Adipositas III°

**Tabelle 3:** Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI nach WHO

Nach der stationären Entlassung wurden im weiteren Verlauf u.a. die Transaminasen Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT), Cholestaseparameter Gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) und alkalische Phosphatase (AP), das Gesamtbilirubin (t-Bili), Kreatinin, Harnstoff, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Thromboplastinzeit, INR und Albumin regelmäßig kontrolliert. Im ersten Jahr wurden die Laborwerte während der ersten 3 Monate alle 7-14 Tage und danach im 4- bis 8-wöchigen Intervall in unserer Lebertransplantationsambulanz abgenommen. Bei auswertigen Patienten wurden die Ergebnisse von den behandelnden Hausärzten eingeschickt. Im Rahmen von stationären Check-Untersuchungen (0,5, 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15 und 20 Jahre nach

OLT) unterzogen sich die Patienten ,neben ausführlichen Blutbestimmungen, einem Röntgen-Thorax, einer Abdomensonographie mit Doppleruntersuchung der Lebergefäße, sowie EKG und Knochendichtemessung. Zusätzlich wurden ab dem ersten Jahr regelmäßig Protokollbiopsien der transplantierten Leber durchgeführt.

Die entnommenen Empfängerlebern wurden in dem Institut für Pathologie der Charité histologisch untersucht und der Fibrosegrad anhand der Scheuer-Klassifikation eingeteilt.

Stadium	Definition
1	Portale Faservermehrung, keine Septen
2	Inkomplette oder komplette portoportale Septen, erhaltene Architektur
3	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für einen kompletten zirrhotischen Umbau
4	Definitive Zirrhose

**Tabelle 4:** Klassifikation des Fibrosgrades der Leber nach Scheuer.

Die histologische Untersuchung der entnommenen Empfängerlebern ergab nach der Scheuer-Klassifikation [44] folgende Verteilung: kein Organ im Stadium 1; je ein Organ im Stadium 2 (1% aller Organe) und Stadium 2-3 (1%); elf im Stadium 3 (9%); acht im Stadium 3-4 (7%) und 100 im Stadium 4 (80%).

## 2.2 Immunsuppression

Die primäre Immunsuppression wurde bei 65 Patienten (54%) mit der oralen Gabe von 2 mg Tacrolimus (Tac) sechs Stunden vor der Operation begonnen und gewichtsadaptiert (0.05 mg/kg/KG) fortgeführt. Dagegen bekamen 56 Patienten (46%) Cyclosporin (CyA) (4 mg/kg/KG) zwei Stunden präoperativ verabreicht, fortgeführt mit 2 bis 4 mg/kg/KG. Beide Medikamente wurden nach klinischen und serologischen Parametern weiter eingestellt. Methylprednisolon wurde als Bolusinjektion von 500 mg zur Reperfusion und mit 250 mg sechs Stunden postoperativ gegeben. Die orale Gabe wurde am ersten postoperativen Tag mit 100 mg gestartet, im weiteren Verlauf reduziert und nach zwei Monaten ausgeschlichen. Einige Patienten erhielten zusätzlich Azathioprin, Mycophenolat mofetil, Antithymocyten Globulin (ATG) oder monoklonale Anti-interleukin, (IL)-2-Rezeptor-

Antikörper. Ursodeoxycholsäure (UDCA) wurde routinemäßig ab dem ersten postoperativen Tag zwischen 600 und 1000 mg/Tag verordnet.

### 2.3 Rejektion

Indikatoren für eine akute Rejektion waren ansteigende Leberenzyme, ein reduzierter Gallefluss oder Fieber und wurden durch eine Leberbiopsie gesichert. Die Biopsien wurden nach dem Banff Rejektions-Aktivitäts-Index bewertet, der Kriterien zur Graduierung der akuten Abstoßungsreaktion an Leber-Allograft-Biopsiematerial entsprechend dem „World Gastroenterology Consensus Document“ liefert.

An Hand von drei Kategorien werden jeweils 1-3 Punkte verteilt. Der höchste Punktwert ist 9, der Niedrigste 3. Die Null steht für nicht beurteilbar.

#### 1) Portale Inflammation

1 Punkt	Hauptsächlich lymphozytäre Infiltrate in einem kleinen Teil der Portalfelder
2 Punkte	Ausdehnung des Infiltrats aus Lymphozyten, Neutrophilen, Eosinophilen und Blasten auf alle oder den Großteil der Portalfelder
3 Punkte	Deutliche Verbreiterung der meisten oder aller Portalfelder durch gemischtzellige Infiltrate mit Übergriff des Infiltrats auf das periportale Parenchym

#### 2) Venöse endotheliale Inflammation

1 Punkt	Subendotheliale lymphozytäre Infiltration, in einigen, aber nicht in der Mehrzahl der portalen und/oder hepatischen Venolen
2 Punkte	Subendotheliale Infiltration in allen oder in der Mehrzahl der portalen und /oder hepatischen Venolen.
3 Punkte	Wie bei 2, aber mit zusätzlicher mäßiger bis starker Entzündung des perivenulären Parenchyms.



### 3) Inflammatorische Gallengangsschädigung

1 Punkt	Wenige der Gallengänge sind manschettenartig umgeben und infiltriert von inflammatorischen Zellen. Die Endothelzellen zeigen nur milde reaktive Veränderungen
2 Punkte	Ein Großteil der Gallengänge ist umgeben und infiltriert von Entzündungszellen. Gallengänge zeigen degenerative Veränderungen, wie Kernpleomorphismen und zytoplasmatische Vakuolisierung des Epithels.
3 Punkte	Wie bei 2 mit zusätzlichen degenerativen Veränderungen oder fokalen Kontinuitätsstörungen in den meisten oder allen Gallengängen

**Tabelle 5:** Banff Rejektions-Aktivitäts-Index.

Akute Rejektionen wurden mit 500 mg Methylprednisolon über drei Tage behandelt. Steroidresistente Abstoßungen wurden mit einem monoklonalen CD3-Antikörper über fünf bis sieben Tage behandelt (OKT3, 5mg/day, Orthoclone<sup>®</sup>, Janssen-Cilag-GmbH, Neuss, Deutschland).

#### 2.4 PBC Rezidiv

Die Diagnose eines PBC-Rezidivs wurde histologisch durch Protokollbiopsien im Rahmen der Check-Untersuchungen nach 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15 und 20 Jahren gestellt. In Anlehnung an die von Sherlock und Scheuer 1973 aufgestellten Kriterien [46] wurde eine PBC diagnostiziert bei dem Nachweis von floriden Gallengangslesionen, epithelioiden Granulomen, Formationen von lymphoiden Aggregaten und mononuklearen inflammatorischen Infiltraten. Der histologische Progress wurde beurteilt als Stadium 0 (keine Fibrose), Stadium 1 (lymphozytäre Expansion), Stadium 2 (periportale Inflammation), Stadium 3 (septale Fibrose) und Stadium 4 (Zirrhose). Alle untersuchten Biopsien enthielten mehr als fünf Portalfelder und wurden von zwei Pathologen unabhängig voneinander untersucht.

#### 2.5 Organspender

Im Hinblick auf die Organspender haben wir untersucht, ob sich u.a. Faktoren wie das Alter, Geschlecht, BMI und die Todesursache auf das Überleben der Empfänger bzw. der Spenderorgane auswirken. Wir versuchten zu klären, ob der Verlauf

während des Aufenthaltes der Organspender auf der Intensivstation von Bedeutung für die Prognose der Organempfänger ist. Gemessen wurde dieser Verlauf am Auftreten von hypotensiven Krisen während des Aufenthalts auf der Intensivstation, Auftreten einer Asystolie, der Gabe von Vasopressoren, der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und des Spenderbilirubinwertes. Die Qualität des Organs und die Anzahl der HLA-Matches wurden ebenfalls berücksichtigt.

## **2.6 Lebertransplantation und Spenderorgane**

Die Lebertransplantation wurde nach Standards unserer Klinik durchgeführt [35, 36]. Einhundert und zwölf Patienten (93%) erhielten eine T-Drainage zur Schienung der Anastomose und externer Galleableitung. Die Drainage konnte nach Kontrastmitteldarstellung sechs Wochen postoperativ problemlos entfernt werden. Die Organe wurden zum größten Teil in „University-of-Wisconsin“-Lösung (UW) konserviert (106 Organe, 88%). Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung (HTK) wurde bei 15 Organen (12%) verwendet. Insgesamt wurden 61 Organe (50%) von auswärtigen Explantationsteams entnommen.

Zur Quantifizierung der initialen Leberschädigung und deren Einfluss auf den Langzeitverlauf, wurden bei 69 Organspendern Leberbiopsien (sogenannte 0-Biopsie) kurz vor der Reperfusion entnommen. Das Biopsiematerial wurde in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Der Grad der portalen Entzündung, Fibrose, Verfettung, Hepatozytennekrose, des Zellhydrops und des Konservierungsschadens des Spenderorgans wurde anhand der folgenden Klassifizierung eingeteilt: 0= keine Zeichen; 1= leichte Zeichen; 2= schwere Zeichen.

## **2.7 Mayo risk score**

Ein mathematisches Modell zur Vorhersage des individuellen Überlebens eines jeden Patienten mit einer PBC wurde von Dickson et al. 1989 eingeführt [8]. Ziel war es, das Auswahlverfahren für Patienten für eine orthotrope Lebertransplantation (OLT) und die Zeitpunktbestimmung der OLT zu verbessern. Dieses Modell erlaubt die Berechnung eines Risikoscores (Mayo risk score, MRS), der fünf Variablen beinhaltet (Patientenalter, Serum-Bilirubin- und Albuminkonzentration, Prothrombin-Zeit, und das Vorhandensein von peripheren Ödemen bzw. antidiuretischer Therapie). Der Prognoseindex wird wie folgt berechnet:

$R$  (**Prognoseindex**) =  $0,871 \log$  (Bilirubin in mg/dL ) +  $- 2,53 \log$  (Albumin in mg/dL ) +  $0,039$  (Lebensalter in Jahren) +  $2,38 \log$  (Prothrombinzeit in Sekunden) +  $0,859$  (Wert auf Ödemskala)

Ödemskala:

0	keine Ödeme, keine Diuretikagabe
0,5	Ödeme, keine Diuretika oder keine Ödeme aber Diuretika
1	Ödeme trotz Diuretikagabe.

**Tabelle 6:** Ödemskala

Je weiter die Erkrankung und deren Symptomatik ausgeprägt ist, desto höher fällt der Wert des MRS aus.

Der größte Vorteil gegenüber dem europäischen bzw. dem Yale Modell liegt darin, dass keine Leberbiopsie entnommen werden muss, um den MRS zu berechnen. Unter Verwendung dieses prognostischen Mittels zeigte bereits der erste Vergleich, dass PBC Patienten mit Lebertransplantation ein signifikant erhöhtes Überleben gegenüber den konservativ behandelten Patienten hatten. Außerdem hatten Patienten mit einem niedrigeren MRS eine höhere Überlebenschance [27]. Unter Verwendung des Mayo risk scores, hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass ein Anstieg des errechneten Wertes auf 7.8 als günstiger Zeitpunkt für eine Lebertransplantation anzusehen ist [21].

Im Rahmen unserer Studie wurden je nach Höhe des Prognoseindex  $R$  drei Gruppen gebildet:

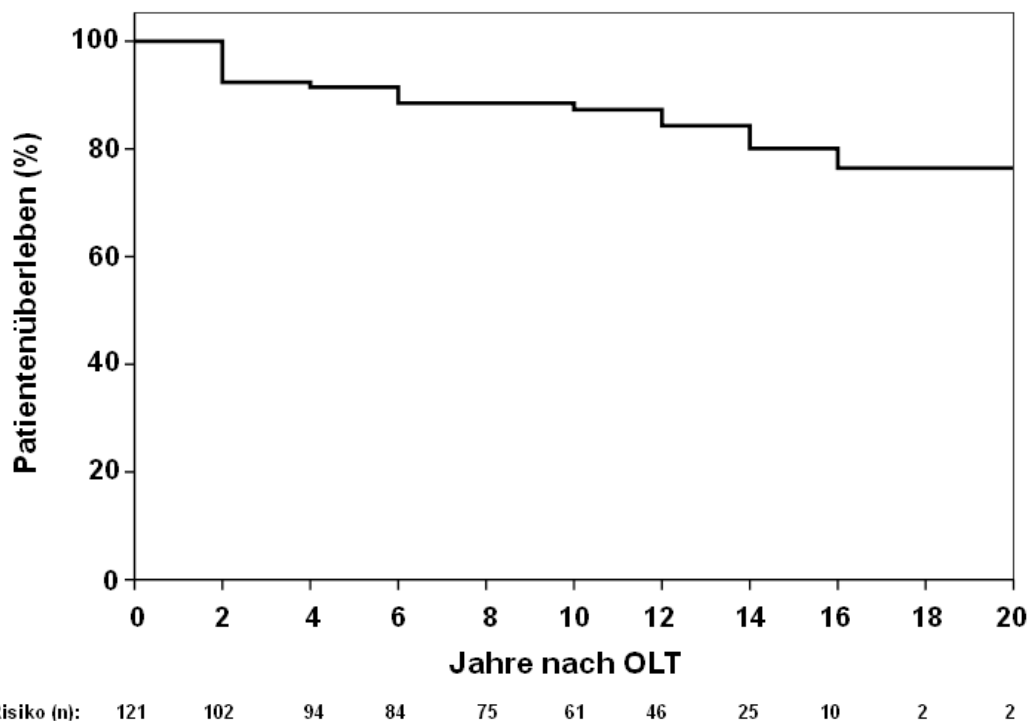
Gruppe 1	$R < 8,5$	26 Patienten (22%)
Gruppe 2	$R = 8,5-10,0$	51 Patienten (42%)
Gruppe 3	$R > 10,0$	44 Patienten (36%)

**Tabelle 7:** Einteilung nach Prognoseindex  $R$

### 3 Ergebnisse

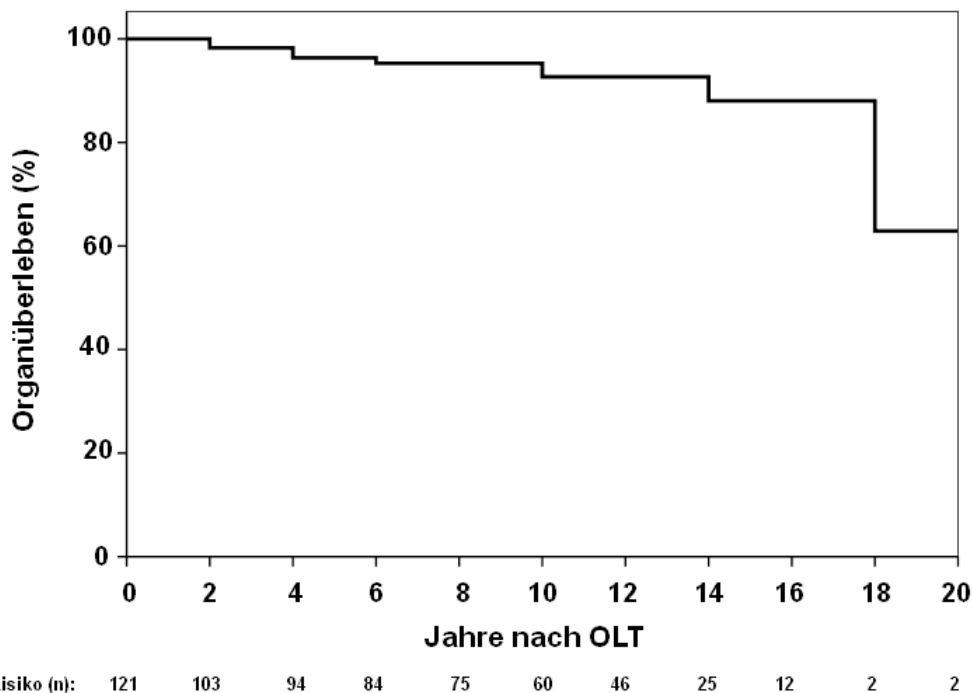
#### 3.1 Patienten- und Organüberleben

Von den 121 lebertransplantierten Patienten verstarben in dem medianen Beobachtungszeitraum von 42 Monaten (0,4-186 Monate) 19 Patienten (16%). Dabei war das mediane Alter bei Todeseintritt 62 Jahre (38-74 Jahre). Perioperativ verstarben sieben Patienten (37% aller verstorbenen Patienten), wobei der perioperative Zeitraum den stationären Aufenthalt beinhaltet.



**Abbildung 1** : Darstellung des Langzeitüberlebens der 121 lebertransplantierten Patienten mit Angabe der dem Risiko ausgesetzten Patienten.

Der Langzeitverlauf bis zu 20 Jahre nach Transplantation bei 121 Patienten mit einer histologisch gesicherten Primär biliären Zirrhose zeigt ein exzellentes Patientenüberleben nach 5, 10 und 18 Jahren mit 90%, 88% bzw. 76%.



**Abbildung 2:** Darstellung des Organüberlebens der 121 lebertransplantierten Patienten mit Angabe der dem Risiko ausgesetzten Patienten.

Auch die Analyse des Organüberlebens zeigte einen insgesamt hervorragenden Verlauf in der Beobachtung bis zu 20 Jahren. So betrug das Organüberleben nach fünf Jahren 95% (n=94), nach zehn Jahren 93% (n=68) und nach 15 Jahren 88% (n=25).

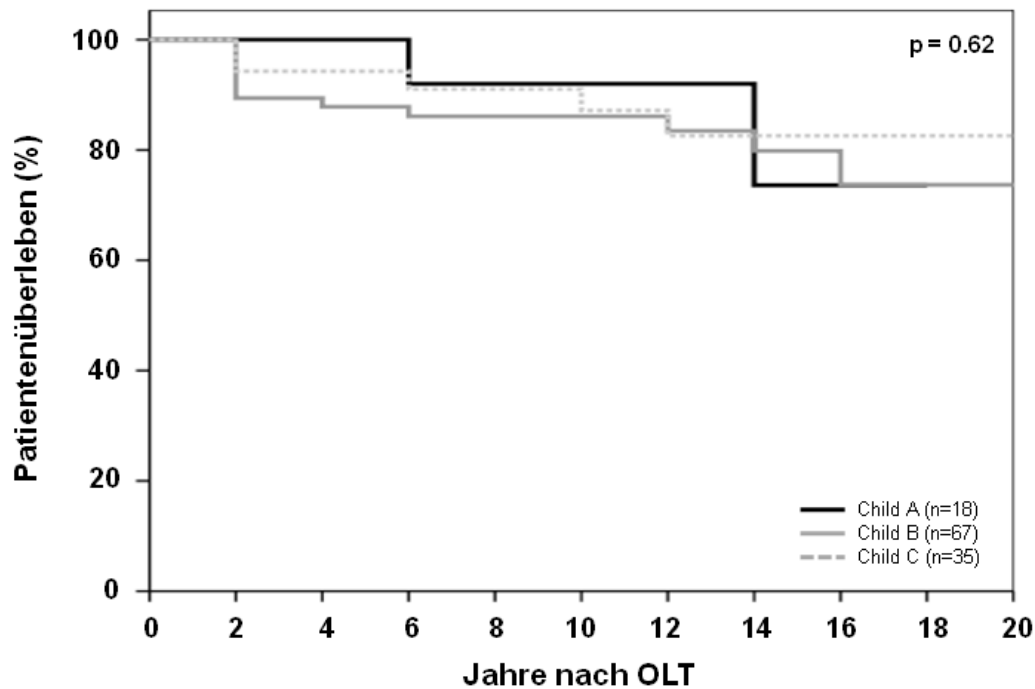
Die log-rank Überlebensanalyse des Geschlechts zeigte unter anderem ein deutlich verkürztes Überleben der männlichen Patienten, ohne sich dabei jedoch signifikant zu unterscheiden ( $p=0,09$ ). Auch das Patientenalter hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben ( $p=0,43$ ).

#### *Body Mass Index (BMI)*

Der mediane Body-Mass-Index unseres Patientenkollektives lag bei 22 (17-31). Eine Einteilung nach der in dem Methodenteil beschriebenen Klassifikation ergab, dass elf Patienten (9% aller Patienten) untergewichtig (Gruppe 1), 86 Patienten (71%) normalgewichtig (Gruppe 2), 18 Patienten (15%) übergewichtig (Gruppe 3) und sechs Patienten (5%) adipös (Gruppe 4) waren. Die Überlebensanalyse ergab dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen ( $p=0,7$ ).

### Child-Score

Eine präoperative Einteilung der Patienten nach dem Child-Score ergab bei 18 Patienten (15%) eine Leberzirrhose im Stadium A, 67 Patienten (55%) im Stadium B und 36 Patienten (30%) im Stadium C.



Risiko (n):	18	15	12	11	9	7	6	3	2	1	0
Child A	18	15	12	11	9	7	6	3	2	1	0
Child B	67	56	53	46	42	33	28	15	6	2	1
Child C	35	31	29	26	24	20	12	8	5	1	1

**Abbildung 3:** Darstellung des Patientenüberlebens nach OLT in Abhängigkeit vom jeweiligen Child Stadium

Der Langzeitverlauf zeigte bei den Patienten mit einer Child-A-Zirrhose nach zehn und fünfzehn Jahren ein Überleben von 92% und 74%, bei Patienten mit Child-B-Zirrhose ein Überleben von 86% und 81% und bei einer Child-C-Zirrhose von 87% und 82%. Dabei waren die Unterschiede in der Überlebensanalyse nicht signifikant ( $p=0.62$ ).

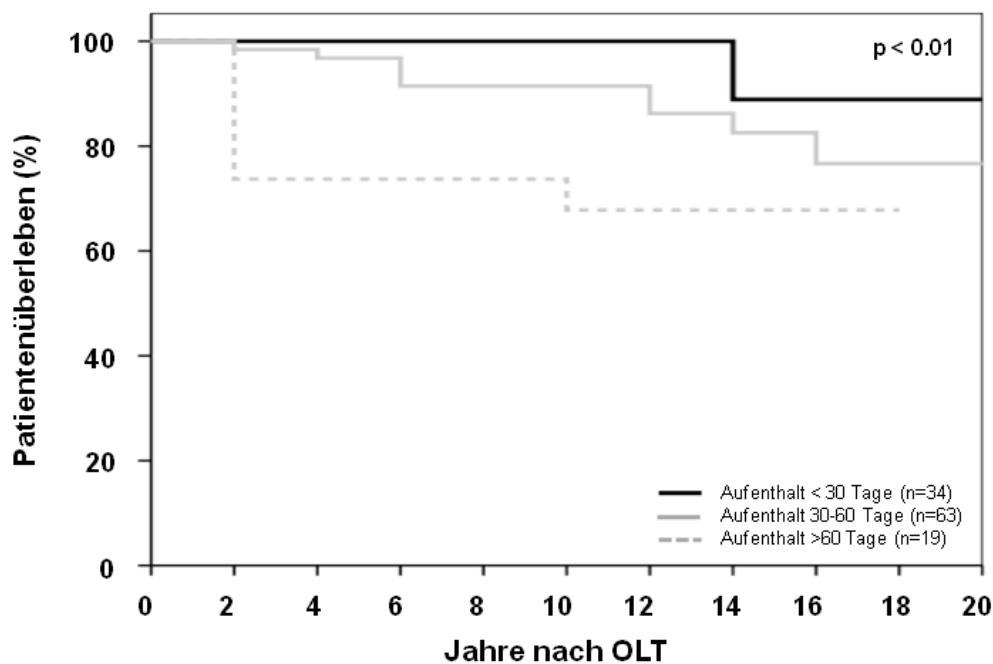
### Histologie der entnommenen Empfängerorgane

Die histologische Untersuchung der entnommenen Empfängerlebern ergab in der Einteilung nach Scheuer [44] bei je einem Organ ein Stadium 2 (1%) und ein Stadium 2-3 (1%). Elf Lebern waren bereits im Stadium 3 (9%), acht im Stadium 3-4

(7%) und der größte Anteil mit 100 Lebern im Stadium 4 (80%). Die Überlebensanalyse ergab keinen Zusammenhang zwischen dem Fortschritt der Erkrankung anhand der Histologie und dem Überleben ( $p=0.78$ ).

### Stationärer Aufenthalt

Der mediane stationäre Aufenthalt betrug 32 Tage (10-230 Tage). Zur differenzierteren Analyse wurden die Patienten nach den Tagen ihrer Aufenthaltsdauer in vier Untergruppen eingeteilt. Eine Aufenthaltsdauer unter 30 Tagen, die einem komplett unkomplizierten Verlauf entspricht, hatten 35 Patienten (29% aller Patienten) (Gruppe 1). Mit 64 Patienten (53%) stellte die zweite Gruppe den größten Anteil dar, wobei die Liegezeit zwischen 30-60 Tagen betrug. Einen deutlich verlängerten Aufenthalt hatten 19 Patienten (16%) mit über 60 Tagen und in der dritten Gruppe zusammengefasst wurden. Drei Patienten (2%) verstarben früh postoperativ, so dass sie keiner der genannten Gruppen zugeordnet wurden.



Risiko (n):	34	32	27	22	19	15	13	7	4	1	1
Aufenthalt <30	34	32	27	22	19	15	13	7	4	1	1
Aufenthalt 30-60	63	62	57	51	48	40	32	20	13	2	1
Aufenthalt >60	19	16	14	14	13	12	9	6	3	1	0

**Abbildung 4:** Darstellung des Patientenüberlebens nach OLT in Abhängigkeit von der stationären Aufenthaltsdauer

Die Patienten der Gruppe 1 zeigten ein exzellentes Überleben nach fünf (100%), zehn (100%) und 15 Jahren (92%). Auch zeigten die Patienten der Gruppe 2 nach 5 und 10 Jahren mit 93% und 91% noch ein gutes Ergebnis, welches nach 15 Jahren mit 82% bestätigt wurde. Ein deutlich erniedrigtes Überleben wiesen dagegen die Patienten der Gruppe 3 auf. Bei Ihnen ergab sich nach fünf, zehn und 15 Jahren ein Überleben von 84%, 74% und 68%. Die Überlebensanalyse dieser drei Gruppen ergab ein signifikant erhöhtes Überleben für Patienten mit einer Liegedauer unter 30 Tagen gegenüber Patienten mit einer Liegedauer über 60 Tagen ( $p < 0,01$ ). Auch unterschieden sich die Patienten mit einer Liegedauer von 30-60 Tagen signifikant gegenüber den Patienten mit einem Aufenthalt von über 60 Tagen ( $p < 0,02$ ).

### **3.2 Todesursachen**

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 19 Patienten (16%) von den 121 lebertransplantierten Patienten. Von diesen 19 Patienten verstarben sieben Patienten innerhalb des stationären Aufenthaltes. Als Todesursache hatten drei Patienten ein Multiorganversagen, bei zwei dieser Patienten konnte ein pathogener Keim nachgewiesen werden. Des Weiteren verstarb jeweils ein Patient an einer Pneumonie, an einer intrakraniellen Blutung, an einer Arrosionsblutung aus der Arteria hepatica sowie an einer kardiopulmonalen Dekompensation. Von den nach der Entlassung verstorbenen zwölf Patienten verstarben jeweils zwei Patienten an einer Sepsis (17%), an Leberversagen bei PBC-Rezidiv (17%) und an einer Pneumonie (17%). In den restlichen sechs Fällen starb je ein Patient (8%) an einer chronischen Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt, einem CREST-Syndrom (**C**alcinosis cutis, **R**aynaud-Syndrom, **e**osophageale Motilitätsstörungen, **S**lerodaktylie, **T**eleangiektasien), einem primären Peritonealkarzinom, einem Lungenkarzinom und einem Bronchialkarzinom. Bei den zwei Patienten mit PBC-Rezidiv konnte eine Retransplantation nicht durchgeführt werden, da eine Patientin den Eingriff verweigerte und die zweite Patientin vor der geplanten Operation an einer Varizenblutung verstarb



<b>Patient</b>	<b>Todesursache</b>	<b>Alter (bei OP)</b>	<b>Alter (bei Tod)</b>	<b>Überleben (Monate)</b>
1	Intrakranielle Blutung	41	41	0,4
2	Pneumonie	62	62	0,5
3	Arrosionsblutung	64	64	0,6
4	Sepsis (E.coli)	58	58	2
5	Kardiopulmonale Dekompensation	49	49	4,6
6	Multiorganversagen	68	69	6,4
7	Sepsis (E.coli)	37	37	8
8	Sepsis (Pseudomonas)	53	54	20
9	Bronchialkarzinom ( <i>de novo</i> )	55	57	21
10	Pneumonie	57	60	42
11	Sepsis (Pneumokokken)	45	49	49
12	Lungenkarzinom ( <i>de novo</i> )	59	63	52
13	PBC-Rezidiv (Leberversagen)	61	67	65
14	Herzinsuffizienz	64	74	119
15	PBC-Rezidiv (Leberversagen)	52	62	123
16	CREST-Syndrom	53	65	137
17	Myokardinfarkt	54	66	155
18	Peritonealkarzinom	50	64	169
19	Pneumonie	55	70	187

CREST = Calzinosi, Raynaud-Phänomen, Esophageal dysmotility, sklerodaktylie, Teleangiektasen

**Tabelle 8:** Todesursache der verstorbenen Patienten (n=19)

### 3.3 Humanes Leukozyten Antigen (HLA)

Von den 121 Patienten des Gesamtkollektives war bei 107 Patienten die Dokumentation der HLA Typisierung retrospektiv erhältlich und konnte ausgewertet werden. Die Typisierung des humanen Leukozyten Antigens (HLA) wurde anhand eines standardisierten Lymphozytentoxizitätstest durchgeführt und gesichert durch eine Polymerasekettenreaktion in dem HLA-Labor der Charité.

Es bestand für das HLA-Allel A in 58 Fällen keine Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, in 41 Fällen eine Übereinstimmung und in acht Fällen zwei

Übereinstimmungen. In Bezug auf das HLA-Allel B gab es bei 79 Patienten keine Übereinstimmung mit dem Spender, bei 16 Patienten eine und bei 12 Patienten zwei Übereinstimmungen. Das HLA-Allel DR war bei 77 Patienten nicht übereinstimmend zwischen Empfänger und Spender, bei 22 Patienten bestand eine und bei acht Patienten bestanden zwei Übereinstimmungen. Werden die drei Allele gemeinsam betrachtet, so zeigte sich bei 35 Patienten keine Übereinstimmung der drei Allele A, B und DR (33% von 107 Pat.). Dagegen hatten insgesamt 72 Patienten (67% von 107 Pat.) mindestens eine Übereinstimmung. Davon wiesen 32 Patienten (30% von 107 Pat.) eine, 21 Patienten (20%) zwei, und 18 Patienten mehr als zwei Übereinstimmungen auf.

Der Einfluss auf das Überleben bezogen auf die Anzahl der HLA-Übereinstimmungen war zwischen den analysierten Gruppen (Gruppe 1 = kein match, Gruppe 2 = 1 match, Gruppe 3 = 2 matches, Gruppe 4 = >2 matches ) nicht signifikant ( $p=0,58$ ).

### **3.4 Operative Details**

Die mediane Operationszeit betrug 295 Minuten (144-620 Minuten) und die mediane kalte Ischämiezeit 567 Minuten (40-1064 Minuten). Es zeigte sich dabei in der Überlebensanalyse weder bei der Operationszeit ( $p=0,65$ ) noch bei der kalten Ischämiezeit ( $p=0,92$ ) ein signifikanter Einfluss. Bei 107 Operationen (88%) wurde ein extrakorporaler Bypass mit einer medianen Bypasszeit von 89.5 Minuten (45-222) verwendet. An zu merken ist dabei, dass das Verfahren des Bypasses ungefähr ab dem Jahre 2005 zugunsten der „piggy-back“ Technik (vollständiger Erhalt der empfängereigenen retrohepatischen Vena cava) nicht mehr durchgeführt wurde.

Eine Spenderarterienrekonstruktion war in 17 Fällen (14%) notwendig und die Gallenganganastomose wurde bei 114 Patienten (94%) als Seit-zu-Seit Anastomose und bei je drei Patienten (2.5%) als Choledochojejunostomie und End-zu-End Anastomose durchgeführt. Ein Patient (1%) erhielt eine End-zu-Seit Anastomose. Bei 86% der Patienten begann die Gallenproduktion bereits intraoperativ nach Reperfusion. Eine T-Drainage erhielten 112 Patienten (93%). Bei 84 Patienten (70%) wurde eine selektive Darmdekontaminierung (SDD) präoperativ oral mit SDD3 (Polymyxin 100 mg, Nystatin 0,5 Mio. I.E., Tobramycin 80 mg) und nach der Transplantation weiter mit der viermaligen täglichen SDD3-Gabe bis drei Wochen nach Transplantation durchgeführt [49]. Drei Patienten (2,5%) erhielten

zusätzlich eine Splenektomie. Bei 19 Patienten (16%) wurde die Milzarterie ligiert. Die Spenderarterie wurde bei 90 Patienten (74%) auf den Abgang der A. gastroduodenalis anastomosiert, bei jeweils vier Patienten (3%) auf die A.hepatica propria und die suprarenale Aorta, bei je drei Patienten (2,5%) auf die A.hepatica dextra und auf die A.lienalis. Bei neun Patienten gab es keine exakten Angaben über die Art der Gefäßanastomose. Intraoperativ wurden im Median sieben Erythrozytenkonzentrate (0-26) und sieben Frischplasmakonzentrate (0-33) verabreicht. Es zeigte sich, dass die intraoperative Gabe sowohl von Erythrozytenkonzentraten ( $p=0,71$ ) als auch von Frischplasmakonzentraten ( $p=0,54$ ) keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte. Die mediane Dauer des Intensivaufenthaltes lag bei 12 Tagen (4-240 Tage), wobei die Länge des intensivpflichtigen Aufenthaltes tendenziell auf eine gesteigerte Letalität hinweist, ohne jedoch dabei signifikant zu sein ( $p=0,09$ ).

### **3.5 Chirurgische Komplikationen**

Eine chirurgisch bedingte relevante Komplikation entwickelten im Beobachtungszeitraum insgesamt 23 Patienten (19% alle Patienten). Mit elf Patienten war darunter eine Stenose der Seit-zu-Seit Gallengangsanastomose am häufigsten. Diese konnte in allen Fällen konservativ durch ein Stentprogramm in der Klinik für Innere Medizin der Charité Campus Virchow therapiert werden. Bei neun Patienten (7%) war eine Relaparotomie indiziert. In sechs Fällen war die Ursache eine Nachblutung. Bei je einem Patienten mußte die Reoperation aufgrund eines Platzbauches, einer Dislokation der T-Drainage und einer nachträglichen Spaltung des Ligamentum arcuatum bei Truncusstenose, durchgeführt werden. Ein Patient bildete eine Stenose der Arterienanastomose aus, die hämodynamisch nicht relevant war und es daher keiner operativen Revision bedurfte. Mehrere Jahre nach der Transplantation bildeten drei Patienten (2.5%) eine Narbenhernie aus, die problemlos mit einem Netz versorgt werden konnte. Die Überlebensanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit einer Gallengangsstenose und keiner Stenose ( $p=0.52$ ). Die Durchführung einer Relaparotomie hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben( $p=0,47$ ).

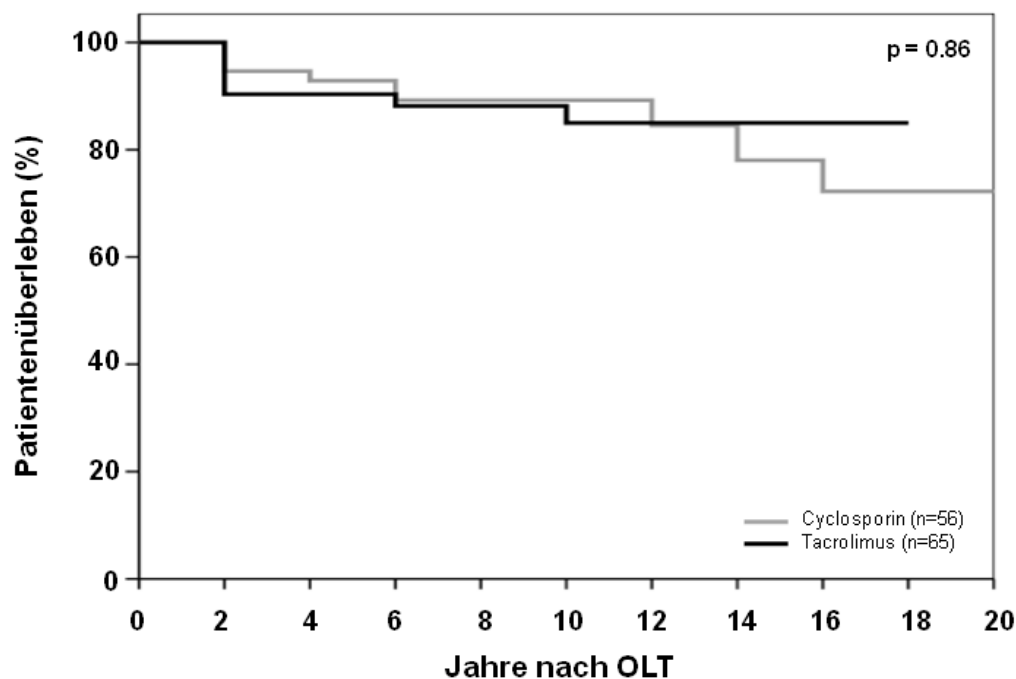
### 3.6 Allgemeine Komplikationen

An allgemeinen Komplikationen bildeten zwei Patienten (2% aller Patienten) eine Blutung nach Leberbiopsieentnahme aus und weitere zwei Patienten (2%) entwickelten eine Choledocholithiasis, die konservativ behandelt werden konnte. Eine chronische Niereninsuffizienz entwickelten im Langzeitverlauf 54 Patienten (45%), wovon zwei Patienten (2% aller Patienten) dialysepflichtig sind. Des Weiteren entwickelten 64 Patienten (53%) einen Hypertonus, 41 Patienten (34%) eine Hyperlipidämie, vier Patienten (3%) eine Hypothyreose und zwei Patienten (2%) einen Hypersplenismus. Immunologische Erkrankungen wurden bei sieben Patienten (6%) diagnostiziert. Darunter befanden sich zwei Patienten mit einem Overlap-Syndrom, zwei weitere mit einem Sjögren-Syndrom bzw. einer Sklerodermie. Ein Patient zeigte die klinischen Symptome eines Sicca-Syndroms und ein weiterer die, eines CREST-Syndroms. An klinisch manifesten Infektionen hatten drei Patienten (2%) eine behandlungsbedürftige Cytomegalieinfektion, zwei Patienten eine Herpes-Zoster-Infektion (2%), sieben Patienten eine Pneumonie (7%), vier Patienten (3%) eine Sepsis und bei fünf Patienten kam es zu einer Hepatitis *de novo* Infektion (4%). Insgesamt verstarben sieben Patienten (7%) an einer Infektion. Drei Patienten mit einer Pneumonie und vier Patienten mit einer Sepsis. Ein Patient mit einer Hepatitis *de novo* Infektion musste retransplantiert werden. Zu einer „Ischemic Type Biliary Lesion“ (ITBL) kam es bei 4 Patienten (3%), von denen zwei Patienten (2%) retransplantiert werden mussten. An Osteoporose erkrankten fünf Patienten (4%), zwölf Patienten (10%) entwickelten eine Papillenstenose, welche in allen Fällen durch eine Papillotomie therapiert werden konnte und keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigte ( $p=0,75$ ). Ein Patient (1%) zeigte im Routineultraschall eine klinisch inapparente Pfortaderthrombose. Sechs Patienten entwickelten im Langzeitverlauf eine maligne Neoplasie (5% aller Patienten). Darunter waren ein Schilddrüsenkarzinom, ein B-Zell-Lymphom, ein Mammakarzinom, ein Ovarialkarzinom, ein Zervixkarzinom, und ein Aderhautmelanom.

### 3.7 Immunsuppression

Die primäre Immunsuppression bestand bei 65 Patienten (54%) aus Tacrolimus (Tac) und bei 56 Patienten (46%) aus Cyclosporin A (CyA). Bei 60 Patienten (50% aller Patienten) musste die primäre Immunsuppression umgestellt werden. Ursachen

hierfür waren bei 22 Patienten (37% aller Umstellungen) eine chronische Niereninsuffizienz, bei 18 Patienten (30%) eine akute Rejektion, bei acht Patienten (13%) ein PBC-Rezidiv und bei vier Patienten (7%) ein therapierefraktärer Hypertonus. Außerdem wurde eine Anpassung bei zwei Patienten (4%) mit neurologischer Symptomatik, Hyperlipidämie und einer chronischen Rejektion durchgeführt. Jeweils ein Patient (2%) hatte eine Autoimmunhepatitis und ein Sicca-Syndrom, weshalb die Immunsuppression verändert wurde.



Risiko (n):	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Cyclosporin	56	53	52	48	47	41	33	17	9	2	2
Tacrolimus	65	49	43	36	30	22	14	9	3	1	0

**Abbildung 5:** Darstellung des Patientenüberlebens nach OLT in Abhängigkeit von der primären Immunsuppression

Die 56 Patienten, die primär mit Cyclosporin A immunsupprimiert wurden hatten nach fünf (n=52) und zehn Jahren (n=41) eine Überlebensrate von 91% und 89%. Nach fünfzehn Jahren lebten noch 78% von 17 Patienten. Einen ähnlichen Verlauf zeigten die primär mit Tacrolimus behandelten Patienten, von denen nach fünf Jahren (n=43) die Überlebensrate bei 91% lag, nach 10 (n=22) und fünfzehn Jahren (n=9) bei 85%. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensrate (p=0,86).

### **3.8 Risikofaktoren bezüglich des Überlebens**

Die Univariate Analyse der Risikofaktoren für die Letalität ergab ein signifikant erhöhtes Risiko ( $p < 0,04$ ) der Organempfänger bei einer Liegezeit von über 60 Tagen. Dieses Risiko zeigte sich auch in der Analyse der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes. Dabei birgt ein Aufenthalt von über 21 Tagen auf der Intensivstation ein signifikant erhöhtes Risiko ( $p < 0,01$ ) zu versterben.

### **3.9 Rejektionen**

Insgesamt traten in dem Beobachtungszeitraum 100 akute Rejektionen auf. Davon entwickelten 72 Patienten (60% aller Patienten) eine akute Erstrejektion im Median nach 14 Tagen (2-2195 Tage). Eine Differenzierung dieser Erstrejektionen nach dem Schweregrad ergab bei elf Patienten (15% aller Erstrejektionen) eine akute Rejektion 1. Grades, bei 37 Patienten (51%) eine Rejektion 1.-2. Grades und bei 24 Patienten (33%) eine schwere Rejektion mit Grad 2 und darüber. Eine Zweitrejektion bildeten 24 Patienten (20% aller Patienten) im Median nach 127,5 Tagen (13-1817 Tage) aus. Diese teilten sich auf in eine Rejektion 1. Grades (4% aller Zweitrejektionen), 13 Rejektionen (54%) 1.-2. Grades und zehn Rejektionen (42%) mit Grad 2 und darüber. Eine Drittrejektion entwickelten vier Patienten (3% aller Patienten) in einem medianen Zeitraum von 1103 Tagen (497-1935 Tage). Davon hatten je zwei Patienten eine Abstoßung 1. bzw. 2. Grades. Zwei Patienten (2% aller Patienten) zeigten in der Histologie die Zeichen einer chronischen Rejektion, die in beiden Fällen zu einer Retransplantation führte. Im Langzeitüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und Patienten ohne Rejektionsepisode sowie zwischen Patienten mit einer und Patienten mit zwei Rejektionsepisoden (1 Episode:  $p = 0,27$ ; 2 Episoden:  $p = 0,14$ ). Patienten mit drei Episoden ( $n = 3$ ) wurden dabei aufgrund der geringen Fallzahl ausgeschlossen.

### **3.10 Retransplantation (ReOLT)**

Insgesamt wurden dreizehn Retransplantationen (ReOLT) durchgeführt, bei denen es sich in zwölf Fällen um eine Erstretransplantation und in einem Fall um eine Zweitretransplantation handelte. Der mediane Zeitraum zwischen primärer

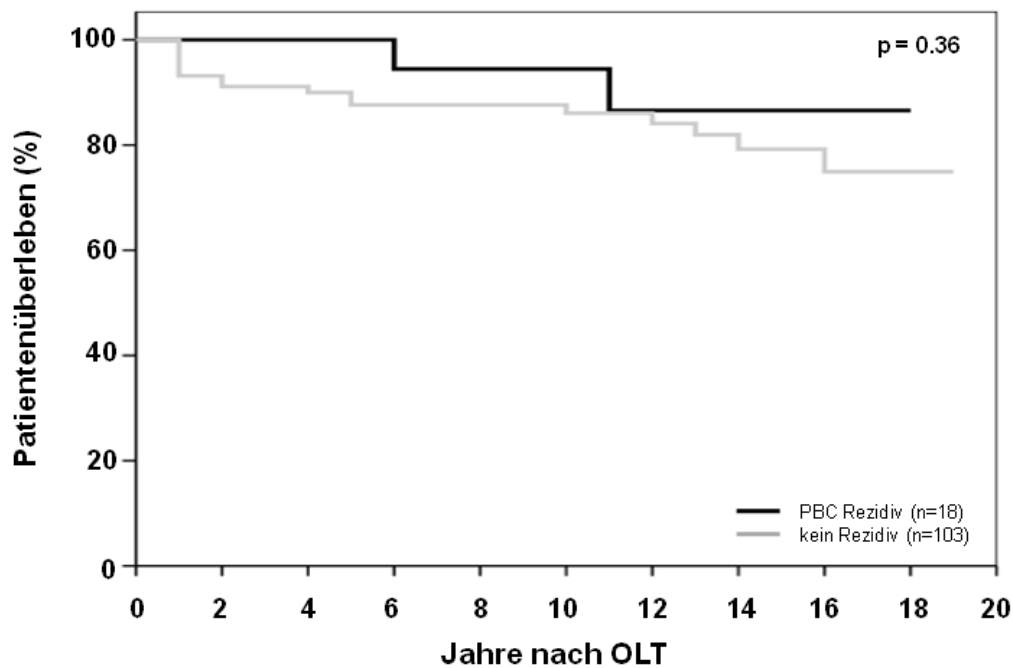
Transplantation und Retransplantation betrug 162 Tage (2 bis 4670 Tage). Die Indikationen für die Retransplantationen werden in nachfolgender Tabelle gezeigt.

**Tabelle 9:** Anzahl und Ursache der Retransplantationen (n=13)

	Median/ Anzahl (%)
Retransplantationen (ReOLT)	13 (11%)
Erste Retransplantation	12 (10% aller Pat.)
Zeitraum nach OLT bis zur 1. ReOLT (Tage)	162 (2-4670)
Initiale-nicht-Funktion (INF)	5 (42% aller ReOLT)
Ischemic type biliary lesions (ITBL)	2 (17%)
Chronische Rejektion	2 (17%)
HBV <i>de novo</i> Infektion	1 (8%)
Vanishing bile duct syndrome (VBDS)	1 (8%)
PBC-Rezidiv	1 (8%)
Zweite Retransplantation	1 (1% aller Pat.)
Verschluß der A. hepatica	1

### 3.11 PBC-Rezidiv

Ein durch die Protokollbiopsien erfasstes Rezidiv der PBC wurde bei 18 Patienten (15% aller Patienten) nach einem medianen Verlauf von 72,3 Monaten (36-158 Monate) histologisch diagnostiziert. Der mediane Beobachtungszeitraum nach Diagnosesicherung betrug 61,4 Monate (14-119 Monate). Von den 18 Patienten verstarben zwei Patienten (2%) durch ein PBC-Rezidiv bedingtes Leberversagen.



Risiko (n):	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
PBC Recidiv	18	18	18	18	17	13	10	4	2	0	0
kein Recidiv	103	94	81	72	66	58	46	36	21	4	0

**Abbildung 6:** Darstellung des Patientenüberlebens nach OLT bei Patienten mit und ohne PBC-Rezidiv

### Überleben

Das Überleben der an einem PBC-Rezidiv erkrankten Patienten lag nach fünf Jahren (n=18) bei 94%, nach zehn (n=12) und nach fünfzehn (n=2) Jahren bei 87%. Dagegen waren bei den 102 Patienten ohne ein Rezidiv die Überlebensraten nur unwesentlich geringer mit 88% (n=76) nach fünf Jahren, 86% (n=55) nach zehn Jahren und 79% (n=22) nach fünfzehn Jahren. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (p=0.36). Allerdings sind die Zahlen mit zwei Patienten nach 15 Jahren, die ein gesichertes Rezidiv haben, noch nicht statistisch auszuwerten.

### Immunsuppression

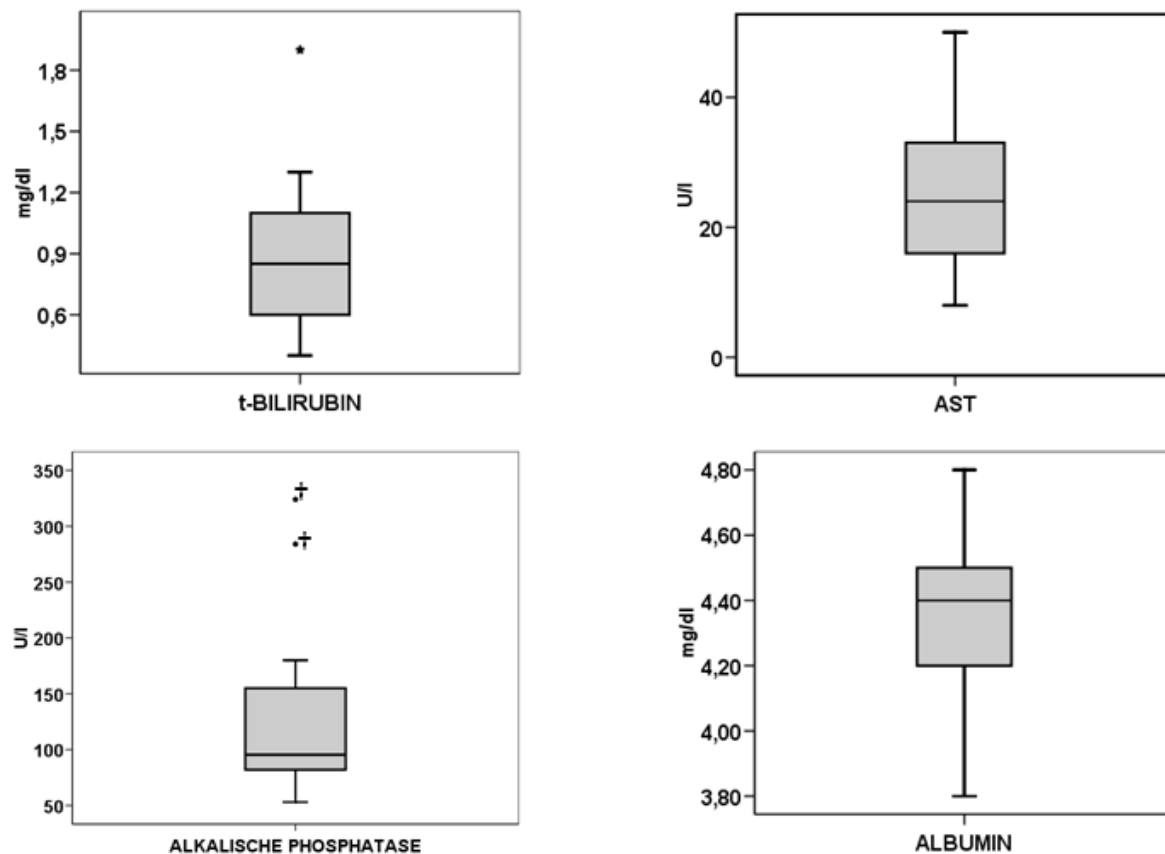
Die primäre Immunsuppression bestand bei zwölf Patienten (67% der Rezidiv-Patienten) aus Tacrolimus und bei sechs Patienten (33% der Rezidiv-Pat.) aus Cyclosporin A. Insgesamt entwickelten die mit Tacrolimus behandelten Patienten im Median nach 48 Monaten (36-102 Monate) deutlich früher ein Rezidiv, als die mit Cyclosporin behandelten Patienten, bei denen im Median nach 122 Monaten (108-158 Monate) ein histologischer Nachweis vorhanden war. Dieser Unterschied



zwischen den beiden Gruppen ist signifikant ( $p < 0,03$ ). Die aktuelle Immunsuppression der 16 lebenden Patienten besteht bei 12 Patienten (75% von 16 Patienten) aus Tacrolimus und bei vier Patienten (25%) aus Cyclosporin A. Darüber hinaus erhalten zehn Patienten Mycophenolat Mofetil (62%) und fünf Patienten Corticosteroide (31%). Ursodeoxycholsäure bekommen alle Patienten mit einem Rezidiv (100%).

### *Labor bei Rezidivsicherung*

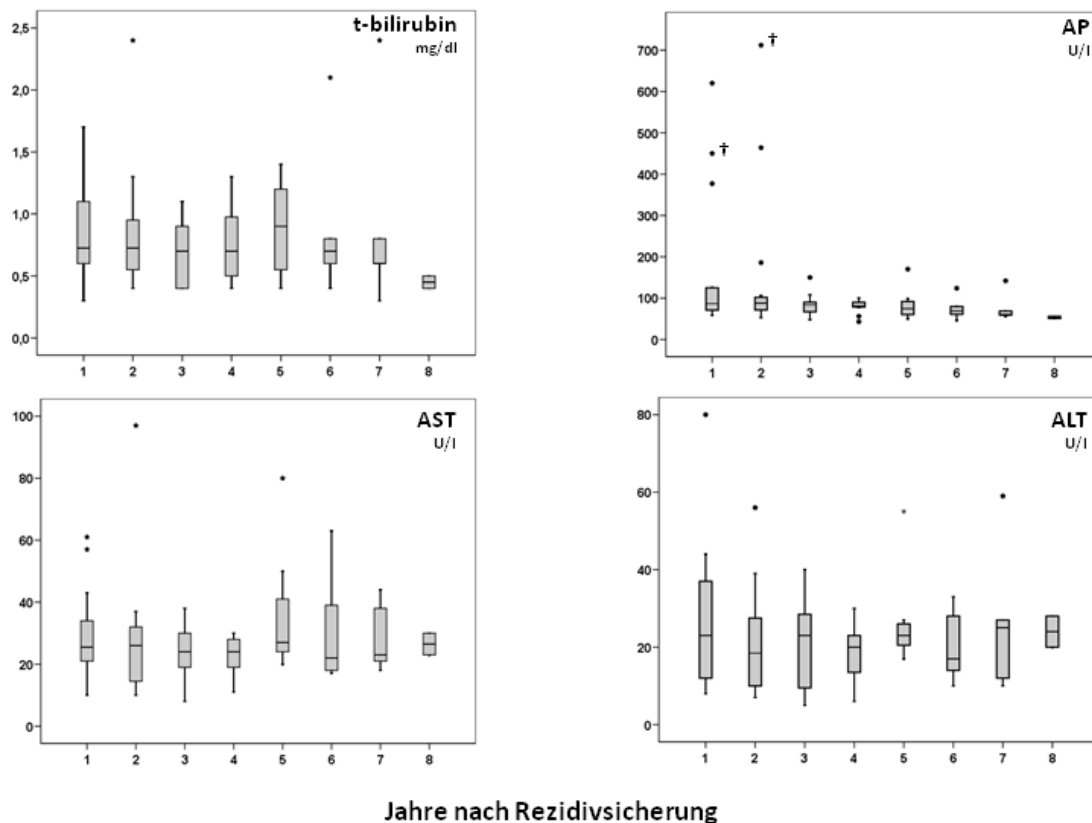
Um die Aussagekraft der Laborparameter zum Zeitpunkt der histologischen Rezidivsicherung zu überprüfen, wurde bei allen Patienten am Tage der Protokollbiopsie im Rahmen der Check-Untersuchung eine umfangreiche Labordiagnostik abgenommen.



**Abbildung 7:** Darstellung der medianen Verteilung des Gesamtbilirubins (t-Bilirubin), der Aspartat-Aminotransferase (AST), der Alkalischen Phosphatase (AP) und des Albumins am Tage der Rezidivsicherung. Mit dem Kreuz sind die verstorbenen Patienten markiert.

Die mediane Verteilung des Gesamtbilirubins (t-Bilirubin), der Aspartat-Aminotransferase (AST), der Alkalischen Phosphatase (AP) und des Albumins am Tage der Rezidivsicherung ergab einen medianen Wert des t-Bilirubins von 0,85 mg/dl (0,4-1,9 mg/dl), der AST von 24 U/l (8-50 U/l), der AP von 95,5 U/l (53-325 U/l) und des Serum-Albumins von 4,4 mg/dl (3,8-4,8 g/dl). Die Werte befinden sich weitestgehend im Normbereich. Bei den Werten des t-Bilirubins gibt es eine Normabweichung mit 1.9 mg/dl. Nur bei drei Patienten ist eine eher milde Cholestase mit Erhöhung der Alkalischen Phosphatase bei Werten von 844 U/l, 324 U/l und 284 U/l nachweisbar gewesen. Die Patienten mit 324 U/l und 284 U/l sind im weiteren Verlauf an ihrem Rezidiv verstorben.

### *Laborverlauf nach Rezidivsicherung*



**Abbildung 8:** Verlauf der Parameter Gesamtbilirubin (t-Bilirubin), Alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) als Median bis zu 8 Jahre nach PBC Rezidivsicherung.

Zur Darstellung des Laborverlaufs nach Rezidivsicherung wurden im jährlichen Abstand unter anderem Bilirubin, AP, AST und ALT der Patienten mit einem PBC-Rezidiv analysiert. Es zeigte sich dabei eine mediane Verteilung im Normbereich. Bei dem Gesamtbilirubin und den Transaminasen gibt es einige Normabweichungen, die jedoch noch im tolerablen Bereich liegen. Einzig bei der AP weisen drei Patienten ein Jahr nach Rezidivsicherung eine deutliche Werterhöhung auf. Von diesen drei Patienten sind zwei im weiteren Verlauf an einem Rezidiv verstorben, so dass die AP in unserem Kollektiv als einziger Marker sensitiv war.

#### *Fibroseverlauf bei PBC-Rezidiv*

Ab der histologisch gesicherten Diagnose eines PBC-Rezidivs wurden die 18 Patienten über acht Jahre beobachtet und anhand der durchgeführten Protokollbiopsien der Fibroseverlauf nach der Klassifikation von Scheuer bestimmt [44]. Zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung lag bei den 18 Patienten ein mittlerer Fibrosegrad von  $1,56 \pm 0,51$  vor, was einer milden bis mäßigen Fibrose entspricht. Dieser steigerte sich nach zwei Jahren auf  $2,06 \pm 0,64$  bzw. nach vier Jahren auf  $2,47 \pm 0,64$ . Die weitere Beobachtung nach sechs Jahren ergab mit  $2,63 \pm 0,52$  den höchsten Fibrosegrad, da nach zwei weiteren Jahren der Mittelwert mit  $2,57 \pm 0,53$  annähernd gleich geblieben ist. Es zeigt sich insgesamt eine leichte Progredienz der Fibrose, wobei nur bei einem Patienten eine Zirrhose (Stadium 4) gesichert wurde. Festzuhalten bleibt allerdings, dass bei zwei Patienten eine rapide Progredienz zu verzeichnen war mit einem Fibroseanstieg um zwei Grad innerhalb von zwei Jahren. Diese beiden Patienten verstarben im weiteren Verlauf.

Patient	Diagnosesicherung	Fibrosegrad*			
		2 Jahre	4 Jahre	6 Jahre	8 Jahre
1	1	1	2	2	2
2	1	3**	—	—	—
3	2	2	—	—	—
4	1	2	2	3	3
5	2	2	4**	—	—
6	1	2	3	3	3
7	2	2	3	3	—
8	2	2	2	3	—
9	2	3	3	3	3***
10	2	2	2	2	2
11	1	2	3	3	—
12	1	1	2	2	2
13	2	3	3	3	3
14	2	2	—	—	—
15	1	2	2	—	—
16	2	2	2	—	—
17	1	2	2	—	—
18	2	2	2	2	—
Median	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (2-4)	3 (2-3)	3 (2-3)
Mittelwert	1,56 ± 0,51	2,06 ± 0,64	2,47 ± 0,64	2,63 ± 0,52	2,57 ± 0,53
Pat. Gesamt	18	18	15	11	7

\* nach Scheuer

\*\* Patient danach verstorben

\*\*\* Patient danach retransplantiert

**Tabelle 10:** Darstellung des Fibrosegrades 2, 4, 6 und 8 Jahren nach Diagnosesicherung des PBC-Rezidivs

#### *Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv*

Ein direkter Vergleich der 18 Patienten mit einem PBC-Rezidiv gegenüber den 103 Patienten ohne ein PBC-Rezidiv zeigt einen signifikanten Unterschied bezüglich des medianen Langzeitverlaufes nach OLT ( $p=0,003$ ). Dieser betrug bei den Patienten ohne Rezidiv im Median 3753 Tage (11-6752 Tage) im Vergleich zu 4594 Tagen (1957-6320 Tage) bei den Patienten mit einem Rezidiv. Von den insgesamt 19 verstorbenen Patienten hatten zwei Patienten ein Rezidiv. Bei diesen beiden Patienten war das Überleben im Median mit 94 Monaten (65-123 Monate) gegenüber den Patienten ohne Rezidiv mit 20,9 Monaten (4-186 Monate) deutlich verlängert.

Das mediane Alter lag bei der Gruppe ohne Rezidiv (Gruppe 1) bei 54 Jahren (26-69) und unterschied sich somit nur gering von dem medianen Alter von 52 Jahren (35-63) der Patienten mit einem Rezidiv (Gruppe 2). Die Anzahl der Retransplantationen und der Rejektionen beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Einzig die Art der primären Immunsuppression zeigte eine signifikante Erhöhung bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten ( $p<0,04$ ). Die Analyse des Langzeitüberlebens ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,36$ ).

### *Risikofaktoren bezüglich eines PBC-Rezidives*

Die Analyse der Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Aufenthalt, Body Mass Index, Child-Score, Mayo risk score, Retransplantation, Rejektion, Immunsuppression, Gabe von Blutprodukten, Operationszeit, kalte und warme Ischämiezeit, Gallengangs- und Papillenstenose sowie der HLA Matches ergab nur ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Body Mass Index des Organempfängers von 25-29,9 ( $p < 0,02$ ).

### **3.12 Organspender**

#### *Demographische und histologische Spenderdaten*

Das mediane Alter der 71 männlichen (59%) und der 50 weiblichen (41%) Spender betrug 36 Jahre (7-78 Jahre). Zerebrale Blutungen (47% aller Spender) und Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas (36%) waren die häufigsten Todesursachen. Der mediane Intensivstationsaufenthalt vor Organentnahme betrug drei Tage (1-27 Tage). Eine Unterteilung dieser Aufenthaltsdauer in Gruppe 1 (<1 Tag), Gruppe 2 (1-3 Tage), Gruppe 3 (4-7 Tage), Gruppe 4 (>7 Tage) ergab für die entsprechenden Empfänger von Organen aus Gruppe 4 ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko ( $p = 0,04$ ) gegenüber den anderen Gruppen. Vierzig Organspender (33%) entwickelten auf der Intensivstation vor Organentnahme eine hypotensive Krise, wobei die Aufteilung der Krisendauer in unter 30 Minuten (Gruppe 1), in 30-60 Minuten (Gruppe 2) und in über 60 Minuten (Gruppe 3) ein signifikant erhöhtes Sterberisiko ( $p = 0,03$ ) für Empfänger von Organen aus der Gruppe 2 ( $p < 0,02$ ) und Gruppe 3 ( $p < 0,01$ ) zeigte. Bei 17 Spendern (14%) wurde zusätzlich eine Asystolie dokumentiert und insgesamt 87 Spender (72%) wurden mit Vasopressoren behandelt. Eine Substitution von Erythrozytenkonzentraten war bei 39 Spendern (32%) erforderlich. Als Konservierungslösung wurde bei 106 der explantierten Organe (88%) UW (University of Wisconsin)-Lösung verwendet und bei 15 Organen (12%) Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung (HTK).

### *Organqualität*

Die Organqualität wurde makroskopisch bei 98 Organen (81%) als gut und bei 23 Organen (19%) als mäßig beurteilt. Als schlecht eingestufte Organe wurden nicht explantiert. Eine Leberbiopsie kurz vor der Reperfusion ergab bei 17 Spenderlebern eine intrahepatische Entzündung mit einem Mittelwert von  $0,25 \pm 0,43$  (25% von 69 Spenderorganen). Zehn Spenderlebern (15%) wiesen einen Fibrosegrad von  $0,14 \pm 0,35$  auf. Zeichen einer degenerativen hepatischen Verfettung waren in 18 Spenderlebern zu sehen (26%). Der durchschnittliche Wert betrug  $0,29 \pm 0,51$ . Nekrotische Hepatozyten wurden vor der Transplantation mit einem Mittelwert von  $0,58 \pm 0,60$  in 36 Organen festgestellt (52%), davon hatten vier Organe schwerwiegende Nekrosen. Des Weiteren zeigten 29 Organe (42%) einen Zellhydrops (Mittelwert:  $0,48 \pm 0,60$ ) und 15 Lebern einen Konservierungsschaden (22%).

### *Überleben*

Die Log Rank Analyse der 121 Organempfänger in Bezug auf demographische Daten der Organspender und histologische Kriterien der Spenderorgane vor Reperfusion zeigte ein signifikant reduziertes Patientenüberleben, wenn die Organspender eine längere hypotensive Periode auf der Intensivstation hatten. Patienten, die ein Organ eines Spenders erhielten, der eine hypotensive Periode von 30 bis 60 Minuten aufwies, hatten ein signifikant reduziertes Überleben gegenüber Patienten mit Spenderorganen, deren hypotensive Periode unter 30 Minuten lag ( $p=0,01$ ). Zusätzlich reduzierten die Gabe von Katecholaminen ( $p=0,02$ ) und Erythrozytenkonzentraten ( $p=0,04$ ) signifikant das Patientenüberleben. Histologische Kriterien der Spenderorgane zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten. Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens aufgezeigt werden zwischen Patienten, die retransplantiert wurden, bzw. ein PBC-Rezidiv hatten und den dazugehörigen Spenderdaten (Daten werden nicht dargestellt).

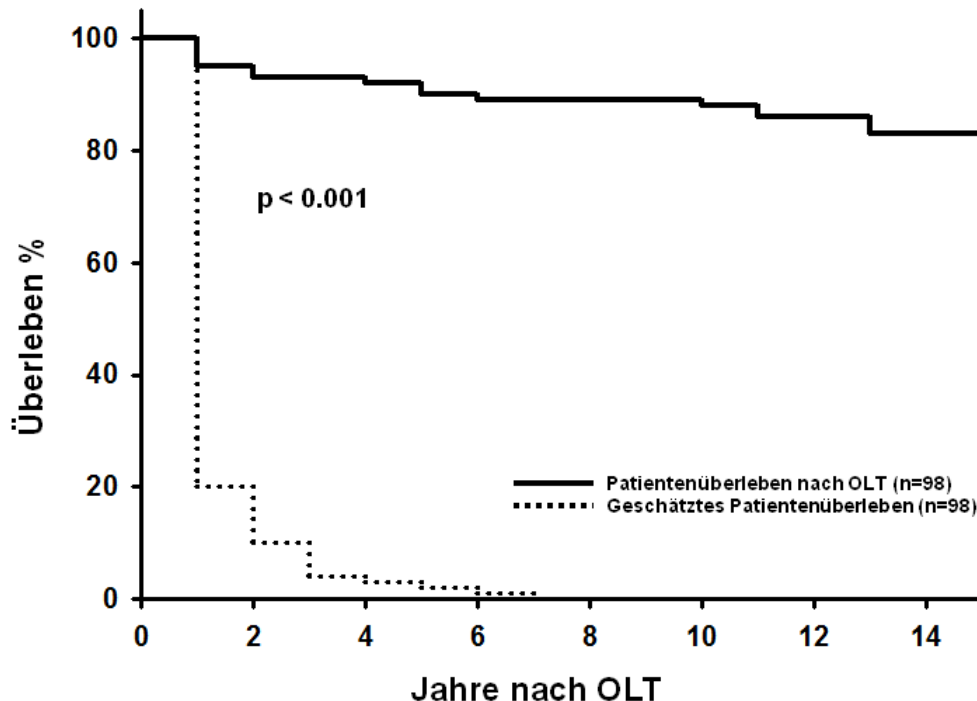
### *Risikofaktoren bezüglich der Letalität, Auftreten von PBC-Rezidiven, Rejektionen und Retransplantationen*

Die Univariate Analyse der Organspenderdaten identifizierte folgende Risikofaktoren bezüglich der Patientenletalität: Ein prolongierter Intensivstationsaufenthalt über sieben Tage ( $p=0,02$ ), eine hypotensive Periode während des Intensivstationsaufenthaltes von über 60 Minuten ( $p=0,03$ ) und die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten und Katecholaminen auf der Intensivstation ( $p=0,04$ ).

Die histologische Auswertung der Spenderlebern zeigte keinen Einfluss auf das Letalitätsrisiko der Patienten. Im Gegensatz dazu stellten sich eine vorhandene Fibrose ( $p=0,03$ ), fettige Zelldegeneration ( $p=0,04$ ) und ein Zellhydrops ( $p=0,04$ ) als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs der PBC heraus. Des Weiteren zeigten sich eine fettige hepatozelluläre Degeneration ( $p=0,01$ ) als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Rejektionsepisoden. Eine hypotensive Periode auf der Intensivstation über 60 Minuten ( $p=0,03$ ) und eine fettige hepatozelluläre Degeneration ( $p<0,001$ ) wurden als signifikante Risikofaktoren für eine Retransplantation identifiziert.

### 3.13 Mayo risk score (MRS)

Von den 121 Patienten des Gesamtkollektives waren die, für die Berechnung des Mayo risk scores notwendigen, Daten bei 98 Patienten vorhanden.



**Abbildung 9:** Darstellung des Patientenüberlebens nach orthotoper Lebertransplantation im Vergleich mit dem geschätztem Patientenüberleben ohne Transplantation

Das Überleben aller 98 Patienten nach fünf, zehn und fünfzehn Jahren betrug 90%, 88% und 83%. Zwölf von 98 (12%) Patienten verstarben mit einem medianen Überleben von 31,5 Monaten (0,4-136 Monate). Das mit Hilfe des Mayo Risk scores (MRS) geschätzte Überleben betrug nach einem, drei, fünf und sieben Jahren 20%, 4%, 2% und 1%. Eine Einteilung aller Patienten in Gruppen mit einem MRS unter 8,5 (n=18), zwischen 8,5 und 10,0 (n=43) und über 10,0 (n=37) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen drei Gruppen hinsichtlich des Überlebens (p=0,58) (Gruppe 1 vs Gruppe 2: p=0,8; Gruppe 1 vs Gruppe 3: p=0,5; Gruppe 2 vs Gruppe 3: p=0,3). Die erste Gruppe wurde bis 8.5 erweitert, weil nur fünf Patienten einen Wert von unter 7,8 hatten. Verstorbene Patienten hatten einen mittleren MRS von  $9,25 \pm 0,45$ . Verglichen mit dem MRS der Überlebenden ( $9,58 \pm 1,37$ ) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,9). Als Parameter für einen komplizierten Verlauf wurde die Krankenhausverweildauer ebenfalls in drei Gruppen eingeteilt. In der



ersten Gruppe lag die Verweildauer unter 30 Tagen, in der zweiten zwischen 30 und 60 Tagen und in der dritten Gruppe über 60 Tagen. Die statistische Analyse der Daten dieser drei Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede (1. Gruppe:  $9,54 \pm 1,56$ ; 2. Gruppe:  $9,61 \pm 1,49$ ; 3. Gruppe:  $9,14 \pm 1,42$ ) ( $p=0,9$ ). Im Vergleich zeigten der mediane MRS von Patienten mit Rejektionsepisoden und Patienten ohne Rejektionsepisoden einen annähernd identischen Wert, der sich nicht signifikant unterschied (akute Rejektion:  $9,37 \pm 1,40$  vs keine akute Rejektion:  $9,82 \pm 1,31$ ) ( $p=0,09$ ). Der MRS der retransplantierten Patienten unterschied sich gegenüber den nicht retransplantierten Patienten nicht signifikant ( $p=0,3$ ). Retransplantierte Patienten hatten einen Score von  $9,22 \pm 1,17$  im Vergleich zu einem Score von  $9,57 \pm 1,55$  bei Patienten, die nicht retransplantiert wurden.

### Univariatanalyse

**Tabelle 11:** Univariatanalyse des Mayo risk scores als Risikofaktor. Darstellung der drei Patientengruppen (leicht= $<8,5$ ; mittel= $8,5-10$ ; schwer= $>10$ )

	MRS $<8,5$	MRS 8,5-10	MRS $>10$
	<b>p</b>		
Tod	0,865	0,965	0,928
PBC-Rezidiv	0,135	0,113	0,138
Retransplantation	0,358	0,660	0,781
Akute Rejektion (1 Ereignis)	0,255	0,043	0,003
Akute Rejektion (2 Ereignis)	0,839	0,012	0,016
Krankenhausaufenthalt ( $>60$ Tage)	0,958	0,424	0,438
Intensivstationsaufenthalt ( $>21$ Tage)	0,112	0,380	0,665

Die Univariatanalyse wurde durchgeführt, um eine Korrelation zwischen der Höhe des MRS und dem Letalitätsrisiko, des Auftretens eines PBC-Rezidives, einer akuten Rejektion, Länge des Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes zu identifizieren. Unsere Daten zeigten nur hinsichtlich einer akuten Rejektion ein signifikant erhöhtes Risiko bei Patienten mit einem erhöhten MRS. Patienten mit einem mittleren MRS von 8,5 bis 10 hatten ein signifikant erhöhtes Risiko eine akute Rejektionsepisode zu durchlaufen. Dabei war das Risiko sowohl für ein Erstereignis

( $p=0,04$ ) als auch für ein Zweitereignis ( $p=0,01$ ) signifikant erhöht. Patienten mit einem deutlich erhöhtem MRS über 10 hatten ein noch signifikant gesteigertes Risiko eine Rejektion zu entwickeln (Erstrejektion:  $p=0,003$ ; Zweitstrejektion:  $p=0,016$ ).

### **3.14 Multivariatanalyse**

Die Multivariatanalyse sämtlicher zuvor in der Univariatanalyse untersuchten Risikofaktoren bezüglich der Letalität und eines PBC-Rezidivs ergab nur bei der Letalität ein Ergebnis. Ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko zeigten demnach Organempfänger mit einem postoperativen Krankenhausaufenthalt von über 60 Tagen ( $p<0,001$ ). Auch ein prolongierter Aufenthalt des Empfängers postoperativ auf der Intensivstation von über 21 Tagen erhöhte signifikant das Risiko zu versterben ( $p<0,01$ ). In Bezug auf den Einfluss der Organspender lässt sich sagen, dass ein Aufenthalt auf der Intensivstation vor Organentnahme von über 7 Tagen das postoperative Letalitätsrisiko signifikant erhöhte ( $p<0,04$ ). Zusätzlich erhöhte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten auf der Intensivstation das Risiko zu versterben signifikant ( $p<0,04$ ).

### **3.15 Beantwortung der Fragestellungen**

#### *1. Wie ist das Patienten- und Organüberleben in einem Langzeitverlauf bis zu 20 Jahren nach Lebertransplantation?*

Der Langzeitverlauf bis zu 20 Jahre nach Lebertransplantation bei 121 Patienten mit einer histologisch gesicherten Primär biliären Zirrhose zeigte ein exzellentes Patientenüberleben nach 5, 10 und 18 Jahren mit 90%, 88% bzw. 76%.

Auch die Analyse des Organüberlebens zeigte einen insgesamt hervorragenden Verlauf. So betrug das Organüberleben nach fünf Jahren 95%, nach zehn Jahren 93% und nach 18 Jahren 66%.

#### *2. Wie hoch ist die Rate von PBC-Rezidiven und Retransplantationen?*

Insgesamt wurden 13 Retransplantationen (11%) durchgeführt, bei denen es sich in zwölf Fällen um eine Erstretransplantation und in einem Fall um eine Zweitretransplantation handelte.

Ein durch die Protokollbiopsien erfasstes Rezidiv der PBC wurde bei 18 Patienten (15%) nach einem medianen Verlauf von 72,3 Monaten (36-158 Monate) histologisch diagnostiziert.

#### *3. Wie ist der Fibroseverlauf bei Patienten mit einem histologisch gesicherten PBC-Rezidiv?*

Es zeigt sich insgesamt über einen Beobachtungszeitraum von 8 Jahren nach Rezidivsicherung eine leichte Progredienz der Fibrose, wobei sich nur bei einem Patienten eine Zirrhose (Stadium 4) ausbildete.

#### *4. Besteht ein Einfluss des Organspenders in Bezug auf die Letalität bzw. auf das Auftreten eines PBC-Rezidives unter besonderer Betrachtung der Spender-Histologie?*

Die histologische Auswertung der Spenderlebern zeigte keinen Einfluss auf das Letalitätsrisiko der Patienten. Im Gegensatz dazu stellten sich eine vorhandene Fibrose, fettige Zelldegeneration und ein Zellhydrops als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs der PBC heraus.

*5. Bestehen Risikofaktoren bei dem Empfänger und Spender in Bezug auf die Letalität und das Auftreten eines PBC-Rezidives?*

Ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko zeigten Organempfänger mit einem postoperativen Krankenhausaufenthalt von über 60 Tagen ( $p < 0,001$ ). Auch ein prolongierter Aufenthalt des Empfängers postoperativ auf der Intensivstation von über 21 Tagen erhöhte signifikant das Risiko zu versterben ( $p < 0,01$ ).

Die Analyse der Organspenderdaten identifizierte folgende Risikofaktoren bezüglich der Patientenletalität: Ein prolongierter Intensivstationsaufenthalt über sieben Tage ( $p = 0,02$ ), eine hypotensive Periode während des Intensivstationsaufenthaltes von über 60 Minuten ( $p = 0,03$ ) und die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten und Katecholaminen auf der Intensivstation ( $p = 0,04$ ).

*6. Welche Aussagekraft hat der etablierte präoperative Mayo risk score bezüglich postoperativer Komplikationen und dem Langzeitüberleben?*

Eine Korrelation zwischen einem ansteigenden MRS und reduzierten Patientenüberleben konnten wir nicht nachweisen.

Es zeigte sich allerdings ein signifikant angestiegenes Risiko bei Patienten mit einem erhöhten MRS bezüglich der Ausbildung von akuten Rejektionen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Empfängerdaten

Der Langzeitverlauf bis zu 18 Jahre nach Transplantation bei 121 Patienten mit einer histologisch gesicherten Primär biliären Zirrhose zeigt ein exzellentes Patientenüberleben nach 5, 10 und 18 Jahren mit 90%, 88% bzw. 76%. Diese Daten sind weitgehend konform mit vorausgegangenen Studien, die nach 10 Jahren ein Überleben zwischen 67% und 89% angeben [19, 26, 41, 42]. Auch das Organüberleben war mit 93%, 88% und 66% nach 10, 15 und 18 Jahren überdurchschnittlich gut im Vergleich zu Patienten mit anderen Indikationen zur Lebertransplantation, wie z.B. der HCV-Zirrhose. Innerhalb des medianen Beobachtungszeitraums von 129 Monaten (0,4-225 Monate) verstarben 19 Patienten (16%). Eine Retransplantation war bei 13 Patienten (11%) erforderlich, eine zweite Retransplantation bei einem Patienten (1%). Ein histologisch gesichertes Rezidiv der Grunderkrankung wurde bei 18 Patienten (15%) durch Protokollbiopsien festgestellt. Zwei Patienten (2% aller Patienten) verstarben aufgrund dieses Rezidivs. Da gegenwärtig noch keine Verlaufsdaten über 20 Jahre nach Transplantation publiziert wurden, ist diese Studie mit bis zu 18 Jahre nach OLT und einem medianen Beobachtungszeitraum von 129 Monaten unseres Wissens die längste vorhandene Analyse dieses Patientenkollektivs [12, 14, 22-24, 26, 33, 43, 47].

Die präoperative Einteilung der Patienten anhand des Child-Scores zeigte bei den Patienten mit Leberzirrhose des Child-Stadiums A nach 10 bzw.15 Jahren ein Überleben von jeweils 92%, mit Child-B-Zirrhose von 87% und 84% und bei einer Child-C-Zirrhose von 86% und 74%. Es scheint daher, dass ein fortgeschritteneres Child-Stadium sich negativ auf das Überleben nach OLT auswirkt. Allerdings waren die Ergebnisse nicht signifikant, so dass diese Vermutung nicht bestätigt werden konnte. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einer 2005 von Loehe et Schauer veröffentlichten Studie, die 38 PBC-Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren nach OLT beobachtet haben und ein signifikant erhöhtes Überleben der Child-B-Patienten (93%) gegenüber den Child-C-Patienten (60%) gezeigt haben [24]. Allerdings gab es in dieser Studie keine Patienten mit einer Child-A-Zirrhose.

Keinen Einfluss auf das Überleben hat nach unseren Erkenntnissen der perioperative Verlauf (bis sechs Monate nach OLT), gemessen an der Krankenhausaufenthaltsdauer unmittelbar nach OLT. Im Median betrug die stationäre Aufenthaltsdauer 32 Tage (10-230 Tage). Das Überleben von Patienten mit einer Liegezeit unter 30 Tagen lag nach 15 Jahren bei 87% und war damit beinahe identisch mit einem Überleben von 84% bei Patienten mit einer Liegezeit von 30-60 Tagen. Aber auch die Patienten mit einem komplikationsreichen perioperativen Verlauf, was sich in einer Liegezeit von über 60 Tagen ausdrückt, weisen nach 15 Jahren eine gute Überlebensrate von 73% auf. Trotz einer Differenz von 14% zwischen den Patienten mit einem regulären und denen mit kompliziertem Verlauf, gab es keinen signifikanten Unterschied. Werden die perioperativ (bis zu sechs Monate nach OLT) verstorbenen Patienten subtrahiert, zeigt sich noch deutlicher das exzellente Langzeitüberleben. So verstarben in unserem Patientenkollektiv sieben Patienten (37% aller verstorbenen Patienten) perioperativ, wobei je zwei Patienten eine Pneumonie bzw. ein Multiorganversagen bei Sepsis ausbildeten. Ein Patient verstarb an einer intrakraniellen Massenblutung bei Gerinnungsstörung, ein weiterer Patient erlitt eine Arrosionsblutung aus der Arteria hepatica, die chirurgisch nicht mehr zu therapieren war, und ein Patient verstarb in Folge einer kardialen Dekompensation. Bei Ausschluss dieser Patienten bezüglich eines realen Langzeitverlaufs, wäre die Letalität sogar auf 10% reduziert worden.

### *Rejektion und Retransplantation*

Eine akute Rejektion entwickelten insgesamt 100 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Davon hatten 72 Patienten (60%) eine erstmalige akute Rejektion, die im Median nach 14 Tagen (2-2195 Tage) diagnostiziert wurde. Mehr als die Hälfte der Patienten (51%) hatten dabei eine mittelschwere Rejektion von Grad 1-2. Die Auswirkung der Anzahl von Organrejektionen auf das Patienten- und Organüberleben zeigte in der Analyse keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit keiner, einer und zwei Rejektionsepisoden im Langzeitverlauf. Leider schwanken die entsprechenden Angaben zum Vorkommen von Rejektionen nach OLT bei PBC in der Literatur zwischen 4% und 56%, was den Vergleich mit unseren Daten sehr erschwert. Das Prozedere der Diagnostik einer akuten Rejektion differiert zum Teil stark zwischen den unterschiedlichen Zentren. In

manchen Kliniken wird die Diagnose nur klinisch anhand der Laborparameter gestellt. Eine beweisende Histologie durch Leberpunktion wird nicht erbracht. In unserer Klinik werden dagegen nur histologisch gesicherte Rejektionen protokolliert. Die insgesamt erhöhte Rejektionsrate in unserer Klinik könnte aufgrund der bei uns durchgeführten Protokollbiopsien begründet sein. In den ersten zehn Jahren unseres Transplantationsprogrammes wurde routinemäßig am siebten postoperativen Tag eine Leberbiopsie durchgeführt, wodurch es eine erhöhte Anzahl an leichten Rejektionen (Grad 0,5-1) gab, die in anderen Zentren eventuell nicht auffallen und somit nicht erfasst werden. Dagegen lässt sich unser Patientenkollektiv gut mit einer Studie von Neuberger et al. vergleichen, in der auch Protokollbiopsien bei 485 transplantierten Patienten durchgeführt wurden und sich eine akute Rejektionsrate von 56% unter Cyclosporin- und von 46% unter Tacrolimusgabe zeigte [33].

Die Anzahl der Retransplantationen in unserem Patientenkollektiv liegt mit 13 Patienten (11%) im Vergleich zur Literatur, in der 8,5% bis 18% angegeben werden, im unteren Bereich. In einer Studie von Hasegawa et al. mit 50 Patienten nach Leberlebendspende wurden sogar gar keine Retransplantationen durchgeführt [14]. Es ist anzunehmen, dass dieses hervorragende Ergebnis aufgrund einer praktisch nicht vorhanden kalten Ischämiezeit und dadurch bedingten minimierten Konservierungsschäden des Spenderorgans begründet ist. So war bei unseren retransplantierten Patienten in 42% der Fälle eine initiale Nichtfunktion des Organs die Ursache für eine Retransplantation der Leber. Eine ähnliche Retransplantationsrate bei 447 Patienten zeigte mit 10% eine Studie von Kim et al., deren Patienten aufgrund einer PBC oder einer primäre sklerosierenden Cholangitis (PSC) transplantiert wurden [20]. Laut den Aussagen der Autoren, habe eine Retransplantation ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko, wobei eine kürzere Periode zwischen der Erst- und Retransplantation das Überleben verbessere. Diese Aussage deckt sich nicht mit unseren Ergebnissen. Die Differenz ergibt sich möglicher Weise aus der abweichenden Verteilung der Retransplantationsindikationen. So wurden bei der Studie von Kim et al. nur 22% der Patienten auf Grund einer initialen Nichtfunktion retransplantiert, bei uns hingegen 42%. Die Analyse des Überlebens der Patienten mit Retransplantation gegenüber denen ohne Retransplantation zeigte bei unserem Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied.

### *PBC Rezidiv*

Seit Neuberger et al. 1982 erstmalig das Auftreten eines PBC-Rezidivs nach OLT beschrieben haben, sind in mehreren Studien Rezidivraten von 11% bis 35% angegeben worden [12, 19, 22, 23, 33, 34, 43, 47]. Die Diagnose ist allerdings nur histologisch exakt zu sichern und dies kann bei einem klinisch und serologisch oft unauffälligen Verlauf nur durch Protokollbiopsien gewährleistet werden. Nur wenige Studien kommen diesem Anspruch nach, so dass die Angaben der meisten Transplantationszentren kritisch zu bewerten sind. Auch ist die histologische Diagnose des Rezidivs schwierig zu stellen und verlangt eine entsprechende Expertise des Pathologen, da differentialdiagnostisch eine chronische Rejektion, Cholestaseschäden durch Obstruktion sowie ischämische oder medikamentös verursachte toxische Läsionen ausgeschlossen werden müssen. Studien haben gezeigt, dass die PDH-spezifischen Antikörper (AMA) auch nach der Lebertransplantation im Spenderorgan persistieren, aber es gibt keine überzeugenden Daten die belegen, dass die AMA an der Pathogenese des Rezidivs beteiligt sind [29, 30, 32]. Auch wenn es keinen Goldstandard für die Diagnose eines PBC-Rezidivs gibt, so ist die Diagnosestellung auf Grund der charakteristischen Histologie allgemein anerkannt [19]. Bei 18 Patienten (15% aller Patienten) unseres Patientenkollektivs wurde histologisch ein PBC-Rezidiv gesichert. Dies entspricht den Angaben von größeren Studien mit über 100 Teilnehmern bei denen ebenfalls Protokollbiopsien durchgeführt wurden [23, 33, 43, 47]. Nur zwei von insgesamt 18 Patienten mit einem PBC-Rezidiv entwickelten eine Leberdysfunktion, an der sie schließlich verstarben. Ihr körperlicher Allgemeinzustand war stark reduziert, so dass sie nicht mehr retransplantiert werden konnten. Dagegen wurde ein weiterer Patient mit einem klinisch relevanten PBC-Rezidiv erfolgreich retransplantiert. Abgesehen von diesen drei Patienten zeigten die restlichen Patienten mit einem Rezidiv keine Verschlechterung der laborchemischen oder klinischen Parameter zum Zeitpunkt der Rezidivsicherung und auch nicht im medianen 60 monatigen Beobachtungszeitraum danach. Unter den insgesamt 19 verstorbenen Patienten befanden sich zwei Patienten, die an den Folgen eines PBC-Rezidivs mit akuter Leberdysfunktion verstarben. Ein ähnliches Resultat ergab eine Studie von Sanchez et al. mit 156 Patienten, von denen 17 Patienten ein Rezidiv hatten und davon zwei infolge eines septischen Geschehens verstarben [43]. In der log-rank Analyse des Überlebens



zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Langzeitverlauf zwischen Patienten mit und Patienten ohne Rezidiv. Die Krankheit schreitet allerdings sehr langsam voran, so dass erst ein Beobachtungszeitraum von über 10 Jahren, nach histologisch gesichertem Rezidiv, genauere Erkenntnisse bringen wird. In unserer Studie entwickelten die Patienten im Median nach 72 Monaten (36-158 Monate) ein histologisch gesichertes Rezidiv der Grunderkrankung, was für die langsame Progression der Erkrankung spricht. Die beobachteten Zeiträume decken sich mit den meisten Studien, in denen eine mediane Zeit von 23-123 Monaten angegeben wird [23, 33, 43, 47]. Das totale Bilirubin, ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT, AP, TPZ und Albumin lagen bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb des Normbereichs oder waren nur geringfügig erhöht. Bei drei Patienten waren bei Rezidivsicherung die AP-Werte stark erhöht, zwei dieser Patienten verstarben im weiteren Verlauf an ihrem Rezidiv.

Eine Analyse der primären Immunsuppression in unserer Vorgängerstudie ergab für Tacrolimus eine signifikant gesteigerte und frühere Rezidivrate, die jedoch in der Kaplan-Meyer Überlebensanalyse keinen signifikanten Unterschied aufzeigte.

#### **4.2 Diskussion der Organspenderdaten**

In den vergangenen 20 Jahren wurden multiple Risikofaktoren bezüglich des Überlebens von Organempfängern und Spenderorganen nach Lebertransplantation bei der PBC untersucht. Jedoch bezogen sich diese Risikofaktoren in der Regel auf die alleinige Auswertung von Empfängerdaten. Über den Einfluss der Organspender auf den Langzeitverlauf gibt es aktuell kaum Literatur. Aufgrund einer immer größer werdenden Organknappheit mit der daraus resultierenden Akzeptanz marginaler Organe, wird jedoch die Qualität der Spenderorgane und deren Auswirkungen in Zukunft eine immer wichtiger werdende Rolle spielen.

In der Analyse multipler Spenderparameter in einer Univariateanalyse konnten wir einen verlängerten Intensivstationsaufenthalt des Organspenders über sieben Tage, eine hypotensive Periode auf der Intensivstation über 60 Minuten und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Katecholaminen als potenzielle Organspenderisikofaktoren in Bezug auf das Patientenüberleben identifizieren.

Eine nachfolgend durchgeführte Multivariatanalyse konnte ebenfalls einen Intensivstationsaufenthalt der Organspender von über sieben Tagen sowie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Katecholaminen auf der Intensivstation als signifikante Risikofaktoren für ein reduziertes Empfängerüberleben nach Lebertransplantation bei PBC identifizieren. Diese Resultate sind ähnlich unseren bereits 2006 veröffentlichten Daten und entsprechen den Ergebnissen anderer Autoren. [10, 16, 17, 23, 26]. Garcia et al. hat dagegen keinen Zusammenhang zwischen einem verlängerten Intensivstationsaufenthalt mit hypotensiven Perioden sowie der Gabe von Katecholaminen und dem Patientenüberleben feststellen können [10]. Ein Grund für diese unterschiedliche Beobachtung könnte darin liegen, dass wir bei den Organspendern einen Intensivstationsaufenthalt erst ab drei Tagen als verlängert definierten. Garcias Forschungsgruppe tat dies bereits ab zwei Tagen [10]. Genauere Daten über hypotensive Perioden wurden von der Studiengruppe nicht genannt. Des Weiteren berichtete Rull et al. über 228 Patienten mit besonderem Focus auf Organspenderkriterien [40]. Auch sie fanden keinen signifikanten Effekt von hypotensiven Perioden oder der Gabe von inotropen Substanzen auf der Intensivstation vor der Organentnahme auf die initiale Organfunktion nach OLT [40]. Eine retrospektive Studie mit 365 Leberspendern von Mor et al. konnte zeigen, dass ein systolischer Blutdruck von unter 90 mmHg trotz hoch dosierter Dopamingaben zu einer signifikanten Erhöhung des hepatozellulären Schadens am Spenderorgan führte [28]. Obwohl die Hypotension mit nachfolgender Mangel durchblutung eine häufig beschriebene Ursache für das Auftreten einer Schockleber ist und eine prolongierte Hypotension des Organspenders ein zusätzliches Risiko für eine Organdysfunktion darstellen kann, ist die Länge dieser hypotensiven Perioden sowie deren spezifische Behandlung in den meisten Studien nicht näher beschrieben. Dies könnte ein Grund für die unterschiedlichen Erkenntnisse sein.

Als weiteren Risikofaktor für das Empfänger- und Organüberleben beschrieb Garcia et al. ein fortgeschrittenes Organspenderalter und einen hohen Body Mass Index (BMI) [10]. Wir konnten im Rahmen unserer Studie diesen Effekt bezüglich des Spenderalters und des BMI nicht beobachten. Der Grund für diese Abweichung zu den Erkenntnissen von Garcias Studiengruppe ist unklar. Das mittlere Organspenderalter ist in beiden Studien beinahe identisch (38 Jahre versus 36),

Einzelheiten über den physischen Zustand der Spender wurden nicht beschrieben. Ein erhöhter BMI kann zu vielen physischen Problemen führen, die hepatische Steatose ist nur einer davon und stellt einen der limitierenden Faktoren für das Akzeptieren eines Spenderorgans dar. Der Organspender-BMI ist mit einem Median von 23 (15-62) in unserer Studie fast identisch mit dem der Studie von Garcia, der ebenfalls bei 23 (14-40) lag [10]. Dennoch ließ sich im Rahmen unserer Studie ein erhöhter BMI des Organspenders nicht als Risikofaktor für das Patienten- oder Organüberleben identifizieren, wie dies bei Garcia et al. der Fall war.

Im Jahre 2001 veröffentlichte die Birmingham-Gruppe um Neuberger eine Studie mit der bis dahin höchsten Anzahl an Patienten, die wegen einer PBC lebertransplantiert wurden [23]. Ein gewichtiger Teil der Studie konzentrierte sich auf PBC-Rezidive und die Autoren identifizierten jüngere Organempfänger und jüngerer Organspender als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von PBC-Rezidiven. Gründe für diesen Zusammenhang wurden nicht weiter beschrieben. Allerdings beschrieben die Autoren diese Differenz als sehr gering und somit von geringer klinischer Relevanz. Drei Jahre später berichtete dieselbe Studiengruppe über 485 Patienten, wobei sie keinen Risikofaktor bezüglich des Auftretens eines PBC-Rezidivs identifizieren konnten [33]. Charatcharoenwitthaya et al. verglich 52 Patienten mit einem PBC-Rezidiv mit 102 Patienten ohne Rezidiv und berichtete über einen signifikanten Anstieg der Rezidive mit höherem Alter der Organspender [6]. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Aussagen von Garcia et al., die gerade jüngere Organspender als Risikofaktoren beschrieben haben [23]. Beide Autoren nennen keine Gründe für ihre Ergebnisse, womit die Ergebnisse letztendlich unklar sind, und gegenwärtig eher nicht von einem Einfluss des Spenderalters auf die Rezidivausbildung geschlossen werden kann. Auch in unserer Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Organspenderalter und dem Auftreten von PBC-Rezidiven nachgewiesen werden.

#### *Einfluss der Spenderhistologie*

Ein besonderer Teilaspekt unserer Studie bestand in der histologischen Beurteilung von sogenannten Nullbiopsien der Spenderleber von insgesamt 69 Patienten kurz vor der Reperfusion. Dabei wurde die histologisch festgestellte Qualität der Leber in Bezug auf Risikofaktoren für den Tod, die Entstehung eines Rezidivs, der Möglichkeit

einer Retransplantation sowie der Ausbildung von akuten Abstoßungen untersucht. Bezüglich des Überlebens ergab die Multivariatenanalyse keinen signifikanten Einfluss der Biopsieergebnisse vor Reperfusion auf das Überleben von Empfänger und Spenderorgan.

Die weitere Analyse dieser Daten ergab, dass Organe mit Fibrose, fettiger Degeneration und Zellhydrops ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PBC-Rezidivs hatten. Bis heute handelt es sich um den ersten Bericht über den Zusammenhang zwischen histologischer Analyse vor Organtransplantation und dem Überleben von PBC-Patienten nach OLT. Jedoch ist trotz einer signifikanten Korrelation die klinische Relevanz für die Patienten fragwürdig. Der größte Teil der Organempfänger, die ein Rezidiv ausbildeten und deren Spenderleber Zeichen einer Fibrose und fettigen Degeneration aufwies, hatte nur milde Fibrosezeichen im Langzeitverlauf. Das Risiko der progressiven Leberfibrose und des daraus resultierenden Organverlusts ist bei PBC-Patienten nicht so hoch wie z.B. bei Hepatitis C-Patienten [3]. Von den insgesamt 18 verstorbenen Patienten erlag ein Patient einem fortgeschrittenen Rezidiv der PBC. Das Spenderorgan dieses Patienten zeigte vor der OLT nur geringe Zeichen eines Zellhydrops. Ansonsten bestanden keine pathologisch-histologischen Auffälligkeiten. Hytioglou et al. berichteten über eine schwere Fibrose und Zirrhose bei Patienten mit PBC-Rezidiven, wenn Anzeichen einer Autoimmunhepatitis bestehen [15]. Diesen Effekt konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen. Bei keinem der 18 Patienten unserer Studie mit einem PBC-Rezidiv konnte ein Overlap-Syndrom diagnostiziert werden. Da die Fibrose bei Patienten mit PBC-Rezidiv nur eine geringe Progredienz aufweist, ist es wahrscheinlich, dass ein langer Beobachtungszeitraum von mindestens 15 Jahren benötigt wird, um einen klinischen Effekt des Rezidivs nachweisen zu können. Diese Daten mit einem derart langen Beobachtungszeitraum sind in der aktuellen Literatur nicht vorhanden. Wie wir mit den histologischen Daten unserer 69 Patienten zeigen konnten, war die Organqualität in den letzten 20 Jahren in den meisten Fällen exzellent. In neuerer Zeit geht jedoch aufgrund ausbleibender Spender die Entwicklung dahin, auch Organe mit einem höheren Grad an degenerativer Verfettung, milder Fibrose und höheren Alters zu akzeptieren. Daher sollte die Nullbiopsie wieder vermehrt angewendet werden, um die Erkenntnisse in größeren Kollektiven auszuwerten. Diese Studien sollten in Transplantationszentren

durchgeführt werden, in denen Protokollbiopsien vor und nach OLT bei einer großen Anzahl von PBC-Patienten entnommen werden.

### **4.3 Mayo risk score (MRS)**

#### *Überleben*

Unsere Studie zeigte ein exzellentes Langzeitüberleben für lebertransplantierte Patienten mit einer PBC. Dagegen besteht weiterhin eine Uneinigkeit darüber, ob das Vorhandensein von Symptomen die voraussichtliche Lebenserwartung ohne OLT verkürzt oder nicht. So stellten Oo et Neuberger 2004 die Hypothese auf, dass ein unbehandelter PBC-Patient eine mediane Lebenserwartung von 10-16 Jahren aufweist, ein symptomatischer Patient dagegen eine von sieben Jahren hat. Dem widerspricht das Ergebnis einer Studie mit 770 Teilnehmern, in der sich zeigte, dass die Abwesenheit von Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose einer PBC nicht mit einer besseren Prognose einher geht [38].

Das von uns mit Hilfe des Mayo risk score (MRS) berechnete Überleben ohne eine Lebertransplantation ergab für die 98 Patienten, bei denen ein MRS vorlag, ein Überleben nach einem, drei, fünf und sieben Jahren von 20%, 4%, 2% und 1%. Diese Angaben unterscheiden sich sowohl signifikant von dem Langzeitüberleben unseres Patientenkollektiv nach OLT ( $p < 0,001$ ), als auch von bereits veröffentlichten Berichten [21, 41]. Allerdings betrug das errechnete Überleben in unserer Studie nach sieben Jahren nur 1%, wohingegen Tinmouth et al. ein voraussichtliches Überleben von beinahe 20% nach sieben Jahren beschreiben [48]. Als Ursache für diesen gravierenden Unterschied könnte der niedrigere MRS in Tinmouths Studienpopulation sein. Dort lag der mediane MRS bei 7,1 verglichen mit 9,4 in unserer Studie. Bei der Betrachtung der Zusammensetzung des MRS, lässt sich annehmen, dass Tinmouths Patientenkollektiv sich zum Transplantationszeitpunkt in einem klinisch deutlich besseren Zustand befunden hat, als unsere Studienpatienten. Obwohl das mathematische Modell eine Korrelation zwischen einem ansteigenden MRS und dem reduzierten Patientenüberleben zeigt, konnten wir dieses nicht in unserer Studie bestätigen. So betrug der mediane MRS der zwölf verstorbenen Patienten 9,2, was verglichen mit einem MRS von 9,4 in der Population der Überlebenden nicht signifikant war ( $p = 0,9$ ). Dem gegenüber beschrieben Rust et al.

einen signifikant höheren MRS bei drei erkrankten Patienten, die innerhalb einer Woche nach OLT verstarben. Als Ursache wurden zwei initiale Organdysfunktionen und eine Blutungskomplikation angegeben [41]. Diese Komplikationen sind nicht auf den präoperativen Zustand der Patienten zurück zu führen. Auch Gilroy et al. berichteten von einem signifikanten Unterschied der MRS-Werte zwischen Überlebenden und Verstorbenen Patienten [11]. Deren Patientenkollektiv umfasste 11 verstorbene Patienten, von denen die meisten Patienten während der frühen postoperativen Phase (< 3 Monate) verstarben. Diese Ergebnisse bestätigte eine Einzelbetrachtung unserer Patientenpopulation mit drei in der postoperativen Phase verstorbenen Patienten. Der MRS reicht von 9,2 bis 10,4 und ist im Median signifikant erhöht gegenüber dem MRS der überlebenden Patienten mit 9,6. So betrachtet könnte der MRS als Prädiktionswert bezüglich des Überlebens während der frühen postoperativen Phase dienen, nicht aber als Prognosefaktor für den Langzeitverlauf nach OLT.

#### *Rezidivrate, Rejektionen, Retransplantationen*

Weitere Analysen des Einflusses des MRS auf die Anzahl der PBC-Rezidive, die Rate der Retransplantationen, die Anzahl der Rejektionsepisoden sowie die Länge des Krankenhausaufenthaltes zeigten keine signifikanten Unterschiede. Soweit wir wissen, sind diese Daten, abgesehen von der Länge des Krankenhausaufenthalts und der Rezidivrate, zuvor noch nicht publiziert worden. Eine einzige Studie von Gilroy et al. evaluierte die Beziehung zwischen dem MRS und dem Child-Pugh-Score sowie der Wiedergenesung nach OLT bei PBC [11]. Sie teilten 43 Patienten in zwei Gruppen auf, wobei die Grenzlinie zwischen den Gruppen bei einem MRS von 7,8 gesetzt wurde. Patienten mit einem MRS über 7,8 hatten einen signifikant längeren Intensivstationsaufenthalt. Die Einteilung unserer 98 Patienten nach demselben Schema zeigte ebenfalls einen signifikant niedrigeren medianen Intensivstationsaufenthalt (7 vs. 11,5) der Patienten mit einem Wert unter 7,8. Des Weiteren war der mediane Krankenhausaufenthalt für beide Gruppen annähernd identisch (30 vs. 32). Allerdings sind diese Daten nicht repräsentativ, unterstützen aber die Aussagekraft des MRS in der perioperativen Periode. Weiterhin zeigten unsere Ergebnisse, dass der MRS keine Aussage bezüglich des Auftretens eines PBC-Rezidives treffen kann. Vierzehn Patienten mit einem PBC-Rezidiv hatten einen

medianen MRS von 9,2 und 84 Patienten ohne Rezidiv einen MRS von 9,4. Eine kürzlich von Charatcharoenwitthaya et al. veröffentlichte Studie zum Langzeitüberleben nach OLT bei PBC-Patienten beschrieb einen mittleren MRS in der PBC-Rezidivgruppe von 7,4 verglichen mit 7,5 in der Gruppe ohne ein Rezidiv [6].

Im Gegensatz dazu wurde die klinische Relevanz des MRS durch den Vergleich mit dem Child-Pugh-Score bestätigt. Unsere Ergebnisse zeigten einen signifikant niedrigeren medianen MRS bei Patienten mit einer Child B Zirrhose verglichen mit denen mit Child C (9,0 vs. 10,1). In der Univariateanalyse bezüglich des Risikos einer Organrejektion in Verbindung mit einem erhöhten MRS, konnten wir bei einem Wert von über 8,5 ein gesteigertes Risiko nachweisen. In Anbetracht unserer früheren Aussage, dass der MRS als Prediktionswert in Bezug auf die frühe postoperative Periode nützlich sein könnte, bestätigt die Anzahl der ersten Rejektionsepisoden diese Hypothese. Die Mehrzahl dieser Rejektionen in unserem Patientenkollektiv wurde am siebten postoperativen Tag durch Protokollbiopsien diagnostiziert. Diese Daten wurden allerdings bisher von keinem weiteren Autor bestätigt. Es bliebe weiter zu untersuchen, in wie fern der MRS eine Rolle als frühzeitiger Risikoparameter spielt, was durch weitere Studien mit höheren Patientenzahlen zu beweisen wäre.

## 5 Zusammenfassung

Im Endstadium der Primären biliäre Zirrhose (PBC) gilt die Lebertransplantation (OLT) bis heute als einzig kurative Therapie dieser Erkrankung. Dabei ist das Patienten- und Organüberleben im Vergleich mit anderen Indikationen für eine OLT exzellent. Allerdings werden immer häufiger PBC Rezidive in der Literatur beschrieben mit Raten von bis zu 32%. Gegenwärtig bestehen keine Angaben über den Einfluß des Rezidivs im Langzeitverlauf über 15 Jahre. Außerdem weisen die meisten Studien geringe Fallzahlen auf und haben keine Protokollbiopsien zur sicheren Rezidivdiagnose etabliert. Das Ziel dieser retrospektiven Analyse eines Zentrums war daher das eigene Patientenkollektiv in einem Verlauf bis zu 20 Jahre nach OLT bezüglich des Organ- und Patientenüberlebens, der Rezidiv- und Retransplantationsrate sowie in Hinblick auf den Fibroseverlauf bei Patienten mit einem PBC-Rezidiv zu analysieren. Es sollten Risikofaktoren bezüglich der Letalität und des Auftretens von Rezidiven definiert werden, mit einem besonderen Focus auf den Einfluss der Organspender und der Spenderhistologie. Weiterhin untersuchten wir die Aussagekraft des etablierten präoperativen Mayo risk score (MRS) in Hinblick auf postoperative Komplikationen und den Langzeitverlauf nach OLT.

Zwischen April 1988 und Dezember 2007 wurden an der Charité Campus Virchow, Berlin 121 Patienten mit einer Primär biliären Zirrhose lebertransplantiert. Die Daten dieser Patienten wurden retrospektiv analysiert und statistisch ausgewertet. Protokollbiopsien wurden nach 1, 3, 5, 7, 10, 13 und 16 Jahren im Rahmen einer zweitägigen Checkuntersuchung durchgeführt.

Das Patientenüberleben betrug nach 5, 10 und 18 Jahren 90%, 87% und 76% und auch das Organüberleben zeigte nach fünf Jahren mit 95%, nach zehn Jahren mit 93% und nach 18 Jahren mit 66% einen hervorragenden Verlauf bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 129,3 Monaten (0,4-225 Monate). Neunzehn Patienten (12%) verstarben innerhalb dieses Zeitraums bei einem medianen Überleben von 42 Monaten (0,5-136 Monate). Darunter waren zwei Patienten mit einem PBC-Rezidiv bedingten Organversagen. Ein Rezidiv der PBC wurde bei 18 Patienten (15%) nach einem medianen Verlauf von 72,3 Monaten (36-158 Monate) histologisch diagnostiziert. Der mediane Beobachtungszeitraum nach Diagnosesicherung betrug 61,4 Monate (14-119 Monate). Eine Retransplantation wurde bei 13 Patienten (11%) durchgeführt, wobei die Hauptindikation eine initiale



Nichtfunktion darstellte. Es zeigte sich, dass Faktoren, wie der präoperative Status der Organempfänger, das Vorkommen von Organreaktionen oder Rezidiven der Grunderkrankung, sowie der präoperative Status des Organspenders und die Anzahl der HLA-Matches keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten hatten. Ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko zeigten Organempfänger mit einem postoperativen Krankenhausaufenthalt von über 60 Tagen. Auch ein prolongierter Aufenthalt des Empfängers postoperativ auf der Intensivstation von über 21 Tagen erhöhte signifikant das Risiko zu versterben. Die Analyse der Organspenderdaten identifizierte folgende Risikofaktoren bezüglich der Patientenletalität: Ein prolongierter Intensivstationsaufenthalt über sieben Tage, eine hypotensive Periode während des Intensivstationsaufenthaltes von über 60 Minuten und die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten und Katecholaminen auf der Intensivstation. Die histologische Auswertung der Spenderlebern zeigte keinen Einfluss auf das Letalitätsrisiko der Patienten. Im Gegensatz dazu stellten sich eine vorhandene Fibrose, fettige Zelldegeneration und ein Zellhydrops als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs der PBC heraus. Eine Korrelation zwischen einem ansteigenden MRS und einem reduzierten Patientenüberleben konnten wir nicht nachweisen. Es zeigte sich allerdings, dass Patienten mit einem hohen MRS einem signifikant erhöhten Risiko bezüglich der Ausbildung einer akuten Rejektion ausgesetzt sind.

## 6 Anhang

### Erläuterung der Abkürzungen

A.	Arteria
AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alaninaminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
ATG	Antithymocyten Globulin
BMI	Body Mass Index
CyA	Cyclosporin A
CREST	Calcinosis cutis, Renaud-Syndrom, Eosophageale Motilitätsstörungen, Sklerodaktylie, Teleangiectasien
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
INF	Initiale Nicht-Funktion
ITBL	Ischemic Type Biliary Lesion
MRS	Mayo risk score
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
PDH	Pyruvatdehydrogenase

PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
ReOLT	Retransplantation
RNS	Ribonukleinsäure
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
Tac.	Tacrolimus
t-Bilirubin	totales Bilirubin
TPZ	Tromboplastinzeit
UDCS	Ursodeoxycholsäure
UW	University of Wisconsin (Lösung)
VBDS	Vanishing bile duct syndrome
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization

## 7 Literaturverzeichnis

1. Addison T GW. On a Certain Affection of the Skin-Vitiligoidea-Beta-Plana B-Tuberosa. *Guys Hospital Reports* 1851;7:265-267
2. Ahrens EH, Jr., Payne MA, Kunkel HG, Eisenmenger WJ, Blondheim SH. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 1950;29:299-364
3. Bahra M, Jacob D, Neumann UP, et al. Influence of donor histology on outcome in patients undergoing transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2007;84:144-148
4. Bayer EM, Schramm C, Kanzler S, Lohse AW. [Autoimmune liver disease: diagnosis and therapy]. *Z Gastroenterol* 2004;42:19-30
5. Bergasa NV. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:879-900
6. Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1236-1245
7. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:262-270
8. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989;10:1-7
9. Faust TW. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:S99-108
10. Garcia CE, Garcia RF, Gunson B, et al. Analysis of marginal donor parameters in liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Exp Clin Transplant* 2004;2:183-188
11. Gilroy RK, Lynch SV, Strong RW, et al. Confirmation of the role of the Mayo Risk Score as a predictor of resource utilization after orthotopic liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2000;6:749-752
12. Guy JE, Qian P, Lowell JA, Peters MG. Recurrent primary biliary cirrhosis: peritransplant factors and ursodeoxycholic acid treatment post-liver transplant. *Liver Transpl* 2005;11:1252-1257
13. Hanot V. Etude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie (cirrhose hypertrophique avec ictère chronique). Paris: J.B. Balliere 1876;
14. Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, Ikeda M, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transpl Int* 2005;18:794-799
15. Hytiroglou P, Gutierrez JA, Freni M, et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis and development of autoimmune hepatitis after liver transplant: A blind histologic study. *Hepatol Res* 2009;
16. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, et al. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant* 2006;20:211-220
17. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Langrehr JM, Neuhaus P. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: influence of primary immunosuppression on survival. *Transplant Proc* 2005;37:1691-1692
18. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Langrehr JM, Neuhaus P. [Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of results at a single center]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:2327-2332

19. Khettry U, Anand N, Faul PN, et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a long-term pathologic study. *Liver Transpl* 2003;9:87-96
20. Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, et al. Hepatic retransplantation in cholestatic liver disease: impact of the interval to retransplantation on survival and resource utilization. *Hepatology* 1999;30:395-400
21. Kim WR, Wiesner RH, Therneau TM, et al. Optimal timing of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:33-38
22. Levitsky J, Hart J, Cohen SM, Te HS. The effect of immunosuppressive regimens on the recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:733-736
23. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33:22-27
24. Loehe F, Schauer RJ. Surgical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28:167-174
25. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-112
26. 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;99:538-542
27. Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM, et al. Efficiency of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989;320:1709-1713
28. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992;53:383-386
29. Neuberger J. Liver Transplantation for Cholestatic Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:113-121
30. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2003;2:1-7
31. Neuberger J. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1997;350:875-879
32. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9:539-546
33. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:488-491
34. Neuberger J, Portmann B, Macdougall BR, Calne RY, Williams R. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 1982;306:1-4
35. Neuhaus P, Bechstein WO, Blumhardt G, et al. Comparison of quadruple immunosuppression after liver transplantation with ATG or IL-2 receptor antibody. *Transplantation* 1993;55:1320-1327
36. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg* 1994;219:426-434
37. Oo YH, Neuberger J. Options for treatment of primary biliary cirrhosis. *Drugs* 2004;64:2261-2271

38. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865-870
39. Prince MI, Chetwynd A, Diggle P, Jarner M, Metcalf JV, James OF. The geographical distribution of primary biliary cirrhosis in a well-defined cohort. *Hepatology* 2001;34:1083-1088
40. Rull R, Vidal O, Momblan D, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:389-393
41. Rust C, Rau H, Gerbes AL, et al. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis: risk assessment and 11-year follow-up. *Digestion* 2000;62:38-43
42. Salguero O, Moreno JM, Seijas MC, et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:721-722
43. Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM, et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1583-1588
44. Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders--part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998;73:179-183
45. Sherlock S. Primary Biliary Cirrhosis (Chronic Intrahepatic Obstructive Jaundice). *Gastroenterology* 1959;37:574-586
46. Sherlock S, Scheuer PJ. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973;289:674-678
47. Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, Poterucha JJ, Wiesner RH. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl* 2003;9:1086-1093
48. Tinmouth J, Tomlinson G, Heathcote EJ, Lilly L. Benefit of transplantation in primary biliary cirrhosis between 1985-1997. *Transplantation* 2002;73:224-227
49. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, et al. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1988;45:570-574

## **8 Selbständigkeitserklärung**

Ich, Elena, Kathrin Haase, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lebertransplantation bei Primärer, biliärer Zirrhose: Retrospektive Analyse eines Zentrums“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 20.06.2010

## **9 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. P. Neuhaus für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. med. Dietmar Jacob gebührt mein größter Dank für die außergewöhnlich gute Betreuung in den vergangenen Jahren. Darüber hinaus möchte ich den Mitarbeitern des Transplantationsbüros danken, ohne deren Unterstützung die Datenzusammenstellung nicht so komplikationslos möglich gewesen wäre.



## **10 Lebenslauf**

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