

Aus der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus
Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Akute zelluläre Rejektionen bei Patienten mit Lebertrans-
plantation bei hepatozellulärem Karzinom in Leberzirrhose:
Evaluierung der Risikofaktoren, Einfluss auf Gesamtüberleben,
Transplantatüberleben und rezidivfreies Überleben
sowie Bedeutung der Lebergrunderkrankungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elisabeth Anita Klara Münch
aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abstrakt | 5 |
| 1 Einleitung | 7 |
| 1.1 Bedeutung des hepatozellulären Karzinoms weltweit und in Deutschland | 7 |
| 1.2 Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom | 7 |
| 1.3 Therapie des hepatozellulären Karzinoms | 8 |
| 1.4 Lebertransplantationen weltweit und in Deutschland | 9 |
| 1.5 Rejektionen bei Lebertransplantation | 10 |
| 1.6 Akute zelluläre Rejektionen | 11 |
| 1.6.1 Inzidenz..... | 11 |
| 1.6.2 Immunologische Grundlagen..... | 11 |
| 1.6.3 Klinik und Diagnostik..... | 12 |
| 1.6.4 Therapie..... | 13 |
| 1.6.5 Risikofaktoren | 14 |
| 1.6.6 Einfluss auf das Gesamtüberleben und das Transplantatüberleben..... | 14 |
| 1.7 Späte akute zelluläre Rejektionen | 15 |
| 1.7.1 Definition und Inzidenz | 15 |
| 1.7.2 Immunologische Grundlagen..... | 15 |
| 1.7.3 Klinik, Diagnostik und Therapie..... | 15 |
| 1.7.4 Risikofaktoren | 16 |
| 1.7.5 Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Transplantatfunktion..... | 16 |
| 1.8 Tumorimmunologie | 17 |
| 1.9 Rejektionen und Lebergrunderkrankungen | 18 |
| 2 Zielsetzung | 20 |
| 3 Methodik | 22 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 22 |
| 3.2 Datenbank | 23 |
| 3.2.1 Beobachtungszeitraum | 23 |
| 3.2.2 Sammlung und Verarbeitung der Daten | 23 |
| 3.2.3 Erhobene Parameter | 23 |
| 3.3 Statistik | 30 |
| 3.3.1 Subgruppen..... | 31 |
| 3.3.2 Zielparameter..... | 32 |
| 3.3.3 Fehlende Patientendaten | 33 |
| 3.3.4 Statistische Analyse | 33 |
| 4 Ergebnisse | 35 |
| 4.1 Gesamtkohorte | 35 |
| 4.2 Akute zelluläre Rejektion | 35 |
| 4.2.1 Prognostische Faktoren für eine akute zelluläre Rejektion..... | 38 |
| 4.2.2 Einfluss auf die primären Zielparameter..... | 38 |
| 4.2.3 Einfluss auf die sekundären Zielparameter..... | 42 |
| 4.3 Späte akute zelluläre Rejektion | 43 |
| 4.3.1 Prognostische Faktoren für eine späte akute zelluläre Rejektion..... | 46 |
| 4.3.2 Einfluss auf die primären Zielparameter..... | 46 |
| 4.3.3 Einfluss auf die sekundären Zielparameter..... | 51 |
| 4.4 Lebergrunderkrankungen und Rejektionen | 51 |
| 4.4.1 Lebergrunderkrankungen und akute zelluläre Rejektion | 52 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.4.2 | Lebergrunderkrankungen und späte akute zelluläre Rejektion | 53 |
| 5 | Diskussion | 55 |
| 5.1 | Gesamtkohorte | 56 |
| 5.2 | Akute zelluläre Rejektionen..... | 57 |
| 5.2.1 | Risikofaktoren | 57 |
| 5.2.2 | Zielparameter..... | 60 |
| 5.2.3 | Rezidive..... | 60 |
| 5.3 | Späte akute zelluläre Rejektionen..... | 61 |
| 5.3.1 | Risikofaktoren | 61 |
| 5.3.2 | Zielparameter..... | 62 |
| 5.3.3 | Rezidive..... | 63 |
| 5.4 | Lebergrunderkrankungen und Rejektionen | 64 |
| 5.5 | Limitationen | 66 |
| 5.6 | Schlussfolgerungen und Besonderheiten..... | 66 |
| 6 | Abkürzungsverzeichnis..... | 68 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 69 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis..... | 79 |
| 9 | Tabellenverzeichnis..... | 80 |
| | Eidesstattliche Versicherung..... | 82 |
| | Lebenslauf | 83 |
| | Danksagung..... | 84 |

Abstrakt

Einleitung: Akute zelluläre Rejektionen (ACR) sowie die Sonderform der späten akuten zellulären Rejektion (LAR) spielen eine wichtige Rolle nach Lebertransplantation. Ihre Relevanz bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose wurde bis dato nicht hinreichend erforscht.

Methodik: Die Daten von 446 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom wurden retrospektiv begutachtet. Als ACR wurde jede akute zelluläre Rejektion definiert, als LAR eine ACR > 6 Monate nach Lebertransplantation. Risikofaktoren für eine ACR und LAR wurden mithilfe univariater und multivariater Analyse evaluiert. Der Einfluss der ACR und LAR auf Gesamtüberleben, Transplantatüberleben und rezidivfreies Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Zusätzlich wurde die Bedeutung der zugrundeliegenden Lebergrunderkrankung begutachtet.

Ergebnisse: 43,5% der Patienten erlitten eine ACR. Als Risikofaktoren in der multivariaten Analyse zeigten sich ein Empfängeralter < 55 Jahre (OR 1,68, 95% KI 1,06-2,67, $p = 0,028$), ein Spender-BMI > 30 kg/m² (OR 1,85, 95% KI 1,01-3,38, $p = 0,047$) und eine biliäre Drainageanlage (OR 2,19, 95% KI 1,02-4,70, $p = 0,045$) sowie als protektive Faktoren eine AB-Blutgruppe des Empfängers (OR 0,28, 95% KI 0,11-0,73, $p = 0,009$) und ein Child-Pugh B/C-Stadium vor Transplantation (OR 0,63, 95% KI 0,41-0,98, $p = 0,041$). Akute zelluläre Rejektionen hatten keinen Einfluss auf Gesamt-, Transplantat- oder rezidivfreies Überleben. Die Inzidenz schwerer akuter Rejektionsepisode (Banff II oder III) unterschied sich signifikant zwischen den Lebergrunderkrankungen ($p = 0,042$). Eine LAR trat in 11,4% der Fälle auf. Risikofaktoren in der multivariaten Analyse für eine LAR waren Empfängeralter < 50 Jahre (OR 2,47, 95% KI 1,13-5,42, $p = 0,024$) sowie ein männliches Spendergeschlecht (OR 2,18, 95% KI 1,09-4,34, $p = 0,027$). Späte akute zelluläre Rejektionen zeigten keinen Einfluss auf Gesamt-, Transplantat- oder rezidivfreies Überleben. 1 Jahr nach Rezidivdiagnose lebten signifikant mehr Patienten in der Kohorte mit LAR ($p = 0,022$). Es zeigte sich kein Unterschied in der LAR-Inzidenz abhängig von den Lebergrunderkrankungen.

Schlussfolgerung: Risikofaktoren für ACR und LAR müssen weiter untersucht werden, insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Zudem scheint ein günstiger Effekt der LAR in Bezug auf das Überleben nach Rezidivdiagnose möglich.

Abstract

Introduction: Acute cellular rejections (ACR) as well as late acute cellular rejections (LAR) play an important role after liver transplantation. Their impact on patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis has not been well investigated yet.

Methods: Data of 446 patients with hepatocellular carcinoma were examined retrospectively. ACR was defined as any acute cellular rejection, LAR as ACR > 6 months after liver transplantation. Risk factors for ACR and LAR were evaluated using univariate and multivariate analysis. The influence of ACR and LAR on overall survival, graft survival and relapse-free survival was investigated using Kaplan-Meier analysis. Additionally, the relevance of underlying liver disease was examined.

Results: 43.5% of the patients developed ACR. Risk factors in the multivariate analysis were recipient age < 55 years (OR 1.68, 95% CI 1.06-2.67, $p = 0.028$), donor BMI > 30 kg/m² (OR 1.85, 95% CI 1.01-3.38, $p = 0.047$) and biliary drainage placement (OR 2.19, 95% CI 1.02-4.70, $p = 0.045$). Protective factors were an AB blood type of the recipient (OR 0.28, 95% CI 0.11-0.73, $p = 0.009$) and a Child-Pugh stage B/C before transplantation (OR 0.63, 95% CI 0.41-0.98, $p = 0.041$). Kaplan-Meier analysis displayed no impact of ACR on overall survival, graft survival and relapse-free survival. Incidence of severe rejection episodes (Banff II or III) showed a significant difference depending on underlying liver disease ($p = 0.042$).

Incidence of LAR was 11.4%. Risk factors in the multivariate analysis for LAR were recipient age < 50 (OR 2.47, 95% CI 1.13-5.42, $p = 0.024$) and male donor (OR 2.18, 95% CI 1.09-4.34, $p = 0.027$). There was no influence of LAR on overall survival, graft survival and relapse-free survival. 1 year after recurrence diagnosis significantly more patients lived in the LAR cohort ($p = 0.022$). No difference was noted in the LAR incidence depending on underlying liver disease.

Conclusion: Risk factors for ACR and LAR still have to be investigated further, especially for the subgroup of patients with hepatocellular carcinoma. In addition, LAR may prolong survival after recurrence diagnosis.

1 Einleitung

1.1 Bedeutung des hepatozellulären Karzinoms weltweit und in Deutschland

Karzinome stehen bei den Todesursachen der nicht übertragbaren Krankheiten weltweit an zweiter Stelle mit insgesamt 8,2 Millionen Tode im Jahr 2012.^{1,2} In Deutschland sind ein Viertel der Tode auf Karzinome zurückzuführen.³

Lebertumoren bilden dabei weltweit die zweitgrößte Gruppe der tödlichen Karzinome mit 746.000 Tode in 2012 – betroffen sind zum Großteil die Entwicklungs- und Schwellenländer, vor allem die asiatischen Länder.⁴ In Deutschland dagegen stehen sie in Hinblick auf die Mortalität maligner Neoplasmen an siebter Stelle.⁵ Die größte Gruppe der primären Lebertumoren bilden histologisch die hepatozellulären Karzinome, gefolgt von den intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen. Es zeigt sich eine zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz an Lebertumoren bei Männern im Vergleich zu Frauen.⁶

1.2 Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom

Die Leberzirrhose ist eine der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms. 80-90% der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom präsentieren sich mit einer Zirrhose als Grunderkrankung.^{7,8} Bei Patienten mit Leberzirrhose stellt ein hepatozelluläres Karzinom die häufigste Todesursache dar.^{9,10} Da sich das hepatozelluläre Karzinom meist in einer über Jahre fortschreitenden chronischen Lebererkrankung bildet, sind die Mehrheit der diagnostizierten Patienten zwischen 50 und 69 Jahre alt.¹¹ Ein Alter ≥ 55 Jahre zeigt sich dabei als isolierter Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Leberzirrhose.¹²

Die Ursachen für eine Leberzirrhose sind vielfältig und abhängig von Faktoren wie Herkunft, Geschlecht, Entwicklungsstand des Landes und Umwelteinflüssen. Am häufigsten findet sich eine virale Zirrhose durch Hepatitis B-Virus (HBV) oder Hepatitis C-Virus (HCV) oder einer Kombination aus Hepatitis B und D und eine ethyltoxische Zirrhose aufgrund von Alkoholabusus. Seltener zeigen sich cholestatische Zirrhosen durch Rückstau von Galle bei primär biliärer Zirrhose, primär sklerosierender Cholangitis und biliärer Atresie, metabolisch-induzierte Zirrhosen bei Nicht-alkoholischer Steatohepatitis, (medikamentös-)toxische Zirrhosen, hereditär bedingte Zirrhosen (z. B. Hämatochromatose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Porphyrien, Mukoviszidose u. a.), kardiale Zirrhosen mit chronischer Stauungsleber oder Zirrhosen aufgrund von Autoimmunhepatitiden, einem Budd-Chiari-Syndrom oder Tropenerkrankungen wie Bilharziose

Einleitung

oder Lebererkrankungen.¹³ Diese Grunderkrankungen führen mit unterschiedlichem Risiko zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Die höchste kanzerogene Potenz zeigt das HBV-Virus. 19,8% der Patienten mit einer HBV-induzierten Zirrhose erkranken an einem hepatozellulären Karzinom, während Patienten mit einer Zirrhose aufgrund einer Autoimmunhepatitis nur in bis zu 4% der Fälle ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln.¹⁴ Als ursächliche Lebergrunderkrankung bei hepatozellulärem Karzinom zeigt sich in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) an erster Stelle die HCV-induzierte Zirrhose mit 60-70%, gefolgt von alkoholinduzierter Zirrhose (20-45%) und HBV-Zirrhose (10-22%).^{15, 16}

Weitere Risikofaktoren, die zu einer Zirrhose oder direkt zu einem hepatozellulären Karzinom führen können, sind Umweltpathogene wie Aflatoxin und mit der Alge Microcystin kontaminiertes Trinkwasser, Toxine wie Betelnuss und Tabak sowie Diabetes und Übergewicht. Protektiv scheinen Statine sowie weißes Fleisch.¹⁷

1.3 Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Die Therapie bei Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms sollte aufgrund ihrer Komplexität in einer interdisziplinären Tumorkonferenz entschieden werden. Relevant für Therapieentscheidung und Prognose sind tumorbezogene Faktoren (Anzahl und Größe der Tumorherde, vaskuläre Invasion, extrahepatischer Befall), Einschätzung des Ausmaßes der Lebererkrankung mithilfe des Child-Pugh-Scores sowie Performance Status des Patienten der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).^{18, 19} Diese Faktoren finden sich in der Barcelona Clinic Liver Cancer-Klassifikation²⁰ wieder, welche neben der Therapieentscheidung auch zur Prognosevorhersage dient.¹⁹

In frühen Stadien des hepatozellulären Karzinoms wird mit kurativer Intention therapiert basierend auf drei möglichen Verfahren: der chirurgischen Resektion, der orthotopen Lebertransplantation und der Tumorablation. Im Gegensatz dazu werden Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit dem Ziel der Tumorremission oder -stabilisierung mit transarteriellen Therapien oder systemischen Therapien mit Sorafenib behandelt oder in der Terminalphase mit Best Supportive Care unterstützt.^{18, 19}

Bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und einer zirrhotischen Lebergrunderkrankung sollte die Option einer Lebertransplantation evaluiert werden, da hier ein erhöhtes Risiko bei Leberteileresektion besteht.²¹ Neben der beeinträchtigten Leberfunktion aufgrund der Leberzirrhose existiert das erhöhte De-novo-Leberkarzinomrisiko bei

Einleitung

bestehender Zirrhose sowie die Möglichkeit einer bereits bestehenden intrahepatischen Mikrometastasierung.^{18, 19, 21} Voraussetzung für eine Transplantation ist die Erfüllung der Milan-Kriterien.^{18, 19} Der Patient befindet sich innerhalb der Milan-Kriterien bei einem singulären Tumorherd von ≤ 5 cm oder bei bis zu drei Läsionen, welche jeweils 3 cm nicht überschreiten dürfen. Zusätzlich dürfen in der Bildgebung keine makrovaskuläre Invasion, keine Lymphknoten oder Fernmetastasen sichtbar sein.²²

Das mediane Überleben nach Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms beträgt 6-20 Monate.²³ Bei Transplantationen innerhalb der Milan-Kriterien erreicht man ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 65-78%, eine ähnliche Überlebenschance wie bei Lebertransplantationen ohne zugrundeliegender Tumorerkrankung (68-87%).²⁴

Für Patienten außerhalb der Milan-Kriterien besteht kein Konsens. Verschiedene Erweiterungen der Kriterien wie z. B. die UCSF-Kriterien zeigen den Milan-Kriterien ähnliche Überlebenschancen, werden aktuell aber nur in Studien angewandt.^{25, 26} Lebertransplantationen bei hepatozellulärem Karzinom ohne jegliche Selektion zeigen ein signifikant schlechteres Patientenüberleben als Lebertransplantationen aufgrund nichttumoröser Lebererkrankungen.²⁷

Auf der Warteliste droht durch ein fortschreitendes Wachstum des hepatozellulären Karzinoms das Überschreiten der Milan-Kriterien und damit der Verlust des Wartelistenplatzes. Zur Reduktion dieses Risikos können lokoregionale Therapien wie eine transarterielle Chemoembolisation und Radiofrequenzablation, sogenanntes Bridging, angewandt werden.^{18, 19} Als Alternative zu den Standardverfahren wird zur Zeit die Computertomographie-gestützte Brachytherapie erforscht.^{28, 29} In vielen Ländern besteht die Möglichkeit, das hepatozelluläre Karzinom mithilfe von lokoregionalen Therapien soweit zu verkleinern, dass die Milan-Kriterien erfüllt sind, sogenanntes Downstaging.¹⁸ Andere Optionen bestehen in der Leberlebenspende. Anders als in Asien wird in Europa diese Option nur als Zweitlinientherapie evaluiert, sollte eine postmortale Spende nicht möglich sein oder eine nicht zu vertretende Wartezeit bestehen.^{18, 19}

1.4 Lebertransplantationen weltweit und in Deutschland

Im Jahr 2015 kam es zu 27.759 Lebertransplantationen weltweit, dokumentiert durch die Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT), einer Kollaboration der WHO-ONT.³⁰ 894 Lebertransplantationen davon erfolgten in Deutschland mit einem Großteil an postmortalen Spenden und 48 Lebendspenden. Trotzdem warteten Ende

Einleitung

2015 in Deutschland 1.280 Patienten auf der Eurotransplantwarteliste auf ein Lebertransplantat oder auf eine Organkombination mit Lebertransplantat.³¹

Laut dem European Liver Transplant Registry (ELTR) ist die vorherrschende Ursache einer erfolgten Lebertransplantation mit 56,1% eine Leberzirrhose durch HBV, HCV oder Alkohol. An zweiter Stelle kommen die hepatozellulären Karzinome mit 14,4%.^{32, 33} Auf der Warteliste für eine Lebertransplantation ist der Anteil des hepatozellulären Karzinoms in Zirrhose mit 30-35% mehr als doppelt so hoch wie dessen Anteil an erfolgten Lebertransplantationen.¹⁹

1.5 Rejektionen bei Lebertransplantation

Eine gefürchtete Komplikation der Transplantation eines körperfremden Organs sind immunologische Reaktionen des Empfängers gegen Spenderantigene auf der Transplantatoberfläche. Die Leber ist unter den soliden Organtransplantationen das Organ mit der geringsten immunologischen Aktivität – insbesondere im Vergleich mit Lunge, Herz, Darm und Niere, welche die immunologisch aktivsten Organe darstellen.³⁴ Der Empfänger reagiert vor allem auf das Gallengangsepithel und das Endothel der Gefäße des Transplantats, weniger auf die Hepatozyten.³⁵

Die Einteilung der Rejektionen erfolgt nach pathophysiologischen, histologischen sowie zeitlichen Aspekten. Eine Übersicht bietet Abbildung 1.

Man unterscheidet zwei grundsätzliche Arten der Rejektion: die humorale Rejektion vermittelt durch Antikörper und die zelluläre Rejektion vermittelt durch zelluläre Bestandteile des Immunsystems, allen voran durch T-Zellen.³⁶ Die zellulären Rejektionen lassen sich weiter in akute sowie chronische Rejektionen einteilen. Diese Einteilung hat weniger eine zeitliche Komponente, sondern ist abhängig von dem histologischen Erscheinungsbild.³⁷ Während chronische Rejektionen meist innerhalb einiger Monate nach Lebertransplantation auftreten, können die akuten zellulären Rejektionen (engl.: acute cellular rejection, ACR) jederzeit nach Transplantation auftreten - sei es Tage, Wochen, Monate oder Jahre.³⁸ Die typische akute zelluläre Rejektion taucht innerhalb der ersten 6 Wochen bis 3-6 Monate nach Lebertransplantation auf und kann dann als frühe akute zelluläre Rejektion (engl.: early acute rejection, EAR) bezeichnet werden.³⁹ Akute zelluläre Rejektionen > 3-6 Monate nach Transplantation können als späte akute zelluläre Rejektionen (engl.: Late acute rejection, LAR) bezeichnet werden.⁴⁰

Einleitung

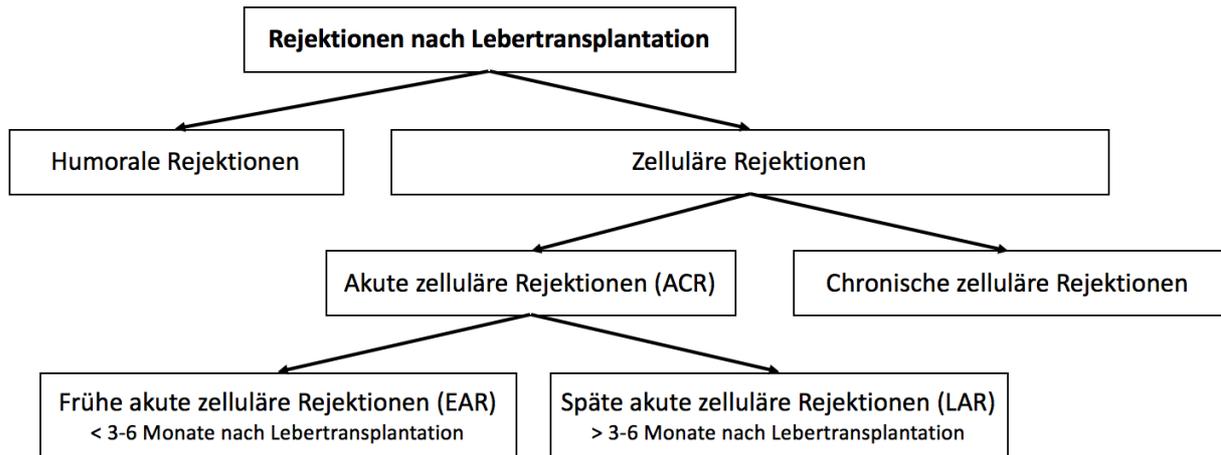


Abbildung 1: Einteilung der Rejektionsarten nach Lebertransplantation

1.6 Akute zelluläre Rejektionen

1.6.1 Inzidenz

Die akute zelluläre Rejektion ist eine häufige Komplikation nach Lebertransplantation mit einer Inzidenz von bis zu 65%.^{41, 42} Der Großteil an Rejektionen tritt innerhalb der ersten 6-12 Wochen auf.^{39, 42} Dabei variiert die Inzidenz in Abhängigkeit von der Immunsuppression mit niedrigeren Rejektionsraten bei dem heutzutage etablierteren Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin.^{43, 44}

1.6.2 Immunologische Grundlagen

Unterschiede in den Haupthistokompatibilitätskomplexen (engl.: Major Histocompatibility Complex, MHC) zwischen Spender und Empfänger sind Grundlage für die akute zelluläre Rejektion.⁴⁵ Hauptakteure der akuten zellulären Rejektion sind die T-Zellen des Empfängers. Initiiert wird die akute Rejektion mit der Präsentation von Antigenen des Spenders durch antigenpräsentierende Zellen, die durch Empfänger-T-Zellen als fremd erkannt werden. Dabei lässt sich die direkte Antigenpräsentation von der indirekten Antigenpräsentation unterscheiden. Bei der direkten Antigenpräsentation erkennen die Empfänger-T-Zellen fremde MHC-Komplexe auf antigenpräsentierenden Zellen des Spenders, diese Art der Präsentation ist vor allem für frühe Rejektionen verantwortlich. Bei der indirekten Antigenpräsentation werden die Antigene den Empfänger-T-Zellen nach Phagozytose von apoptotischen und nekrotischen Zellen des Spendertransplantats über empfängereigene antigenpräsentierende Zellen präsentiert. Die indirekte Antigenpräsentation zeigt sich vor allem bei den späten Rejektionen.³⁴

Einleitung

CD8⁺-T-Zellen erkennen dabei MHC-I-Komplexe und differenzieren unter Stimulation zu zytotoxischen T-Zellen, die die Lyse von Spenderzellen einleiten. CD4⁺-T-Zellen erkennen Alloantigene in MHC-II-Komplexen und führen vor allem zur Verstärkung der Inflammation und damit Aktivierung weiterer T-Zellen sowie einer Rekrutierung von Monozyten und Makrophagen mit Infiltration des Transplantates.⁴⁶

Zusätzlich spielen die proinflammatorischen Moleküle im Transplantat eine wichtige Rolle. Der Gewebedefekt durch Spendererkrankung, chirurgischem Eingriff, Ischämiezeit und Reperfusionsschaden führt zu einem Mikromilieu mit einem Übergewicht an proinflammatorischen Zytokinen wie zum Beispiel Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-1 β . Abhängig vom Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen kommt es zur Differenzierung rejektionsbegünstigender T-Zellen oder immunregulatorischer T-Zellen, die eine Toleranz des Transplantats fördern.³⁴

1.6.3 Klinik und Diagnostik

Klinisch präsentieren sich Patienten mit einer milden akuten Rejektion meist asymptomatisch, während schwere Rejektionen mit Fieber, Hepatomegalie, Druckschmerz des Transplantats, Ikterus und Verminderung und Entfärbung des Galleflusses einhergehen.³⁷ Bei starker Transplantatschwellung kann es zu Aszites aufgrund von steigendem intrahepatischem Druck kommen. Im Labor findet sich hinweisend auf eine akute Rejektion ein Anstieg der Leberparameter mit cholestatischem Muster. Häufig zeigt sich eine Leukozytose und Bluteosinophilie.^{37, 47}

Goldstandard der Diagnose der akuten zellulären Rejektion ist die Leberpunktion mit einer 16-Gauge Nadel zweier Leberebenen, bestehend jeweils aus mindestens 5 Triaden und Anfärbung mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Die drei wichtigsten Kriterien der Diagnose einer akuten zellulären Rejektion sind: portale Inflammation, Gallengangschäden sowie subendotheliale Inflammation der Portalvenen und der terminalen hepatischen Venolen. Zur Einteilung des Schweregrades hat sich das Global Assessment der Banff-Klassifikation etabliert.⁴⁷ (Tabelle 1)

Einleitung

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades akuter zellulärer Rejektionen nach Lebertransplantation anhand der Banff-Klassifikation

| Grad | Kriterien |
|------|--|
| 0 | Keine Kein Anhalt für eine akute Abstoßungsreaktion |
| | Fraglich/ Borderline Portale Entzündungsreaktion, die noch nicht die Kriterien zur Diagnose einer akuten Rejektion erfüllt |
| I | Mild Geringe, vorwiegend mononukleäre, periportale Infiltrate, geringe Endotheliitis, subendotheliale Inflammation der Portal- und Zentralvenen, geringe Veränderungen der Gallengänge |
| II | Mäßig Zunehmende mononukleäre Infiltrate > 1/3 der Portalfelder, zunehmende Endotheliitis, moderate Veränderung der Gallengänge |
| III | Schwer Zunehmende, alle Portalfelder umfassende, mononukleäre Infiltrate, schwere perivenöse Inflammation bis in das Leberparenchym reichend, Leberzellnekrosen, zunehmende Veränderung der Gallengänge |

Tabelle modifiziert nach Banff Schema for Grading Liver Allograft Rejection⁴⁷ sowie Müller et al.⁴⁸

1.6.4 Therapie

Die Erstlinientherapie einer akuten Rejektionsepisode besteht aus der Gabe von Methylprednisolon, meist als Stoßtherapie an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Zusätzlich kann über die Erhöhung der bestehenden Immunsuppression sowie die Zugabe von Mycophenolat-Mofetil (MMF) nachgedacht werden. Zeigt sich kein Rückgang der Symptome und der Laborparameter oder ein erneuter Anstieg, muss eine Rebiopsie erfolgen. Bei histologisch persistierender Abstoßungsreaktion spricht man von einer steroidresistenten Rejektion.^{48, 49}

Je nach Center und Schweregrad der Rejektion variieren die Therapiestrategien bei steroidrefraktärer Rejektion. Häufig ist eine zweite Steroidstoßtherapie erfolgreich.⁵⁰ Etabliert hat sich die Gabe eines monoklonalen Antikörper gegen den CD3-Komplex reifer T-Zellen über 10 bis 14 Tagen, der zu einer Depletion der T-Zellen führt.⁴⁹ Eine weitere Option stellt die Gabe von Thymoglobulin für 5 Tage dar, die zusätzliche Gabe von MMF oder der Wechsel von Ciclosporin auf Tacrolimus.^{49, 51, 52}

Diskutiert wird die Therapie von Patienten mit fraglichen und milden Rejektionsepisoden. Häufig kommt es zum Ausheilen der Rejektion ohne Verschlechterung des Transplantatüberlebens.^{53, 54} Mögliche Therapieregime bestehen aus dem Anheben der Immunsuppressionsspiegel, dem Wechsel von Ciclosporin auf Tacrolimus, der Zugabe von MMF oder abwartender Beobachtung. Bei fehlender Verbesserung der

Einleitung

Laborparameter ist eine frühzeitige Rebiopsie anzustreben und bei ausbleibender histologischer Besserung eine Methylprednisolon-Stoßtherapie zu beginnen.⁵⁵

1.6.5 Risikofaktoren

Die Verabreichung von lebenslanger Immunsuppression zur Akzeptanz des Transplantats birgt Probleme. Die Immunsuppression führt unter anderem zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen⁵⁶, der Begünstigung einer Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung^{57, 58} sowie einem erhöhten De-novo-^{58, 59} und Tumorzusatzrisiko⁵⁹⁻⁶¹. Zusätzlich bringen die Immunsuppressionstherapeutika je nach gewähltem Therapieregime ihr eigenes Nebenwirkungsprofil mit sich – neben ihrer immunkompromittierenden Eigenschaft wirken insbesondere die Calcineurininhibitoren vor allem diabetogen, nephro- und neurotoxisch.⁶² Mit dem Ziel, die Immunsuppression individuell an das Risikoprofil des Patienten anzupassen, wurde versucht, Risikofaktoren für eine akute zelluläre Rejektion ausfindig zu machen, um den Patienten vor Rejektionsepisoden zu schützen, gleichzeitig aber auch das Nebenwirkungsprofil der Immunsuppression möglichst gering zu halten.

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Rejektionsepisode konnten in der Literatur folgende Faktoren identifiziert werden: junger Empfänger^{39, 63-66}, Spenderalter über 30 Jahre^{39, 41}, weiblicher Spender⁶⁷, die Lebergrunderkrankung^{63-65, 67-69}, HLA-DR-Mismatch^{39, 64, 70}, ein positiver T-Lymphozytotoxischer Test bei Lebendspenden^{64, 70} und eine kalte Ischämiezeit von über 15 Stunden³⁹.

Als protektiv zeigte sich die Gabe von Tacrolimus anstatt Ciclosporin^{43, 44, 71}, eine Triple-Therapie mit Tacrolimus + MMF + Steroid anstatt einer Standard-Zweifachtherapie aus Tacrolimus + Steroiden⁷² sowie bestimmte Lebergrunderkrankungen^{68, 69, 73-75}.

1.6.6 Einfluss auf das Gesamtüberleben und das Transplantatüberleben

Der Einfluss der akuten zellulären Rejektionen auf Patienten- und Transplantatüberleben wird in Studien kontrovers diskutiert. Der Großteil der Studien berichtet von keinem signifikanten Einfluss der Rejektionen auf das Patienten-^{39, 64, 76, 77} und Transplantatüberleben^{39, 64}. Bei Wiesner et al. 1998 wiesen nur Patienten mit schwerer Rejektionsepisode nach Banff ein höheres Risiko für Tod oder Transplantatverlust auf.³⁹ Neuere Studien berichten dagegen über ein schlechteres Patienten- und Transplantatüberleben für Patienten mit akuter Rejektion.^{63, 75, 78} Das höchste Risiko trugen bei Levitsky et al. Patienten mit einer späten akuten zellulären Rejektion⁶³, eine Form der Rejektion, die

Einleitung

aufgrund ihrer pathophysiologischen Gegebenheiten und Auswirkungen auf Patienten- und Transplantatüberleben an immer mehr Bedeutung gewinnt.

1.7 Späte akute zelluläre Rejektionen

1.7.1 Definition und Inzidenz

Akute zelluläre Rejektionen können abhängig von ihrem Auftreten nach Transplantation in frühe akute zelluläre Rejektionen und späte akute zelluläre Rejektionen (auch: späte zelluläre Rejektionen) eingeteilt werden. Der Zeitraum für das Auftreten einer späten akuten zellulären Rejektion ist in der Literatur noch nicht klar definiert. Die gängigste Definition ist ein Auftreten 3 bis 6 Monate nach Transplantation.⁴⁰

Späte akute Rejektionen treten seltener auf als akute Rejektionen. Ihre Inzidenz rangiert von 7 bis 23% bei einer Definition der späten akuten zellulären Rejektion als Auftreten > 6 Monate nach Transplantation.^{42, 79-81}

1.7.2 Immunologische Grundlagen

Pathophysiologisch wird die Art der Alloantigenpräsentation als Unterschied zwischen früher und später Rejektion angesehen. Während die frühen Rejektionen durch direkte Alloantigenpräsentation von antigenpräsentierenden Spenderzellen getriggert wird, entwickelt sich die späte Rejektion durch die indirekte Alloantigenpräsentation über antigenpräsentierende Zellen des Empfängers.³⁶

1.7.3 Klinik, Diagnostik und Therapie

Die späte akute Rejektion zeigt sich klinisch meist asymptomatisch. Hinweisend sind häufig nur ein Anstieg der Transaminasen. Selten, und dann meist bei histologisch schweren Episoden, kann es auch zu einer ähnlichen Klinik wie bei der akuten Rejektion kommen mit Fieber, Schmerzen und Cholestasezeichen.⁸²

Während in den ersten Wochen nach Transplantation mit erhöhter Aufmerksamkeit auf Rejektionen geachtet wird, kommt es mit zunehmendem Abstand der Rejektion zur Transplantation aufgrund weiterer möglicher Differentialdiagnosen der Symptome und dem vorwiegend hepatischen Laborprofil zur Verzögerung der Diagnose einer späten Rejektion.⁸³ Die Diagnosestellung erfolgt wie bei der akuten Rejektion mithilfe einer Leberbiopsie und einer Einteilung anhand der Banff-Klassifikation.⁴⁷ Histologisch zeigt die späte akute zelluläre Rejektion grundlegend die gleichen drei Hauptcharakteristika wie die akute zelluläre Rejektion: portale Inflammation, subendotheliale Entzündung der portalen oder zentralen venösen Gefäße und inflammatorische Gallengangsschäden.⁸⁴

Einleitung

Häufig präsentiert sich die Inflammation aber von geringerer Stärke, es dominiert ein mononukleäres Infiltrat und die Inflammation ist auf die zentralen Bereiche fokussiert oder es lässt sich ausschließlich eine isolierte zentrale Perivenulitis darstellen. Diese histologische Präsentation erschwert die Differentialdiagnose zu einer rekurrenden Hepatitis, einer chronisch-idiopathischen Posttransplant-Hepatitis oder einer De-novo-Autoimmunhepatitis.^{37, 82}

Die späte akute Rejektion sollte wie eine akute zelluläre Rejektion behandelt werden, zeigt sich aber häufiger refraktär.^{79, 85} Initialtherapie ist ein Steroidstoß mit Methylprednisolon für drei Tage oder eine Veränderung der Immunsuppression. Das Auftreten einer steroidrefraktären Episode kann mit der Zunahme an MMF, der Gabe von monoklonalen Anti-T-Zell-Antikörpern oder Thymoglobulin therapiert werden.⁴⁰

1.7.4 Risikofaktoren

Einer der Hauptrisikofaktoren einer späten akuten zellulären Rejektion scheint ein zu niedriger oder grenzwertig niedriger Immunsuppressionsspiegel zu sein – sei es aufgrund von Non-Compliance, biliären Komplikationen, Infektionen oder einer Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung.^{41, 79, 85, 86} Als weitere Risikofaktoren zeigen sich jüngeres Alter des Empfängers^{42, 85}, eine autoimmunologisch bedingte Lebergrunderkrankung^{42, 85}, frühe Rejektionsepisoden⁸⁷ und die Gabe von Ciclosporin anstelle von Tacrolimus^{80, 81, 86}. Uemura et al. beschrieben zusätzlich ein weibliches Geschlecht und eine Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV) als Risikofaktor für eine späte zelluläre Rejektion.⁴²

Konträr dazu identifizierten Shi et al. einen frisch aufgetretenen CMV-Infekt als protektiven Faktor für eine späte akute zelluläre Rejektion.⁸⁸ Weitere protektive Effekte auf die Entwicklung einer späte zelluläre Rejektion konnten bei viraler, alkoholischer oder metabolischer Genese der Lebergrunderkrankung^{42, 80, 87}, der additiven Gabe von MMF⁸⁷ sowie bei einer Transplantation in den letzten Jahren⁸⁷ nachgewiesen werden.

1.7.5 Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Transplantatfunktion

Anders als bei den akuten zellulären Rejektionen berichtet die Literatur einheitlich von einem deutlich schlechteren Patienten- und Transplantatüberleben für Patienten mit später akuter zellulärer Rejektion.^{42, 85, 87}

Als Gründe für die schlechtere Prognose von späten akuten Rejektionen werden die höhere Rate an folgenden chronischen Rejektionen^{42, 80, 89}, ein höherer Gallengangs-

verlust sowie die Assoziation mit Sepsis und Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung mit Folge der Reduktion der Immunsuppression vermutet.⁴²

1.8 Tumormunologie

Das Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Tumoren gewinnt in der Literatur an Bedeutung. Nicht nur ein Transplantat wird als körperfremd erkannt und äußert sich in einer Rejektion, auch bei einer Tumorzelle erkennt das Immunsystem fremde Zellen und zeigt grundsätzlich eine ähnliche Antwort, die sogenannte immunologische Konstante der Rejektion (engl.: immunological constant of rejection).⁹⁰ Aspekte des Immunsystems können zum einen zu einer Inhibierung von Tumorwachstum und -progression führen, zum anderen aber auch das Tumorzellwachstum, -überleben und die Angiogenese stimulieren.

Die grundlegenden Prinzipien werden durch die Immunoediting-Theorie von Dunn et al. beschrieben.⁹¹ Hier wird die Interaktion zwischen Immunsystem und Tumorzelle in drei Phasen eingeteilt: In der Eliminierungsphase erkennen Zellen des Immunsystems abnorme Zellen und eliminieren die Tumorzellen. Dieser Prozess wiederholt sich bei jeder neoplastischen Zelle. Tritt keine vollständige Elimination aller Tumorzellen ein, entsteht ein Stadium des Equilibriums. Tumorzellen und Immunsystem existieren parallel, Zerstörung und Wachstum des Tumors halten sich die Waage. Diese Phase kann Jahre andauern. Durch ständige Selektion der instabilen Tumorzell-DNA mit hohem Mutationspotenzial entwickeln die Tumorzellen eine immer stärkere Immunresistenz. Haben die Zellen Mechanismen zur Immunresistenz entwickelt, welche häufig mit einer eigenen immunsuppressiven Mikroumgebung einhergehen, können die Tumorzellen ohne Eindämmung des Immunsystems wachsen und es beginnt die Escape-Phase. In dieser Phase wird der Tumor häufig klinisch apparent.⁹¹

Das Immunsystem kann aber auch das Wachstum von Tumoren begünstigen. Eine chronische Inflammation von Gewebe durch zum Beispiel eine Autoimmunerkrankung fördert durch ihre spezielle Chemokin- und Zytokinzusammensetzung (Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-6, Interleukin-1) Zellwachstum, Zellüberleben und Angiogenese. Dieser Prozess wird für das erhöhte Tumorrisiko bei chronischen viralen Erkrankungen ohne onkogenes Potenzial verantwortlich gemacht – z. B. bei HBV- oder HCV-induzierter Zirrhose.⁹²

Einleitung

Die Relevanz des Immunsystems für die Tumoreliminierung zeigt sich in dem deutlich erhöhten Karzinomrisiko bei Patienten mit Immundefizienz wie z. B. bei Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder iatrogener Immunsuppression bei z. B. Transplantation. Bei diesen Patienten zeigt sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung das Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs und der seltenen Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung deutlich erhöht. Auch solide Tumore treten bis zu vierfach häufiger auf.⁵⁸

Dabei zeigen sich Unterschiede abhängig von der Art der Immunsuppression: während Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Ciclosporin, Azathioprin und eine Antikörpertherapie mit monoklonalen Anti-T-Zell-Antikörpern als tumorwachstumsstimulierend gelten, sollen Sirolimus und MMF antitumoröse Eigenschaften besitzen.^{58, 59}

Das erhöhte Onkogeneserisiko aufgrund der Immunsuppressionsgabe ist bei steigendem Patienten- und Transplantatüberleben ein zum Teil lebenslimitierender Faktor. Patienten mit einer Lebertransplantation aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms haben – neben dem bis zu 20% erhöhten Risiko De-novo-Karzinome zu entwickeln – ein ebenfalls bis zu 20% erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden.^{59, 93} Insgesamt versterben 21% der Patienten nach Transplantation aufgrund eines De-novo-Karzinoms oder eines Rezidivs.²⁷ Studien zu der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Rejektionen und Rezidiven besteht, fehlen.

1.9 Rejektionen und Lebergrunderkrankungen

Patienten mit Transplantation aufgrund von Zirrhose zeigen aufgrund der Pathophysiologie ihrer verschiedenen zugrundeliegenden Lebererkrankungen unterschiedliche Rejektionsraten.

Studien berichten von vermehrten Rejektionsepisoden bei cholestatischen Erkrankungen wie primär biliärer Zirrhose und primär sklerosierender Cholangitis sowie bei Autoimmunhepatitis.^{63-65, 68, 69} Als Grund hierfür wird ein bereits überaktives Immunsystem bei autoimmuner Genese der Lebergrunderkrankung vermutet.⁶⁹ Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei späten zellulären Rejektionen gemacht werden. Auch hier zeigten sich cholestatische und autoimmune Zirrhosen als Risikofaktor für die Entwicklung einer späten zellulären Rejektion.^{42, 85}

Bestimmte Lebergrunderkrankungen fungieren dagegen als protektiver Faktor bei akuten zellulären Rejektionen und späten akute zellulären Rejektionen. Protektiv wirkt eine alkoholische Zirrhose als Lebergrunderkrankung.^{42, 68, 69, 73}

Einleitung

Der Einfluss der viralen Hepatitiden wird kontrovers diskutiert. Studien, die die viralen Zirrhosen durch HBV und HCV als eine Einheit untersuchten, konnten einen protektiven Effekt der viralen Hepatitiden generell darstellen.^{69, 80} Bei isolierter Betrachtung der HBV-induzierten Zirrhose konnte diese protektive Wirkung ebenfalls nachgewiesen werden.^{68, 74, 75} Die Untersuchung von HCV-Zirrhose auf das Risiko einer zellulären Rejektion führte bis jetzt jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während der Großteil der Studien die HCV-Zirrhose als Risikofaktor ansieht^{63, 65, 67, 68}, zeigte sie sich bei Wiesner et al. als protektiver Faktor⁸⁷.

2 Zielsetzung

Der steigenden Anzahl an Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation steht in Deutschland aktuell die eher sinkende Spenderbereitschaft gegenüber.⁹⁴ Daraus ergibt sich als Folge, dass über Priorisierung der Patienten nach Grunderkrankung, Überlebenswahrscheinlichkeit mit und ohne Transplantation sowie Transplantatüberleben nachgedacht werden muss. Es müssen Risikofaktoren gefunden werden, die das Patienten- oder Transplantatüberleben einschränken und diese gilt es zu vermeiden oder zu reduzieren.

Rejektionen spielen trotz Fortschritt in der immunsuppressiven Therapie weiterhin eine wichtige Rolle als Komplikation nach Lebertransplantation. Es ist noch nicht vollständig geklärt, ob sie Patienten- und Transplantatüberleben positiv oder negativ beeinflussen. Die aktuelle Forschung bemüht sich, Risikofaktoren zu identifizieren, die mit einer zellulären Rejektion assoziiert sind. Ziel davon ist es, die Höhe und Art der Immunsuppression an das Risikoprofil des Patienten anzupassen, ohne die Rejektionsraten zu steigern, zur gleichen Zeit aber die Nebenwirkung der iatrogenen Immunsuppression so gering wie möglich zu halten. Zu diesem Zweck lohnt es sich – neben der Betrachtung der Risikofaktoren in der Grundgesamtheit lebertransplantierte Patienten – auch einzelne Subgruppen an Patienten zu erforschen. Bis dato befasst sich keine Studie mit der isolierten Kohorte der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose und deren Zusammenhang mit akuten zellulären Rejektionen. Diese Subgruppe gewinnt ferner an Bedeutung, da die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms als Indikation für eine Lebertransplantation steigt.²⁷ Interessant ist, welche Inzidenz zelluläre Rejektionen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose zeigen, welche Risikofaktoren sich bei dieser Kohorte evaluieren lassen und inwieweit die zellulären Rejektionen Patienten- und Transplantatüberleben beeinflussen.

Zum aktuellen Zeitpunkt hat sich keine Studie mit dem Einfluss der zellulären Rejektionen auf den Rezidivauftritt oder das rezidivfreie Überleben beschäftigt. Wegen des besonderen Zusammenspiels zwischen Immunsystem und Tumorentstehung könnte man ein verändertes Immunsystem bei dieser Kohorte im Vergleich zu Patienten ohne hepatozelluläres Karzinom vermuten. Rejektionen als Ausdruck eines starken Immunsystems könnten durch den proinflammatorischen Prozess im Transplantat effektiver neoplastische Zellen bekämpfen und so Mikrometastasen eliminieren oder lange im

Zielsetzung

Equilibriumsstadium halten. Denkbar wäre es also, dass zelluläre Rejektionen zu einer Reduktion des Auftretens eines Rezidivs oder zu einem späteren Manifestationszeitpunkt führen. Auf der anderen Seite steht die Erhöhung oder Eskalation der Immunsuppression bei einer Rejektionsepisode, zum Teil mit Antikörpertherapie bei steroidrefraktären Episoden. Da nicht nur die kontinuierliche Höhe der Immunsuppressionstherapie, sondern auch die kumulative Dosis das Tumorrisiko steigern⁵⁸, könnten Rejektionsepisoden ebenso das Risiko eines Rezidivs erhöhen.

Die zugrundeliegende Lebergrunderkrankung kann ein protektiver oder risikosteigernder Faktor für eine zelluläre Rejektion sein. In welchem Umfang sie ein Faktor für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom darstellt, ist gegenwärtig noch nicht untersucht worden.

Die vorliegende Dissertation hat dementsprechend zum Ziel, folgende Fragen zu beantworten:

1. Welche Risikofaktoren lassen sich für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose für eine akute zelluläre sowie eine späte akute zelluläre Rejektion finden?
2. Welchen Einfluss haben eine akute zelluläre sowie eine späte akute zelluläre Rejektion auf das Patienten- und Transplantatüberleben bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose?
3. Lassen sich Unterschiede erkennen im rezidivfreien Überleben bei Patienten mit und ohne akute sowie späte akute zelluläre Rejektion?
4. Spielen die zugrundeliegenden Lebergrunderkrankungen eine Rolle in Bezug auf Inzidenz der zellulären Rejektionen?

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Doktorarbeit wurden die Daten von 446 Patienten untersucht, bei denen vom 01.01.1989 bis zum 31.12.2015 an der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum eine orthotope Lebertransplantation aufgrund eines Tumornachweises in der Leber durchgeführt wurde.

Grundlage der Auswahl der Patienten war die Kodierung einer Lebertransplantation bei präoperativ diagnostiziertem oder postoperativ inzidentellem Tumornachweis in der Leber seit Januar 1989. Sofern die Patienten die in Tabelle 2 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten und keines der in Tabelle 3 genannten Ausschlusskriterien zutraf, wurden die Patienten in die Datenbank aufgenommen. Eine Genehmigung der Ethikkommission liegt vor (Antragsnummer: EA2/150/13).

Tabelle 2: Einschlusskriterien der Datenbank

| Einschlusskriterien |
|---|
| 1. Lebererstransplantation zwischen 01.01.1989 und 31.12.2015 an der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum |
| 2. Präoperativ diagnostizierter oder postoperativ inzidenteller Tumornachweis in der Leber |
| 3. Histologische Bestätigung eines hepatozellulären Karzinoms |
| 4. Volljährigkeit zum Zeitpunkt der Lebertransplantation (≥ 18 Jahre) |

Tabelle 3: Ausschlusskriterien der Datenbank

| Ausschlusskriterien |
|--|
| 1. Postoperativ kein Tumornachweis bzw. Nachweis einer anderen Tumorentität als eines hepatozellulären Karzinoms |
| 2. Lebertransplantation in Kombination mit anderen Organen |

3.2 Datenbank

Die Erstellung der Datenbank erfolgte in Microsoft® Excel® für Macintosh 2011 (Version 14.5.2). Zur statistischen Auswertung erfolgte die Übertragung in das Programm IBM® SPSS Statistics® für Macintosh (Version 25.0).

3.2.1 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum des Patientenkollektivs erstreckte sich retrospektiv von dem Tag der ersten Lebertransplantation beginnend mit dem 01.01.1989 bis zum 02.05.2016.

3.2.2 Sammlung und Verarbeitung der Daten

Zum Auffüllen der Datenbank wurde als Quelle die SAP®-Software der Charité genutzt. In der elektronischen Patientenakte hinterlegte Entlassungsbriefe, Pathologiebefunde, Radiologiebefunde, Evaluationsbefunde vor Transplantation sowie Nachsorgeuntersuchungen, Operationsprotokolle und Verlaufskurven wurden evaluiert. Schriftliche oder in COPRA® erfasste Aufenthalte auf der Intensivstation sowie Dokumente aus den Patientenarchiven der Lebertransplantationsambulanz und dem Altarchiv der Charité wurden ebenfalls dokumentiert. Spenderspezifische Daten, Ischämiezeiten sowie Meldedatum, letzter MELD-Score und Empfängerblutgruppe wurden vom Transplantationsbüro der Charité zur Verfügung gestellt. Bei Evaluation der Leistung zur Transplantation an einem auswärtigen Klinikum wurden die Daten aus bereitgestellten Entlassungsbriefen übernommen.

3.2.3 Erhobene Parameter

Tabelle 4 zeigt alle in der Datenbank erhobenen Parameter gegliedert in Gruppen. Im Folgenden werden für die Dissertation relevante Parameter näher erörtert.

3.2.3.1 Patientenspezifische Parameter

Die Patienten erhielten bei Transplantation eine klinikinterne Transplantationsnummer, über welche die Anonymisierung gewährleistet wurde.

Des Weiteren wurde jeder Patient durch folgende Parameter charakterisiert: Transplantationsdatum, Alter bei Transplantation, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Blutgruppe, Lebergrunderkrankung/Ursache der Zirrhose und CMV-Status.

Methodik

Tabelle 4: Übersicht aller in der Datenbank erhobener Parameter

| | Parameter |
|-------------------------|---|
| Empfängerdaten | Transplantationsnummer = Art der Pseudonymisierung Transplantationsdatum Personenbezogene Daten (Alter bei Transplantation, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI, Blutgruppe) Lebergrunderkrankung der Zirrhose CMV-Status |
| Präoperative Evaluation | Meldedatum und Wartezeit MELD-Score (Labor- und ExceptMELD) Child-Pugh-Score Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, KHK/pAVK, COPD) |
| Tumordaten | Präoperativ: - Probebiopsie - Resektion - AFP-Wert - Vorbehandlung (TACE, RFA, Brachytherapie) Histopathologie: - TNM-Stadium, Grading und vaskuläre Invasion - Histologische Anzahl und Größe der Tumoren - Histologisches Milan-Stadium |
| Spenderdaten | Alter Geschlecht und Geschlechtermismatch Gewicht, Größe, BMI Blutgruppe und Kompatibilität Dauer des Intensivaufenthalts CMV-Status |
| Perioperative Parameter | Operative Technik Art der Organspende (lebend/postmortal) Einlage einer biliären Drainage Operationsdauer Kalte Ischämiezeit Intraoperativer und postoperativer Bedarf an Erythrozytenkonzentraten CMV-Prophylaxe |
| Immunsuppression | Art der Immunsuppression Immunsuppressionsumstellung Dauer der Prednisolontherapie |
| Postoperative Parameter | Postoperative Mortalität (30/90 Tage) Komplikationen mithilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation Postoperative Morbidität (Major-Komplikationen, 30/90 Tage) Virale und bakterielle Infektionen Dauer des stationären Aufenthalts |
| Rejektion | Art, Anzahl und Schweregrad Zeitpunkt nach Transplantation Therapie |

| | |
|-----------|--|
| Nachsorge | Retransplantation Rezidiv De-novo-Tumorerkrankung Todesdatum oder letztes Follow-up |
|-----------|--|

Legende (alphabetisch): AFP = α -Fetoprotein, BMI = Body-Mass-Index, CMV = Zytomegalievirus, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = Koronare Herzkrankheit, MELD = Model for End-stage Liver Disease, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, RFA = Radiofrequenzablation, TACE = transarterielle Chemoembolisation

3.2.3.2 Präoperative Evaluation

Vor Lebertransplantation wurden die Patienten auf Eignung für eine Lebertransplantation untersucht. Dies beinhaltete eine Erhebung der Anamnese sowie der medizinischen Vorerkrankungen, eine körperliche Untersuchung, Bildgebung, Einschätzung der Operationstauglichkeit, Laboruntersuchungen mit Erhebung des Alpha-Fetoprotein-Niveaus (AFP), den Ausschluss von Kontraindikationen wie schweren Infektionen, extrahepatischen Malignomen, fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankungen, HIV sowie ein psychologisches Konsil zum Ausschluss von Non-Compliance und einer manifesten Alkoholkrankheit.⁴⁸ Tumorausmaß sowie Ausschluss von extrahepatischen Metastasen wurde durch kontrastmittelgestützte, multiphasische Computertomografie nachgewiesen. Die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms erfolgte entweder durch eine perkutane Biopsie, ein AFP-Wert > 400 ng/ml und eine positive Bildgebung oder durch zwei positive kontrastmittelverstärkte Bildgebungen.^{95, 96} Die Entscheidung für die Listung zur Transplantation fiel für jeden Patienten individuell im klinikinternen, interdisziplinären Transplantations- und Tumorboard bestehend aus auf Lebertransplantation spezialisierten Chirurgen, Hepatologen sowie Radiologen. Die Listung, Priorisierung und Allokation eines Spenderorgans erfolgte durch Eurotransplant.⁹⁵ Ab 2003 verlief die Listung, Priorisierung und Allokation eines Spenderorgans in Abhängigkeit vom errechneten MELD-Score, dem sogenannten labMELD.⁹⁵ Ab 2006 erhielten Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom innerhalb der Milan-Kriterien eine Standard Exception mit einem zusätzlichen exceptionalMELD (auch matchMELD), um die Dringlichkeit und Erfolgsaussichten von Patienten in frühen Stadien des hepatozellulären Karzinoms adäquat widerzuspiegeln.^{95, 96}

Vorbehandlungen wie Resektionen, transarterielle Chemoembolisation, Radiofrequenzablation oder Brachytherapie wurden dokumentiert sowie das Datum der ersten Behandlung notiert.

3.2.3.3 Spenderspezifische Parameter

Die vom Transplantationsbüro bereitgestellten Spenderdaten umfassten Alter und Geschlecht der Spender, Blutgruppe, CMV-Status sowie Gewicht, Größe und BMI. Zusätzlich wurde die Dauer des Spenders auf der Intensivstation vor Organentnahme vermerkt. Aus den vorhandenen Daten wurden Geschlechtermismatch, ABO-Kompatibilität und -Identität berechnet.

3.2.3.4 Perioperative Parameter

Die orthotope Lebertransplantation wurde standardmäßig mit einem veno-venösen Bypass oder einer Piggy back-Technik durchgeführt.⁴⁸ Dokumentiert wurden die Art der Spende (postmortal/lebend), Einlage von biliären Drainagen sowie die jeweilige Operationsdauer. Alle Patienten wurden postoperative auf der für Lebertransplantationen spezialisierten Intensivstation betreut und nach standardisierten Transplantationsprotokollen betreut. Zusätzlich wurden die kalte Ischämiezeit sowie der intraoperative und bis 24 h postoperative Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten erhoben. Die Verabreichung einer CMV-Prophylaxe wurde dokumentiert.

3.2.3.5 Histopathologische Parameter

Die histopathologische Aufarbeitung der explantierten Leber erfolgte durch die Pathologie des Campus Virchow-Klinikums sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch zur Bestätigung der Tumordiagnose, des Gradings und der vaskulären Invasion. Anhand der histopathologischen Tumorgröße und -anzahl erfolgte die Einteilung, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation die Milan-Kriterien erfüllten.²²

3.2.3.6 Lebergrunderkrankungen

Bei allen Patienten wurde die zugrundeliegende Lebergrunderkrankung aus den Arztbriefen dokumentiert. Dabei wurde bei mehr als einer zugrundeliegenden Ursache die virale Zirrhose als Hauptdiagnose kodiert.

Folgende Diagnosen wurden vergeben: HBV-Zirrhose – sowohl für eine isolierte Hepatitis B als auch für eine Koinfektion mit Hepatitis D –, HCV-Zirrhose, eine Koinfektion mit Hepatitis B und C, alkoholische Zirrhose, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, hereditäre Zirrhose aufgrund von Hämochromatose, α -1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Alagille, Porphyrien oder Glykogenosen, Nicht-alkoholische Steatohepatitis, Autoimmunzirrhose, Budd-Chiari-Syndrom, pharmakotoxische Zirrhose sowie kryptogene Zirrhose bei keiner zu diagnostizierenden Ursache.

Methodik

Aufgrund der Vielzahl der Diagnosen mit häufig sehr geringen Fallzahlen wurden die Lebergrunderkrankungen in die in Tabelle 5 dargestellten Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusammenfassung der zugrundeliegenden Lebergrunderkrankungen in Gruppen

| Vereinfachte Gruppenzuordnung | Lebergrunderkrankung | Anzahl an Studienteilnehmern (n = 446) |
|-------------------------------|--|--|
| HBV | Hepatitis B Hepatitis B + D | n = 66 |
| HCV | Hepatitis C | n = 166 |
| Alkohol | Alkoholabusus | n = 140 |
| Autoimmun | Autoimmune Hepatitis Primär biliäre Zirrhose Primär sklerosierende Cholangitis | n = 10 |
| Andere | Hereditär: – Hämochromatose – α -1-Antitrypsinmangel – Morbus Wilson – Alagille – Porphyrien – Glykogenosen Hepatitis B+C NASH Budd-Chiari-Syndrom Pharmakotoxische Zirrhose Kryptogene Zirrhose | n = 64 |

HBV = Hepatitis B-Virus, HCV = Hepatitis C-Virus, NASH = Nicht-alkoholische Steatohepatitis

3.2.3.7 Immunsuppression

3.2.3.7.1 Initiale Therapie posttransplant

Die Immunsuppression erfolgte nach dem zum Zeitpunkt der Transplantation vorherrschenden Klinikprotokoll oder im Rahmen von Studien. Über den gesamten Beobachtungszeitraum kam es zu einer Vielzahl an unterschiedlichen Therapieregimen, wobei eine Immunsuppression basierend auf Tacrolimus oder auf Ciclosporin A vorherrschte. Zur Übersichtlichkeit entschieden wir uns für die Einteilung des Immunsuppressionsregimes in Art der Basismedikation (Tacrolimus, Ciclosporin A oder andere Basismedikation) und ob initial ein Einsatz von MMF erfolgt war. Dabei wurde bei Wechsel der

Methodik

Immunsuppression aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen in den ersten Tagen die tolerierte Immunsuppression dokumentiert. Die unterschiedlichen Therapieregime sind in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt. 11 Patienten erhielten eine Immunsuppression ohne Tacrolimus oder Ciclosporin. Bei 26 Patienten (5,8%) war die initiale Immunsuppression posttransplant nicht eruierbar.

Tabelle 6: Ciclosporin A-basierte Immunsuppressionsschemata nach Lebererstransplantation (n = 54)

| Substanz | Ciclosporin A-basierte Immunsuppressionsschemata | | | | | |
|-----------------------|--|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
| Ciclosporin A | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
| Prednisolon | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | |
| Azathioprin | | ◆ | | | | |
| Mycophenolat-Mofetil | | | ◆ | ◆ | | |
| Sirolimus | | | | ◆ | | |
| Induktion | | | | | ◆ | |
| Studienmedikation | | | | | | ◆ |
| Anzahl | 11 | 26 | 11 | 1 | 3 | 2 |
| Mit Studienmedikation | 11 | 27 | 12 | 1 | 3 | |

Tabelle 7: Tacrolimus-basierte Immunsuppressionsschemata nach Lebererstransplantation (n = 355)

| Substanz | Tacrolimus-basierte Immunsuppressionsschemata | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
| Tacrolimus | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |
| Prednisolon | ◆ | ◆ | ◆ | | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | | |
| Azathioprin | | ◆ | | | | | | | | | | | | | |
| Mycophenolat-Mofetil | | | ◆ | ◆ | ◆ | | | ◆ | | | ◆ | | ◆ | | |
| Sirolimus | | | | | ◆ | ◆ | | | ◆ | | | | | | |
| Induktion | | | | | | | ◆ | ◆ | ◆ | | | ◆ | ◆ | | |
| Everolimus | | | | | | | | | | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | | |
| Studienmedikation | | | | | | | | | | | | | | | ◆ |
| Anzahl | 170 | 9 | 79 | 3 | 3 | 9 | 12 | 11 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 48 |
| Mit Studienmedikation | 202 | 9 | 85 | 3 | 5 | 12 | 13 | 12 | 5 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | |

Layout der Tabellen nach Lemmens⁹⁷

3.2.3.7.2 Erhaltungstherapie

Umstellung der Immunsuppression während des stationären Aufenthalts und im Langzeitverlauf erfolgte abhängig vom Verlauf, Vorerkrankungen, unerwünschten Nebenwirkungen, Verträglichkeit, Rejektionsepisoden und Laborparametern. Umstellung der Immunsuppression erfolgte durch oder in Rücksprache mit der Transplantationsambulanz. Dokumentiert wurden die Notwendigkeit einer Umstellung der Immunsuppression und die Dauer der Prednisolontherapie.

3.2.3.8 Postoperative Parameter

Komplikationen im postoperativen Verlauf wie auch Daten zum postoperativen Aufenthalt wurden dokumentiert. Zur Übersichtlichkeit wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation genutzt und die Komplikationen innerhalb von 30 und 90 Tagen erfasst. (Tabelle 8)

Tabelle 8: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo

| Schwere- grad | Grad | |
|------------------|--------------------|---|
| Minor | I | Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Kurs ohne Bedarf an pharmakologischer Therapie oder chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention. Erlaubte Therapien: Medikamente: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte; Physiotherapie; Eröffnen von Wunden am Patientenbett |
| | II | Bedarf an medikamentöser Therapie mit anderen als in Grad I gestatteten Medikamenten sowie Bluttransfusionen und parenterale Nutrition |
| Major | III | Bedarf an chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention |
| | A | Ohne Allgemeinanästhesie/in Lokalanästhesie |
| | B | Unter Allgemeinanästhesie |
| | IV | Lebensbedrohliche Komplikationen, die einen Intensivaufenthalt erfordern (inklusive zentralnervöser Komplikationen*) |
| | A | Versagen eines Organsystems (inklusive Dialyse) |
| B | Multiorganversagen | |
| | V | Tod des Patienten |

* Intrazerebrale Blutung, ischämischer Apoplex, Subarachnoidalblutung, außer Transiente ischämische Attacken (TIA)

Übersetzt aus Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey von Dindo et al.⁹⁸. Einteilung in Minor- und Major-Komplikationen nach Clavien et al.⁹⁹

3.2.3.9 Rejektionsspezifische Parameter

Aus den Arztbriefen und histologischen Befunden wurden die akuten Rejektionen mit Anzahl, Zeitpunkt, Schweregrad und Therapie dokumentiert. Die Aufzeichnung der Rejektionsepisoden erfolgte bis Tod, Retransplantation oder Studienende.

Als akute zelluläre Rejektion wurde in dieser Studie jede histologisch gesicherte akute zelluläre Rejektion und der Therapiestart bei Verdacht auf Rejektion bei nicht erfolgter Leberbiopsie gewertet, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach Lebertransplantation. Eine histologische Borderline-Diagnose wurde ebenfalls als Rejektion kodiert bei klinischen und laborchemischen Hinweisen.

Die histologische Diagnose und Einteilung des Schweregrad der akuten zellulären Rejektionen erfolgte mithilfe der Banff-Klassifikation⁴⁷ (Tabelle 1 s. Einleitung S. 13). Dabei wurde bei Grenzfällen zwischen zwei Schweregraden der schwerere Grad dokumentiert. Zudem erfolgte eine Gruppierung der zellulären Rejektionen nach Stärke: Patienten mit leichter (Borderline, mild) und schweren Rejektionsepisoden (mäßig, schwer).

3.2.3.10 Follow-up und Nachsorge

Die Nachsorge – bestehend aus klinischer Untersuchung, Laborkontrolle mit AFP-Wertmessung, Röntgen-Thorax, Abdomensonografie und ultraschallgestützter Leberbiopsie – erfolgte in der Transplantationsambulanz des Campus Virchow-Klinikums in regelmäßigen Abständen 6 Monate, 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15, 17, 20, 23 und 25 Jahre nach Transplantation.¹⁰⁰ Leberbezogene Laborwerte sowie Blutspiegel der Immunsuppressiva wurden fortlaufend durch die Hausärzte an die Transplantationsambulanz übermittelt und die Patienten bei auffälligen Werten zur Kontrolle gebeten. Zusätzlich wurden weitere relevante Ereignisse dokumentiert: unter anderem Rejektionsepisoden, Rezidive, solide De-novo-Karzinome und hämatologische Erkrankungen, erforderliche Retransplantationen sowie das Todesdatum bzw. der letzte ermittelbare Patientenkontakt (letztes Follow-up) im Sinne von übermittelten Laborwerten, externen Arztbriefen oder persönlicher Vorstellung.

Lagen Hinweis auf ein Rezidiv klinisch oder laborchemisch vor, erfolgte eine kontrastmittelgestützte Computertomographie oder Magnetresonanztomographie und der Zeitpunkt der Rezidivdiagnose wurde dokumentiert.

3.3 Statistik

Von den insgesamt 484 Patienten mit kodiertem Tumor in Zirrhose wurden aufgrund der Ausschlusskriterien der Datenbank 19 Patienten ausgeschlossen. Da der Schwerpunkt

dieser Studie auf dem Einfluss der akuten zellulären Rejektionen auf Gesamt-, Transplantat- sowie rezidivfreies Überleben liegt, wurden Patienten mit fehlenden Angaben zu stattgefundenen Rejektionen sowie Patienten, deren Nachsorge nicht in der Transplantationsambulanz des Virchow-Klinikums erfolgte, ausgeschlossen. Zusätzlich kam es angelehnt an Wiesner et. al zum Ausschluss aller Patienten, die innerhalb der ersten drei Tage verstarben oder retransplantiert wurden.³⁹ Die statistische Analyse erfolgte mit 446 Patienten. (Abbildung 2)

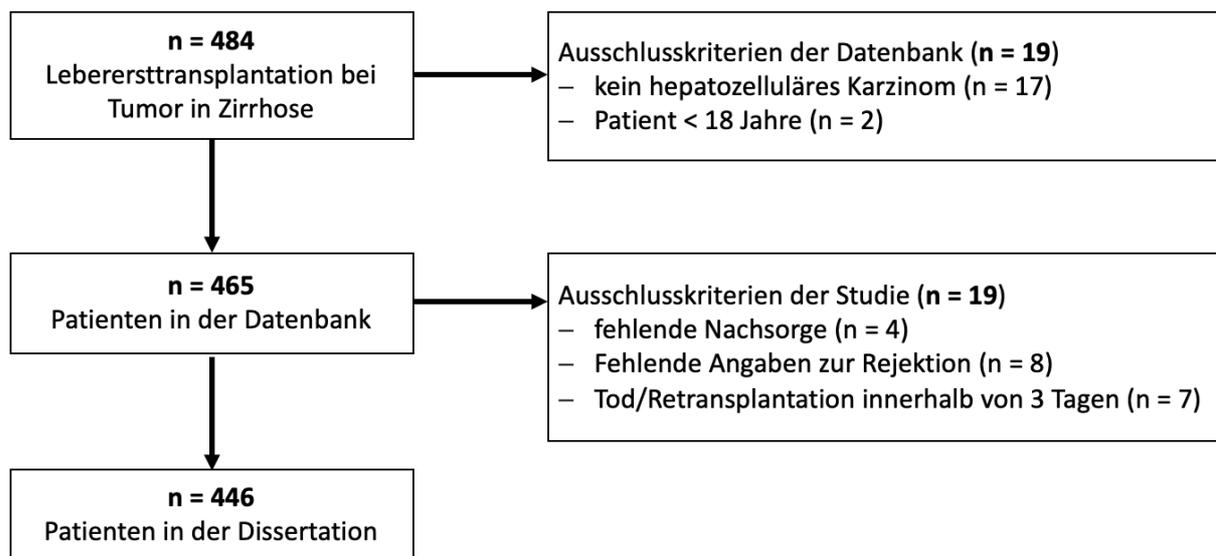


Abbildung 2: Patientenselektion für die vorliegende Dissertation

3.3.1 Subgruppen

3.3.1.1 Akute zelluläre Rejektionen

Zur Evaluation der Risikofaktoren für eine akute zelluläre Rejektion sowie deren Einfluss auf Gesamt-, Transplantat- und rezidivfreies Überleben wurde die Studienkohorte in Patienten aufgeteilt, die während des Beobachtungszeitraums mindestens eine akute zelluläre Rejektion erlitten versus Patienten ohne akute zelluläre Rejektion.

3.3.1.2 Späte akute zelluläre Rejektionen

Zur Untersuchung der Prädiktoren für eine späte akute zelluläre Rejektion sowie deren Einfluss auf Gesamt-, Transplantat- und rezidivfreies Überleben wurde die Studienkohorte ebenfalls in zwei Gruppen aufgeteilt. Hierbei wurden – angelehnt an publizierte Studien zum Thema der späten zellulären Rejektion^{42, 80, 81, 86} – alle akuten Abstoßungsreaktionen nach 6 Monaten als späte akute zelluläre Rejektion definiert. Ausgehend von dieser Definition kam es zur Einteilung in die in Tabelle 9 dargestellten zwei Gruppen.

Methodik

Tabelle 9: Aufteilung der Kohorte in Patienten mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion

| Keine späte akute zelluläre Rejektion | Späte akute zelluläre Rejektionen |
|---|--|
| – Patienten ohne akute zelluläre Rejektionen oder nur mit akuten zellulären Rejektionen ≤ 6 Monate | – Patienten mit akuten zellulären Rejektionen > 6 Monaten, unabhängig davon, ob eine frühe Rejektionsepisode erfolgt ist |

Um den Einfluss der akuten zellulären Rejektionen auf Gesamt-, Transplantat- und rezidivfreies Überleben mit existierender Literatur vergleichen zu können, wurde die Studienkohorte für die Überlebenszeitanalysen zusätzlich in drei Gruppen – bestehend aus Patienten ohne akute zelluläre Rejektion, Patienten mit früher akuter zellulärer Rejektion ≤ 6 Monaten und Patienten mit später akuter zellulärer Rejektion > 6 Monate – aufgeteilt. Patienten mit sowohl früher als auch später akuter zellulärer Rejektion wurden für diese Analyse ausgeschlossen (18 Patienten).

3.3.1.3 Lebergrunderkrankungen

Aufgrund der Vielzahl der Diagnosen mit geringen Fallzahlen wurden zur Evaluation des Einflusses der Lebergrunderkrankungen auf zelluläre Rejektionen nur die Patienten mit HBV- (66 Patienten), HCV- (166 Patienten) und alkoholinduzierter Zirrhose (140 Patienten) betrachtet.

3.3.2 Zielparameter

Um den Einfluss der akuten zellulären Rejektionen sowie der späten akuten zellulären Rejektionen zu beurteilen, wurden folgende primäre Zielparameter gewählt: das Gesamtüberleben, das Transplantatüberleben sowie das rezidivfreie Überleben. Das Gesamtüberleben errechnet sich vom Tag der Lebererstransplantation bis zum Tod oder dem letzten Follow-up des Patienten im Transplantationsbüro. Als Zeitpunkt des Transplantatversagens wurde der Tod eines Patienten unabhängig der Ursache oder die Retransplantation definiert. Ein rezidivfreies Überleben wurde angelehnt an Punt et al. definiert, wenn weder ein hepatozelluläres Rezidiv noch der Tod unabhängig der Ursache eintrat.¹⁰¹ Zudem wurde der Rezidivauftritt und das Überleben nach Rezidiv betrachtet.

Als sekundäre Zielparameter wurden die postoperative Mortalität innerhalb von 30 und 90 Tagen, die postoperative Morbidität in den ersten 30 und 90 Tagen, der

Krankenhausaufenthalt sowie Retransplantationen beschrieben. Als postoperative Morbidität wurden Major-Komplikationen (Clavien Dindo \geq III)⁹⁹ gewertet.

3.3.3 Fehlende Patientendaten

Parameter, bei denen $> 10\%$ der Patientendaten fehlten, wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Dies betraf den MELD-Score (38,6%), da die Erfassung erst ab 2004 regelmäßig erfolgte, die Operationsdauer (30%) und den CMV-Status des Empfängers (29,6%), da vor 2005 die digitale Dokumentation der Operations- und Labordaten nicht flächendeckend gewährleistet war, sowie den CMV-Status und den Intensivaufenthalt des Spenders vor Organentnahme (10,8% und 19,1%).

3.3.4 Statistische Analyse

Deskriptiv erfolgte eine Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten der qualitativen Parameter sowie die Ermittlung des Medians mit Minimum und Maximum der quantitativen Variablen.

Ziel der explorativen Statistik war es, in der gesamten Studienkohorte Einflussfaktoren auf eine akute sowie eine späte akute zelluläre Rejektion zu evaluieren. Zu diesem Zweck erfolgte die univariate Analyse der Subgruppe mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für die metrischen Variablen und dem Chi-Quadrat-Test für die nominalen Parameter. Auf eine Assoziation mit einer akuten zellulären oder späten akuten zellulären Rejektion wurden folgende Parameter untersucht: Empfängercharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI, Lebergrunderkrankung, Blutgruppe), präoperative Evaluationsparameter (Wartezeit, Child-Pugh-Score), präoperative Tumordaten (AFP, Biopsie, Resektion, Radiofrequenzablation, transarterielle Chemoembolisation oder Brachytherapie), histopathologische Tumordaten (T-Stadium, Grading, vaskuläre Invasion, Anzahl und Größe des hepatozellulären Karzinoms, Milan-Kriterien), spenderspezifische Daten (Alter, Geschlecht, Geschlechtermismatch, BMI, Blutgruppe), perioperative Parameter (Operationstechnik, biliäre Drainageanlage, kalte Ischämiezeit, Art der Spende, intraoperativer und postoperativer Erythrozytenbedarf, CMV-Prophylaxe) sowie Immunsuppressionsdaten (Art der Immunsuppression, Prednisolondauer). Bei den späten akuten zellulären Rejektionen wurde zudem der Einfluss einer akuten zellulären Rejektion innerhalb von 30, 90 und 180 Tagen untersucht.

Um die Unabhängigkeit der univariat als signifikant getesteten Variablen zu analysieren, wurden diese über die Cox-Regression multivariat adjustiert. Dabei wurden alle binären Faktoren eingespeist, die einen p-Wert von $\leq 0,15$ bezogen auf das Auftreten von

Methodik

akuten zellulären Rejektionen bzw. Auftreten von späten akuten zellulären Rejektionen zeigten. Es wurde eine rückwärts bedingte Elimination der Parameter durchgeführt und Parameter, die sich in der multivariaten Analyse als signifikant ($p < 0,05$) zeigten, mithilfe von Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI) notiert.

Der Einfluss der akuten zellulären Rejektionen sowie der späten akuten zellulären Rejektionen auf das 1-, 3-, 5-, 10-, 15-, 20-Jahres-Gesamtüberleben, -Transplantatüberleben und -rezidivfreie Überleben wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve geschätzt und mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz verifiziert. Zudem wurde das Überleben nach einer Rezidivdiagnose abhängig von einer stattgehabten akuten zellulären oder späten akuten zellulären Rejektion mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse ermittelt.

Unterschiede zwischen dem Rezidivauftritt und den sekundären Zielparameter in den verschiedenen Gruppen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests bei nominalen Parametern und dem Mann-Whitney-U-Tests für die metrischen Variablen verglichen.

Um die Rolle der Lebergrunderkrankungen zu ermitteln, wurde die Rejektionsinzidenz der akuten zellulären Rejektionen und der späten akuten zellulären Rejektionen innerhalb der einzelnen Lebergrunderkrankungen (HCV-, HBV- und Alkoholzirrhose) mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich die Inzidenz schwerer Rejektionen abhängig von der Lebergrunderkrankung unterscheidet. Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit einer schweren Rejektion (Grad II oder III nach Banff) in ihrer ersten Rejektionsepisode und Patienten ohne Rejektion oder mit einer leichten Rejektion (Borderline oder Grad I nach Banff) in ihrer ersten Episode.

Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkohorte

Die demographischen, prä- und perioperativen sowie spenderspezifischen Daten aller 446 Patienten der Studienkohorte finden sich in Tabelle 10. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 115 Monate (107-123 Monate). Insgesamt wurden 479 Lebertransplantationen durchgeführt.

4.2 Akute zelluläre Rejektion

Die Inzidenz an akuten zellulären Rejektionen betrug 43,5%. Es ereigneten sich insgesamt 244 akute zelluläre Rejektionen bei 194 Patienten. Die Anzahl der Rejektionsepisoden verteilte sich wie folgt: 56,5% erlitten keine Rejektion, 34,8% eine Rejektionsepisode, 6,5% zwei, 2% drei und 0,2 % vier Episoden. Im Median trat die erste Rejektionsepisode 11 Tage (1-4622) nach Lebertransplantation auf. 78,9% der ersten Rejektionsepisoden ließen sich als milde klassifizieren (Borderline oder Grad I nach Banff).

Die demographischen, prä- und perioperativen sowie spenderspezifischen Parameter aufgeteilt nach 194 Patienten mit akuter zellulärer Rejektion und 252 Patienten ohne Rejektion finden sich in Tabelle 10.

Ergebnisse

Tabelle 10: Charakteristika der 446 Patienten mit Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose und Faktoren assoziiert mit akuter zellulärer Rejektion

| | Alle Patienten n = 446 | Patienten ohne ACR n = 252 | Patienten mit ACR n = 194 | Uni- variät | Multivariat # | |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|---------------|----------------------------------|
| | n (%) oder Median (Min-Max) | n (%) oder Median (Min-Max) | n (%) oder Median (Min-Max) | p* | p | OR (95% KI) |
| Empfängercharakteristika | | | | | | |
| Altersmedian in J | 57 (21-72) | 57 (25-72) | 57 (21-72) | ,388 | | |
| Alter < 50 J | 69 (15,5) | 36 (14,3) | 33 (17,0) | ,430 | | |
| Alter < 55 J | 148 (33,2) | 75 (29,8) | 73 (37,6) | ,080 | ,028 | 1,68 (1,06- 2,67) |
| Männlich | 362 (81,2) | 211 (83,7) | 151 (77,8) | ,114 | NS | |
| BMI > 30 kg/m ² | 87 (20,6) | 49 (20,5) | 38 (20,7) | ,970 | | |
| Grunderkrankung | | | | | | |
| HBV | 66 (14,8) | 40 (15,9) | 26 (13,4) | ,466 | | |
| HCV | 166 (37,2) | 89 (35,3) | 77 (39,7) | ,344 | | |
| Alkohol | 140 (31,4) | 84 (33,3) | 56 (28,9) | ,314 | | |
| Blutgruppe | | | | | | |
| Blutgruppe A | 223 (50,1) | 128 (51,0) | 95 (49,0) | ,672 | | |
| Blutgruppe B | 58 (13,0) | 29 (11,6) | 29 (14,9) | ,292 | | |
| Blutgruppe AB | 35 (7,9) | 26 (10,4) | 9 (4,6) | ,026 | ,009 | 0,28 (0,11- 0,73) |
| Blutgruppe 0 | 129 (29,0) | 68 (27,1) | 61 (31,4) | ,316 | | |
| Präoperative Evaluation | | | | | | |
| Wartezeit in d | 79 (0- 1145) | 80 (0-971) | 77 (0-1145) | ,862 | | |
| Child-Pugh BC-Stadium | 252 (58,6) | 155 (63,8) | 97 (51,9) | ,013 | ,041 | 0,63 (0,41- 0,98) |
| Tumordaten | | | | | | |
| Präoperativ | | | | | | |
| Biopsie | 130 (31,3) | 71 (29,8) | 59 (33,1) | ,471 | | |
| Resektion | 32 (7,2) | 12 (4,8) | 20 (10,4) | ,024 | NS | |
| AFP > 400 µg/l | 44 (10,8) | 27 (11,8) | 17 (9,5) | ,459 | | |
| Vorbehandlung | | | | | | |
| RFA | 28 (6,3) | 11 (4,4) | 17 (8,8) | ,059 | NS | |
| Brachytherapie | 19 (4,3) | 9 (3,6) | 10 (5,2) | ,417 | | |
| TACE | 155 (34,9) | 90 (35,9) | 65 (33,7) | ,633 | | |
| Histopathologie | | | | | | |
| T-Stadium > 2 | 122 (27,7) | 71 (28,6) | 51 (26,6) | ,631 | | |
| Grading > 1 | 327 (80,7) | 185 (81,9) | 142 (79,3) | ,522 | | |
| Vaskuläre Invasion | 124 (30,5) | 76 (32,8) | 48 (27,4) | ,247 | | |

Ergebnisse

| | Alle Patienten n = 446 | Patienten ohne ACR n = 252 | Patienten mit ACR n = 194 | Uni- variater p* | Multivariat # | |
|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------|----------------------------------|
| | | | | | p | OR (95% KI) |
| HCC | | | | | | |
| HCC-Anzahl > 3 | 71 (17,7) | 43 (19,2) | 28 (15,8) | ,379 | NS | |
| HCC-Größe > 30 mm | 171 (42,6) | 88 (39,5) | 83 (46,6) | ,149 | | |
| HCC-Größe > 50 mm | 57 (14,2) | 36 (16,1) | 21 (11,8) | ,216 | | |
| Innerhalb Milan | 272 (62,0) | 154 (62,3) | 118 (61,5) | ,849 | | |
| Spenderspezifische Daten | | | | | | |
| Spenderalter > 50 J | 236 (53,0) | 133 (53,0) | 103 (53,1) | ,982 | ,047 | 1,85 (1,01- 3,38) |
| Männlicher Spender | 252 (56,6) | 137 (54,6) | 115 (59,3) | ,322 | | |
| Geschlechtermismatch | 177 (39,8) | 103 (41,0) | 74 (38,1) | ,537 | | |
| Spender-BMI > 30 kg/m ² | 57 (13,1) | 26 (10,6) | 31 (16,5) | ,070 | | |
| Spenderblutgruppe | | | | | | |
| Blutgruppe A | 215 (49,2) | 123 (49,8) | 92 (48,4) | ,775 | NS | |
| Blutgruppe B | 50 (11,4) | 24 (9,7) | 26 (13,7) | ,196 | | |
| Blutgruppe AB | 29 (6,6) | 23 (9,3) | 6 (3,2) | ,010 | | |
| Blutgruppe 0 | 143 (32,7) | 77 (31,2) | 66 (34,7) | ,431 | | |
| AB0-kompatibel | 436 (99,8) | 247 (100,0) | 189 (99,5) | ,254 | | |
| AB0-identisch | 414 (94,7) | 234 (94,7) | 180 (94,7) | 1,00 | | |
| Perioperative Parameter | | | | | | |
| Orthotope LTX mit venovenösem Bypass | 303 (74,4) | 167 (74,6) | 136 (74,3) | ,957 | ,045 | 2,19 (1,02- 4,70) |
| Biliäre Drainageanlage | 370 (89,8) | 198 (87,6) | 172 (92,5) | ,105 | | |
| Kalte Ischämiezeit > 12 h | 82 (18,4) | 50 (19,9) | 32 (16,5) | ,355 | | |
| Postmortale Spende | 426 (95,5) | 239 (94,8) | 187 (96,4) | ,433 | | |
| EKs > 3 intraoperativ | 248 (56,1) | 147 (58,6) | 101 (52,9) | ,233 | | |
| EKs 24 h postoperativ > 1 | 180 (42,3) | 108 (45,2) | 72 (38,5) | ,166 | | |
| CMV-Prophylaxe | 33 (7,5) | 17 (6,8) | 16 (8,4) | ,533 | | |
| Immunsuppression | | | | | | |
| Tacrolimusbasiert | 355 (84,5) | 197 (84,9) | 158 (84,0) | ,806 | | |
| Ciclosporin A-basiert | 54 (12,9) | 31 (13,4) | 23 (12,2) | ,731 | | |
| Initial MMF | 127 (30,3) | 70 (30,2) | 57 (30,5) | ,945 | | |
| Prednisolon nach 6 Mon | 44 (10,3) | 22 (9,3) | 22 (11,6) | ,447 | | |

* Vergleich Patienten mit und ohne akute zelluläre Rejektion

Logistische Regression: Multivariante Analyse aller Variablen mit $p \leq 0,15$ in der Univariante Analyse

Legende (alphabetisch): ACR = akute zelluläre Rejektionen, AFP = α -Fetoprotein, BMI = Body-Mass-Index, CMV = Zytomegalievirus, d = Tage, EK = Erythrozytenkonzentrat, h = Stunden, HBV = Hepatitis B, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, HCV = Hepatitis C, J = Jahre, KI = Konfidenzintervall, LTX = Lebertransplantation, MMF = Mycophenolat-Mofetil, Mon = Monate, NS = nicht signifikant, OR = Odds Ratio, RFA = Radiofrequenzablation, TACE = transarterielle Chemoembolisation

Ergebnisse

4.2.1 Prognostische Faktoren für eine akute zelluläre Rejektion

In der univariaten Analyse mit akuten zellulären Rejektionen assoziiert zeigten sich eine Leberteileresektion vor Transplantation (Rejektion 20 (10,4%) vs. ohne Rejektion 12 (4,8%); $p = 0,024$). Mit einer geringeren Inzidenz akuter zellulärer Rejektionen assoziiert erwiesen sich eine AB-Empfänger- (Rejektion 9 (4,6%) vs. ohne Rejektion 26 (10,4%); $p = 0,026$) und eine AB-Spenderblutgruppe (Rejektion 6 (3,2%) vs. ohne Rejektion 23 (9,3%); $p = 0,010$) sowie ein Child-Pugh-Stadium B oder C (Rejektion 97 (51,9%) vs. ohne Rejektion 155 (63,8%); $p = 0,013$).

Ohne einen signifikanten p -Wert, aber mit einer Tendenz ($p \leq 0,15$) zeigten sich mindestens eine durchgeführte Radiofrequenzablation vor Transplantation (Rejektion 17 (8,8%) vs. ohne Rejektion 11 (4,4%); $p = 0,059$), ein Empfängeralter < 55 Jahre (Rejektion 73 (37,6%) vs. ohne Rejektion 75 (29,8%); $p = 0,080$), ein Spender-BMI von > 30 kg/m^2 (Rejektion 31 (16,5%) vs. ohne Rejektion 26 (10,6%); $p = 0,070$), ein weibliches Empfänger-Geschlecht (Rejektion 43 (22,2%) vs. ohne Rejektion 41 (16,3%); $p = 0,114$), eine Tumorgröße von über 30 mm in der Pathologie (Rejektion 83 (46,6%) vs. ohne Rejektion 88 (39,5%); $p = 0,149$) und eine biliäre Drainageanlage (Rejektion 172 (92,5%) vs. ohne Rejektion 198 (87,6%); $p = 0,105$) mit einer akuten zellulären Rejektion assoziiert.

In der multivariaten Analyse als unabhängig signifikant mit akuten zellulären Rejektionen assoziiert bestätigten sich ein Empfängeralter < 55 Jahre (OR 1,68, 95% KI 1,06-2,67, $p = 0,028$), ein Spender-BMI von > 30 kg/m^2 (OR 1,85, 95% KI 1,01-3,38, $p = 0,047$) und eine biliäre Drainageanlage (OR 2,19, 95% KI 1,02-4,70, $p = 0,045$) sowie multivariat mit einer geringeren Rejektionsinzidenz assoziiert eine AB-Blutgruppe des Empfängers (OR 0,28, 95% KI 0,11-0,73, $p = 0,009$) und ein Child-Pugh B- oder C-Stadium vor Transplantation (OR 0,63, 95% KI 0,41-0,98, $p = 0,041$). Leberteileresektionen vor Transplantation, AB-Spenderblutgruppe, Radiofrequenzablation, Empfänger-Geschlecht und Tumorgröße > 30 mm erreichten nicht das Signifikanzniveau.

4.2.2 Einfluss auf die primären Zielparameter

4.2.2.1 Gesamtüberleben abhängig von akuten zellulären Rejektionen

Abbildung 3 zeigt das 1-, 3-, 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberleben der Kohorte abhängig davon, ob eine akute zelluläre Rejektion stattgefunden hat. Grafisch zeigte sich eine Divergenz der Überlebenskurven nach 12,5 Jahren zugunsten der Patienten

Ergebnisse

mit akuter zellulärer Rejektion, jedoch wurde kein statistisch signifikanter Unterschied erreicht ($p = 0,256$).

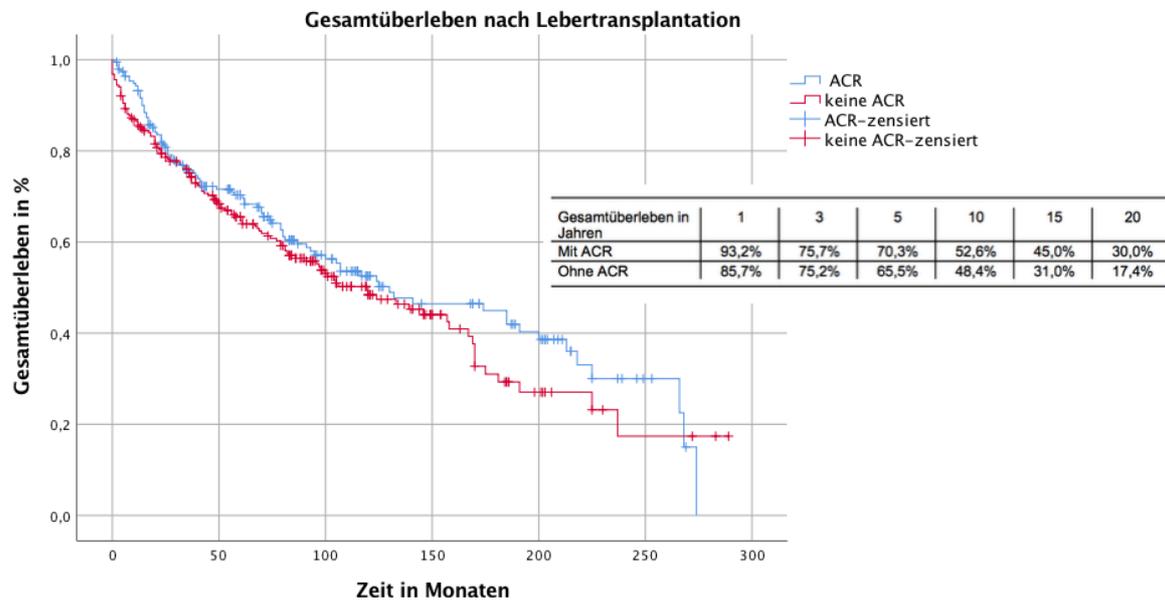


Abbildung 3: Gesamtüberleben nach Lebertransplantation mit und ohne akute zelluläre Rejektion (ACR)
Ereignis: Tod; zensiert: letztes Follow-up; $p = 0,256$

4.2.2.2 Transplantatüberleben abhängig von akuten zellulären Rejektionen

Die Überlebenszeitanalyse des Transplantatüberlebens in Abhängigkeit von stattgefundenener akuter zellulärer Rejektion ist in Abbildung 4 dargestellt. Grafisch divergieren die Überlebenskurven nach 12,5 Jahren mit besserem Transplantatüberleben der Patienten mit akuter zellulärer Rejektion. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt ($p = 0,198$).

Ergebnisse

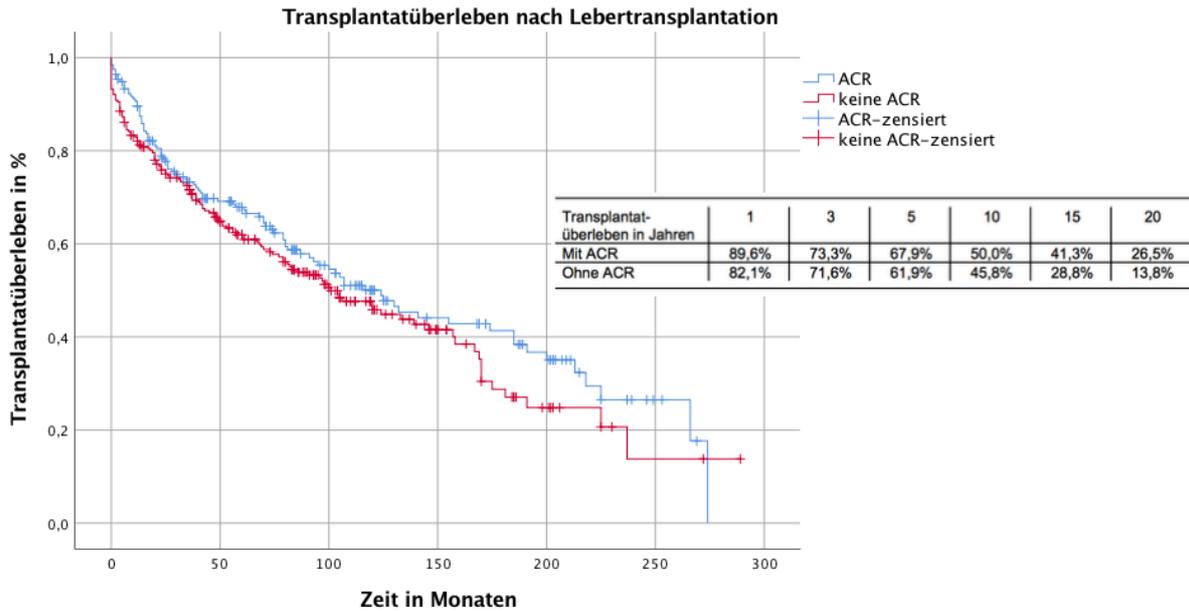


Abbildung 4: Transplantatüberleben nach Lebertransplantation mit und ohne akute zelluläre Rejektion (ACR)

Ereignis: Transplantatverlust oder Tod; zensiert: letztes Follow-up; $p = 0,198$

4.2.2.3 Rezidivfreies Überleben abhängig von akuten zellulären Rejektionen

Das 1-, 3-, 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-rezidivfreie Überleben findet sich in Abbildung 5.

Das rezidivfreie Überleben zeigte trotz Divergenz nach 12,5 Jahren zwischen den zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,307$).

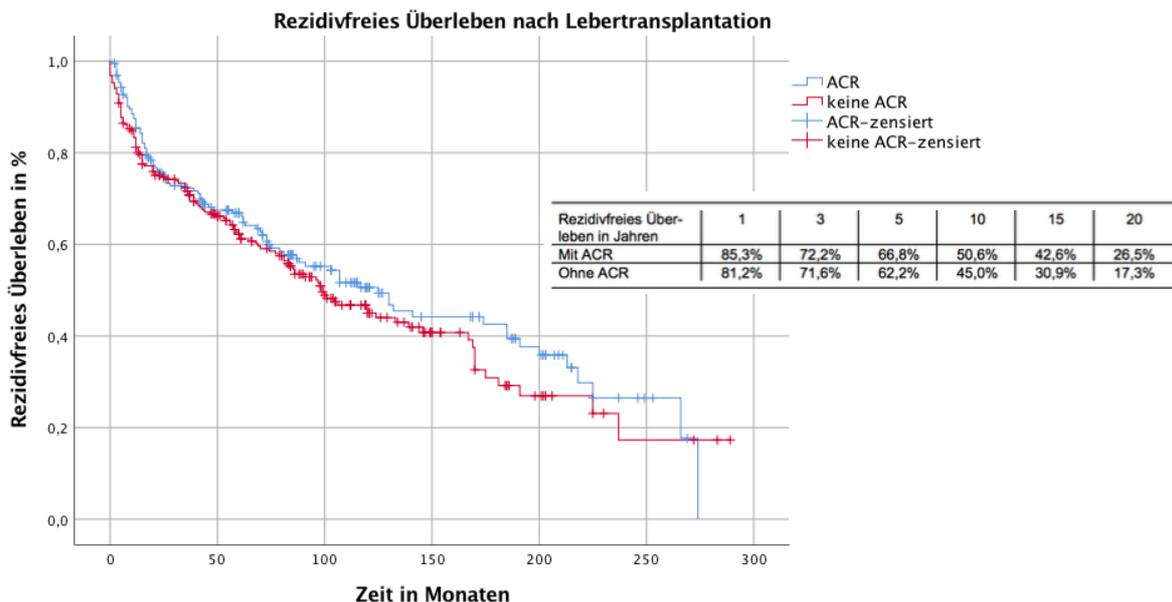


Abbildung 5: Rezidivfreies Überleben nach Lebertransplantation abhängig von einer stattgehabten akuten zellulären Rejektion (ACR)

Ereignis: Tod oder Rezidiv; zensiert: letztes Follow-up; $p = 0,307$

Ergebnisse

4.2.2.4 Rezidivauftritt und Überleben nach Rezidiv abhängig von akuten zellulären Rejektionen

21,6% der Patienten mit akuter zellulärer Rejektion und 20,2% ohne erlitten ein Rezidiv ($p = 0,716$). Knapp 40% der Rezidive traten in beiden Gruppen innerhalb eines Jahres nach Lebertransplantation auf ($p = 0,934$). 19,0% der Rezidive traten in der Kohorte der akuten zellulären Rejektionen über 5 Jahre nach Lebertransplantation auf, in der Gruppe ohne akute zelluläre Rejektion waren es 11,8% ($p = 0,328$). (Tabelle 11)

Das Überleben nach Rezidivdiagnose betrug bei 42,9% der Patienten mit akuter zellulärer Rejektion über ein Jahr. Die Überlebenskurven verliefen ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,341$) und sind in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 11: Zielparameter der 446 Patienten mit Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose sowie Einfluss stattgehabter akuter zellulärer Rejektionen auf die Zielparameter

| | Alle Patienten n = 446 | Patienten ohne ACR n = 252 | Patienten mit ACR n = 194 | Uni- variater p* |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------|
| | n (%) oder Median (Min-Max) | n (%) oder Median (Min- Max) | n (%) oder Median (Min- Max) | |
| Primäre Zielparameter | | | | |
| Rezidiv | 93 (20,9) | 51 (20,2) | 42 (21,6) | ,716 |
| Überleben > 1 J nach Rezidiv | 38 (40,9) | 20 (39,2) | 18 (42,9) | ,722 |
| Rezidiv < 1 J nach LTX | 35 (37,6) | 19 (37,3) | 16 (38,1) | ,934 |
| Rezidiv > 5 J nach LTX | 14 (15,1) | 6 (11,8) | 8 (19,0) | ,328 |
| Sekundäre Zielparameter | | | | |
| 30d-Mortalität | 9 (2,0) | 9 (3,6) | 0 (0,0) | ,008 |
| 90d-Mortalität | 15 (3,4) | 14 (5,6) | 1 (0,5) | ,003 |
| 30d Clavien Dindo \geq III | 235 (52,7) | 146 (57,9) | 89 (45,9) | ,011 |
| 90d Clavien Dindo \geq III | 252 (56,5) | 150 (59,5) | 102 (52,6) | ,142 |
| Dauer des stationären Aufenthalts in d | 29 (0-389) | 29 (4-277) | 31 (0-389) | ,010 |
| Stationär > 21 d | 342 (81,4) | 180 (77,3) | 162 (86,6) | ,014 |
| Retransplantation erfolgt | 32 (7,2) | 19 (7,5) | 13 (6,7) | ,734 |

* Vergleich Patienten mit und ohne akute zelluläre Rejektion

ACR = akute zelluläre Rejektion, J = Jahr(e), LTX = Lebertransplantation, d = Tage

Ergebnisse

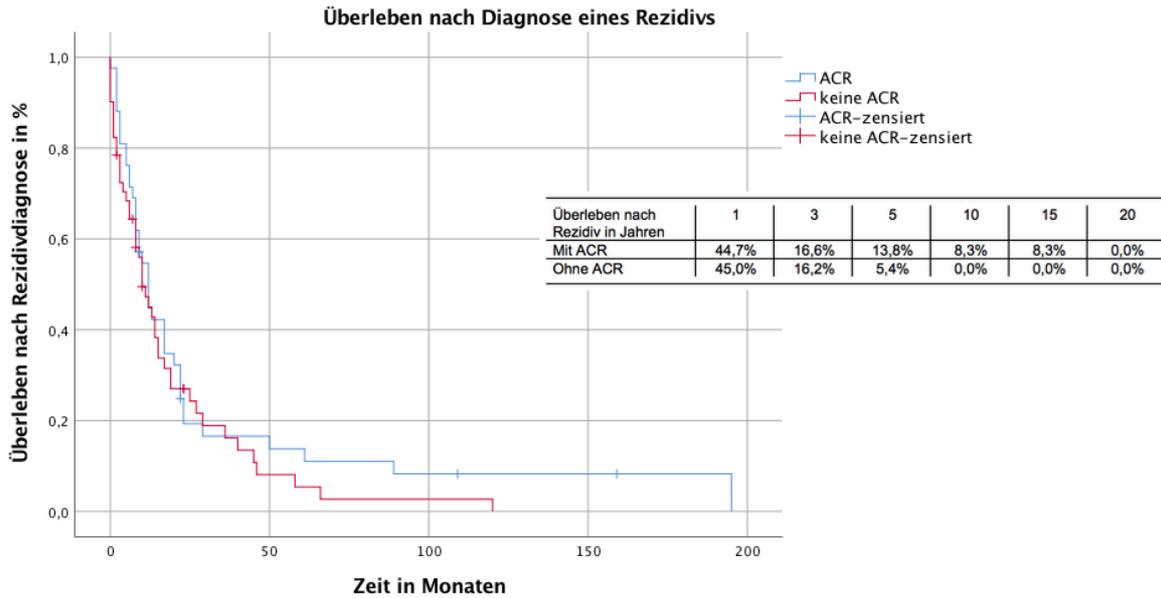


Abbildung 6: Überleben nach Diagnose eines Rezidivs abhängig von einer stattgehabten akuten zellulären Rejektion (ACR)

Ereignis: Tod; zensiert: letztes Follow-up; $p = 0,341$; $n = 93$

4.2.3 Einfluss auf die sekundären Zielparameter

Die sekundäre Zielparameter der Patienten mit und ohne akute zelluläre Rejektion finden sich in Tabelle 11.

In den ersten 30 bzw. 90 Tagen kam es in der Gruppe der Rejektionen zu keinem bzw. einem Todesfall. Dagegen erwies sich die postoperative 30- und 90-Tage-Mortalität in der Gruppe ohne Rejektion mit 3,6% und 5,6% als signifikant erhöht (30 Tage: $p = 0,008$; 90 Tage: $p = 0,003$).

In der Rejektionskohorte erlitten signifikant weniger eine Major-Komplikation innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation (Rejektion 89 (45,9%) vs. ohne Rejektion 146 (57,9%); $p = 0,011$). Die verringerte postoperative Morbidität hielt sich tendenziell auch für die Komplikationen innerhalb von 90 Tagen (Rejektion 102 (52,6%) vs. ohne Rejektion 150 (59,5%); $p = 0,142$).

Die Dauer des stationären Aufenthalts war bei Patienten mit Rejektion signifikant verlängert (Rejektion 31 Tage (0-389) vs. ohne Rejektion 29 Tage (4-277); $p = 0,010$). Ihr stationärer Aufenthalt betrug mit 86,6% signifikant häufiger mehr als drei Wochen im Vergleich zur Gruppe ohne Rejektion, die in 77,3% der Fälle länger als 3 Wochen stationär verblieben ($p = 0,014$).

6,7% der Patienten mit akuter zellulärer Rejektion und 7,5% ohne benötigten eine Re-transplantation ($p = 0,734$).

4.3 Späte akute zelluläre Rejektion

Die Inzidenz an späten akuten zellulären Rejektionen betrug 11,4%. Betrachtet man isoliert die späten akuten zellulären Rejektionen zeigten sich 64 Rejektionen bei 51 Patienten. Die Anzahl der späten akuten zellulären Rejektionsepisoden verteilt sich wie folgt: 88,6% erlitten keine späte zelluläre Rejektion, 9% eine späte Rejektionsepisode, 2,2% zwei späte Rejektionsepisoden und 0,2% vier späte Rejektionsepisoden. Der mediane Zeitraum bis zum Auftritt der ersten späten Rejektionsepisode betrug 355 Tage (183-4622) nach Lebertransplantation. 82,4% der Rejektionsepisoden konnten als milde klassifiziert werden (Borderline oder Grad I nach Banff).

Die demographischen, prä- und perioperativen sowie spenderspezifischen Parameter aufgeteilt nach Patienten ohne und mit einer späten akuten zellulären Rejektion (> 6 Monate nach Lebertransplantation) finden sich in Tabelle 12. Diese Parameter wurden auf ihren Einfluss auf die Entwicklung einer späten akuten zellulären Rejektion untersucht.

Ergebnisse

Tabelle 12: Charakteristika der Patienten mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion nach Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose sowie deren Assoziation mit der Entwicklung einer späten zellulären Rejektion

| | Patienten ohne LAR n = 395 | Patienten mit LAR n = 51 | Uni- variater p* | Multivariat # | |
|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------|-------------------------|
| | n (%) oder Median (Min- Max) | n (%) oder Median (Min- Max) | | p | OR (95% KI) |
| Empfängercharakteristika | | | | | |
| Altersmedian in J | 57 (21-72) | 57 (40-72) | ,255 | | |
| Alter < 50 J | 56 (14,2) | 13 (25,5) | ,036 | ,024 | 2,47 (1,13-5,42) |
| Alter < 55 J | 126 (31,9) | 22 (43,1) | ,109 | NS | |
| Männliches Geschlecht | 323 (81,8) | 39 (76,5) | ,362 | | |
| BMI > 30 kg/m ² | 80 (21,3) | 7 (14,9) | ,307 | | |
| Grunderkrankung | | | | | |
| HBV | 58 (14,7) | 8 (15,7) | ,849 | | |
| HCV | 147 (37,2) | 19 (37,3) | ,996 | | |
| Alkohol | 126 (31,9) | 14 (27,5) | ,519 | | |
| Blutgruppe | | | | | |
| Blutgruppe A | 198 (50,3) | 25 (49,0) | ,868 | | |
| Blutgruppe B | 49 (12,4) | 9 (17,6) | ,298 | | |
| Blutgruppe AB | 33 (8,4) | 2 (3,9) | ,266 | | |
| Blutgruppe 0 | 114 (28,9) | 15 (29,4) | ,944 | | |
| Präoperative Evaluation | | | | | |
| Wartezeit in d | 79,5 (0-1024) | 56 (0-1145) | ,506 | | |
| Child-Pugh BC-Stadium | 227 (59,4) | 25 (52,1) | ,330 | | |
| Tumordaten | | | | | |
| Präoperativ | | | | | |
| Biopsie | 113 (30,4) | 17 (38,6) | ,264 | | |
| Resektion | 29 (7,4) | 3 (6,0) | ,726 | | |
| AFP > 400 µg/l | 42 (11,6) | 2 (4,3) | ,135 | NS | |
| Vorbehandlung | 169 (42,9) | 22 (43,1) | ,974 | | |
| RFA | 22 (5,6) | 6 (11,8) | ,087 | NS | |
| Brachytherapie | 16 (4,1) | 3 (5,9) | ,545 | | |
| TACE | 141 (35,9) | 14 (27,5) | ,235 | | |
| Histopathologie | | | | | |
| T-Stadium > 2 | 106 (27,2) | 16 (31,4) | ,536 | | |
| Grading > 1 | 289 (81,0) | 38 (79,2) | ,768 | | |
| Vaskuläre Invasion | 112 (31,1) | 12 (25,5) | ,434 | | |
| HCC | | | | | |
| HCC-Anzahl > 3 | 64 (18,1) | 7 (14,6) | ,546 | | |
| HCC-Größe > 30 mm | 146 (41,4) | 25 (52,1) | ,159 | | |
| HCC-Größe > 50 mm | 51 (14,4) | 6 (12,5) | ,717 | | |
| Innerhalb Milan | 241 (62,1) | 31 (60,8) | ,854 | | |

Ergebnisse

| | Patienten ohne LAR n = 395 | Patienten mit LAR n = 51 | Uni- variater p* | Multivariat # | |
|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------|-------------------------|
| | | | | p | OR (95% KI) |
| Spenderspezifische Daten | | | | | |
| Spenderalter > 50 J | 214 (54,3) | 22 (43,1) | ,132 | NS | |
| Männlicher Spender | 216 (54,8) | 36 (70,6) | ,033 | ,027 | 2,18 (1,09-4,34) |
| Geschlechtermismatch | 162 (41,1) | 15 (29,4) | ,108 | NS | |
| BMI > 30 kg/m ² | 50 (13,1) | 7 (13,7) | ,894 | | |
| Spenderblutgruppe | | | | | |
| Spenderblutgruppe A | 191 (49,4) | 24 (48,0) | ,857 | | |
| Spenderblutgruppe B | 43 (11,1) | 7 (14,0) | ,546 | | |
| Spenderblutgruppe AB | 27 (7,0) | 2 (4,0) | ,426 | | |
| Spenderblutgruppe 0 | 126 (32,6) | 17 (34,0) | ,838 | | |
| AB0-kompatibel | 386 (99,7) | 50 (100,0) | ,719 | | |
| AB0-identisch | 366 (94,6) | 48 (96,0) | ,671 | | |
| Perioperative Parameter | | | | | |
| Orthotope LTX mit veno-venösem Bypass | 266 (74,1) | 37 (77,1) | ,656 | | |
| Biliäre Drainageanlage | 327 (89,8) | 43 (89,6) | ,957 | | |
| Kalte Ischämiezeit > 12 h | 69 (17,5) | 13 (25,5) | ,167 | | |
| Postmortale Spende | 377 (95,4) | 49 (96,1) | ,837 | | |
| EKs > 3 intraoperativ | 225 (57,4) | 23 (46,0) | ,126 | NS | |
| EKs 24 h postoperativ > 1 | 160 (42,2) | 20 (42,6) | ,965 | | |
| CMV-Prophylaxe | 33 (8,5) | 0 (0,0) | ,031 | NS | |
| Immunsuppression | | | | | |
| Tacrolimusbasiert | 315 (85,1) | 40 (80,0) | ,346 | | |
| Ciclosporin A-basiert | 48 (13,0) | 6 (12,0) | ,847 | | |
| Initial MMF | 113 (30,6) | 14 (28,0) | ,705 | | |
| Prednisolon nach 6 Mon | 38 (10,1) | 6 (12,0) | ,679 | | |
| Rejektionen | | | | | |
| Rejektionen < 30 d | 123 (31,1) | 12 (23,5) | ,266 | | |
| Rejektionen < 90 d | 136 (34,4) | 14 (27,5) | ,321 | | |
| Rejektionen < 180 d | 144 (36,5) | 18 (35,3) | ,871 | | |

* Vergleich Patienten mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion

Logistische Regression: Multivariante Analyse aller Variablen mit $p \leq 0,15$ in der Univariante Analyse

Legende (alphabetisch): AFP = α -Fetoprotein, BMI = Body-Mass-Index, CMV = Zytomegalievirus, d = Tage, EK = Erythrozytenkonzentrat, h = Stunden, HBV = Hepatitis B, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, HCV = Hepatitis C, J = Jahre, KI = Konfidenzintervall, LAR = späte akute zelluläre Rejektion, LTX = Lebertransplantation, MMF = Mycophenolat-Mofetil, Mon = Monate, NS = nicht signifikant, OR = Odds Ratio, RFA = Radiofrequenzablation, TACE = transarterielle Chemoembolisation

Ergebnisse

4.3.1 Prognostische Faktoren für eine späte akute zelluläre Rejektion

In der univariaten Analyse zeigten sich ein männliches Spendergeschlecht (Rejektion 36 (70,6%) vs. ohne Rejektion 216 (54,8%); $p = 0,033$) und ein Empfängeralter < 50 Jahren (Rejektion 13 (25,5%) vs. ohne Rejektion 56 (14,2%); $p = 0,036$) mit einer späten Rejektion assoziiert. Mit einer geringeren Rejektionsinzidenz assoziiert stellte sich die Verabreichung einer CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir (Rejektion 0 (0,0%) vs. ohne Rejektion 33 (8,5%); $p = 0,031$) dar.

Tendenziell ($p \leq 0,15$) assoziiert mit dem Auftreten einer späten akuten zellulären Rejektion zeigten sich eine Vorbehandlung mit Radiofrequenzablation (Rejektion 6 (11,8%) vs. ohne Rejektion 22 (5,6%); $p = 0,087$) und ein Empfängeralter < 55 Jahre (Rejektion 22 (43,1%) vs. ohne Rejektion 126 (31,9%); $p = 0,109$). Tendenziell mit einer geringeren Rejektionsinzidenz assoziiert zeigten sich ein AFP-Wert $> 400 \mu\text{g/l}$ (Rejektion 2 (4,3%) vs. ohne Rejektion 42 (11,6%); $p = 0,135$), ein Spenderalter von > 50 Jahre (Rejektion 22 (43,1%) vs. ohne Rejektion 214 (54,3%); $p = 0,132$), ein Geschlechtermismatch (Rejektion 15 (29,4%) vs. ohne Rejektion 162 (41,1%); $p = 0,108$) und der Erhalt von > 3 Erythrozytenkonzentraten intraoperativ (Rejektion 23 (46,0%) vs. ohne Rejektion 225 (57,4%); $p = 0,126$).

Frühe Rejektionen innerhalb von 30, 90 oder 180 Tagen veränderten das Risiko für eine späte akute zelluläre Rejektion nicht (30 Tage: $p = 0,266$, 90 Tage: $p = 0,321$, 180 Tage: $p = 0,871$).

Nach multivariater Adjustierung zeigten sich ein Empfängeralter < 50 Jahre (OR 2,47, 95% KI 1,13-5,42, $p = 0,024$) sowie ein männliches Spendergeschlecht (OR 2,18, 95% KI 1,09-4,34, $p = 0,027$) als signifikant. Empfängeralter < 55 Jahre, Vorbehandlung mit Radiofrequenzablation, Gabe einer CMV-Prophylaxe, ein AFP-Wert von $> 400 \mu\text{g/l}$, Spenderalter > 50 Jahre, Geschlechtermismatch sowie die Gabe von > 3 Erythrozytenkonzentraten intraoperativ erreichten nicht das Signifikanzniveau.

4.3.2 Einfluss auf die primären Zielparameter

4.3.2.1 Gesamtüberleben abhängig von späten akuten zellulären Rejektionen

In Abbildung 7 ist das 1-, 3-, 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten ohne und mit später Rejektion dargestellt. Der Unterschied zwischen den zwei Kohorten konnte nicht als signifikant gewertet werden ($p = 0,507$). Schlüsselt man die Kohorte in

Ergebnisse

Patienten mit keiner, früher und später akuter zellulärer Rejektion auf, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p = 0,552$).

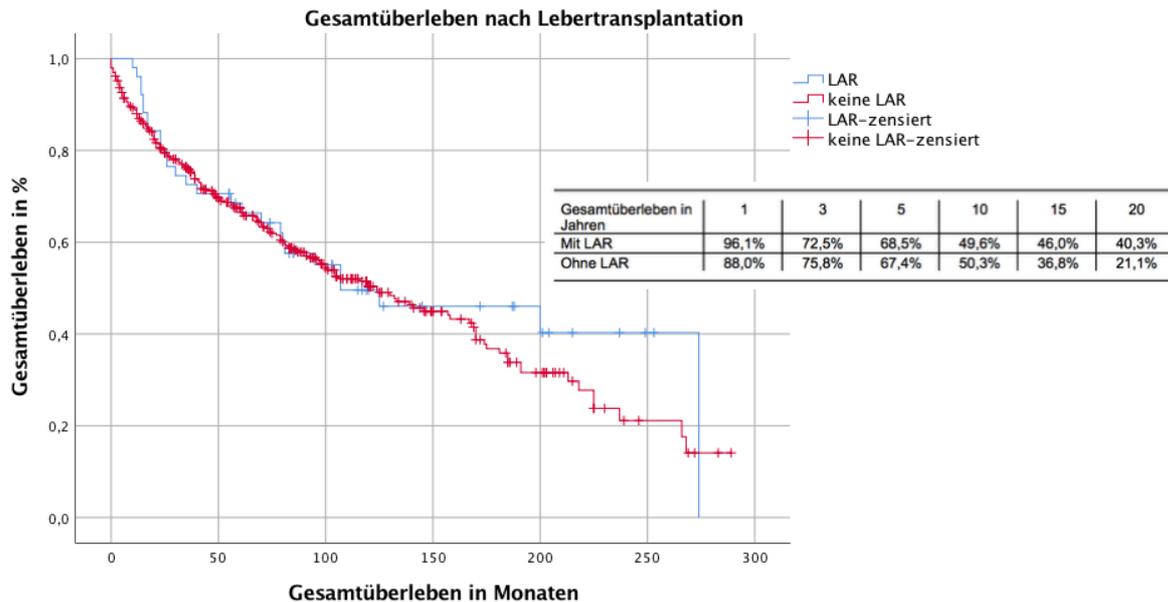


Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Lebertransplantation mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion (LAR)

Ereignis: Tod; zensiert: letztes Follow-up; $p = 0,507$

4.3.2.2 Transplantatüberleben abhängig von späten akuten zellulären Rejektionen

In der Überlebenszeitanalyse des Transplantatüberlebens abhängig von einer stattgehabten akuten zellulären Rejektion zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,345$). (Abbildung 8) Schlüsselt man die Kohorte in Patienten mit keiner, früher und später akuter zellulärer Rejektion auf, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Transplantatüberleben ($p = 0,488$).

Ergebnisse

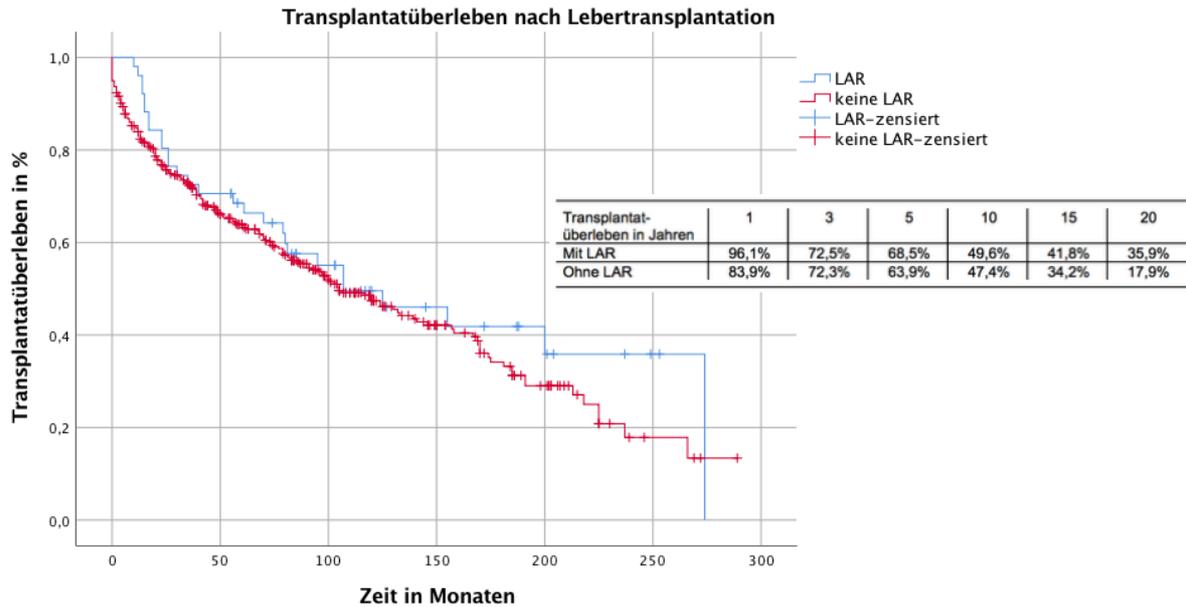


Abbildung 8: Transplantatüberleben nach Lebertransplantation mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion (LAR)

Ereignis: Transplantatverlust oder Tod; zensiert: letztes Follow-up; $p = 0,345$

4.3.2.3 Rezidivfreies Überleben abhängig von späten akuten zellulären Rejektionen

In Abbildung 9 ist das rezidivfreie Überleben der beiden Kohorten dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied des rezidivfreien Überlebens zwischen Patienten mit später Rejektion und Patienten ohne späte zelluläre Rejektion konnte nicht ermittelt werden ($p = 0,610$). Schlüsselte man die Kohorte in Patienten mit keiner, früher und später akuter zellulärer Rejektion auf, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben ($p = 0,538$).

Ergebnisse

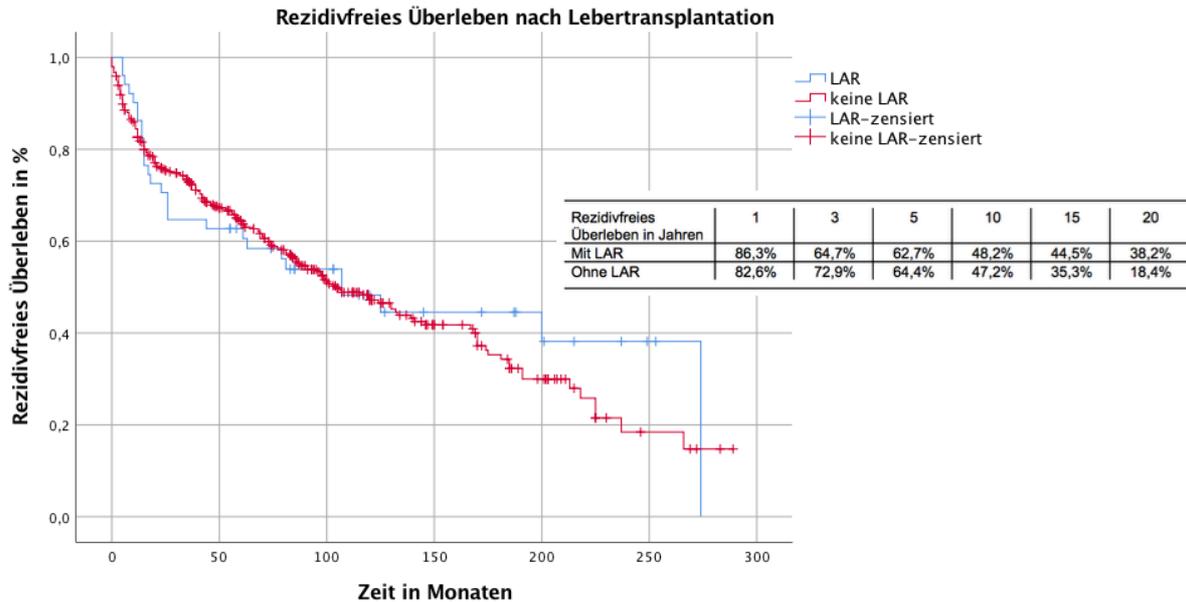


Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Lebertransplantation abhängig von einer stattgehabten späten akuten zellulären Rejektion (LAR)

Ereignis: Tod oder Rezidiv; zensiert: letztes Follow-up; $p = 0,610$

4.3.2.4 Rezidivauftritt und Überleben nach Rezidiv abhängig von späten akuten zellulären Rejektionen

Der Rezidivauftritt zeigte sich mit 21,6% bei den Patienten mit später akuter zellulärer Rejektion und 20,8% bei den Patienten ohne später Rejektion ähnlich ($p = 0,894$). Der Anteil der Rezidive innerhalb eines Jahres nach Lebertransplantation (Rejektion 4 (36,4%) vs. ohne Rejektion 31 (37,8%); $p = 0,926$) und über 5 Jahre nach Transplantation (Rejektion 1 (9,1%) vs. ohne Rejektion 13 (15,1%); $p = 0,556$) zeigte keinen signifikanten Unterschied. (Tabelle 13)

Ein Jahr nach Diagnosestellung eines Rezidivs lebten 72,7% der Kohorte mit später Rejektion und 36,6% der Kohorte ohne späte Rejektion ($p = 0,022$). In der Kaplan-Meier-Analyse zeigten sich tendenziell höhere Überlebensraten für die Patienten mit später Rejektion ($p = 0,073$). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten sind in Abbildung 10 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 13: Zielparameter der Patienten mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion nach Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose sowie Einfluss stattgehabter später zellulärer Rejektionen auf die Zielparameter

| | Patienten ohne LAR n = 395 | Patienten mit LAR n = 51 | Univariat p* |
|--|----------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | n (%) oder Median (Min-Max) | n (%) oder Median (Min-Max) | |
| Primäre Zielparameter | | | |
| Rezidiv | 82 (20,8) | 11 (21,6) | ,894 |
| Überleben > 1 J nach Rezidiv | 30 (36,6%) | 8 (72,7) | ,022 |
| Rezidiv < 1 J nach LTX | 31 (37,8) | 4 (36,4) | ,926 |
| Rezidiv > 5 J nach LTX | 13 (15,1) | 1 (9,1) | ,556 |
| Sekundäre Zielparameter | | | |
| 30d-Mortalität | 9 (2,3) | 0 (0,0) | ,276 |
| 90d-Mortalität | 15 (3,8) | 0 (0,0) | ,157 |
| 30d Clavien Dindo ≥ III | 220 (55,7) | 15 (29,4) | < 0,001 |
| 90d Clavien Dindo ≥ III | 233 (59,0) | 19 (37,3) | ,003 |
| Dauer des stationären Aufenthalts in d | 29 (0-277) | 28,5 (4-389) | ,719 |
| Stationärer Aufenthalt > 21 d | 309 (82,2) | 33 (75,0) | ,246 |
| Retransplantation erfolgt | 30 (7,6) | 2 (3,9) | ,339 |

* Vergleich Patienten mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion

LAR = späte akute zelluläre Rejektion, J = Jahre, LTX = Lebertransplantation, d = Tage

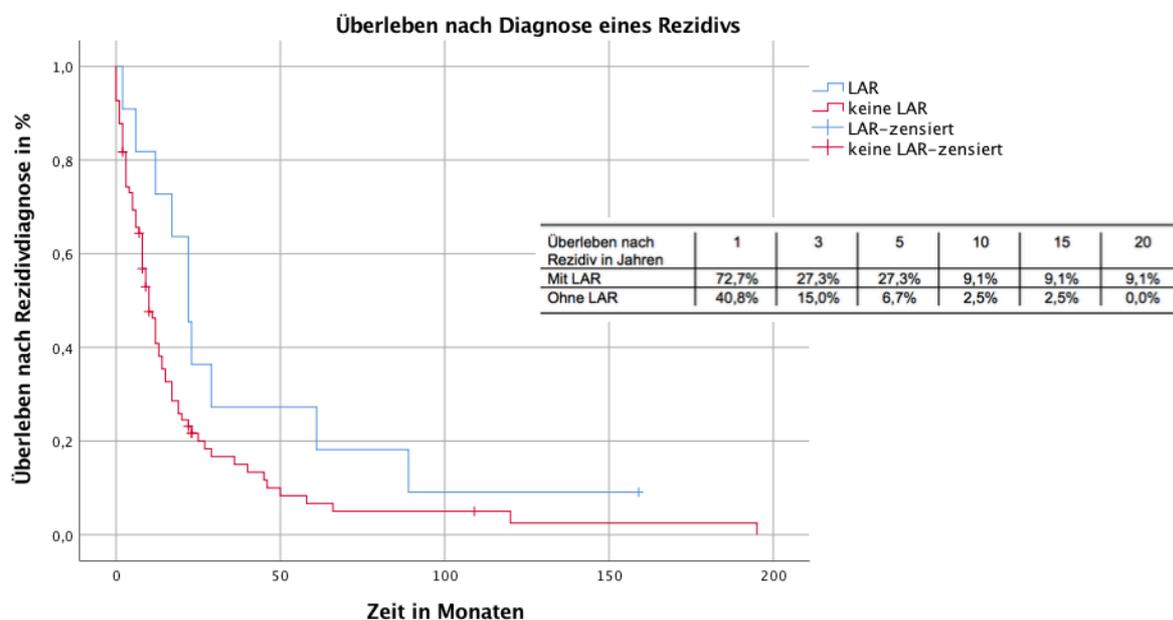


Abbildung 10: Überleben nach Diagnose eines Rezidivs abhängig von einer stattgehabten späten akuten zellulären Rejektion (LAR)

Ereignis: Tod; zensiert: letztes Follow-up; p = 0,073; n = 93

Ergebnisse

4.3.3 Einfluss auf die sekundären Zielparameter

Der Einfluss später akuter zellulärer Rejektionen auf die sekundären Zielparameter findet sich in Tabelle 13.

In der 30- und 90-Tages-Mortalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Kohorten (30 Tage: $p = 0,276$; 90 Tage: $0,157$).

In der Rejektionskohorte erlitten signifikant weniger eine Major-Komplikation innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation ($p < 0,001$). Die erniedrigte postoperative Morbidität hielt sich auch für die Komplikationen innerhalb von 90 Tagen ($p = 0,003$).

Die Dauer des stationären Aufenthaltes unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,719$).

In 3,9% der Fälle erfolgte eine Retransplantation bei Patienten mit später Rejektion, Patienten ohne späte Rejektion wurden in 7,6% der Fälle retransplantiert ($p = 0,339$).

4.4 Lebergrunderkrankungen und Rejektionen

Die Verteilung der der Zirrhose zugrundeliegenden Lebergrunderkrankung in der Kohorte ist in Abbildung 11 aufgeführt. Den größten Anteil stellten die Patienten mit viraler Zirrhose (HCV 37,2%, HBV 14,8%, HBV und HCV 0,4%) sowie Zirrhose aufgrund von Alkoholabusus (31,4%).

Aufgrund der Patientenzahlen in den unterschiedlichen Lebergrunderkrankungen wurde sich im Folgenden nur auf Patienten mit HBV- oder HCV-induzierter Zirrhose oder alkoholtoxischer Zirrhose konzentriert.

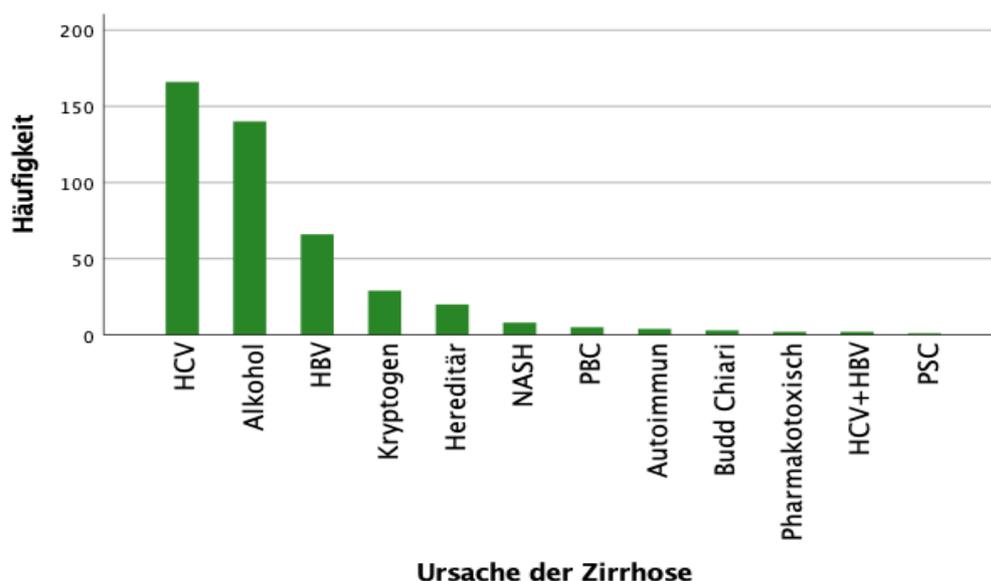


Abbildung 11: Lebergrunderkrankungen in der Studienkohorte

HCV = Hepatitis C, HBV = Hepatitis B, NASH = Nicht-alkoholische Steatohepatitis, PBC = Primär biliäre Zirrhose, PSC = Primär sklerosierende Cholangitis

Ergebnisse

4.4.1 Lebergrunderkrankungen und akute zelluläre Rejektion

Die Kohorten entwickelten mit unterschiedlicher Häufigkeit eine oder mehrere Rejektionsepisoden. Bei den Patienten mit Hepatitis B kam es in 39,4% der Fälle zu einer akuten zellulären Rejektion, bei Patienten mit Hepatitis C in 46,4% der Fälle und bei Patienten mit alkoholinduzierter Zirrhose erlitten 40,0% eine Rejektion. Im Chi-Quadrat-Test konnte mit einem $p = 0,442$ kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Im Vergleich der Gruppen untereinander zeigte keine der Paarungen einen signifikanten Unterschied. (Tabelle 14)

Tabelle 14: Inzidenz der akuten zellulären Rejektion abhängig von der Lebergrunderkrankung sowie Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander

| Lebergrunderkrankungen | Inzidenz der ACR | Signifikanzniveau |
|------------------------|---------------------------|-------------------|
| HBV vs. HCV | 26 (39,4%) vs. 77 (46,4%) | $p = 0,334$ |
| HBV vs. Alkohol | 26 (39,4%) vs. 56 (40,0%) | $p = 0,934$ |
| HCV vs. Alkohol | 77 (46,4%) vs. 56 (40,0%) | $p = 0,262$ |

ACR = akute zelluläre Rejektion, HBV = Hepatitis B-induzierte Zirrhose, HCV = Hepatitis C-induzierte Zirrhose

Das Auftreten einer schweren Rejektionsepisode unterschied sich abhängig von der Lebergrunderkrankung. Die schwersten Rejektionsepisoden traten bei den Patienten mit HCV-induzierter Zirrhose auf. 12,7% erlitten eine akute Rejektion II. oder III. Grades in ihrer ersten Rejektionsepisode, wohingegen die Patienten mit HBV- und alkoholinduzierter Zirrhose in 4,5% und 5,7% eine schwere Episode erlitten ($p = 0,042$). Der Vergleich der Gruppen untereinander findet sich in Tabelle 15. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen Patienten mit einer Transplantation aufgrund einer alkoholinduzierten Zirrhose und Patienten mit einer HCV-induzierten Zirrhose ($p = 0,039$). Trotz tendenziell höherer Inzidenz schwerer Rejektionen in der Gruppe der HCV-induzierten Zirrhose konnte kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit HBV-induzierter Zirrhose nachgewiesen werden ($p = 0,067$).

Ergebnisse

Tabelle 15: Schwere akute zelluläre Rejektion (Grad II und III nach Banff) abhängig von der Lebergrunderkrankung sowie Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander

| Lebergrunderkrankungen | Rejektion II. oder III. Grades | Signifikanzniveau |
|------------------------|--------------------------------|-------------------|
| HBV vs. HCV | 3 (4,5%) vs. 21 (12,7%) | p = 0,067 |
| HBV vs. Alkohol | 3 (4,5%) vs. 8 (5,7%) | p = 0,728 |
| HCV vs. Alkohol | 21 (12,7%) vs. 8 (5,7%) | p = 0,039 |

HBV = Hepatitis B-induzierte Zirrhose, HCV = Hepatitis C-induzierte Zirrhose

4.4.2 Lebergrunderkrankungen und späte akute zelluläre Rejektion

Die Inzidenz der späten akuten zellulären Rejektionen zeigte sich in allen drei Lebergrunderkrankungen ähnlich. Patienten mit Hepatitis B entwickelten in 12,1% der Fälle eine Rejektion, Patienten mit Hepatitis C in 11,4% und Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose in 10,0% der Fälle (p = 0,878).

Im Vergleich der Kohorten untereinander zeigte keine der Kohorten eine signifikant erhöhte oder erniedrigte Rejektionsrate. (Tabelle 16)

Tabelle 16: Inzidenz der späten akuten zellulären Rejektionen abhängig von der Lebergrunderkrankung sowie Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander

| Lebergrunderkrankungen | Inzidenz der LAR | Signifikanzniveau |
|------------------------|---------------------------|-------------------|
| HBV vs. HCV | 8 (12,1%) vs. 19 (11,4%) | p = 0,885 |
| HBV vs. Alkohol | 8 (12,1%) vs. 14 (10,0%) | p = 0,646 |
| HCV vs. Alkohol | 19 (11,4%) vs. 14 (10,0%) | p = 0,685 |

LAR = späte akute zelluläre Rejektion, HBV = Hepatitis B-induzierte Zirrhose, HCV = Hepatitis C-induzierte Zirrhose

Das Auftreten einer schweren späten akuten zellulären Rejektion unterschied sich nicht abhängig von der Lebergrunderkrankung (p = 0,725). Der Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander findet sich in Tabelle 17. Es konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Ergebnisse

Tabelle 17: Schwere späte akute zelluläre Rejektion (Grad II und III nach Banff) abhängig von der Lebergrunderkrankung sowie Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander

| Lebergrunderkrankungen | LAR II. oder III. Grades | Signifikanzniveau |
|------------------------|--------------------------|-------------------|
| HBV vs. HCV | 2 (3,0%) vs. 4 (2,4%) | p = 0,788 |
| HBV vs. Alkohol | 2 (3,0%) vs. 2 (1,4%) | p = 0,437 |
| HCV vs. Alkohol | 4 (2,4%) vs. 2 (1,4%) | p = 0,537 |

LAR = späte akute zelluläre Rejektion, HBV = Hepatitis B-induzierte Zirrhose, HCV = Hepatitis C-induzierte Zirrhose

5 Diskussion

Die Anzahl der Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation steigt, während die Spenderanzahl in Deutschland eher zurückgeht.⁹⁴ Daraus ergibt sich zwangsläufig die Frage nach Priorisierung und Organallokation abhängig von der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation und dem Transplantatüberleben. Die Forschung beschäftigt sich seit vielen Jahren mit den Folgen von zellulären Rejektionen für das Patienten- und Transplantatüberleben sowie deren Risikofaktoren. Während sich zahlreiche Studien mit dem Gesamtkollektiv der Lebertransplantierten und deren Risikofaktoren für eine akute Rejektion auseinandersetzen, gibt es bis dato keine Studien isoliert zu dem Kollektiv der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose. Dabei wächst der Anteil an Patienten mit Lebertransplantationen aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms in Zirrhose.²⁷ Ziel dieser Studie war es, die Risikofaktoren für eine akute zelluläre Rejektion und für eine späte akute zelluläre Rejektion bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zu evaluieren sowie deren Einfluss auf Gesamtüberleben und Transplantatüberleben zu untersuchen. Ergänzend sollte begutachtet werden, ob zelluläre Rejektionen den Rezidivaustritt des zugrundeliegenden hepatozellulären Karzinoms beeinflussen. Zum Abschluss sollte geprüft werden, ob sich Unterschiede in der Inzidenz abhängig von der Lebergrunderkrankung zeigen.

Folgende Ergebnisse konnten ermittelt werden:

1. Als multivariate Risikofaktoren für eine akute zelluläre Rejektion zeigten sich ein Empfängeralter < 55 Jahre, ein Spender-BMI > 30 kg/m² und eine biliäre Drainageanlage sowie als protektive Faktoren eine AB-Blutgruppe des Empfängers und ein Child-Pugh B/C-Stadium vor Transplantation. Multivariate Risikofaktoren für späte akute zelluläre Rejektionen waren Empfängeralter < 50 Jahre sowie ein männliches Spendergeschlecht.
2. Sowohl die akuten zellulären Rejektionen als auch die späten akuten zellulären Rejektionen zeigten keinen Einfluss auf Gesamt- oder Transplantatüberleben.
3. Es konnte kein Einfluss akuter oder später akuter zellulärer Rejektionen auf das rezidivfreie Überleben ermittelt werden. 1 Jahr nach Rezidivdiagnose lebten signifikant mehr Patienten in der Kohorte mit später akuter zellulärer Rejektion.
4. Die zugrundeliegenden Lebergrunderkrankungen spielten keine Rolle in Bezug auf die Inzidenz von akuten und von späten akuten zellulären Rejektionen. Das

Auftreten schwerer akuter zellulärer Rejektionen unterschied sich signifikant abhängig von der Lebergrunderkrankung.

Im Folgenden werden die möglichen Ursachen und Einflussfaktoren, die zu den Ergebnissen dieser Studie geführt haben, diskutiert.

5.1 Gesamtkohorte

Unser Patientenkollektiv von 446 Patienten mit Lebererstransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose zeigte sich mit einem Altersmedian von 57 Jahren (21-72 Jahre) und einem Mittelwert von 56,91 Jahren ($\pm 7,38$ Jahre) älter als das Patientenalter in vergleichbaren Lebertransplantationsstudien, deren Alter einen Mittelwert von 44-50,5 Jahren^{42-44, 74, 87, 102} aufweist. In nur wenigen Studien finden sich Kohorten mit einem Mittelwert von 53 bis 54 Jahren^{63, 66}. Dieser Altersunterschied lässt sich vorwiegend durch die zugrundeliegende tumoröse Lebergrunderkrankung begründen. In den Industrieländern wird das hepatozelluläre Karzinom meist im Alter zwischen 50 und 70 Jahren diagnostiziert mit in den letzten Jahren stetig steigender Inzidenz bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr und fallenden Inzidenzen vor dem 50. Lebensjahr.¹¹ Damit wächst der Anteil an Transplantationen aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms mit steigender Altersgruppe.^{103, 104} Anders als die vorliegende Dissertation betrachtet der Großteil der vorhandenen Studien das Kollektiv aller lebertransplantierten Patienten, unabhängig von deren Lebergrunderkrankung. Aufgrund der unterschiedlichen Lebergrunderkrankungen und einem geringen Anteil an Transplantationen aufgrund tumoröser Lebergrunderkrankung zeigt sich in der Literatur ein jüngeres Kollektiv.³² Ein weiterer Punkt ist der Zeitpunkt der Studien. Studien vor 1995 zeigen eine junge Studienpopulation^{43, 44}, während der Altersdurchschnitt der neueren Studien^{63, 66} passend zur alternden Transplantationspopulation ansteigt.^{103, 105}

Unser Patientenkollektiv bestand zu 81,2% der Fälle aus Männern. In den meisten Studien zur Inzidenz von zellulären Rejektionen rangiert der Anteil an männlichen Empfängern zwischen 56 und 73%.^{63, 74, 85} Dieser Unterschied lässt sich ebenfalls in erster Linie auf die tumoröse Lebergrunderkrankung zurückführen. Die Inzidenz von hepatozellulären Karzinomen ist bei Männern zwei- bis dreifach erhöht.⁶ Neuere Studien aus den USA zeigen eine bis zu fünffach erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen bei Männern im Vergleich zu der weiblichen Population.¹¹ Dazu kommen die höheren Inzidenzraten an HBV-, HCV- und alkoholinduzierter Zirrhose bei der männlichen

Bevölkerung, die die Möglichkeit einer Resektion des hepatozellulären Karzinoms vermindern und die Notwendigkeit einer Transplantation erhöhen.^{106, 107}

In unserer Studienpopulation unterzogen sich 31,4% der Patienten einer Lebertransplantation aufgrund einer alkoholinduzierten Zirrhose, 37,2% aufgrund einer HCV-induzierten Zirrhose und 14,8% wegen einer HBV-induzierten Zirrhose. In 16,6% der Fälle zeigte sich eine andere zirrhoseinduzierende Diagnose. HBV, HCV und Alkohol als führende Ursache für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms deckt sich mit der Verteilung in Europa und den USA (HCV 60-70%, alkoholinduziert 20-45%, HBV 10-22%).^{15, 16} Der geringere Anteil an HCV-induzierter Zirrhose als Lebergrunderkrankung in unserer Kohorte lässt sich damit erklären, dass Deutschland zu den Ländern mit niedriger Prävalenz von 0,4% zählt.¹⁰⁸

In unserem Kollektiv erlitten 20,9% der Patienten ein Rezidiv. Diese Rezidivraten sind vergleichbar mit der Literatur.⁵⁹

5.2 Akute zelluläre Rejektionen

In unserer Studienkohorte zeigte sich bei 43,5% der Patienten eine akute zelluläre Rejektion (bioptisch gesichert oder Therapieinduktion bei klinischem Verdacht). Diese Inzidenzraten sind vergleichbar mit der existierenden Literatur. Während Demetris et al.⁴¹ und Uemura et al.⁴² Inzidenzraten von bis zu 65% beschreiben, berichten Shaked et al.¹⁰⁹ 2009 von 38-46% behandelten akuten zellulären Rejektionen. Konzentriert man sich nur auf durch Biopsie histologisch gesicherte Rejektionen, berichten neuere Studien Rejektionsinzidenzen von 12-27%. Neben der rein bioptischen Rejektionsdefinition könnten die niedrigeren Rejektionsraten im Vergleich zu unserer eigener Population auf ein kürzeres Follow-up und eine aktuellere Patientenpopulation zurückzuführen sein mit vornehmlicher Nutzung von Tacrolimus.^{63, 109, 110}

5.2.1 Risikofaktoren

Viele Studien beschäftigen sich mit der Evaluierung der Risikofaktoren für eine akute zelluläre Rejektion, mit dem Ziel, die Immunsuppression individuell an das Risikoprofil des Patienten anzupassen und ihn auf diese Weise sowohl vor einer Rejektion als auch vor den Nebenwirkungen der Immunsuppression zu schützen.

In unserer Kohorte zeigte sich in der multivariaten Analyse ein Empfängeralter < 55 Jahre, ein Spender-BMI von > 30 kg/m² und eine biliäre Drainageanlage als Risikofaktor für eine akute zelluläre Rejektion sowie als protektive Faktoren eine AB-Blutgruppe des Empfängers und ein Child-Pugh B- oder C-Stadium vor Transplantation.

Diskussion

Der etablierte Risikofaktor des jungen Empfängers^{39, 63-66} konnte in unserer Kohorte trotz deutlich älterer Studienkohorte ebenfalls nachgewiesen werden. Empfänger < 55 Jahre zeigten ein höheres Risiko für eine akute zelluläre Rejektion als ältere Transplantatempfänger. Levitsky et al. 2017 beschrieben ein jüngeres Empfängeralter als einen Risikofaktor für eine akute zelluläre Rejektion in der Kohorte von 45.423 Patienten des Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR).⁶³ Die Studie von Gomez Manero et al. dokumentierte eine jährliche Risikoabnahme von 8% pro Jahr steigendem Lebensalter.⁶⁵ Kueht et al. 2016 wiesen neben dem erhöhten Rejektionsrisiko bei jüngeren Empfängern sogar einen protektiven Effekt von höherem Alter nach.⁶⁶ Die Gründe für ein erhöhtes Risiko bei jüngeren Empfängern werden vor allem in der mit dem Alter schwächer werdenden Immunkompetenz in Verbindung gebracht. Die Aktivität der dendritischen Zellen lässt nach, wodurch Antigenpräsentation und Aktivierung des erworbenen Immunsystems sinkt und die Fähigkeit abnimmt, adäquat auf neue Antigene zu reagieren.¹¹¹ Zudem sinkt die Bildung, Proliferation und Reaktionsfähigkeit der T-Zellen.^{112, 113} Beides Zell-typen, die essentiell für die Ausbildung einer Rejektion sind.

Den protektiven Effekt eines Child-Pugh B- oder C-Status vor Lebertransplantation bekräftigten Gomez Manero et al. 2001. In dieser Studie konnte ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Child-Pugh A vor Transplantation nachgewiesen werden.⁶⁵ Auch Bathgate et al. wiesen einen Child-Pugh A-Status vor Transplantation als univariaten Risikofaktor nach.⁷³ Patienten mit Leberzirrhose entwickeln mit fortschreitender Zirrhose eine Immundefizienz und der Child-Pugh-Status eines Patienten lässt sich als möglicher Indikator für den Immunstatus des Patienten nutzen.^{114, 115} Gesundere Patienten und Patienten mit einer starken Immunkompetenz zeigen ein erhöhtes Risiko für eine Rejektionsepisode.^{39, 116} Eine denkbare Erklärung für das geringere Risiko einer akuten zellulären Rejektion bei Child-Pugh B/C-Status ist somit die schwächere Immunkompetenz dieser Patienten gegenüber Patienten mit Child-Pugh A.

Der Effekt einzelner Blutgruppen auf die Rejektionswahrscheinlichkeit wurde selten untersucht. Wiesner et al. 1998 konnten keinen Einfluss der Blutgruppen nachweisen.³⁹ Kueht et al. 2016 zeigten eine Steigerung des Rejektionsrisiko bei Patienten mit einer A1-Blutgruppe. Diese Beobachtung war in der multivariaten Analyse jedoch nicht signifikant.⁶⁶ Der Einfluss einzelner Blutgruppen lässt sich nicht geradeheraus erklären. Als Teil des immunologischen Systems des Menschen lässt sich aber eine immunologische Funktion vermuten.

Neu hat sich der Spender-BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ als Risikofaktor gezeigt. Studien zu dem Einfluss des Spender-BMIs auf das Rejektionsrisiko bei Lebertransplantation sind noch nicht veröffentlicht. Einzig eine Studie von 37 Patienten mit Nierentransplantation von Espinoza et al. 2006 untersuchte den Einfluss adipöser Lebendspender auf das Rejektionsrisiko. Hier fand sich ein signifikant erhöhtes Rejektionsrisiko bei Patienten mit einem adipösen Spender (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$).¹¹⁷ Als Ursache lässt sich das erhöhte Risiko einer Ischämie-/Reperfusionsschädigung bei Spendern mit erhöhtem BMI vermuten, unter anderem aufgrund der verlängerten Operationszeiten und anspruchsvolleren Eingriffe, sowie dem erhöhten Anteil an makrovaskulärer Steatohepatitis, die wiederum mit Transplantatdysfunktion, initialer Minderfunktion und primärer Nichtfunktion einhergeht.^{118, 119} Eine Ischämie-/Reperfusionsschädigung steigert das Risiko einer akuten zellulären Rejektion.¹²⁰ Zudem kommt es gegebenenfalls zu einer erhöhten Diagnose an Rejektion aufgrund von vermehrten Biopsien bei verzögerter Transplantatfunktion. Insbesondere in Hinblick auf die steigende Adipositas¹²¹ in der Gesellschaft sollte der Einfluss des Spender-BMIs auf akute zelluläre Rejektionen weiter untersucht werden. Neu zeigte sich zudem eine Erhöhung des Rejektionsrisikos bei Anlage einer biliären Drainage intraoperativ. Studien mit dem Fokus der Evaluation von Risikofaktoren für akute zelluläre Rejektionen haben diesen Parameter noch nicht begutachtet. Der Effekt der biliären Drainagen dagegen auf biliäre Komplikationen wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Dabei liegt der Fokus aber vor allem auf biliären Strikturen, Leckagen und Cholangitiden sowie Thrombosen der Arteria hepatica.¹²² Einzig Li et al.¹²³, Shimoda et al.¹²⁴ und Weiss et al.¹²⁵ verglichen die Inzidenz an Rejektionen bei Patienten mit T-Drainage versus ohne T-Drainage und konnten keinen Unterschied feststellen. Konträr dazu zeigte sich in unserer Studie ein erhöhtes Risiko für eine akute zelluläre Rejektion bei Anlage einer biliären Drainage. Als Ursache für die Risikoerhöhung könnte die Lage der Drainage vermutet werden. Biliäre Drainagen werden in den Ductus choledochus gelegt, um die biliäre Anastomose zu schützen und biliäre Komplikationen wie biliäre Leckage und Strikturen nach Anastomosenanlage zu reduzieren, einen einfachen Zugang zu den Gallenwegen für bildgebende Untersuchungen zu gewährleisten und die Menge und Qualität der Galle zu überwachen.¹²⁶ Dadurch kommt es durch die Fremdkörperreizung möglicherweise zu einer Einwanderung von Immunzellen und einer erhöhten lokalen Immunaktivierung. Besonders unter der Berücksichtigung, dass die Immunogenität der Leber durch das Gallengangsepithel ausgelöst wird, wäre diese Erklärung für ein erhöhtes Rejektionsrisiko denkbar.³⁵

5.2.2 Zielparameter

Inwiefern akute zelluläre Rejektionen Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben nehmen, wird kontrovers diskutiert. Ein Großteil der publizierten Literatur berichtet von keinem signifikanten Einfluss.^{39, 64, 76} In unserer Kohorte konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne akute zelluläre Rejektion dargestellt werden, trotz grafisch überlegenen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit akuter zellulärer Rejektion. Diese Überlegenheit findet sich bei Thuraiajah et al., in deren Studie Patienten mit früher akuter zellulärer Rejektion im Vergleich zu Patienten mit später akuter zellulärer Rejektion und ohne Rejektion ein besseres Transplantatüberleben beweisen.⁸⁵ Wiesner et al. zeigten ebenfalls ein besseres Transplantatüberleben, vermuteten dahinter jedoch vorwiegend den höheren Anteil an gesünderen Patienten im Rejektionskollektiv.³⁹ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Nacif et al. In ihrer Studie zeigten Patienten mit akuter zellulärer Rejektion ein besseres Patienten- und Transplantatüberleben als Patienten ohne Rejektion, die älter waren und einen signifikant höheren MELD aufwiesen.¹⁰² Schlechtere Überlebenskurven für Patienten mit akuter zellulärer Rejektion, wie in einigen neuen Studien beschrieben^{63, 75, 78}, konnten in unserer Kohorte nicht ermittelt werden.

5.2.3 Rezidive

Dies ist die erste Studie, die sich explizit mit dem Einfluss der Rejektionen auf die Rezidivhäufigkeit und auf das rezidivfreie Überleben beschäftigt. Einzig Sharma et al. untersuchten unterschiedliche Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Rezidiv nach Transplantation und konnten akute zelluläre Rejektionen nicht als Risikofaktor feststellen.¹²⁷ Die Rezidivhäufigkeit unterschied sich nicht in unserer Studie abhängig von einer stattgehabten akuten zellulären Rejektion, auch das rezidivfreie Überleben zeigte zwischen den Gruppen keinen Unterschied. Auffällig war eine erhöhte Rate an Rezidiven mehr als 5 Jahre nach Transplantation in der Gruppe der akuten zellulären Rejektionen bei insgesamt gleicher Rezidivhäufigkeit. Dies könnte man angelehnt an die Immunediting-Theorie von Dunn et al.⁹¹ so interpretieren, dass aufgrund des akut erhöhten immunogenen Milieus in der Leber bei Rejektion antitumoröse Immunzellen verstärkt werden. Dadurch könnte eine längere Eliminierungsphase von Tumorzellen vorhanden sein oder die Equilibriumsphase länger andauern, in der das Immunsystem das Rezidiv am Wachsen und so Manifestieren hindert. Der Unterschied zeigte sich in unserer Kohorte nicht als signifikant, sollte aber mit einer größeren Kohorte weiter untersucht

werden. Vor allem vor dem Hintergrund, da einzelne Studien bereits von einem erniedrigten De-novo-Tumorrisiko bei Patienten mit akuter zellulärer Rejektion berichten.^{97, 128} Wichtig ist aber festzuhalten, dass in unserer Studie nicht der Einfluss von monoklonalen Anti-T-Zell-Antikörpern oder Thymoglobulingabe bei steroidrefraktärer Rejektion untersucht wurde und so ein mutmaßlicher Einflussfaktor nicht integriert wurde.

5.3 Späte akute zelluläre Rejektionen

Die Inzidenz später akuter zellulärer Rejektionen betrug in unserer Studienkohorte 11,4%. Diese Inzidenzraten decken sich mit der Inzidenz später akuter zellulärer Rejektionen in der Literatur.^{42, 79-81}

5.3.1 Risikofaktoren

In unserer Kohorte zeigten sich als Risikofaktoren für eine späte akute zelluläre Rejektion ein junges Empfängeralter < 50 Jahre und ein männliches Spendergeschlecht. Junges Empfängeralter ist ein etablierter Risikofaktor.^{42, 85} Auch hier ist ein stärkeres Immunsystem der jüngeren Patienten gegenüber der älteren Patienten anzunehmen.¹¹¹ Ein zusätzlicher Faktor kann in der fehlenden Adhärenz insbesondere jüngerer Patienten vermutet werden. Zu niedrige oder grenzwertig niedrige Immunsuppressionsspiegel gelten als einer der Hauptrisikofaktoren für eine späte akute zelluläre Rejektion.^{41, 79, 85, 86} Die Nicht-Adhärenz steigt generell je weiter die Transplantation zurückliegt. Jüngere Transplantatempfänger sind zudem weniger adhärenz als ältere Patienten.¹²⁹ Der Risikofaktor männliches Spendergeschlecht ist bislang nicht etabliert. Ramji et al.⁸⁰ und Uemura et al.⁴² untersuchten den Einfluss des Spendergeschlechts auf die späte akute zelluläre Rejektion und konnten keinen Zusammenhang feststellen. Einzig Kueht et al. zeigten eine Risikosteigerung bei männlichem Spender, jedoch bezogen auf akute zelluläre Rejektionen.⁶⁶ Dagegen beschrieben McTaggart et al. weibliche Spender als Risikofaktor für eine frühe akute zelluläre Rejektion.⁶⁷ Das weibliche Immunsystem ist bekannt für eine höhere Immunaktivität mit erhöhten T-Zellen, vermehrt zirkulierenden Immunglobulinen und einer höheren Rate an Autoimmunerkrankungen, während Androgene eher als immunsuppressiv gelten.¹¹¹ Auf Grundlage unserer Studie ist dieser Risikofaktor schwer zu erklären, sollte aber in weiteren Studien eingehender untersucht werden.

Obwohl die Vorbehandlung mit Radiofrequenzablation in unserer Studie nicht in der multivariaten Analyse als signifikanter Risikofaktor bestehen blieb, ist es ein Parameter, dem Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Sowohl bei den akuten zellulären

Rejektionen als auch bei den späten akuten zellulären Rejektionen zeigte er sich mit tendenziellem Einfluss auf zelluläre Rejektionen. Eine Risikosteigerung durch eine Vorbehandlung des Patienten mit Radiofrequenzablation ist noch nicht beschrieben. Radiofrequenzablation führt durch eine fokale Hyperthermie zu unterschiedlichen Schäden auf Zell- und Gewebesebene. Zentral kommt es zu einer koagulativen Nekrose, umgeben von einer transitionalen Zone. In diese transitionale Zone wandern postablativ zahlreiche Immunzellen ein, unter anderem dendritische Zellen und T-Zellen. Neben der lokalen Immunaktivierung kommt es zu einer systemischen Immunaktivierung.¹³⁰ Eine beschriebene Folge ist ein verlängertes tumorfreies Überleben aufgrund tumorspezifischer Immunantworten.^{131, 132} Eine Steigerung des Risikos einer zellulären Rejektion bei Patienten mit Radiofrequenzablation in der Anamnese könnte ebenfalls durch die proinflammatorische Immunaktivierung bedingt sein. Durch die Immunaktivierung lässt sich zum einen eine gesteigerte Immunstärke vermuten, zum anderen ist es denkbar, dass das Immunsystem auf leberspezifische Antigene sensibilisiert wird.

5.3.2 Zielparameter

In unserer Studienkohorte zeigte sich kein Unterschied im Patienten- und Transplantatüberleben weder im Vergleich zwischen Patienten mit später akuter zellulärer Rejektion und ohne noch bei der Aufschlüsselung in Patienten mit früher akuter Rejektion ≤ 6 Monate, später akuter Rejektion > 6 Monate und keiner Rejektion. Dies steht im Kontrast zu der bestehenden Literatur.^{42, 63, 85, 87} Hier zeigt sich ein signifikant schlechteres Gesamt- und Transplantatüberleben der Patienten mit späten akuten zellulären Rejektionen im Vergleich zu Patienten ohne Rejektion. Auch Levitsky et al. demonstrierten in der bis jetzt größten Kohorte, bestehend aus 890 Patienten der Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study (A2ALL) und 45.423 Patienten des Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), ein deutlich schlechteres Überleben von Transplantat und Patient bei stattgehabter später akuter Rejektion.⁶³ Einzig Junge et al. 2005 konnten in einer Kohorte von 1426 Patienten keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne späte zelluläre Rejektion ermitteln.¹³³ Dass sich kein Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben in unserer Kohorte gezeigt hat, lässt sich möglicherweise auf mehrere Faktoren zurückführen. Zum einen ist die späte akute zelluläre Rejektion nicht klar definiert, sodass Vergleiche schwerer fallen. Die meisten Studien arbeiten mit einer Definition > 3 Monate^{85, 133} oder > 6 Monate^{42, 87}. Levitsky et al. untersuchten den Einfluss später akuter zellulärer Rejektionen innerhalb 6-12 Monaten sowie

> 12 Monate nach Transplantation.⁶³ Zum anderen unterschieden sich die Einschlusskriterien der Studien. Während Wiesner et al.⁸⁷ sowie Uemura et al.⁴² ein Kollektiv von Patienten betrachteten, die mindestens 1 Jahr nach Transplantation überlebten bzw. ein Transplantatüberleben von mindestens 2 Jahre vorwiesen, setzten Levitsky et al.⁶³, Thuraijah et al.⁸⁵ und Junge et al.¹³³ kein zeitliches Mindestüberleben fest. Unsere Kohorte dagegen schloss angelehnt an Wiesner et al.³⁹ alle Patienten ein, die mehr als drei Tage nach Transplantation überlebten und die keine Retransplantation innerhalb der ersten drei Tage erlitten, sodass hier möglicherweise andere Faktoren noch einen Einfluss ausüben. Zudem wählten Uemura et al.⁴² und Junge et al.¹³³ die Aufschlüsselung in zwei Gruppen (keine späte akute zelluläre Rejektion vs. späte akute zelluläre Rejektion), während Levitsky et al.⁶³, Thuraijah et al.⁸⁵ und Wiesner et al.⁸⁷ die Aufschlüsselung in 3 Gruppen (keine akute zelluläre Rejektion, frühe akute zelluläre Rejektion \leq 6 Monate und späte akute zelluläre Rejektion $>$ 6 Monate) wählten. Dazu kommt unser besonderes Patientenkollektiv bestehend aus Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, das sich nicht ohne weiteres mit den Patientenkollektiven der anderen Studien vergleichen lässt.

5.3.3 Rezidive

Rezidivfreies Überleben und die Rezidivinzidenz unterschieden sich auch bei der Einteilung der Gruppe abhängig von einer stattgehabten späten akuten zellulären Rejektion nicht. Jedoch lebten ein Jahr nach Diagnosestellung eines Rezidivs noch 72,7% der Kohorte mit später Rejektion und nur 36,6% der Kohorte ohne späte Rejektion. Bei den Patienten mit später akuter zellulärer Rejektion zeigten sich zudem tendenziell bessere Überlebenschancen nach Rezidivdiagnose. Toso et al. beschrieben 2013 eine stattgehabte akute zelluläre Rejektion als prädiktiven Faktor für ein verlängertes Überleben nach Rezidiv.¹³⁴ Es kann vermutet werden, dass aufgrund der erhöhten Immunaktivierung durch eine akute zelluläre Rejektion in der Leber unabhängig von deren zeitlichen Auftreten zeitgleich die antitumoröse Immunität erhöht wird. Dadurch kommt es nach der Immunoediting-Theorie nach Dunn et al. entweder zu einer erhöhten Elimination tumoröser Zellen am Anfang der Rezidivbildung oder einem längeren Equilibriumsstadium, in dem sich Tumorzellwachstum und Vernichtung durch das Immunsystem die Waage halten.⁹¹ Dies würde das verlängerte Überleben der Patienten nach Diagnose eines Rezidivs erklären. Diese Erkenntnis gilt es in größer angelegten Studien weiter zu untersuchen.

5.4 Lebergrunderkrankungen und Rejektionen

In dieser Studie wurde die Bedeutung der drei Gruppen HBV-, HCV- und alkoholinduzierte Zirrhose auf die Entwicklung einer akuten zellulären und späten akuten zellulären Rejektion untersucht, da autoimmune und cholestatische Lebergrunderkrankungen nur in geringem Maße vertreten war.

In unserer Studie zeigte sich weder ein Einfluss einer der drei Lebergrunderkrankungen auf die Ausbildung einer akuten oder späten akuten zellulären Rejektion noch ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz sowohl der akuten als auch der späten akuten zellulären Rejektion. Ein Erklärungsansatz für die fehlende Herauskristallisierung einer Lebergrunderkrankung als Risikofaktor für eine akute oder späte akute zelluläre Rejektion in unserer Studie mag die tumoröse Grunderkrankung sein und die damit einhergehende generell herabgesetzte Rejektionsinzidenz. Berlakovich et al. zeigten 1998 niedrige Inzidenzraten bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Vergleichbar mit den Inzidenzraten bei alkoholischer Zirrhose.⁶⁹ Veerappan et al. ermittelten ein hepatozelluläres Karzinom als protektiven Faktor für die Ausbildung einer akuten zellulären Rejektion in der univariaten Analyse.⁷⁵ Keine weitere Studie befasst sich mit dem möglichen protektiven Effekt eines hepatozellulären Karzinoms auf die Rejektionsinzidenz. Da sich unsere Studienkohorte isoliert aus Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zusammensetzt, konnte diese Fragestellung auch durch uns nicht umfassend geklärt werden, ist aber ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Forschung.

Tendenziell zeigte sich aber eine höhere Inzidenz akuter zellulärer Rejektionen in der Gruppe der HCV-Patienten im Vergleich zu HBV- und Alkoholzirrhose.

Dies findet sich in der Literatur wieder. Alkoholinduzierte Zirrhose gilt in der existierenden Literatur vor 2000 als protektiver Faktor. Zum einen scheint das Risiko einer akuten zellulären Rejektion zu sinken⁷³, zum anderen scheint die Inzidenz von akuten zellulären Rejektionen in der Gruppe der alkoholinduzierten Zirrhose im Vergleich zu anderen Lebergrunderkrankungen geringer zu sein^{68, 69}. Hier wird als mögliche Ursache der inhibitorische Effekt des Alkohols auf das Immunsystem oder Signalwege des Immunsystems vermutet, der trotz Abstinenz anzuhalten scheint.^{68, 69} Zudem ist an einen schlechteren Ernährungsstatus der Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose zu denken.⁷³ Neuere Studien dagegen zeigen keinen Einfluss auf akute und späte akute zelluläre Rejektionen.⁷⁴ Rodriguez Romano et al. beschreiben gleiche Rejektionsraten bei Patienten mit alkoholischer und nicht-alkoholischer Zirrhose.¹³⁵ Bei dieser Studie wurden

Diskussion

jedoch die Patienten mit alkoholischer Zirrhose den Patienten ohne alkoholischer Zirrhose gegenübergestellt, ohne in weitere Lebergrunderkrankungen zu differenzieren, was die gleichen Inzidenzraten bei solch einer heterogenen Vergleichsgruppe erklären kann.

HBV-induzierte Zirrhose ist ebenfalls als protektiver Faktor für eine akute zelluläre Rejektion etabliert.^{68, 74, 75} Antigenpräsentierende Zellen werden bei Patienten mit Hepatitis B in ihrer Aktivität herabreguliert, sodass ein virusinduzierter Defekt der zellvermittelten Immunität bestehen bleibt. Eine Präsentation von Spenderantigenen fällt schwächer aus und durch herabgesetzte T-Zell-Aktivierung sinkt die akute Rejektionsrate.^{68, 136} Ein weiterer Faktor könnte die Langzeitgabe von Hepatitis B-Immunglobulinen darstellen, welche zur Prophylaxe der HBV-Rekurrenz genutzt werden und zu einer Senkung der Rejektionsinzidenz führen.^{68, 137}

Kontrovers diskutiert wird der Einfluss der HCV-induzierten Zirrhose. Der Großteil der existierenden Studien berichtet von einem erhöhten Risiko einer akuten zellulären Rejektion passend zu den erhöhten Inzidenzraten unserer Studie.^{63, 65, 67} Grundlage könnten auch hier die Eigenschaften des Virus sein. Bei HCV-infizierten Patienten zeigt sich der Virus eher evasiv ohne Herabregulation des Immunsystems.⁷⁵ Zusätzlich kommt es zu einer Hochregulation verschiedener Zytokine im Transplantatmilieu, welche sich vornehmlich bei HCV-Patienten mit Rejektion präsentieren und bei anderen Lebergrunderkrankungen in einer Rejektion nicht nachweisbar sind.¹³⁸ Zudem bestand lange Zeit der Standard der Interferon-basierten Therapie bei HCV-Rekurrenz, welche ebenfalls mit akuten zellulären Rejektionen assoziiert ist.¹³⁹ Wiesner et al. 2006 beschreiben dagegen eine HCV-induzierte Zirrhose als protektiven Faktor vor einer akuten späten zellulären Rejektion, vorausgesetzt die Patienten erhalten eine dreifache Immunsuppression bestehend aus Tacrolimus + MMF + Steroiden.⁸⁷ Au et al. konnten 2015 keinen Einfluss auf die Entstehung einer akuten zellulären Rejektion nachweisen.⁷⁴

Auffällig war zudem ein signifikant höherer Anteil an schweren akuten zellulären Rejektionen in der Gruppe der HCV-induzierten Zirrhosen im Vergleich zur Gruppe der alkoholinduzierten Zirrhosen und tendenziell auch im Vergleich zur Gruppe der HBV-induzierten Zirrhose. Bei Maggi et al. 1998 erlitten HCV-Patienten signifikant mehr Rejektionsepisoden.¹⁴⁰ Die erhöhte Schwere und Anzahl der Rejektionsepisoden lässt sich gegebenenfalls durch die Immunsuppressionstherapie und das oft zurückhaltende Management von Rejektionsepisoden bei HCV-Patienten erklären. Die Immunsuppression

bei diesen Patienten muss eine Balance finden zwischen niedriger Immunsuppression, um einen Reinfekt des Transplantats mit dem HCV-Virus zu verzögern und somit das Patienten- und Transplantatüberleben zu verbessern, und ausreichender Immunsuppression, um keine Rejektion zu provozieren.¹⁴¹ Zudem ist die Diagnose einer akuten zellulären Rejektion bei Patienten mit Hepatitis C erschwert. Zum einen kann der Anstieg der Transaminaseparameter sowohl einen Reinfekt als auch eine Rejektionsepisode bedeuten, zum anderen sind besonders in frühen Stadien die histologischen Entitäten nicht immer klar zu unterscheiden.³⁷ Diese Konstellation kann zu Verzögerungen in der Therapie führen. Zusätzlich steigt das Risiko für einen Reinfekt bei Steroidgabe zur Rejektionstherapie, weswegen eine Rejektionsepisode häufig anfangs durch Erhöhung der Immunsuppression behandelt wird.¹⁴² In Anbetracht des Risikos eines schlechteren Transplantat- und Gesamtüberlebens von Patienten mit schweren Rejektionsepisoden im Allgemeinen³⁹ und gleichzeitig aber eines erhöhten Risikos für ein verschlechtertes Patientenüberleben bei Patienten mit Hepatitis C und stattgehabter oder behandelter Rejektion⁷¹, müssen die Strategien für das Rejektionsmanagement für Patienten mit Hepatitis C weiter untersucht werden – besonders auch im Hinblick auf die heutzutage bis zu 100-prozentige Wahrscheinlichkeit der potentiellen Heilung der Hepatitis C mithilfe von direkten antiviral wirksamen Substanzen^{141, 143}.

5.5 Limitationen

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Aufgrund dieser Art der Studie konnten einige für Rejektionen relevante Daten wie Compliance des Patienten nicht erhoben werden. Zudem umfasst diese Dissertation Patientendaten von 1989 bis 2015. Damit handelt es sich zum einen um die größte und einzige Studie zu dem Thema der akuten zellulären Rejektionen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Zum anderen führt diese große Zeitspanne aber auch dazu, dass Daten wie die Immunsuppressions-Blutspiegel oder Operationsdaten aufgrund fehlender Dokumentation nicht Eingang in die Studie finden konnten und Änderungen in Immunsuppressionsstrategien und Allokationsrichtlinien im Laufe der Jahre möglicherweise die Vergleichbarkeit einschränken.

5.6 Schlussfolgerungen und Besonderheiten

Trotz zahlreicher Studien zum Thema der Risikofaktoren von akuten und späten akuten zellulären Studien haben sich nur wenige Risikofaktoren klar etabliert. Unter anderem aufgrund der sehr heterogenen Patientengruppen bei Lebertransplantation. Unsere

Diskussion

Studie fokussiert sich als erste Studie nur auf Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose und evaluiert Risikofaktoren für dieses Kollektiv. Neben dem etablierten Risikofaktor des jüngeren Empfängeralters zeigten sich als neue Risikofaktoren männliches Spendergeschlecht, biliäre Drainageanlage und ein Spender-BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$. Insbesondere der Einfluss des Spender-BMIs sollte bei der steigenden Adipositas in unserer Bevölkerung weiter untersucht werden. Aufmerksamkeit sollte in weiteren Studien auch dem Einfluss von Bridging- und Downstaging-Verfahren auf zelluläre Rejektionen gewidmet werden, allen voran der Radiofrequenzablation. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sollten prospektive Studien zur Elimination von Störfaktoren Immunsuppression und Compliance berücksichtigen.

Zudem wirft die Studie die Frage auf, ob späte akute zelluläre Rejektionen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom gegebenenfalls sogar positiven Einfluss ausüben, indem sie das Überleben nach Rezidiv verlängern könnten. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich in unserem Kollektiv kein Einfluss der akuten und späten zellulären Rejektionen auf das Patienten- und Transplantatüberleben zeigte, gilt es diese Frage in weiteren Studien zu klären. Gleichzeitig ist aber zu bedenken, dass akute Rejektionen trotz fehlendem Einfluss auf die Überlebenschancen in dieser Studie eine gesundheitsökonomische Belastung mit verlängerten Krankenhausaufenthalten nach Transplantation oder Rehospitalisierung darstellen. Zudem wird eine Rejektion psychologisch häufig als Rückschlag vom Patienten empfunden.

Mit Hinblick auf den wachsende Anteil an Patienten mit Lebertransplantationen aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms in Zirrhose, sollte deren Interaktion mit akuten zellulären Rejektionen in prospektiven Studien vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt werden – sowohl dem Einfluss des hepatozellulären Karzinoms per se auf akute zelluläre Rejektionen als auch dem Einfluss akuter zellulärer Rejektionen auf die Subgruppe der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose.

6 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|---|
| ACR | Akute zelluläre Rejektion (acute cellular rejection) |
| AFP | α -Fetoprotein |
| A2ALL | Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CMV | Zytomegalievirus |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid) |
| EAR | Frühe akute zelluläre Rejektion (early acute rejection) |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| ELTR | European Liver Transplant Registry |
| GODT | Global Observatory on Donation and Transplantation |
| HBV | Hepatitis B-Virus |
| HCV | Hepatitis C-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HLA-DR | Humanes Leukozytenantigen Isotyp DR |
| KI | Konfidenzintervall |
| LAR | Späte akute zelluläre Rejektion (late acute rejection) |
| MELD | Model for End-Stage Liver Disease |
| MHC | Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex) |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| OR | Odds Ratio |
| SRTR | Scientific Registry of Transplant Recipients |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika |
| UCSF | University of California, San Francisco |
| WHO-ONT | Kollaboration der World Health Organization und Spanish Transplant Organization |

7 Literaturverzeichnis

1. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I and Bray F. Cancer Fact Sheets: All cancers excluding non-melanoma skin cancer [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2016. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>. Accessed May 4, 2018.
2. World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. 2016:60. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/. Accessed May 4, 2018.
3. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2015 [Internet]. 2017:6-9. Available from: <https://www.destatis.de/DE>. Accessed Mar 22, 2018.
4. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I and Bray F. Cancer Fact Sheets: Liver cancer [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2016. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>. Accessed May 4, 2018.
5. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I and Bray F. Population Fact Sheets: Germany [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2016. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>. Accessed May 4, 2018.
6. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F and McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer*. 2016;139:1534-45.
7. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC and Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593-608.
8. Manns MP. Liver Cirrhosis, Transplantation and Organ Shortage. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:83-4.
9. Bruix J, Gores GJ and Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*. 2014;63:844-55.
10. Walter SR, Thein HH, Amin J, Gidding HF, Ward K, Law MG, George J and Dore GJ. Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection: 1992-2006. *J Hepatol*. 2011;54:879-86.
11. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J and El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology*. 2017;152:812-820.e5.
12. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, Linares A, Perez R, Sotorrios NG, Martinez I and Rodrigo L. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:520-7.
13. Leberzirrhose. In: G. Herold, ed. *Innere Medizin* Köln: Gerd Herold; 2017: 547-49.
14. Wiegand J and Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:85-91.
15. Llovet JM, Burroughs A and Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907-17.
16. Bosch FX, Ribes J, Diaz M and Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127:S5-s16.
17. Schwartz JM and Carithers Jr RL. Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma [Internet]. UpToDate. Topic 3599 Version 55.0. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiological-associations-of-hepatocellular-carcinoma>. Accessed Mar 22, 2018.

18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK and AWMF). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL [Internet]. 2013:60-124. Available from: <https://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. Accessed May 7, 2018.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018.
20. Llovet JM, Bru C and Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329-38.
21. Czauderna C, Marquardt JU, Galle PR and Worns MA. [Hepatocellular carcinoma]. *Internist (Berl)*. 2017;58:469-479.
22. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A and Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
23. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998;28:751-5.
24. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R and Mariani L. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17 Suppl 2:S44-57.
25. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL and Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403.
26. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL and Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007;7:2587-96.
27. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodriguez FS and Burroughs A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57:675-88.
28. Rieke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Hanninen EL and Felix R. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1496-505.
29. Denecke T, Stelter L, Schnapauff D, Steffen I, Sinn B, Schott E, Seidensticker R, Puhl G, Gebauer B, Hanninen EL, Wust P, Neuhaus P and Seehofer D. CT-guided Interstitial Brachytherapy of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplantation: an Equivalent Alternative to Transarterial Chemoembolization? *Eur Radiol*. 2015;25:2608-16.
30. Carmona M, Álvarez M, Marco J and Mahillo B. Organ Donation and Transplantation Activities - 2015 Report [Internet]. Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT). 2017:9. Available from: <http://www.transplant-observatory.org/2015-activity-data/>. Accessed May 7, 2018.
31. Eurotransplant. Annual Report 2015 [Internet]. 2015:107-17. Available from: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports. Accessed Mar 22, 2018.
32. European Liver Transplant Registry (ELTR). Overall indication and results [Internet]. 2015. [Figure] Primary Disease leading zu LT in Europe. Available from: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>. Accessed Aug 23, 2018.

33. European Liver Transplant Registry (ELTR). Specific results by disease [Internet]. 2015. [Figure] Hepato-Biliary Cancer. Available from: <http://www.eltr.org/Specific-results-by-disease.html>. Accessed May 4, 2018.
34. Sanchez-Fueyo A and Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011;140:51-64.
35. Saxena R and Thung SN. Pathology of Liver Transplantation. In: R. Saxena, ed. *Practical Hepatic Pathology A Diagnostic Approach*. 1st ed. Saint Louis: W.B. Saunders; 2011(1): 599-630.
36. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, Neil D, Colvin RB, McCaughan G, Fung JJ, Del Bello A, Reinholt FP, Haga H, Adeyi O, Czaja AJ, Schiano T, Fiel MI, Smith ML, Sebagh M, Tanigawa RY, Yilmaz F, Alexander G, Baiocchi L, Balasubramanian M, Batal I, Bhan AK, Bucuvalas J, Cerski CTS, Charlotte F, de Vera ME, ElMonayeri M, Fontes P, Furth EE, Gouw ASH, Hafezi-Bakhtiari S, Hart J, Honsova E, Ismail W, Itoh T, Jhala NC, Khettry U, Klintmalm GB, Knechtle S, Koshiba T, Kozlowski T, Lassman CR, Lerut J, Levitsky J, Licini L, Liotta R, Mazariegos G, Minervini MI, Misdraji J, Mohanakumar T, Mölne J, Nasser I, Neuberger J, O'Neil M, Pappo O, Petrovic L, Ruiz P, Sağol Ö, Sanchez Fueyo A, Sasatomi E, Shaked A, Shiller M, Shimizu T, Sis B, Sonzogni A, Stevenson HL, Thung SN, Tisone G, Tsamandas AC, Wernerson A, Wu T, Zeevi A and Zen Y. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016;16:2816-2835.
37. Stift J and Dienes HP. Leberbiopsie nach Transplantation *J Gastroenterol Hepatol Erkr*. 2014;12:18-25.
38. Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, Fung J, Gouw A, Gustafsson B, Haga H, Harrison D, Hart J, Hübscher S, Jaffe R, Khettry U, Lassman C, Lewin K, Martinez O, Nakazawa Y, Neil D, Pappo O, Parizhskaya M, Randhawa P, Rasoul-Rockenschaub S, Reinholt F, Reynes M, Robert M, Tsamandas A, Wanless I, Wiesner R, Wernerson A, Wrba F, Wyatt J and Yamabe H. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *An International Panel Hepatology United States*; 2000(31): 792-9.
39. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, Everhart J and Detre KM. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28:638-45.
40. Nacif LS, Pinheiro RS, Pecora RA, Ducatti L, Rocha-Santos V, Andraus W and D'Albuquerque LC. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28:212-5.
41. Demetris AJ, Ruppert K, Dvorchik I, Jain A, Minervini M, Nalesnik MA, Randhawa P, Wu T, Zeevi A, Abu-Elmagd K, Eghtesad B, Fontes P, Cacciarelli T, Marsh W, Geller D and Fung JJ. Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. *Transplantation*. 2002;74:1290-6.
42. Uemura T, Ikegami T, Sanchez EQ, Jennings LW, Narasimhan G, McKenna GJ, Randall HB, Chinnakotla S, Levy MF, Goldstein RM and Klintmalm GB. Late acute rejection after liver transplantation impacts patient survival. *Clin Transplant*. 2008;22:316-23.
43. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331:1110-5.

44. European FK506 Multicenter Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet*. 1994;344:423-8.
45. Murray J. Transplantation. In: T. W. Mak and M. E. Saunders, eds. *The Immune Response - Basic and Clinical Principles* Burlington: Academic Press; 2006: 873-921.
46. Cozzi E, Colpo A and De Silvestro G. The mechanisms of rejection in solid organ transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2017;56:498-505.
47. International Panel. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997;25:658-63.
48. Müller AR, Platz K-P and Neuhaus P. Spezieller Teil: Lebertransplantation. In: R. Pfitzmann, P. Neuhaus and R. Hetzer, eds. *Organtransplantation: Transplantation thorakaler und abdomineller Organe*. 1st ed.: De Gruyter; 2001: 141-70.
49. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D and Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7:358-366.
50. Adams DH and Neuberger JM. Treatment of acute rejection. *Semin Liver Dis*. 1992;12:80-8.
51. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J and Makuuchi M. Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid-resistant acute rejection after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4870-2.
52. Lee JG, Lee J, Lee JJ, Song SH, Ju MK, Choi GH, Kim MS, Choi JS, Kim SI and Joo DJ. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin for steroid-resistant acute rejection after liver transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3711.
53. McVicar JP, Kowdley KV, Bacchi CE, Barr D, Marsh CL, Perkins JD and Carithers RL, Jr. The natural history of untreated focal allograft rejection in liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg*. 1996;2:154-60.
54. Dousset B, Hubscher SG, Padbury RT, Gunson BK, Buckels JA, Mayer AD, Elias E, McMaster P and Neuberger JM. Acute liver allograft rejection--is treatment always necessary? *Transplantation*. 1993;55:529-34.
55. Cotler SJ. Treatment of acute cellular rejection of the liver allograft [Internet]. UpToDate. Topic 4598 Version 16.0. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-cellular-rejection-of-the-liver-allograft>. Accessed Mar 14, 2018.
56. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357:2601-14.
57. Dharnidharka VR. Comprehensive review of post-organ transplant hematologic cancers. *Am J Transplant*. 2018;18:537-549.
58. Buell JF, Gross TG and Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005;80:S254-64.
59. Rodriguez-Peralvarez M, De la Mata M and Burroughs AK. Liver transplantation: immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19:253-60.
60. Yokoyama I, Carr B, Saito H, Iwatsuki S and Starzl TE. Accelerated Growth Rates of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. *Cancer*. 1991;68:2095-100.
61. Chen ZS, He F, Zeng FJ, Jiang JP, Du DF and Liu B. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5273-6.
62. Immunsuppressiva Grundlagen Hämatologie und Onkologie. In: T. Karow and R. Lang-Roth, eds. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 23rd ed.: Thomas Karow; 2015: 873-82.

63. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, Mansfield SA, Gillespie BW, Merion RM, Lok AS, Levy G, Kulik L, Abecassis M and Shaked A. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:584-593.e2.
64. Shindoh J, Akamatsu N, Tanaka T, Kaneko J, Tamura S, Sakamoto Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Makuuchi M and Kokudo N. Risk factors for acute liver allograft rejection and their influences on treatment outcomes of rescue therapy in living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30:880-5.
65. Gomez-Manero N, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Cienfuegos JA and Prieto J. Prognostic model for early acute rejection after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7:246-54.
66. Kueht ML, Cotton RT, Galvan NT, O'Mahony CA, Goss JA and Rana A. Profiling immunologic risk for acute rejection in liver transplantation: Recipient age is an important risk factor. *Transpl Immunol*. 2016;38:44-9.
67. McTaggart RA, Terrault NA, Vardanian AJ, Bostrom A and Feng S. Hepatitis C etiology of liver disease is strongly associated with early acute rejection following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:975-85.
68. Farges O, Saliba F, Farhamant H, Samuel D, Bismuth A, Reynes M and Bismuth H. Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulins. *Hepatology*. 1996;23:240-8.
69. Berlakovich GA, Rockenschaub S, Taucher S, Kaserer K, Muhlbacher F and Steiniger R. Underlying disease as a predictor for rejection after liver transplantation. *Arch Surg*. 1998;133:167-72.
70. Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Saiura A, Imamura H and Kokudo N. Risk factors for acute rejection in living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17:347-52.
71. Kim JM, Lee KW, Song GW, Jung BH, Lee HW, Yi NJ, Kwon CD, Hwang S, Suh KS, Joh JW, Lee SK and Lee SG. Immunosuppression status of liver transplant recipients with hepatitis C affects biopsy-proven acute rejection. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22:366-371.
72. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD and Lake JR. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl*. 2005;11:750-9.
73. Bathgate AJ, Hynd P, Sommerville D and Hayes PC. The prediction of acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:475-9.
74. Au KP, Chan SC, Chok KS, Sharr WW, Dai WC, Sin SL, Wong TC and Lo CM. Clinical factors affecting rejection rates in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14:367-73.
75. Veerappan A, VanWagner LB, Mathew JM, Huang X, Miller J, Lapin B and Levitsky J. Low incidence of acute rejection in hepatitis B virus positive liver transplant recipients and the impact of hepatitis B immunoglobulin. *Hum Immunol*. 2016;77:367-74.
76. Fisher LR, Henley KS and Lucey MR. Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality. *Liver Transpl Surg*. 1995;1:10-5.
77. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, Airoidi A, Giacomoni A, Rondinara G, Tinelli C, Forti D and Pinzello G. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2708-16.

78. Kuo HT, Lum E, Martin P and Bunnapradist S. Effect of diabetes and acute rejection on liver transplant outcomes: An analysis of the organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing database. *Liver Transpl.* 2016;22:796-804.
79. Mor E, Gonwa TA, Husberg BS, Goldstein RM and Klintmalm GB. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation--associated risk factors and outcome. *Transplantation.* 1992;54:821-4.
80. Ramji A, Yoshida EM, Bain VG, Kneteman NM, Scudamore CH, Ma MM, Steinbrecher UP, Gutfreund KS, Erb SR, Partovi N, Chung SW, Shapiro J and Wong WW. Late acute rejection after liver transplantation: the Western Canada experience. *Liver Transpl.* 2002;8:945-51.
81. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Keneko J, Matsui Y, Hasegawa K, Makuuchi M, Division A, Surgery D, Medicine G, Tokyo U, Hongo, Bunkyo k, T. and Japan. Late-onset acute rejection after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6674-7.
82. Neil DA and Hubscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23:971-83.
83. Neil DA and Hubscher SG. Delay in diagnosis: a factor in the poor outcome of late acute rejection of liver allografts. *Transplant Proc.* 2001;33:1525-6.
84. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, Clouston A, Charlotte F, Czaja A, Daskal I, El-Monayeri MS, Fontes P, Fung J, Gridelli B, Guido M, Haga H, Hart J, Honsova E, Hubscher S, Itoh T, Jhala N, Jungmann P, Khettry U, Lassman C, Ligato S, Lunz JG, 3rd, Marcos A, Minervini MI, Molne J, Nalesnik M, Nasser I, Neil D, Ochoa E, Pappo O, Randhawa P, Reinholt FP, Ruiz P, Sebagh M, Spada M, Sonzogni A, Tsamandas AC, Wernerson A, Wu T and Yilmaz F. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology.* 2006;44:489-501.
85. Thurairajah PH, Carbone M, Bridgestock H, Thomas P, Hebbar S, Gunson BK, Shah T and Neuberger J. Late acute liver allograft rejection; a study of its natural history and graft survival in the current era. *Transplantation.* 2013;95:955-9.
86. Ozbilgin M, Egeli T, Unek T, Ozkardesler S, Avkan-Oguz V, Sagol O, Ozbilgin S, Bacakoglu A and Astarcioglu I. Incidence of Late Acute Rejection in Living Donor Liver Transplant Patients, Risk Factors, and the Role of Immunosuppressive Drugs. *Transplant Proc.* 2015;47:1474-7.
87. Wiesner RH, Steffen BJ, David KM, Chu AH, Gordon RD and Lake JR. Mycophenolate Mofetil Use Is Associated with Decreased Risk of Late Acute Rejection in Adult Liver Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2006;6:1609-1616.
88. Shi XL, de Mare-Bredemeijer EL, Tapirdamaz O, Hansen BE, van Gent R, van Campenhout MJ, Mancham S, Litjens NH, Betjes MG, van der Eijk AA, Xia Q, van der Laan LJ, de Jonge J, Metselaar HJ and Kwekkeboom J. CMV Primary Infection Is Associated With Donor-Specific T Cell Hyporesponsiveness and Fewer Late Acute Rejections After Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15:2431-42.
89. Anand AC, Hubscher SG, Gunson BK, McMaster P and Neuberger JM. Timing, significance, and prognosis of late acute liver allograft rejection. *Transplantation.* 1995;60:1098-103.
90. Wang E, Monaco A, Monsurro V, Sabatino M, Pos Z, Uccellini L, Wang J, Worschech A, Stroncek DF and Marincola FM. Antitumor vaccines, immunotherapy and the immunological constant of rejection. *IDrugs.* 2009;12:297-301.
91. Dunn GP, Old LJ and Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.

92. Dougan M and Dranoff G. The immune response to tumors. *Curr Protoc Immunol.* 2009;Chapter 20:Unit 20.11.
93. Izzy M and Watt KD. The reality of de novo malignancy: Sadly, not fake news. *Liver Transpl.* 2017;23:1367-1368.
94. Eurotransplant. Annual Report 2017 [Internet]. 2017:18. Available from: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports. Accessed Nov 1, 2018.
95. Eurotransplant. Chapter 5 ET Liver Allocation System (ELAS). Eurotransplant Manual - version 4.0 [Internet]. 2013. Available from: http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter5_elas9.pdf. Accessed Jan 28,2019.
96. Deutscher Ärzteverlag GmbH RDÄ. Bekanntmachungen: Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG. *Dtsch Arztebl International.* 2006;103:A-3282-90.
97. Lemmens A-M. De novo Tumore nach Lebertransplantation Eine retrospektive Analyse von 1711 Patienten [dissertation]. *Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie Charité - Campus Virchow Klinikum* 2016;Doctor medicinae:97.
98. Dindo D, Demartines N and Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
99. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL and Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96.
100. Andreou A, Bahra M, Schmelzle M, Ollinger R, Sucher R, Sauer IM, Guel-Klein S, Struecker B, Eurich D, Klein F, Pascher A, Pratschke J and Seehofer D. Predictive factors for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30:819-27.
101. Punt CJ, Buyse M, Kohne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Pahlman L, Sobrero A and Douillard JY. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:998-1003.
102. Nacif LS, Pinheiro RS, de Arruda Pecora RA, Tanigawa RY, Rocha-Santos V, Andraus W, Alves VA and D'Albuquerque LC. Re-Transplantation, Higher Creatinine Levels in Hepatitis C Virus Patients, and Donor Age Are Predictors of Mortality in Long-Term Analysis of Late Acute Rejection in Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2017;22:9-16.
103. Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, Reyes JD and Ioannou GN. Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival Benefit. *Gastroenterology.* 2016;150:441-53.e6; quiz e16.
104. European Liver Transplant Registry (ELTR). Overall Indication and Results [Internet]. 2015. [Figure] Primary Disease According to Age in Adults. Available from: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>. Accessed Aug 23, 2018.
105. European Liver Transplant Registry (ELTR). Recipient Data [Internet]. 2015. [Figure] Evolution of Recipient Age. Available from: <http://www.eltr.org/Recipient-data.html>. Accessed Sep 27, 2018.

106. Jepsen P, Vilstrup H and Sorensen HT. Alcoholic cirrhosis in Denmark - population-based incidence, prevalence, and hospitalization rates between 1988 and 2005: a descriptive cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:3.
107. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142:1264-1273.e1.
108. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, Colombo M, Delarocque-Astagneau E, Dusheiko G, Esmat G, Esteban R, Goldberg D, Gore C, Lok AS, Manns M, Marcellin P, Papatheodoridis G, Peterle A, Prati D, Piorkowsky N, Rizzetto M, Roudot-Thoraval F, Soriano V, Thomas HC, Thursz M, Valla D, van Damme P, Veldhuijzen IK, Wedemeyer H, Wiessing L, Zanetti AR and Janssen HL. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J Viral Hepat.* 2011;18 Suppl 1:1-16.
109. Shaked A, Ghobrial RM, Merion RM, Shearon TH, Emond JC, Fair JH, Fisher RA, Kulik LM, Pruett TL and Terrault NA. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:301-8.
110. Gastaca M, Valdivieso A, Bustamante J, Fernandez JR, Ruiz P, Ventoso A, Testillano M, Palomares I, Salvador P, Prieto M, Montejo M, Suarez MJ and de Urbina JO. Favorable longterm outcomes of liver transplant recipients treated de novo with once-daily tacrolimus: Results of a single-center cohort. *Liver Transpl.* 2016;22:1391-400.
111. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G and Grubeck-Loebenstien B. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 2015;14:309-21.
112. Boraschi D, Aguado MT, Dutel C, Goronzy J, Louis J, Grubeck-Loebenstien B, Rappuoli R and Del Giudice G. The gracefully aging immune system. *Sci Transl Med.* 2013;5:185ps8.
113. Trzonkowski P, Debska-Slizien A, Jankowska M, Wardowska A, Carvalho-Gaspar M, Hak L, Moszkowska G, Bzoma B, Mills N, Wood KJ, Mysliwska J and Rutkowski B. Immunosenescence increases the rate of acceptance of kidney allotransplants in elderly recipients through exhaustion of CD4+ T-cells. *Mech Ageing Dev.* 2010;131:96-104.
114. Albillos A, Lario M and Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61:1385-96.
115. Castellanos MI, Seijas OR, González D, Ronquillo M, Rosario Abreu Md and Ojeda S. Immune Alterations in Liver Cirrhosis: Its Relationship with Etiology, Child Pugh Stage and Malnutrition | OMICS International. *Journal of Nutritional Disorders & Therapy.* 2011;1:1.
116. Cheng JW, Shi YH, Fan J, Huang XW, Qiu SJ, Xiao YS, Wang Z, Dai Z, Tang ZY and Zhou J. An immune function assay predicts post-transplant recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137:1445-53.
117. Espinoza R, Gracida C, Cancino J and Ibarra A. Effect of obese living donors on the outcome and metabolic features in recipients of kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38:888-9.
118. Attia M, Silva MA and Mirza DF. The marginal liver donor--an update. *Transpl Int.* 2008;21:713-24.
119. de Graaf EL, Kench J, Dilworth P, Shackel NA, Strasser SI, Joseph D, Pleass H, Crawford M, McCaughan GW and Verran DJ. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:540-6.

120. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW and Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:79-89.
121. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK and Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *Jama*. 2012;307:491-7.
122. Sun N, Zhang J, Li X, Zhang C and Zhou X. Biliary tract reconstruction with or without T-tube in orthotopic liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:529-38.
123. Li T, Chen Z, Zeng F, Ming C, Zhang W, Liu D, Jiang J, Du D and Chen ZK. Impact of early biliary complications in liver transplantation in the presence or absence of a T-tube: a Chinese transplant centre experience. *Postgrad Med J*. 2007;83:120-3.
124. Shimoda M, Saab S, Morrissey M, Ghobrial RM, Farmer DG, Chen P, Han SHB, Bedford RA, Goldstein LI, Martin P and Busuttil RW. A Cost-effectiveness Analysis of Biliary Anastomosis With or Without T-tube after Orthotopic Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2001;1:157-161.
125. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, Puhl G, Guckelberger O, Neumann UP, Pratschke J and Neuhaus P. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009;250:766-71.
126. Lopez-Andujar R, Oron EM, Carregnato AF, Suarez FV, Herraiz AM, Rodriguez FS, Carbo JJ, Ibars EP, Sos JE, Suarez AR, Castillo MP, Pallardo JM and De Juan Burgueno M. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2013;258:21-9.
127. Sharma P, Welch K, Hussain H, Pelletier SJ, Fontana RJ, Marrero J and Merion RM. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in the MELD era. *Dig Dis Sci*. 2012;57:806-12.
128. Aberg F, Pukkala E, Hockerstedt K, Sankila R and Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl*. 2008;14:1428-36.
129. Couzi L, Moulin B, Morin MP, Albano L, Godin M, Barrou B, Alamartine E, Morelon E, Girardot-Seguin S, Mendes L, Misdrahi D, Cassuto E and Merville P. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. *Transplantation*. 2013;95:326-32.
130. Chu KF and Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:199-208.
131. Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, Uozumi S, Omori R, Matsumura T, Yanagawa T, Ito T and Imawari M. Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2010;45:451-8.
132. den Brok MH, Suttmuller RP, van der Voort R, Bennink EJ, Figdor CG, Ruers TJ and Adema GJ. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res*. 2004;64:4024-9.
133. Junge G, Tullius SG, Klitzing V, Schewior L, Pratschke J, Radke C, Neuhaus R and Neuhaus P. The influence of late acute rejection episodes on long-term graft outcome after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:1716-7.
134. Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, Meeberg G, Majno P, Morard I, Giostra E, Berney T, Morel P, Mentha G and Kneteman NM. Factors predicting survival after post-

- transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:342-7.
135. Rodriguez Romano D, Jimenez Romero C, Alonso Casado O, Rodriguez Gonzalez F, Manrique Municio A, Marques Medina E, Garcia Garcia I and Moreno Gonzalez E. Liver transplants in patients with alcoholic cirrhosis-incidence of acute rejection. *Transplant Proc.* 2002;34:243-4.
136. van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, de Jong EC, Niesters HG, Kusters JG, Kwekkeboom J and Janssen HL. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004;40:738-46.
137. Couto CA, Bittencourt PL, Farias AQ, Lallee MP, Cancado EL, Massarollo PC and Mies S. Human polyclonal anti-hepatitis B surface antigen immunoglobulin reduces the frequency of acute rejection after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001;43:335-7.
138. Zekry A, Bishop GA, Bowen DG, Gleeson MM, Guney S, Painter DM and McCaughan GW. Intrahepatic cytokine profiles associated with posttransplantation hepatitis C virus-related liver injury. *Liver Transpl.* 2002;8:292-301.
139. Selzner N, Guindi M, Renner EL and Berenguer M. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2011;55:207-17.
140. Maggi U, Rossi G, Vannelli A, Caccamo L, Gatti S, Paone G, Reggiani P, Melada E, Latham L, Andreani P and Fassati LR. Hepatitis B and C virus-induced diseases and acute rejection after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1998;30:3946-7.
141. Mitchell O and Gurakar A. Management of Hepatitis C Post-liver Transplantation: a Comprehensive Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:140-8.
142. Gedaly R, Clifford TM, McHugh PP, Jeon H, Johnston TD and Ranjan D. Prevalent immunosuppressive strategies in liver transplantation for hepatitis C: results of a multi-center international survey. *Transpl Int.* 2008;21:867-72.
143. Teegen EM, Durr M, Maurer MM, Eurich F, Vollbort A, Globke B, Bahra M, Blaeker H, Pratschke J and Eurich D. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21:e13020.

8 Abbildungsverzeichnis

| | | |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1 | Einteilung der Rejektionsarten nach Lebertransplantation..... | 11 |
| Abbildung 2 | Patientenselektion für die vorliegende Dissertation..... | 31 |
| Abbildung 3 | Gesamtüberleben nach Lebertransplantation mit und ohne akute zelluläre Rejektion (ACR)..... | 39 |
| Abbildung 4 | Transplantatüberleben nach Lebertransplantation mit und ohne akute zelluläre Rejektion (ACR)..... | 40 |
| Abbildung 5 | Rezidivfreies Überleben nach Lebertransplantation abhängig von einer stattgehabten akuten zellulären Rejektion (ACR)..... | 40 |
| Abbildung 6 | Überleben nach Diagnose eines Rezidivs abhängig von einer stattgehabten akuten zellulären Rejektion (ACR)..... | 42 |
| Abbildung 7 | Gesamtüberleben nach Lebertransplantation mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion (LAR)..... | 47 |
| Abbildung 8 | Transplantatüberleben nach Lebertransplantation mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion (LAR)..... | 48 |
| Abbildung 9 | Rezidivfreies Überleben nach Lebertransplantation abhängig von einer stattgehabten späten akuten zellulären Rejektion (LAR)..... | 49 |
| Abbildung 10 | Überleben nach Diagnose eines Rezidivs abhängig von einer stattgehabten späten akuten zellulären Rejektion (LAR)..... | 50 |
| Abbildung 11 | Lebergrunderkrankungen in der Studienkohorte..... | 51 |

9 Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 1 | Einteilung des Schweregrades akuter zellulärer Rejektionen nach Lebertransplantation anhand der Banff-Klassifikation..... | 13 |
| Tabelle 2 | Einschlusskriterien der Datenbank..... | 22 |
| Tabelle 3 | Ausschlusskriterien der Datenbank..... | 22 |
| Tabelle 4 | Übersicht aller in der Datenbank erhobener Parameter..... | 24 |
| Tabelle 5 | Zusammenfassung der zugrundeliegenden Lebergrunderkrankungen in Gruppen..... | 27 |
| Tabelle 6 | Ciclosporin A-basierte Immunsuppressionsschemata nach Leberersttransplantation..... | 28 |
| Tabelle 7 | Tacrolimus-basierte Immunsuppressionsschemata nach Leberersttransplantation..... | 28 |
| Tabelle 8 | Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo..... | 29 |
| Tabelle 9 | Aufteilung der Kohorte in Patienten mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion..... | 32 |
| Tabelle 10 | Charakteristika der 446 Patienten mit Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose und Faktoren assoziiert mit akuter zellulärer Rejektion..... | 36 |
| Tabelle 11 | Zielparameter der 446 Patienten mit Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose sowie Einfluss stattgehabter akuter zellulärer Rejektionen auf die Zielparameter..... | 41 |
| Tabelle 12 | Charakteristika der Patienten mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion nach Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose sowie deren Assoziation mit der Entwicklung einer späten zellulären Rejektion..... | 44 |
| Tabelle 13 | Zielparameter der Patienten mit und ohne späte akute zelluläre Rejektion nach Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose sowie Einfluss stattgehabter später zellulärer Rejektionen auf die Zielparameter..... | 50 |
| Tabelle 14 | Inzidenz der akuten zellulären Rejektion abhängig von der Lebergrunderkrankung sowie Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander..... | 52 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 15 | Schwere akute zelluläre Rejektion (Grad II und III nach Banff) abhängig von der Lebergrunderkrankung sowie Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander..... | 53 |
| Tabelle 16 | Inzidenz der späten akuten zellulären Rejektionen abhängig von der Lebergrunderkrankung sowie Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander..... | 53 |
| Tabelle 17 | Schwere späte akute zelluläre Rejektion (Grad II und III nach Banff) abhängig von der Lebergrunderkrankung sowie Vergleich der Lebergrunderkrankungen untereinander..... | 54 |

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elisabeth Münch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**„Akute zelluläre Rejektionen bei Patienten mit Lebertransplantation bei
hepatozellulärem Karzinom in Leberzirrhose:
Evaluierung der Risikofaktoren, Einfluss auf Gesamtüberleben, Transplantat-
überleben und rezidivfreies Überleben sowie Bedeutung der
Lebergrunderkrankungen“**

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Dennis Eurich für seine Zeit, konstruktive Kritik und Unterstützung bedanken. Meinem Betreuer Herrn Privatdozent Dr. med. Andreas Andreou bin ich sehr dankbar für die kontinuierlich gute Betreuung, gute Erreichbarkeit bei Fragen und Unterstützung in der gesamten Zeit der Dissertationserstellung. Zudem möchte ich Herrn Professor Dr. med. Daniel Seehofer für sein Vertrauen danken, der mir ursprünglich als Doktorvater das Thema dieser Dissertation überlassen hat.

Danken möchte ich auch Frau Luisa Unterluggauer und Herrn Michael Hippler-Benscheidt. Frau Luisa Unterluggauer hat an der Erstellung des primären Datensatzes mitgewirkt und die Patientendaten vor 2005 sowie zwischen April 2015 bis Dezember 2015 erhoben. Ohne ihre Hilfe wäre die Betrachtung eines so umfassenden Kollektivs nicht möglich gewesen. Herrn Michael Hippler-Benscheidt hat durch Bereitstellung der Spenderdaten sowie einzelner bei Eurotransplant gemeldeter Empfängerdaten erst die umfangreiche Analyse eventueller Risikofaktoren in dieser Arbeit ermöglicht.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir die Möglichkeit gegeben haben, mich ohne Ablenkung auf meine Dissertation zu konzentrieren und mir seit meiner Geburt unermüdlich bei der Verwirklichung meiner Träume zur Seite stehen. Herzlichst möchte ich mich zudem bei meinen Schwestern, meinen Großeltern, Damian Hildebrandt sowie meinen Freunden bedanken, die mit ihrer emotionalen Unterstützung, ihren Korrekturen und ihren konstanten Ermutigungen einen wesentlichen Teil zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.