

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

DISSERTATION

**Lebertransplantation bei Hepatitis-C-assoziiertem Endstadium der Leberer-  
krankung – Drei Jahrzehnte monozentrischer Erfahrung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georg Reumuth  
aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 18.12.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1. Abstract/Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Hepatitis C</b>	<b>9</b>
2.1.1. Erreger	9
2.1.2. Epidemiologie und Übertragung	9
2.1.3. Diagnostik	10
2.1.4. Verlauf	10
2.1.4.1. Hepatische Manifestationen	11
2.1.4.2. Extrahepatische Manifestationen	11
2.1.4.3. HCC	12
2.1.5. Leitliniengerechte Therapie der Studienpatienten	12
2.1.5.1. Interferon-basierte Therapieansätze	13
2.1.5.2. Interferon-freie Therapieansätze	14
<b>2.2. Lebertransplantation</b>	<b>15</b>
2.2.1. Durchführung/OP-Technik	16
2.2.2. Frühe Komplikationen	16
2.2.3. Nachsorge	17
2.2.4. Langzeitergebnisse	18
<b>2.3. Model for End-stage Liver Disease</b>	<b>18</b>
2.3.1. Berechnung	19
2.3.2. Einführung in den USA & ET-Ländern	19
<b>2.4. Herleitung der Aufgabenstellung</b>	<b>20</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>21</b>
<b>3.1. Patientenkollektiv</b>	<b>21</b>
<b>3.2. HCV-Diagnostik</b>	<b>22</b>
3.2.1. Serologische Diagnostik	22
3.2.2. Molekularbiologische Diagnostik	22
3.2.3. HCV-Genotyp	22
<b>3.3. Histologische Analyse der Leberbiopsien</b>	<b>23</b>

<b>3.4. Antivirale Therapie</b>	<b>23</b>
<b>3.5. Operationstechniken</b>	<b>24</b>
3.5.1. Postoperative Nachsorge	24
<b>3.6. Statistische Analyse</b>	<b>25</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
<b>4.1. Allgemeine Daten und Demografie</b>	<b>26</b>
<b>4.2. Therapie</b>	<b>28</b>
<b>4.3. Fibrose</b>	<b>32</b>
<b>4.4. Retransplantation</b>	<b>35</b>
<b>4.5. HCV-Rekurrenz</b>	<b>38</b>
<b>4.6. Überleben</b>	<b>40</b>
4.6.1. Gesamt	40
4.6.2. Inflammation	41
4.6.3. Fibrose	42
4.6.4. Spezifische Therapie im Vergleich zum Spontanverlauf	43
4.6.5. Abstoßung	44
4.6.6. Leber-/Nierentransplantation	45
4.6.7. MELD	46
4.6.8. HCC	47
4.6.9. Geschlecht	48
4.6.10. HCV-Genotyp	49
<b>5. Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>5.1. Einleitung Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>5.2. Demografie</b>	<b>51</b>
<b>5.3. Therapie</b>	<b>52</b>
<b>5.4. Inflammation</b>	<b>55</b>
<b>5.5. Fibrose</b>	<b>55</b>
<b>5.6. Retransplantation</b>	<b>56</b>
<b>5.7. Überleben mit rekurrenter Hepatitis C</b>	<b>57</b>
<b>5.8. Faktoren des Überlebens</b>	<b>59</b>
<b>5.9. Ausblick</b>	<b>64</b>
<b>5.10. Limitationen der Untersuchung</b>	<b>66</b>
<b>5.11. Zusammenfassung der Diskussion</b>	<b>66</b>

<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>88</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>89</b>
<b>Danksagung</b>	<b>90</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AIH – Autoimmunhepatitis

DAA – direct antivirale agents

ETR – End of Treatment Response

HCV – Hepatitis-C-Virus

IFN – Interferon

KG – Körpergewicht

LNTX – Leber-/Nierentransplantation

LTX – Lebertransplantation

NANBH – Non-A-non-B-Hepatitis

PBC – Primär Biliäre Zirrhose

PSC – Primär Sklerosierende Cholangitis

RNA – Ribonukleinsäure

RBV – Ribavirin

SVR – sustained virological response

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Milan-Kriterien.....	12
Tabelle 2: Allgemeine Daten & Demografie .....	27
Abbildung 1: Verlauf der HCV-Infektion.....	11
Abbildung 2: Anteil therapierter bzw. nicht therapierter Patienten.....	28
Abbildung 3: Prozentuale Anteile der verschiedenen Therapien bis zur SVR.....	29
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Fälle der einzelnen Therapievarianten.....	30
Abbildung 5: Prozentualer Therapieerfolg (SVR) .....	31
Abbildung 6: Anteil der vortherapierten DAA-Patienten .....	32
Abbildung 7: Durchschnittliche Entwicklung der Fibrose nach Zeit .....	33
Abbildung 8: Anteil der milden bzw. fortgeschrittenen Fibrose in Prozent nach Jahren postoperativ .....	34
Abbildung 9: Fibroseprogression in Abhängigkeit einer Therapie .....	35
Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Replantationen pro Jahr.....	36
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Retransplantationen nach Epochen.....	37
Abbildung 12: Prozentualer Anteil von Replantationen pro Epoche.....	38
Abbildung 13: Prozentuale HCV-Rekurrenz nach Jahren .....	39
Abbildung 14: Prozentuale HCV-Rekurrenz nach Epochen.....	40
Abbildung 15: Überleben der Gesamtkohorte .....	41
Abbildung 16: Überleben in Abhängigkeit der initialen Inflammation .....	42
Abbildung 17: Überleben in Abhängigkeit der initialen Fibrose .....	43
Abbildung 18: Überleben therapierter vs. nicht therapierter Patienten.....	44
Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit einer/mehrerer Abstoßungen .....	45
Abbildung 20: Überleben in Abhängigkeit einer Lebertransplantation bzw. kombinierten Leber-/Nierentransplantation .....	46
Abbildung 21: Überleben in Abhängigkeit des Allokationssystems .....	47
Abbildung 22: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens eines HCC .....	48
Abbildung 23: Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts.....	49
Abbildung 24: Überleben in Abhängigkeit des Genotyps .....	50

# 1. Abstract/Zusammenfassung

## Abstract

Background: Hepatitis C viral infection had been the leading indication for liver transplantation for many years. Post-transplant survival was decisively influenced by recurrent hepatitis following graft fibrosis, cirrhosis and graft failure. In an era of great achievements in antiviral treatment the course of this disease and pre- und posttransplant path changed completely. In this study three decades of Hepatitis C related liver failure and consecutive liver transplantation is reviewed.

Methods: We compared n = 529 patients who underwent liver transplantation due to a Hepatitis C associated liver failure between 1989 and 2017 at the Charité Berlin. The data is analyzed regarding demographics, inflammation, fibrosis, HCV-genotyp, antiviral treatment, retransplantation, HCV-recurrence and survival.

Results: Significant improvement in the therapeutic success of the antiviral therapy ( $p < 0.01$ ) of the interferon-free treatment regimens over previous treatment approaches is demonstrated. In addition, a significantly faster fibrosis progression ( $p = 0.01$ ) of the natural course of Hepatitis C can be shown in contrast to fibrosis development under a drug therapy. HCV recurrence after liver transplantation declines from 100% to 0% per annum over the three decades ( $p < 0.01$ ). Furthermore, it can be shown that advanced early fibrosis/inflammation as well as drug therapy, the presence of hepatocellular carcinoma and the HCV genotype 1b have a significant impact on survival.

Conclusion: In this study, the development and the different epochs of drug treatment before and after transplantation for HCV-associated liver disease are reviewed. The different phases range from an incurable disease with liver transplantation as the final treatment option with modest results, to the safe and low-risk drug treatment of Hepatitis C with implications for the necessity of liver transplantation and the postoperative course.

## **Zusammenfassung**

Einleitung: Die Hepatitis-C-Infektion war über einen langen Zeitraum, aufgrund der fehlenden medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten, die führende Indikation zur Lebertransplantation. Der postoperative Verlauf war gekennzeichnet durch eine Rekurrenz der Grunderkrankung mit entsprechender Entwicklung einer fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose bis hin zum Transplantatversagen. In einer Ära der großen medizinischen Entwicklungen hat sich die HCV-Therapie von einer wenig effektiven, mit schweren Nebenwirkungen behafteten zu einer sicheren und nebenwirkungsarmen Behandlungsmethode entwickelt. In dieser Untersuchung werden drei Jahrzehnte der Lebertransplantation aufgrund eines Hepatitis-C-assoziierten-Leberversagens ausgewertet und die entscheidenden Entwicklungsschritte rausgearbeitet.

Methodik: Es werden  $n = 529$  Hepatitis-C-positive Patienten nach Lebertransplantation zwischen 1989 und 2017 an der Charité Berlin eingeschlossen und bezüglich demografischer Daten, Inflammation, Fibrose, HCV-Genotyp, antiviraler Therapie, Retransplantation, HCV-Rekurrenz und Überleben untersucht.

Ergebnisse: Es wird eine signifikante Verbesserung des Therapieerfolges der antiviralen Therapie ( $p < 0.01$ ) der interferonfreien Therapieregime gegenüber früherer Behandlungsansätze nachgewiesen. Die Progression der Fibrose verläuft unter Einsatz einer antiviralen Medikation signifikant langsamer. Die HCV-Rekurrenz nach Lebertransplantation entwickelt sich im Laufe der drei Jahrzehnte von 100 % auf 0 % pro Jahr ( $p < 0.01$ ). Weiterhin kann verdeutlicht werden, dass eine fortgeschrittene, frühe Fibrose/Inflammation, die medikamentöse Therapie, das Vorliegen eines Hepatozellulären Karzinoms sowie der HCV-Genotyp 1b signifikanten Einfluss auf das Überleben haben. Der Allokationsmodus hingegen hat einen nachrangigen Einfluss.

Schlussfolgerung: In dieser Untersuchung können die Entwicklung sowie die verschiedenen Epochen der medikamentösen Behandlung der HCV-assoziierten Lebertransplantation aufgearbeitet werden. Die unterschiedlichen Phasen reichen von einer nicht heilbaren Erkrankung mit der Lebertransplantation als Endglied der Behandlungskette mit mäßigen Ergebnissen bis hin zur sicher und nebenwirkungsarm zu behandelnden Infektionserkrankung mit Auswirkung auf die Notwendigkeit der Lebertransplantation und auf den postoperativen Verlauf.



## **2. Einleitung**

### **2.1. Hepatitis C**

Mit Einführung der Diagnostik für Erkrankungen mit dem Hepatitis A Virus (HAV) und dem Hepatitis B Virus (HBV) in den 1970er-Jahren wurde deutlich, dass viele Hepatitiden nicht auf diese beiden Erreger zurückzuführen waren. Diese wurden zunächst als Non-A-Non-B-Hepatitiden (NANBH) zusammengefasst <sup>1</sup>. Erst der Arbeitsgruppe um Choo et al. gelang 1989 die Isolation und Decodierung von Antigenen spezifisch für NANBH aus dem Serum eines infizierten Patienten. Dieser wurde als Hepatitis C Virus klassifiziert <sup>2, 3</sup>.

#### **2.1.1. Erreger**

Der Erreger wird in sechs verschiedene Genotypen sowie in circa 100 Subtypen unterteilt <sup>4</sup>. Eine durchgemachte Infektion schützt weder vor Reinfektionen mit dem gleichen Genotyp noch vor der Möglichkeit eines neuen Krankheitsausbruches mit einem anderen Virenstamm <sup>5</sup>.

Der Hepatitis C Virus, wie andere persistierende Virenerkrankungen, tötet nicht die befallenen Zellen, ruft aber eine immunologische Antwort hervor. Dabei kommt es zur Infiltration mit zytotoxischen T-Lymphozyten, die auf das Antigen des Virus reagieren und damit eine Entzündungsreaktion hervorrufen (Hepatitis) <sup>6</sup>.

#### **2.1.2. Epidemiologie und Übertragung**

Die Inzidenz von Erstdiagnosen einer Hepatitis C Infektion liegt in Deutschland im Jahre 2016 bei 5,3 pro 100.000 Einwohnern und damit leicht unter dem Vorjahreswert <sup>7</sup>.

Weltweit spielen die Hepatitis C Infektion und ihre Folgen noch eine deutlich größere Rolle: Etwa 130 – 200 Millionen Menschen sind schätzungsweise daran erkrankt. Circa 350.000 Menschen sterben jährlich an dieser Erkrankung, die in den USA etwa gleich viele Menschen versterben lässt wie das Human-Immundefizienz-Virus (HIV) <sup>8</sup>. Die weltweite Verteilung unterliegt dabei einem bestimmten Muster. Der Genotyp 1a wird dabei als Prototyp angesehen und kommt vor allem in den USA und Nordeuropa vor. 1b dagegen tritt weltweit auf und ist damit der geläufigste Typus <sup>9</sup>.

Die Virusübertragung erfolgt per direktem Kontakt mit Blut einer infizierten Person. Das kann im Rahmen von Transfusionen, Transplantationen oder dem Benutzen von

kontaminierten Nadeln im Rahmen von Drogenabusus geschehen. Des Weiteren ist eine Ansteckung während einer Geburt oder des Geschlechtsverkehrs möglich <sup>10</sup>.

### **2.1.3. Diagnostik**

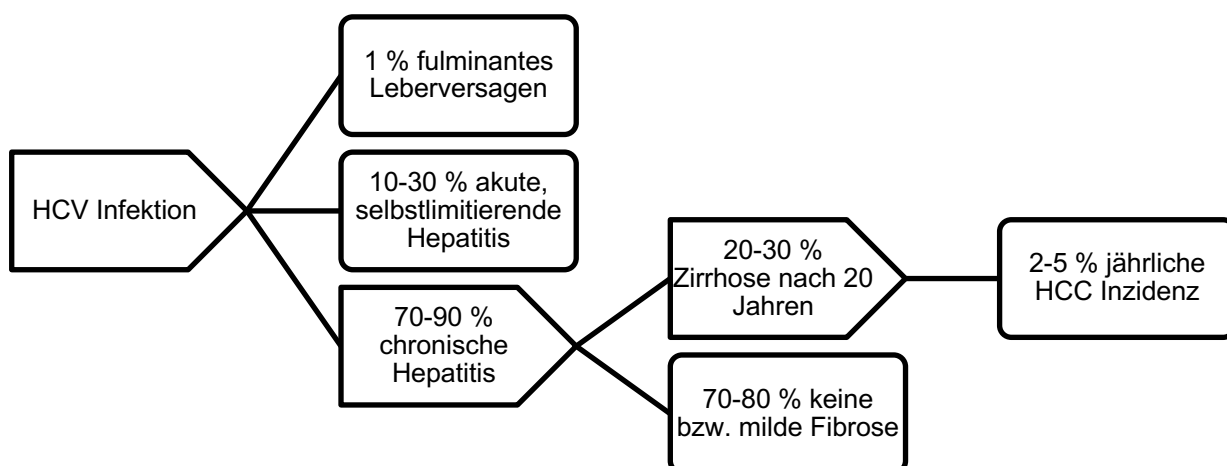
Die Indikation zur Durchführung einer Hepatitis C Diagnostik besteht bei verschiedenen Patientengruppen. Erhöhte laborchemische Leberwerte sowie klinische Zeichen einer Hepatitis sollten diesbezüglich weitergehend untersucht werden <sup>9, 11-13</sup>. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung im Serum oder Plasma eines Blutproduktes liegt aktuell etwa bei ca. 1 : 4 000 000 <sup>14</sup>, wohingegen bis zur Einführung der obligaten Anti-HCV-Testung im Jahr 1992 die Wahrscheinlichkeit einer Posttransfusionshepatitis bei etwa 1 : 200 lag <sup>12, 13</sup>. Unter (i.v.-) Drogenabhängigen besteht weiterhin ein großes Risiko auch für De-novo-Infektionen <sup>15</sup>.

Das zunächst durchgeführte Screening basiert auf der Feststellung von Antikörpern mit einem Immunoassay. Positive Befunde sind allerdings durch eine HCV-RNA-Amplifikation im Serum bzw. Plasma zu bestätigen <sup>16</sup>.

Zur Komplettierung der Diagnostik einer Hepatitis C Infektion sollten neben den oben genannten Untersuchungen eine ausführliche Anamnese (inkl. Risikofaktoren), eine klinische Untersuchung, eine Diagnostik der Ko-Infektionen, eine paraklinische Testung der Leber, eine Sonografie des Oberbauches sowie die Bestimmung von Alpha-Fetoprotein bei HCC-Risiko bzw. Verdacht auf einen Leberherd erfolgen. Eine Biopsie der Leber ist dann indiziert, wenn sich bei chronischer Hepatitis C eine zu erwartende Konsequenz ergibt. Histologisch sind die Diagnose verifizierbar und die Chronizität bestimmbar. Außerdem ist es möglich und notwendig, das Ausmaß der Entzündung zu bestimmen. Weiterhin ist es möglich, das Maß der Fibroseausprägung zu quantifizieren <sup>17</sup>.

### **2.1.4. Verlauf**

Die Inkubationszeit einer HCV-Erkrankung beträgt durchschnittlich etwa 2 Monate. Der Verlauf einer HCV-Infektion ist nur in etwa 1 % der Fälle fulminant und geht dann mit klinischen Merkmalen wie akutem Leberversagen einher. In einer überwiegenden Mehrheit der Fälle verläuft die Erstinfektion inapparent und kann deshalb auch nicht diagnostiziert werden <sup>6, 18</sup>.



**Abbildung 1: Verlauf der HCV-Infektion**

Poynard et al. definierten 2001 in ihrer Veröffentlichung verschiedene Einflussfaktoren auf die Progression der Fibrose. Dazu gehören das Alter, Alkoholkonsum und das männliche Geschlecht <sup>19</sup>. Außerdem hängt der Verlauf der Fibrose von weiteren Faktoren ab, wie der Infektionsdauer. Auch der Genotyp des Erregers hat eine entscheidende Bedeutung für den Verlauf, wobei der Typ 1b der hartnäckigste und am schwierigsten zu behandelnde ist <sup>20</sup>. Des Weiteren spielen genetische Faktoren (Genpolymorphismen) eine große Rolle <sup>21</sup>.

#### **2.1.4.1. Hepatische Manifestationen**

Durch den zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms entsteht eine portale Hypertension, und es bilden sich reflektorisch Umgehungskreisläufe, die bei Blutungen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können.

Auch die erniedrigte Syntheseleistung der umgebauten Leber wird klinisch manifest. Durch die geringere Produktion von plasmatischen Gerinnungsfaktoren resultiert eine zunehmende Blutungsneigung. Auch die Produktion von Albumin nimmt ab mit Zunahme von Ödemen. Weiterhin kann eine reduzierte Entgiftungsfunktion der Leber die Folge sein <sup>22-24</sup>.

#### **2.1.4.2. Extrahepatische Manifestationen**

Neben den klassischen, leberassoziierten Komplikationen leiden HCV-Patienten an einer großen Anzahl an extrahepatischen Manifestationen. Bis zu 74 % der Infizierten berichten über zusätzliche Symptome und/oder Erkrankungen. Eine große Rolle

spielen in diesem Zusammenhang immunologische Komplikationen. 80 % der Kryoglobulinämien sind auf eine HCV-Infektion zurückzuführen <sup>25</sup>. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen hämatologischen Erkrankungen und der Virusinfektion. Eine erhöhte Prävalenz von Non-Hodgkin-Lymphomen konnte 2008 von de Sanjose et al. nachgewiesen werden. Zusätzlich ist mit der Kryoglobulinämie bei HCV-Patienten das Auftreten von Arthralgien bzw. Myalgien in 40 – 80 % der Fälle vergesellschaftet. Hinzukommend zeigten Studien eine höhere Prävalenz des Sicca-Syndroms in der HCV-Gruppe <sup>26, 27</sup>. Verschiedene Studien haben zusätzlich eine erhöhte Mortalitätsrate bei HCV-infizierten Personen als in der normalen Population darstellen können. Das betrifft kardiovaskuläre, renale und tumorale Komplikationen <sup>28-31</sup>.

#### **2.1.4.3. HCC**

Das Leberzellkarzinom ist eine der bedeutendsten Komplikation der Leberzirrhose auf der Grundlage einer HCV-Infektion <sup>18</sup>. Eine Kontrolle des Tumormarker alpha-Fetoprotein (AFP) ist möglich, der Aufschluss über den Verlauf des HCC geben kann. Für spezielle Fragestellungen kann die Bildgebung mithilfe einer Oberbauch-Magnetresonanztomografie erweitert werden. Zur Diagnosesicherung und Typisierung nach WHO-Klassifikation ist die histologische Aufarbeitung der Goldstandard. Neben der Leberteilektomie spielen interventionelle Verfahren eine Rolle, die lokal den Tumor zerstören sollen <sup>32</sup>. Verschiedene Studien überprüfen den Einsatz von Chemotherapeutika <sup>33-36</sup>.

Patienten mit HCC (und eingeschränkter Resektabilität) haben die Indikation zur Lebertransplantation. Die Arbeitsgruppe um Mazzaferro et al. beschrieb 1996 die sogenannten Milan-Kriterien, die als strenge Kriterien zur LTX herangezogen werden (siehe Tabelle 1) <sup>37</sup>. Daten aus einer Publikation von 2007 zeigen jedoch, dass auch Patienten mit größeren Tumoren einer LTX zugeführt werden können <sup>38</sup>.

<b>Anzahl</b>	<b>Größe je Herd in cm</b>
1	< 5
3	< 3

**Tabelle 1: Milan-Kriterien**

#### **2.1.5. Leitliniengerechte Therapie der Studienpatienten**

Ein Fehlen von nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Therapie sowie die Virusfreiheit für 3 bzw. 6 Monate werden als sustained virological response klassifiziert (SVR).

### 2.1.5.1. Interferon-basierte Therapieansätze

Mit der Zulassung des Interferons (IFN)  $\alpha$  1992 in den USA begann die medikamentöse Therapie. IFN sind Proteine oder Glykoproteine, die als Zytokine eingestuft werden können. Ihre Wirksamkeit beruht auf einer immunstimulierenden, antiviralen, antiproliferativen und antitumoralen Aktivität. Für die antivirale Behandlung von Hepatitis C spielte vor allem alpha-IFN eine Rolle mit den Subgruppen IFN-Alpha2a und IFN-Alpha2b. Durch chemische Veränderung der Galenik des Arzneimittels konnte eine Depotwirkung erreicht werden. Dieser Vorgang der Pegylierung konnte entscheidend zum Erfolg des Medikaments beitragen<sup>39</sup>. Die Nebenwirkungen der Therapie sind vielfältig und können die Compliance der Patienten deutlich beeinflussen. Dazu gehören grippeähnliche Symptome mit Myalgien, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Müdigkeit. Außerdem kann es zu Thrombo- und Leukozytopenien sowie Anämien kommen<sup>40</sup>.

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogen von Guanosin und kann nach intrazellulärer Phosphorylierung virostatisch wirken. Die Wirkung ist immunmodulierend und zusätzlich immunsuppressiv, wobei der genaue Mechanismus bisher weitgehend unbekannt ist. Es ist seit März 2001 in Kombinationstherapie mit peg-IFN2a oder IFN2a zugelassen. Der Therapieerfolg ist mit Einführung der Zweifachkombination gestiegen<sup>41</sup>. Die Anwendung erfolgt oral und kann die Ansprechrate der IFN-basierten Therapie bei Patienten mit einem Genotyp 2 oder 3 auf 70 – 80 % und bei Genotyp 1 auf 45 – 55 % gesteigert werden<sup>42</sup>. Auch hier gilt es, unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Neutro- und/oder Thrombozytopenie, Hämolyse und Anstieg von Harnsäure und Bilirubin zu beachten<sup>43</sup>.

Als Inhibitor der NS3/4A-Serinprotease konnte das Therapiespektrum für therapienaive und bereits vortherierte Patienten mit Boceprevir im Jahr 2011 erweitert werden. Es war eine Kombination mit peg-IFN und Ribavirin für den HCV-Genotyp 1 zugelassen, welche das Therapieansprechen für vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten deutlich erhöhte<sup>44-46</sup>. Das Spektrum der Nebenwirkungen war ähnlich denen von IFN und Ribavirin mit einem gehäuften Vorkommen von Anämien. MSD Sharp & Dome stellte die Produktion des Medikamentes im Jahr 2015 ein. Der Wirkmechanismus von Telaprevir greift ebenso die NS3/4A-Serinprotease an und stand von Mitte 2011 bis 2015 ebenso HCV-Genotyp 1 positiven Patienten in Kombination mit peg-IFN und Ribavirin zur Verfügung. Auch hier konnte in Phase-III-Studien ein positiver Effekt auf die langfristige Viruselimination nachgewiesen werden<sup>47, 48</sup>. Die Vermarktung von

Incivek® bzw. Incivo® wurde 2014 bzw. 2016, aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen und der neuen interferon-freien Therapien, ebenso eingestellt.

### **2.1.5.2. Interferon-freie Therapieansätze**

Durch die Zulassung der direkt wirksamen antiviralen Medikamente (DAA) ist eine IFN-freie Therapie mit verkürzter Anwendungsdauer möglich. Abhängig vom Schweregrad der Fibrose und des HCV-Genotyps können Ausheilungsraten von über 96 % erreicht werden. Dabei ist in vielen Fällen ein 12-wöchiges Regime ausreichend <sup>49</sup>. Seit 2014 ist es möglich, hochwirksame antivirale Therapien ohne Interferon durchzuführen. Damit sind die teilweise schweren Nebenwirkungen und die damit verbundenen Therapieabbrüche Teil der Vergangenheit. Eine Therapie mit den DAAs ist auch bei bestehender Thrombozytopenie möglich. Vier Substanzklassen sind zur IFN-freien Anwendung zugelassen:

1. Proteaseinhibitoren (z. B. Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir)
2. NS5A-Inhibitoren (z. B. Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Velpatasvir, Elbasvir)
3. Nicht nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren (z. B. Dasabuvir)
4. Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren (z. B. Sofosbuvir)

Mit einer „fixed-dose combination“ aus Sofosbuvir und Ledipasvir behandelt man nach aktueller Empfehlung den HCV-Genotyp 1. Dabei muss außerdem entschieden werden, ob zusätzlich Ribavirin verabreicht wird. Die Datenlage empfiehlt dies vor allem beim Subtyp 1a, jedoch nicht für 1b <sup>50</sup>. Es sind weitere feste Wirkstoffkombinationen für diesen Genotyp möglich und empfohlen. So sind auf dem Markt außerdem Sofosbuvir/Velpatasvir, Paritaprevir/Ombitasvir mit Dasabuvir und Grazoprevir/Elbasvir erhältlich und zugelassen. Die Behandlungsdauer beträgt dann zwölf Wochen mit einer allgemein guten Verträglichkeit und Ausheilungsraten > 95 % <sup>51</sup>.

Der HCV-Genotyp 2 wird mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin und der Genotyp 3 mit Sofosbuvir plus Daclatasvir behandelt <sup>52, 53</sup>. Zugelassen für den vierten Genotyp sind folgende Kombinationen: Sofosbuvir/Simeprevir, Grazoprevir/Elbasvir, Paritaprevir/Ombitasvir, Sofosbuvir/Daclatasvir und Sofosbuvir/Ledipasvir <sup>54-57</sup>.

Die seit Juli 2016 zugelassene Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir ist das erste für alle Genotypen wirksame Regime zur Behandlung der chronischen Hepatitis C <sup>58</sup>. Insgesamt steht eine Fülle neuer, sicherer und effektiver Medikamente zur Verfügung, welche die Schnelllebigkeit der Entwicklung darstellen.

Die Therapieregime unterscheiden sich jedoch für Patienten, die im Vorfeld bereits therapiert worden sind. Während solche, die mit IFN/RBV erfolglos behandelt wurden, auf die bereits genannten Regime für den HCV-Genotyp 1 zurückgreifen können, ohne dabei Einbußen im dauerhaften virologischen Ansprechen zu verzeichnen, differiert die Zweitbehandlung für den Fall, dass bereits eine Therapie mit NS3/4A-Inhibitoren (Telaprevir/Boceprevir) durchgeführt wurde. In diesem Fall ist die Kombination aus Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir oder Sofosbuvir/Daclastavir zu empfehlen<sup>59-61</sup>. Beim Versagen der DAA-Therapie kann eine Resistenzanalyse zur Anpassung der Folgemedikation sinnvoll sein<sup>62</sup>.

Auch die Behandlung der Reinfektionshepatitis nach LTX bestätigt eine hohe SVR mit Besserung der Leberfunktion. Die antivirale Therapie wird nach den Maßgaben nicht-transplantierten Patienten durchgeführt<sup>63, 64</sup>.

Teegen et al. konnten in einer Untersuchung aus dem Jahre 2018 zeigen, dass unter Anwendung der DAA (Sofosbuvir) neben einer signifikanten Besserung der Fibrose und Inflammation auch eine signifikant reduzierte Menge an Insulin notwendig ist, um langfristig eine sichere Einstellung von Glukosespiegeln zu erreichen. Die Nierenfunktion war bei allen Patienten stabil und vor bzw. nach Behandlung vergleichbar<sup>65</sup>.

Auch die Therapie der akuten Hepatitis C verläuft ähnlich Erfolg versprechend. Die H.C.V.I.V.-Studie, welche im Jahr 2016 veröffentlicht wurde, bestätigt eine gut tolerable Therapie mit DAAs mit hohen Ausheilungsraten<sup>66</sup>. Führt die Hepatitis C zum Endstadium der Lebererkrankung, so ist eine Lebertransplantation indiziert<sup>67</sup>.

## **2.2. Lebertransplantation**

Die Indikation zur LTX ist laut Bundesärztekammer gegeben, wenn eine nicht rückbildungsfähige Erkrankung der Leber vorliegt. Diese gefährdet das Leben oder schränkt es in einem hohen Maße ein. Eine interdisziplinäre Transplantationskonferenz mit unabhängigen Parteien muss der Listung jedes Patienten zustimmen<sup>67</sup>.

Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist bzw. war die Hauptindikation der LTX-Leberfibrose und -zirrhose, die häufig Hepatitis C Patienten entwickeln. Ähnlich häufig führt eine ethyltoxische Genese zur Operation. Auf den weiteren Plätzen reihen sich bösartige Neubildungen, Leberversagen, angeborene Fehlbildungen und andere Erkrankungen ein<sup>68, 69</sup>.

Die erste Lebertransplantation wurde am 1. März 1963 von Thomas E. Starzl und seinem Team in Pittsburgh, Pennsylvania, durchgeführt. Seitdem hat sich der Eingriff als etabliertes Verfahren bei Lebererkrankungen im Endstadium entwickelt<sup>70</sup>.

### **2.2.1. Durchführung/OP-Technik**

Die Explantation der Leber erfolgt mit Entnahme der V. portae, der V. cava inferior, des Ductus choledochus und des Truncus coeliacus inklusive Aortenpatch (Carrell-Patch).

Der nächste Schritt ist die Hepatektomie des Empfängers, die mit einer Oberbauchquerlaparotomie gegebenenfalls mit Erweiterung nach links (Mercedes-Schnitt) beginnt.

Der erste Schritt der Implantation der Leber besteht in der Anastomisierung der Vena cava und daraufhin der Pfortader. Im Anschluss werden die Arteria hepatica der Spenderleber und die des Empfängers verbunden. Die Gallenwege werden im Regelfall mit einer Seit-zu-Seit-Technik anastomosiert und können mittels einer T-Drainage nach extern drainiert werden. Als Alternative bei der Vena cava Anastomose steht die Piggyback-Technik zur Verfügung. Diese wird mit einer partiellen Ausklemmung der Vene im Bereich der mittleren und linken Venae hepaticae durchgeführt <sup>71</sup>.

### **2.2.2. Frühe Komplikationen**

Komplikationen der Gefäße können arterieller und venöser Natur sein, die entweder aus einer Stenose, Thrombose oder Aneurysmata entstehen.

Settmacher et al. haben in einer Studie mit 1000 Lebertransplantationen eine Rate von rund 3 % für eine Thrombose bzw. Stenose der A. hepatica nachgewiesen <sup>72</sup>. Andere Studien errechnen einen Anteil von bis zu 10 % komplikationsreicher Verläufe bezüglich arterieller Thrombosen oder Stenosen <sup>73</sup>.

Komplikationen des venösen Abflusses sind selten nach LTX. Etwa 3 % der Patienten erfahren portale Probleme nach der Transplantation, wohingegen nur in knapp 2 % der Fälle Komplikationen im Bereich der kavalen Gefäße eine Rolle spielen <sup>71, 74, 75</sup>.

Gallenwegskomplikationen dagegen kommen deutlich häufiger nach LTX vor. Frühe Studien beschreiben ein Auftreten von bis zu 25 % der Fälle, wobei neuere Untersuchungen ein geringeres Auftreten verzeichnen. Die ergänzenden konservativen Therapien, T-Drainagen, radiologischen, endoskopischen und letztlich chirurgischen Interventionsmöglichkeiten ermöglichen eine bessere Behandlung der Gallenwegskomplikationen <sup>76, 77</sup>.

Eine weitere Komplikation nach LTX ist die akute Abstoßung, die sich klinisch durch unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, erhöhte Temperatur, Appetitlosigkeit, hellere Farbe der Gallenflüssigkeit und einem Ikterus bemerkbar machen kann. Diese



Symptome treten vor allem bei fortgeschrittenen Befunden auf. Eine Überprüfung bzgl. einer Abstoßungsreaktion wird dann mit dem laborchemischen Nachweis von erhöhten Cholestaseparametern (Bilirubin, GGT, AP) und Transaminasen (ALAT, ASAT, Glutamatdehydrogenase) gestellt. Zusätzlich erfolgt eine Feinnadelbiopsie mit histologischer Untersuchung zur Diagnosesicherung <sup>78</sup>.

### **2.2.3. Nachsorge**

Nach erfolgter Transplantation ist eine Immunsuppression für das langfristige Transplantatüberleben evident wichtig. Die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus können gleichwertig eingesetzt werden. Unterschiede bezüglich der Viruslast oder des Überlebens beim Wiederauftreten des HCV nach LTX konnten in Studien nicht festgestellt werden <sup>79-81</sup>. In-vitro-Versuche ergaben einen Vorteil von Cyclosporin A gegenüber Tacrolimus bezüglich der HCV-Replikation, die klinisch nicht nachvollzogen werden konnten <sup>82, 83</sup>.

Als reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase ist außerdem der Einsatz von Mycophenolat-Mofetil möglich – vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Es gibt Hinweise, dass dieser das Resultat mit und ohne HCV verbessert, jedoch keinen zusätzlichen antiviralen Vorteil bringt <sup>84-86</sup>. Der erste monoklonale Antikörper, der Anwendung fand, war Muromonab-CD3 (OKT3). Es wurden auch andere Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (Daclizumab, Basiliximab) angewendet, zu denen eine geringere Mortalität und ein besseres Transplantatüberleben in einer multizentrischen, randomisierten Studie nachgewiesen werden konnten <sup>87</sup>. Akute Rejektionen sind assoziiert mit früher Rekurrenz der HCV-Infektion. Der nötige Einsatz von Steroiden oder OKT3-Antikörpern in diesem Zusammenhang hat einen negativen Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben <sup>88, 89</sup>.

Sirolimus und Everolimus haben eine Makrolid-Struktur, welche den Stoffwechselweg mTor für die Zellproliferation hemmen. Aufgrund des Mechanismus führt dies zu einer Inhibition des Zellwachstums möglicherweise auch bei Tumorleiden <sup>90</sup>. Als Nebenwirkungen können opportunistische Infektionen, Hyperlipidämie und Anämie genannt werden <sup>91</sup>.

Eine Reinfektion nach LTX bei bestehender Viruslast ist obligat. Der HC-Virus persistiert im extrahepatischen (lymphatisches) Gewebe und im Serum <sup>92</sup>. Aufgrund der Immunsuppression ist der Verlauf der HCV-Konzentration nicht linear, sondern steigt schneller als bei immunkompetenten Patienten. Studien um Neumann et al. stellten fest, dass HCV-Genotyp 1 und 4 sowie das Spenderalter unabhängige Risikofaktoren

für eine schnellere Rekurrenz und Fibroseprogression sind <sup>93</sup>. Die eingeschränkte T-Zell-Immunantwort unter Immunsuppression beschleunigt die Vermehrung des HC-Virus im Gegensatz zu immunkompetenten Patienten <sup>94</sup>.

#### **2.2.4. Langzeitergebnisse**

Obwohl die HCV-Infektion häufig einen langfristigen und damit vorerst gutartigen Verlauf hat, ist die dekompenzierte Leberzirrhose mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet. Studien zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach Diagnosestellung der Dekompensation nach einem Jahr etwa 80 % und nach fünf Jahren nur circa 50 % beträgt <sup>95</sup>. Lebertransplantierte Patienten dagegen erreichen ein 5-Jahres-Überleben mit bis zu 70 – 80%iger Wahrscheinlichkeit <sup>20</sup>.

Nach dem Jahresbericht der DSO ist das 5-Jahres-Überleben mit 60,7 % nach Lebendspende und 52,6 % nach postmortalen Spende im Gegensatz zum internationalen Standard in Deutschland geringer <sup>69</sup>.

### **2.3. Model for End-stage Liver Disease**

Freeman et al. stellten in einer Studie fest, dass Wartezeit kein verlässlicher Wert ist, um Patienten für eine LTX adäquat zu listen <sup>96</sup>. Es musste eine Einteilung gefunden werden, die die Schwere einer Erkrankung wiedergibt, statistisch und klinisch valide ist und durch eine Basis aus objektiven Parametern leicht und ohne großen Aufwand zu errechnen ist <sup>97</sup>. Bis zur Einführung des MELD-Scores erfolgte eine Listung nach Wartezeit, Blutgruppe und subjektiver Vorhersage der medizinischen Dringlichkeit mit Verwendung des Child-Pugh-Scores. Das Transplantationszentrum hatte in der Entscheidung einen großen Einfluss. Durch einen bestehenden Mangel an Organen nahmen die Komplikationsrate und das Versterben auf der Warteliste zu.

Ursprünglich wurde der Model-of-End-Stage-Liver-Disease-(MELD)-Score im Jahre 2000 von Malinchoc et al. entwickelt, um die Prognose nach Anlage eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPS) vorherzusagen <sup>98</sup>. Ein Jahr später evaluierten Kamath et al. dieses Systems zur Vorhersage der Überlebenschance von Patienten mit kompensierter und dekompenzierter Leberfunktion. Die Formel wurde dabei auf vier verschiedene Patientengruppen angewendet, um deren Gültigkeit für verschiedene Krankheitsstadien zu evaluieren. Die Arbeitsgruppe veränderte die Berechnung geringfügig gegenüber der Formel von Malinchoc et al. und schlussfolgerte, dass diese die 3-Monats-Überlebenschance der Patienten verlässlich berechnen kann <sup>97</sup>.

### 2.3.1. Berechnung

Zur Berechnung des MELD-Scores werden drei verschiedene laborchemische Parameter (Kreatinin, Bilirubin und International Normalized Ratio) verwendet.

Kreatinin ist ein harnpflichtiges Stoffwechselprodukt, das zur Beurteilung der Nierenretention genutzt wird und in diesem Zusammenhang den nephrotischen Zustand des Patienten mitevaluieren soll. Das hepatorenale Syndrom findet also Eingang in die Berechnung. Sollte ein Patient regelhaft dialysiert werden, so wird der Serumkreatinin auf 4 mg/dl gesetzt.

Der zweite Wert ist das Gesamtbilirubin, und das kann als spezifischer Indikator für die Stoffwechsel- und Entgiftungsleistung der Leber angesehen werden.

Der Syntheseleistung wird mithilfe des International-Normalized-Ratio-(INR)-Wertes Beachtung geschenkt. Die Thromboplastinzeit gibt Aufschluss über die Vitamin-K-abhängige Produktion von extrinsischen Gerinnungsfaktoren, die hepatisch erfolgt.

Die Formel lautet wie folgt:

$$\text{MELD-Score} = 10 \times [0.957 \times \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \times \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \times \ln(\text{INR}) + 0.643]$$

Je höher der Wert, desto dringlicher die Transplantationsindikation und desto höher der Rang innerhalb der blutgruppenspezifischen Warteliste. Der niedrigste Wert errechnet sich mit 6 und der höchste mit 40 Punkten. Für ein akutes, fulminantes Leberversagen oder die unaufschiebbare Retransplantation innerhalb von sieben Tagen gibt es den High-Urgency-(HU)-Status, der noch dringlicher behandelt wird als ein Wert von 40. Bestimmte Krankheiten können nicht krankheitsgerecht in diesem System abgebildet werden und erhalten zusätzliche Punkte (Exceptional MELD). Dazu gehören unter anderem das HCC innerhalb der Milan-Kriterien, Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), nicht-metastasiertes Hepatoblastom, Adulte Polyzystische Degeneration der Leber (APDL) sowie Morbus Osler etc. <sup>67, 99</sup>.

### 2.3.2. Einführung in den USA & ET-Ländern

Aufgrund der gestiegenen Anforderungen an die Organspende bezüglich zunehmender Empfängerzahlen setzte sich das damals neue Wartelistensystem erstmals in den USA 2002 durch. Es erfreute sich schneller Popularität, weil die Ergebnisse durchaus

als positiv zu werten waren. 2006 erfolgte dann die Einführung des Scoring-Systems in Europa und somit auch in der Eurotransplantregion. Unter anderem wurde eine Reduktion der Neuregistrierungen verzeichnet. Außerdem zeichneten sich eine Reduktion der Mortalität auf der Warteliste sowie eine verkürzte Wartezeit ab. Einige Studien konnten sogar eine rund 10%ige Steigerung der Transplantationen in einem vergleichbaren Zeitraum feststellen <sup>100, 101</sup>. Auch andere Studien zeigten nach initialer, kurzer Erhöhung der Mortalität eine Reduktion der Wartelistensterblichkeit <sup>102</sup>.

## **2.4. Herleitung der Aufgabenstellung**

In dieser Arbeit sollen die Erfahrungen des Transplantationszentrums der Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum, mit 30 Jahren Lebertransplantation für die Indikation der Hepatitis C beschrieben werden. Der überwiegende Anteil des prä- und postoperativen Verlaufes ist durch eine HCV-Rekurrenz maßgeblich gekennzeichnet. Eine erneute Hepatitis des Transplantates tritt mit nahezu 100 % auf und führt zu einer Inflammation sowie beschleunigten Fibroseentwicklung und letztlich zum Transplantatverlust bzw. zum Tod des Patienten. Nach vielen Jahren mit limitierten medikamentösen Behandlungsoptionen reduziert sich das Problem der Rekurrenz nach Einführung der direkt antiviralen Medikamente auf ein sehr niedriges Niveau.

Es wird ein Resümee über 30 Jahre Behandlung des Endstadiums der Hepatitis C gezogen mit Fokussierung auf die Transplantatgesundheit. Die vorliegenden Daten werden nach verschiedenen Einflüssen auf das Überleben, die Retransplantation, die Fibrose und die Inflammation untersucht. Dabei werden der Schwerpunkt auf die Unterscheidung der verschiedenen Meilensteine in der Entwicklung der medikamentösen Therapie der Hepatitis C sowie der Einfluss verschiedener Allokationssysteme diskutiert.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Patientenkollektiv**

Im Zeitraum von 1988 bis 2017 wurden 529 Lebertransplantationen am Transplantationszentrum der Charité Berlin (Campus Virchow Klinikum) durchgeführt. Das Endstadium einer HCV-assoziierten Leberzirrhose mit und ohne HCC galt als Indikation zur Operation. Davon wurden 377 Organtransplantationen vor Dezember 2006 und 152 entsprechend der Allokation mit Verwendung des MELD-Systems bezüglich epidemiologischer, klinischer, viraler, histologischer Eigenschaften und antiviraler Therapie berücksichtigt und ausgewertet (n = 529). Um die Dynamik der Fibrose und Inflammation postoperativ untersuchen zu können, waren mindestens zwei Leberbiopsien pro Patienten notwendig. Patienten, bei denen dagegen ein Hepatitis B Oberflächenantigen nachgewiesen wurde, wurden nicht untersucht. Des Weiteren führten ein unklarer Alkoholkonsum oder ein Verschluss der Arteria hepatica zum Ausschluss. Patienten mit einer zugrunde liegenden hepatischen Autoimmunerkrankung – wie der Autoimmunhepatitis (AIH), der Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie der Primären Biliären Zirrhose (PBC) – konnten in die Studie nicht eingeschlossen werden.

Beim Einschluss der Patienten in die Analyse wurde keine Unterscheidung zwischen Leberlebendspende und Leichenspende vorgenommen. Ebenso wurden Patienten mit kombinierter Leber- und Nierentransplantation (LNTX) berücksichtigt.

Die klinischen, histologischen Merkmale sowie die Laborparameter wurden durch das im Zentrum routinemäßig angewendete Protokoll ermittelt. Dieses beinhaltet im 2 – bis 3 – Jahresrhythmus nach LTX eine Leberbiopsie mit histologischer Aufarbeitung sowie eine Auswertung der labormedizinischen und klinischen Untersuchung des Patienten.

Der Verlauf bzw. Ausgang einer Lebertransplantation ist maßgeblich von äußeren Umständen geprägt. Aus diesem Grund wurden Epochen festgelegt, welche durch ausgesprochen wichtige Veränderung in der Behandlung oder Allokation geprägt sind. Die erste Epoche erstreckt sich von Beginn der Aufzeichnungen bis zum 15.12.2006, der Einführung des MELD-Scores in den Eurotransplantländern. Die zweite Epoche ist eben durch dieses Vorgehen der Allokation gekennzeichnet. Die dritte Epoche beginnt mit dem Behandlungsbeginn mit den direkten, antiviralen Substanzen (Stichtag: 01.01.2014) und wird mit Ende der Analyse am 31.12.2017 abgeschlossen.

## **3.2. HCV-Diagnostik**

Die HCV-Infektion wurde bei allen Patienten im Vorfeld der LTX durch eine serologische Bestimmung HCV-spezifischer Antikörper und molekularbiologisch durch einen direkten Nachweis von HCV-RNA im Serum diagnostiziert. Das rekurrente Auftreten der Virusinfektion wurde durch nachweisbare HCV-RNA nach LTX festgestellt.

Die Feststellung der Viruslast erfolgte im Rahmen der Protokolluntersuchungen nach 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und mehr Monaten im Rahmen der Nachsorge nach Lebertransplantation.

### **3.2.1. Serologische Diagnostik**

Der Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern wurde mit dem Enzym-Immunoassay erbracht, der bei Patienten mit Verdacht auf eine Hepatitis C als Screeningverfahren durchgeführt wird. Anti-HCV-Antikörper können mit dieser Technik 7 – 8 Wochen nach Erstinfektion nachgewiesen werden <sup>103-105</sup>.

### **3.2.2. Molekularbiologische Diagnostik**

Der Nachweis von HCV-RNA kann sowohl qualitativ als auch quantitativ mithilfe einer Polymerasekettenreaktion erfolgen. Eine Aussage über die Anzahl der vorliegenden Kopien des Hepatitis C Genmaterials im Blut gibt Auskunft über die Infektiosität eines Patienten sowie über das Ansprechen gegenüber einer Therapie.

Die HCV-Last ist der Nachweis einer HCV-Rekurrenz und auch ein Verlaufsmarker während der Therapie. Zu Beginn des Untersuchungszeitraums wurden die Messungen mit einer Nachweisgrenze von 615 IU/ml (bDNA 3.0, Versant quantitative; Bayer Diagnostics) durchgeführt. Jüngere Untersuchung hingegen wurden mit Cobas Ampliprep/Taqman/Roche mit einem Grenzwert von 15 IU/ml durchgeführt.

### **3.2.3. HCV-Genotyp**

Die Typisierung des Genoms der vorliegenden HCV-Infektion ist für die prognostische Ansprechrate auf eine Therapie und der Therapiedauer von Bedeutung.

Goldstandard ist die die Isolation und Sequenzierung des HCV-Genoms. Dieser Vorgang lässt einen Rückschluss auf Genotypen und Subtypen zu. Verschiedene kommerzielle Typisierungssysteme werden angeboten, die die 5'-nichtcodierten Regionen sowie das Core-Gen selbst nutzen. In dieser Analyse wurde das Hybridisierungssassay (Inno-LiPA II/Inno-Genetics N.V., Zwijndrecht, Antwerpen, Belgien) genutzt.

### **3.3. Histologische Analyse der Leberbiopsien**

Die Leberbiopsien wurden im Rahmen des an der Klinik etablierten Protokolls zur Nachsorge in folgenden Abständen nach LTX entnommen: 0,5, 1, 3, 5, 7, 10, 15, 17, 20 usw. Jahren. Zusätzliche histologische Untersuchungen des Transplantats waren bei klinischer Verschlechterung des Patienten im Rahmen einer Leberdysfunktion oder einer Abstoßung indiziert. Fiel eine Biopsie durch ein außerordentliches Ereignis in den etwaigen Zeitraum einer Protokollentnahme, wurde auf diese verzichtet. Außerdem war eine notwendige Antikoagulation bei bestehenden Nebenerkrankungen Grund, um auf eine elektive Biopsie zu verzichten.

Mehrere 5 – 30 mm messende Leberproben wurden durch eine perkutane Biopsie unter Ultraschallkontrolle gewonnen. Dafür wurde eine Quick Core ® Biopsienadel mit einem Durchmesser von 18 Gauge der Firma Cook Medical benutzt. Das Gewebe wurde eingangs in Formalin fixiert und nachfolgend in Paraffin eingebettet. Im Anschluss wurde es mit Hämatoxylin-Eosin, Masson-Goldner, Eisen und Perjodsäure-Schiffs-Reaktion eingefärbt. Die pathologisch-anatomische Befundung erfolgte durch zwei erfahrene Pathologen des Instituts der Pathologie der Charité. Diese besaßen Kenntnis über die erfolgte LTX und die Grunderkrankung, jedoch überwiegend nicht über den klinischen Zustand der Patienten.

Die Einteilung von Inflammation und Fibrose erfolgte nach der Klassifikation von Desmet und Scheuer aufgrund der Überlegenheit gegenüber anderen semiquantitativen Einteilungen bezüglich Fibrose- und Entzündungsbewertung chronischer viraler Hepatitiden. So lassen sich die Abstufungen vornehmen; ein definierter Größenbezug liegt jedoch nicht vor. Die Vergleichbarkeit der absoluten Zahlen ist eingeschränkt, wobei die Praktikabilität überwiegt.<sup>106, 107</sup> Inflammation wurde ebenso in einer Skala von 0 bis 4 (0 = keine; 1 = minimal; 2 = mild; 3 = mäßig; 4 = schwer) wie Fibrose (0 = keine; 1 = mild, ohne Septen; 2 = mäßig, mit wenigen Septen; 3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose; 4 = Zirrhose) eingruppiert. Zusätzlich erfolgte eine nachfolgende Unterteilung in keine bis geringfügige oder zahlreiche Septen bzw. schwere Fibrose (0 – 2 und 3 – 4 nach Desmet et al.), um einen Vergleich zu vereinfachen.

### **3.4. Antivirale Therapie**

Die verwendete Behandlung orientierte sich an aktuellen Leitlinien und bestand aus einer Kombination von pegyliertem IFN alpha 2a oder pegyliertem Interferon alpha 2b und

RBV, der Anwendung von Telaprevir/Boceprevir oder wurde durch direkt antivirale Substanzen durchgeführt.

End-of-Treatment-Response (ETR) und Sustained-Virological-Response (SVR) wurden als Endpunkte der antiviralen Therapie definiert. ETR ist bestimmt als kein messbares Vorkommen von HCV-RNA am Ende des vorgesehenen Behandlungszeitraumes im Blut eines Patienten. SVR als Indikator für eine mögliche komplette Remission ist determiniert als HCV-RNA-Menge unter der Nachweisgrenze für einen Zeitraum von mindestens 3 bzw. 6 Monaten. Primäres Therapieversagen oder das Wiederauftreten des Virus wurden als generelles Therapieversagen gewertet (gTV).

### **3.5. Operationstechniken**

Alle explantierten Spenderlebern wurden entweder in University-of-Wisconsin-Lösung oder HTK-Lösung nach Bretschneider aufbewahrt und transportiert.

Die Operationen wurden entweder als orthotope Lebertransplantation oder als Leber-  
teiltransplantation durchgeführt. Sowohl die Spende von Leichen als auch die Lebend-  
spende wurden betrachtet.

Zur Durchführung der orthotopen LTX fand in der Klinik sowohl die traditionelle Technik mit Resektion und Ersatz der Vena cava inferior sowie die „Piggyback“-Technik mit Seit-  
zu-Seit-Cavocavostomy Anwendung.

#### **3.5.1. Postoperative Nachsorge**

An die Lebertransplantation schließt sich eine postoperative intensivmedizinische Über-  
wachung auf der Transplantationsintensivstation an. Bei einem komplikationsfreien  
bzw. -armen Verlauf wird der Patient anschließend auf eine Normalstation verlegt und in  
Abhängigkeit von der weiteren Entwicklung entlassen. Im Anschluss daran erfolgt eine  
Weiterbehandlung und Überwachung in der Nachsorge in der Transplantationsambulanz.  
Bei regelhaftem Verlauf werden die Patienten nach drei, sechs und zwölf Monaten ein-  
bestellt. Daraufhin schließen sich Kontrollen im beschriebenen Rhythmus an oder wur-  
den bedarfsadaptiert durchgeführt.

Die postoperative Nachsorge inkludiert eine klinische Untersuchung sowie die Blutent-  
nahme zur Bestimmung von leberrelevanten Routineparametern ein. Mit deren Hilfe sol-  
len die Funktion und der Zustand des Transplantats überprüft werden. Außerdem wird zu  
bestimmten Zeitpunkten nach LTX laut Protokoll Gewebe entnommen. Zur Überwachung  
der HCV-(Re-)Infektion wird weiterhin regelhaft die Viruslast bestimmt.



### **3.6. Statistische Analyse**

Die Erfassung der Daten sowie die statistische Analyse wurden mit SPSS 24.0 (Chicago, Illinois) durchgeführt. Es wurden empfängerspezifische Daten (Alter, Geschlecht, Transplantationsjahr, Art der Therapie und Ansprechen, Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen, Retransplantationen, Patientenüberleben, Transplantatüberleben, Komorbiditäten) und krankheitsverlaufsspezifische (Fibrosestadien, Inflammationsgrade) sowie die Viruserkrankung (Genotyp) betreffende Parameter erhoben. Außerdem wurden Daten, die den Spender betrafen (Geschlecht, Alter, Todesursache), erfasst.

Unterschiede zwischen nominalen und ordinalen Variablen wurden mithilfe von Kreuztabellen bezüglich der Unterschiede in ihrer Verteilung überprüft. Hier wurden die Merkmale in ihren absoluten Häufigkeiten dargestellt und ausgewertet. Dazu gehören das Ansprechen der viralen Therapie, die Inflammationsgrade, Fibrosegrade und Retransplantationen. Kontinuierliche Variablen wie der Beobachtungszeitraum wurden dagegen mit einem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Es wurden Stichproben verwendet und diese bezüglich ihres signifikanten Unterschiedes zueinander untersucht.

Unterschiede in der Überlebenszeit in Anbetracht verschiedener Faktoren wurden mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Diese wird genutzt, um eine Wahrscheinlichkeit vorauszusagen, dass ein bestimmtes Ergebnis – z. B. Versterben – innerhalb eines Zeitraums eintritt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Allgemeine Daten und Demografie**

Es wurden insgesamt 529 durchgeführte Transplantationen im gesamten Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.2017 untersucht und eingeschlossen. Die männlichen Spender waren mit  $n = 299$  (56.4 %) knapp in der Mehrheit. Noch größer ist der Anteil der männlichen Empfänger mit  $n = 340$  (64.3 %). Das durchschnittliche Alter der Spender betrug 42.8 Jahre ( $\pm 17$  Jahre) wohingegen das durchschnittliche Alter der Empfänger mit 53.5 Jahren ( $\pm 8.7$  Jahren) errechnet wurde. Der mediane Beobachtungszeitraum eines Empfängers lag bei 8.6 Jahren (0 – 28.6 Jahren), die eines Organs bei ca. einem Jahr weniger mit 7.5 Jahren (0 – 28.6 Jahren). Insgesamt konnten bei  $n = 345$  Patienten Genotypen erfasst werden, wobei der Großteil zum HCV-Genotyp 1 b gehörte ( $n = 228$  | 66.1 %). 794 histologische Datenanalysen wurden bezüglich der Inflammation bzw. der Fibrose untersucht. Die Anzahl der Biopsien pro Patienten sind im postoperativen Verlauf stetig abnehmend mit durchschnittlich 1,5 Biopsien pro Patienten. 57 % der histologischen Analysen wurden während der ersten fünf Jahre nach Transplantation ausgewertet. Während des gesamten Zeitraumes wurden  $n = 20$  kombinierte Leber-/Nierentransplantationen entsprechend der Einschlusskriterien identifiziert. Etwa ein Drittel der durchgeführten Transplantationen wurde aufgrund eines HCC ( $n = 196$  | 37.1 %) notwendig. Der durchschnittliche MELD-Score betrug 17.1 ( $\pm 9.9$ ). Zum Stichtag (31.12.2017) war knapp die Hälfte der eingeschlossenen Patienten ( $n = 250$  | 47.3 %) bzw. Organe ( $n = 234$  | 44.2 %) lebend. Vor Einführung des MELD-Scores wurden  $n = 385$  (72.8 %) und danach  $n = 144$  (27.2 %) zur Lebertransplantation gemeldet.

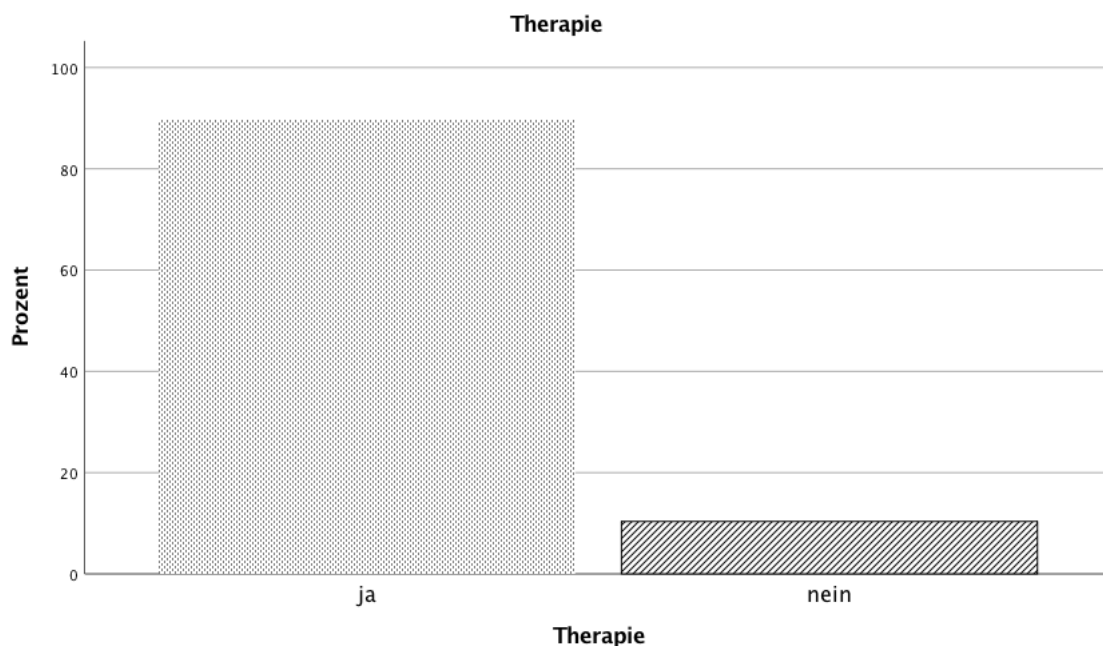
**Tabelle 2: Allgemeine Daten & Demografie**

Gesamtzahl der Transplantationen (%)		529 (100)
Geschlecht n (%)	Spender*	männlich   weiblich 299 (56.4)   229 (43.4)
	Empfänger	männlich   weiblich 340 (64.3)   189 (35.7)
durchschnittliches Alter (SD)	Spender   Empfänger	42.8 (± 17)   53.5 (± 8.7)
medianer Beobachtungszeitraum Patient	Jahre (min – max)	8.6 (0 – 28.6)
medianer Beobachtungszeitraum Organ	Jahre (min – max)	7.5 (0 – 28.6)
HCV-Genotyp (n=345)	1 b (%)   non - 1b (%)	228 (66.1)   117 (33.9)
Antivirale Therapie	beendet (%)   nicht erfolgt (%)	277 (52.4)   252 (47.6)
Histologische Analyse	gesamt   innerhalb von 5 Jahren (n)	794   452
Leber (%)   Leber-Nieren-Tx (%)		509 (96.2)   20 (3.8)
HCC (%)   non-HCC (%)		196 (37.1)   333 (62.9)
MELD (%)   non-MELD (%)		144 (27.2)   385 (72.8)
MELD-Score (SD)	Durchschnitt	17.1 (± 9.9)
Anzahl   Anteil (%) lebender Patienten am Stichtag		250   47.3
Anzahl   Anteil (%) lebender Organe am Stichtag		234   44.2

\*Spendergeschlecht in einem Fall unbekannt.

## 4.2. Therapie

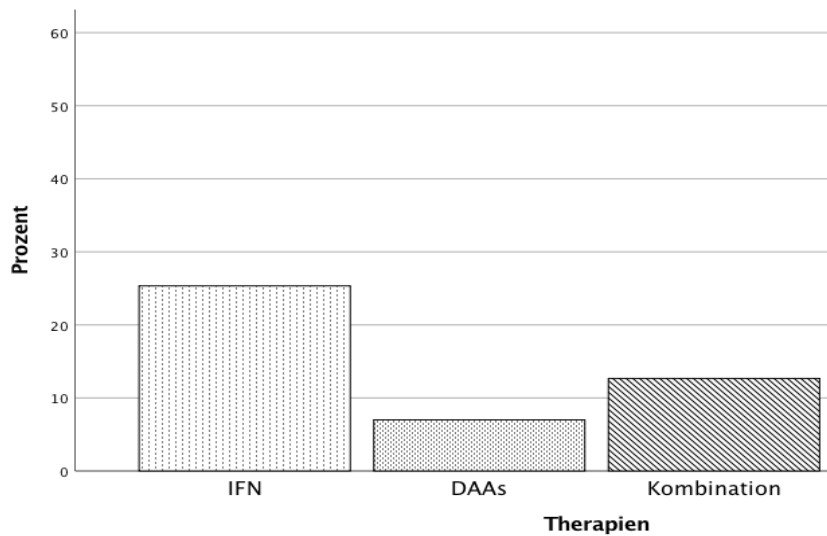
Die Therapie dieser untersuchten Kohorte lässt sich grundsätzlich in drei Gruppen einteilen. Der Beginn der Lebertransplantation an der Charité Berlin 1989 erfolgte zunächst ohne spezifische Therapie der zugrunde liegenden Hepatitis C. Mit Zulassung des Interferons konnte diese erstmalig erfolgen. Aufgrund der frühen und damit zum Teil unvollständigen Datenaufzeichnungen (Beginn 1989) können zum Teil keine genauen Angaben gemacht werden. Es erfolgte in den frühen Jahren eine Selektion der Patienten durch einen bestehenden Behandlungsdruck, z. B. durch eine schnell fortschreitende Fibrose, was dazu führte, dass insbesondere Patienten mit einer schlechten Leberfunktion anbehandelt wurden. Die Folge sind schlechte Ergebnisse dieser Behandlungsansätze. Von den eingeschlossenen  $n = 529$  Patienten liegen  $n = 309$  (58.4 %) Datensätze bezüglich einer Therapieentscheidung vor. Nur bei einem kleinen Anteil von  $n = 32$  (10.4 %) kann ein Therapieverzicht auf Patientenwunsch verzeichnet werden.  $N = 277$  (89.6 %) der Patienten, von denen eine Aufzeichnung bezüglich einer Behandlung vorlagen, unterzogen sich einer Therapie.



**Abbildung 2: Anteil therapierter bzw. nicht therapierter Patienten**

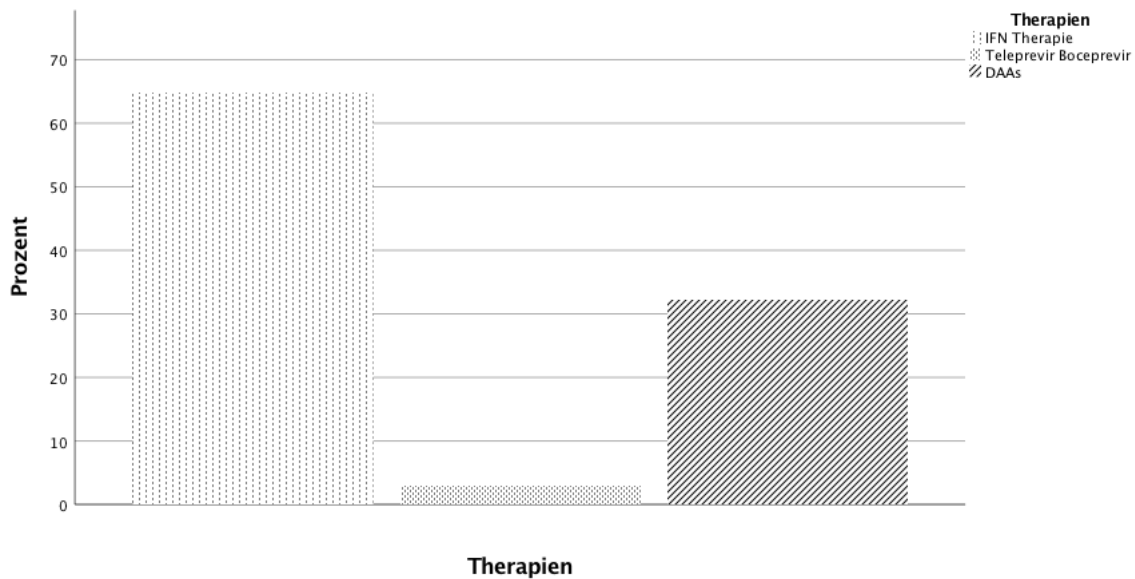
Betrachtet man die Subgruppe der behandelten Patienten, so ist der Anteil derjenigen, die eine IFN-basierte Therapie erhalten haben, am größten ( $n = 134$  | 56.3 %). Dagegen haben  $n = 67$  Patienten eine Kombinationstherapie im Zeitverlauf erhalten, z. B. frühzeitig

IFN und im Verlauf DAAs, was einen Anteil von 28.2 % ausmacht. Der insgesamt kleinste Anteil wurde ausschließlich mit DAAs behandelt (n = 37 | 15.5 %).



**Abbildung 3: Prozentuale Anteile der verschiedenen Therapien bis zur SVR**

In der untenstehenden Grafik wurde die Anzahl der Nennungen der einzelnen Therapien untersucht und die prozentuale Verteilung der Fälle dargestellt. Ein Patient kann mehrfach verschiedene Behandlungsregime erhalten haben. Eine häufige Kombination war die Anwendung von DAAs nach 2014, nachdem Patienten kein SVR nach einer IFN-haltigen Therapie nachweisen konnten. Auch hier ergibt sich eine überwiegende Behandlung durch IFN n = 200 (64.9 %), folgend durch DAAs n = 99 (32.1 %) mit Telaprevir/Boceprevir n = 10 (2.9 %) als kleinste Gruppe.



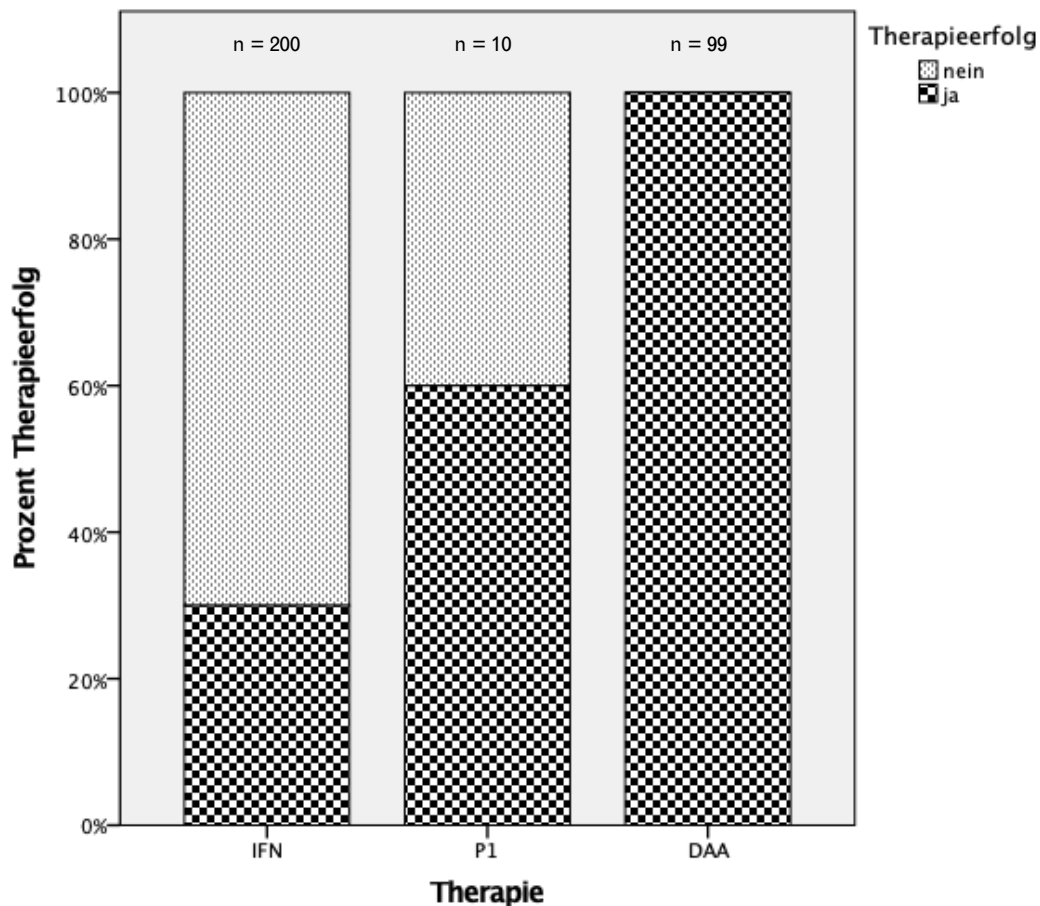
**Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Fälle der einzelnen Therapievarianten**

Im folgenden Unterpunkt werden Patienten und ihr Resultat bezüglich des Therapieerfolges erfasst. Bei insgesamt  $n = 238$  Patienten lag eine Aussage diesbezüglich vor. 16 % ( $n = 38$ ) der Patienten bekamen aus verschiedenen Gründen keine IFN-Therapie.  $N = 72$  (30.3 %) konnten erfolgreich mit diesem Regime behandelt, wohingegen  $n = 128$  (53.8 %) kein Therapieerfolg verbuchen konnten. Der Anteil behandelter Patienten mit SVR beträgt also 36 %.

Insgesamt wurden zehn Patienten während des gesamten Zeitraums mit der ersten Generation der Proteaseinhibitoren (P1) Telaprevir bzw. Boceprevir behandelt. Keiner dieser Patienten ist ausschließlich mit diesem Therapieregime behandelt worden. Der SVR-Anteil beträgt 60 %.

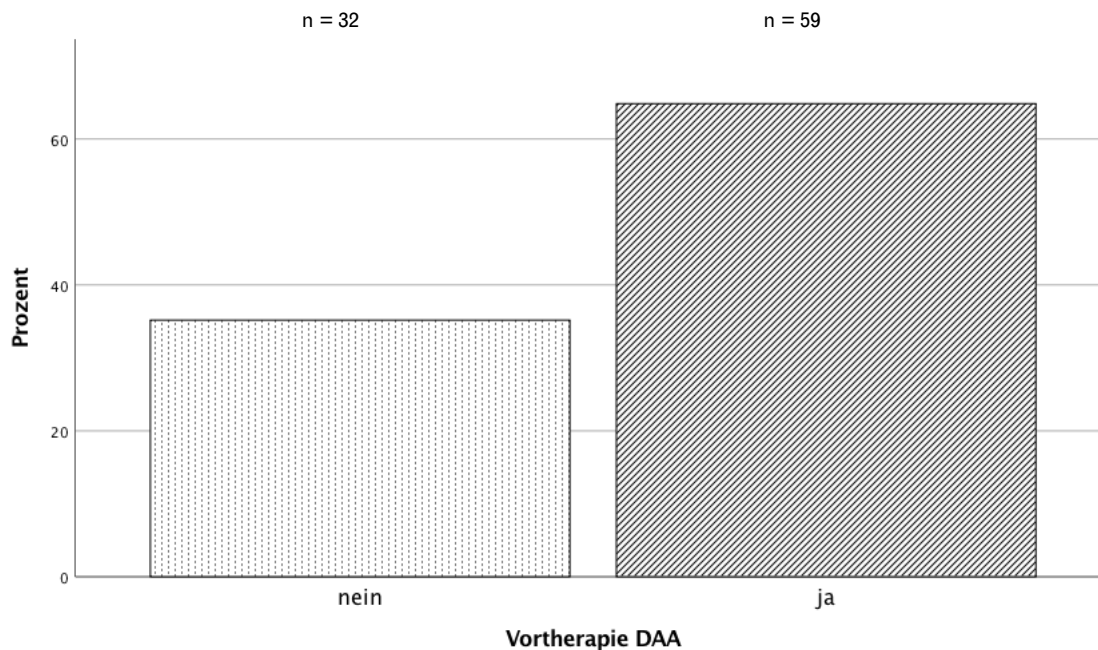
Etwa jeder fünfte Patient der Gesamtkohorte, also  $n = 99$  Patienten, wurde mit einem DAA behandelt. Darunter gab es kein Therapieversagen. Die SVR lag bei 100 %.

Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant  $p < 0.01$  und steht exemplarisch für die Entwicklung der Therapie. Nach initial fehlender Möglichkeit zur Therapie entwickelte sich die Behandlungsmöglichkeit der chronischen Hepatitis C zu einer mit vielen Nebenwirkungen mit mäßigem Ansprechraten bis hin zur nebenwirkungsarmen, hocheffizienten und (fast) ubiquitär anwendbaren Therapie mit den DAAs. Dieser Zusammenhang wird in der untenstehenden Abbildung aufgearbeitet und verdeutlicht die Verbesserungen in der medikamentösen Therapie der Hepatitis C.



**Abbildung 5: Prozentualer Therapieerfolg (SVR)**

Aufgrund der im Vorfeld beschriebenen Umstände hat die überwiegende Mehrheit (n = 59 | 64.8 %) der mit DAAs therapierten Patienten im Vorfeld bereits mindestens einen Therapieversuch mit einem anderen Therapieregime erhalten. Auch nach einem frustrierten Therapieversuch durch die Anwendung von IFN bzw. Tela-/Boceprevir ist die Anwendung von DAAs erfolgreich und sicher. Kein Patient in dieser Gruppe brach eine Therapie ab oder war ein Non-Responder, sodass auch nach ein- oder mehrfacher Vorbehandlung die Effektivität der Anwendung von DAAs gegeben ist.



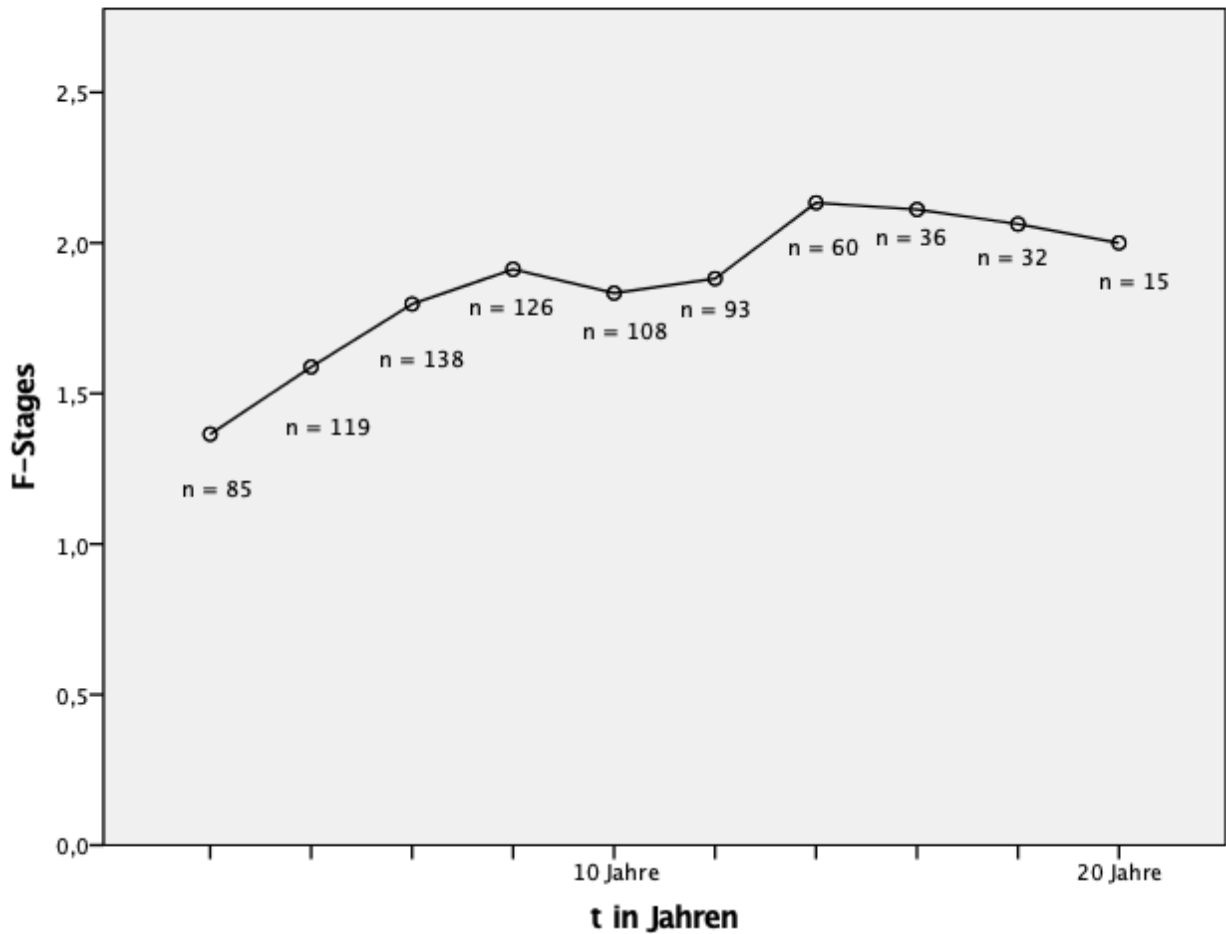
**Abbildung 6: Anteil der vortherapierten DAA-Patienten**

### 4.3. Fibrose

In Abbildung 7 ist die durchschnittliche Entwicklung der Fibrose der Gesamtkohorte dargestellt. Deutlich ist insbesondere in den ersten Jahren nach Transplantation eine Zunahme des Fibrorestadiums. Der durchschnittliche Fibrorewert beträgt nach 6 Monaten 1.59 im Mittel und nimmt im weiteren Verlauf bis auf 2.13 zu. Nach 15 Jahren ist ein Abflachen der Kurve zu verzeichnen, welches möglicherweise durch die deutliche Abnahme der durchgeführten Biopsien im späten postoperativen Verlauf zu erklären ist. Zusätzlich ist ein Versterben von Patienten mit höhergradigen Leberfibrosen wahrscheinlich (s. Abbildung 17: Überleben in Abhängigkeit der Fibrose). Des Weiteren ist die Fibrose durch eine erfolgreiche Therapie möglicherweise zunehmend rückläufig. Wie in Abbildung 5 nachvollziehbar, nimmt der Erfolg der Therapien mit Entwicklung der Medikation, insbesondere der DAAs, zu und beeinflusst damit positiv die Regression der Fibrose.



## Durchschnittliche Fibrose im Verlauf nach Transplantation

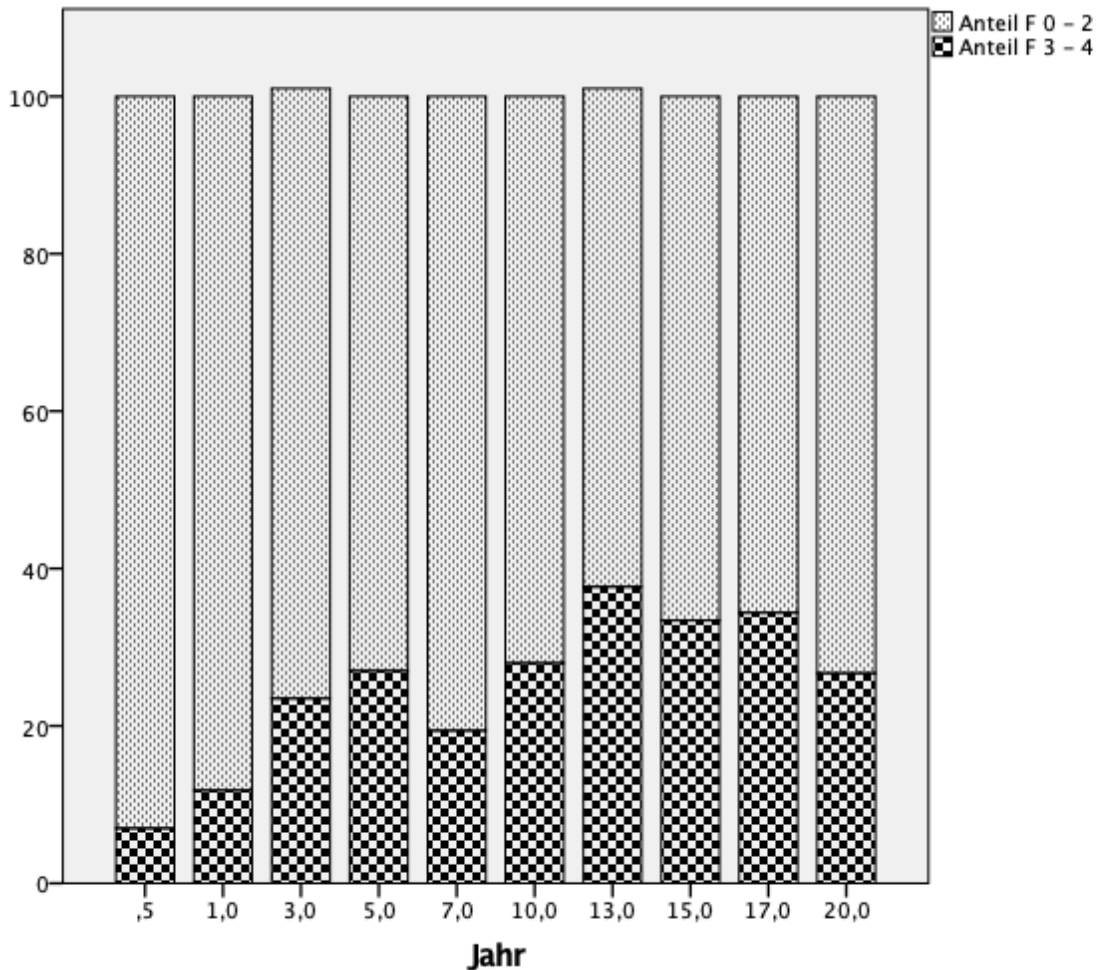


**Abbildung 7: Durchschnittliche Entwicklung der Fibrose nach Zeit**

Die durchschnittliche Darstellung einer semiquantitativen Erhebung der Fibrose hat naturgemäß nur eingeschränkte Aussagekraft. Um dem Rechnung zu tragen, wurden in der folgenden Abbildung die prozentuale Verteilung der milden (F 0 – 2) im Gegensatz zur fortgeschrittenen Fibrose (F 3 – 4) nach postoperativen Jahren errechnet. Auch hier wird deutlich, dass es zu einer beschleunigten Progression der Fibrose in den ersten Jahren postoperativ kommt. Liegt im ersten Jahr noch in 88.2 % (n = 105) der entnommenen Biopsien eine milde Form der Fibrose vor, fällt dieser Anteil kontinuierlich bis zum 5. postoperativen Jahr auf 73 % (n = 92).

Der Maximalwert von 37.7 % (n = 22) wird im 13. Jahr postoperativ erreicht. Im weiteren Verlauf ist der Anteil an fortgeschrittenen Fibrosen rückläufig (n = 12; n = 11, n = 4) bei rückläufigen absoluten Zahlen.

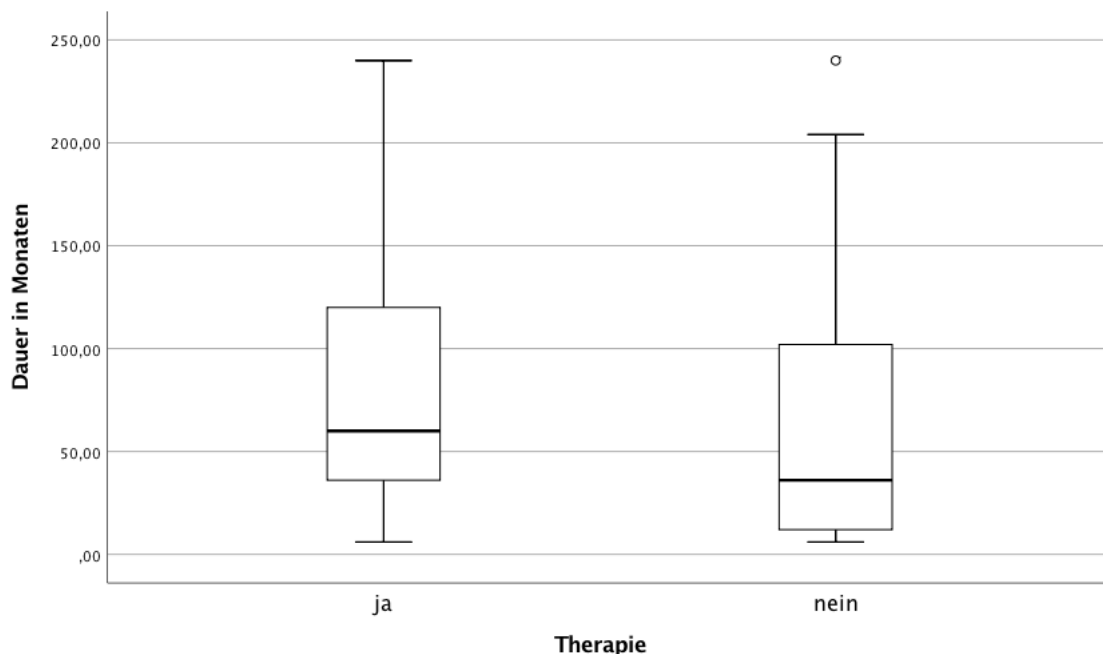
Wie bereits beschrieben, sind dafür die erfolgreiche medikamentöse Therapie mit rückläufiger Fibrose sowie das Versterben von Patienten mit höhergradigen Fibrosen ursächlich.



**Abbildung 8: Anteil der milden bzw. fortgeschrittenen Fibrose in Prozent nach Jahren postoperativ**

Die durchschnittliche Dauer bis zum Erreichen einer fortgeschrittenen Fibrose (F 3 – 4) ohne eine medikamentöse Therapie nach Transplantation beträgt 41.8 Monaten, wohingegen dieser Zeitraum mit Durchführung einer solchen auf 62.0 Monate verlängert werden kann, und zwar unabhängig davon, welche Therapieform gewählt wurde. In dem meisten Fällen wurde IFN angewendet. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (41.8 Monate vs. 62.0 Monate;  $p < 0.01$ ) und weist damit eine Verzögerung der Fibroseprogression unter Therapie nach. In der Weiterentwicklung über die Jahrzehnte mit Beginn der erfolgreichen und nebenwirkungsarmen Therapie unter DAAs kann von der geringsten

Fibroseprogression seit der Lebertransplantation aufgrund des Endstadiums einer Hepatitis C ausgegangen werden.



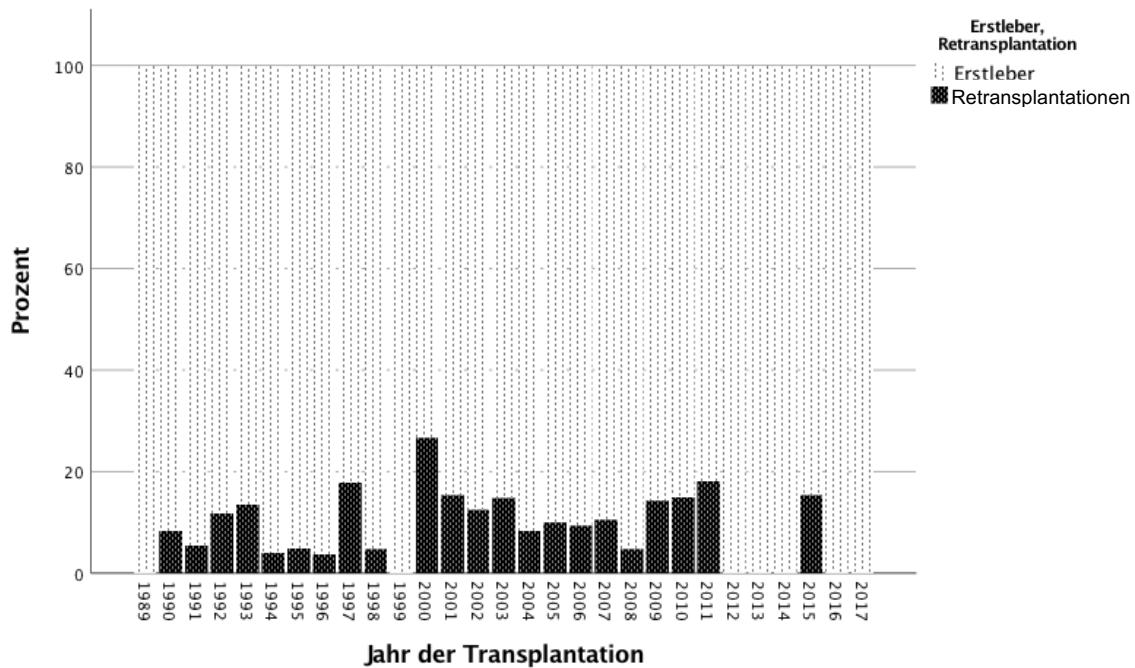
**Abbildung 9: Fibroseprogression in Abhängigkeit einer Therapie**

#### 4.4. Retransplantation

Die Anzahl der Retransplantationen ist der unten aufgeführten Grafik zu entnehmen. Insgesamt wurden  $n = 51$  Retransplantationen durchgeführt, was einem Anteil von 9.6 % entspricht. Eine davon war eine Zweitlebertransplantation eines Patienten.

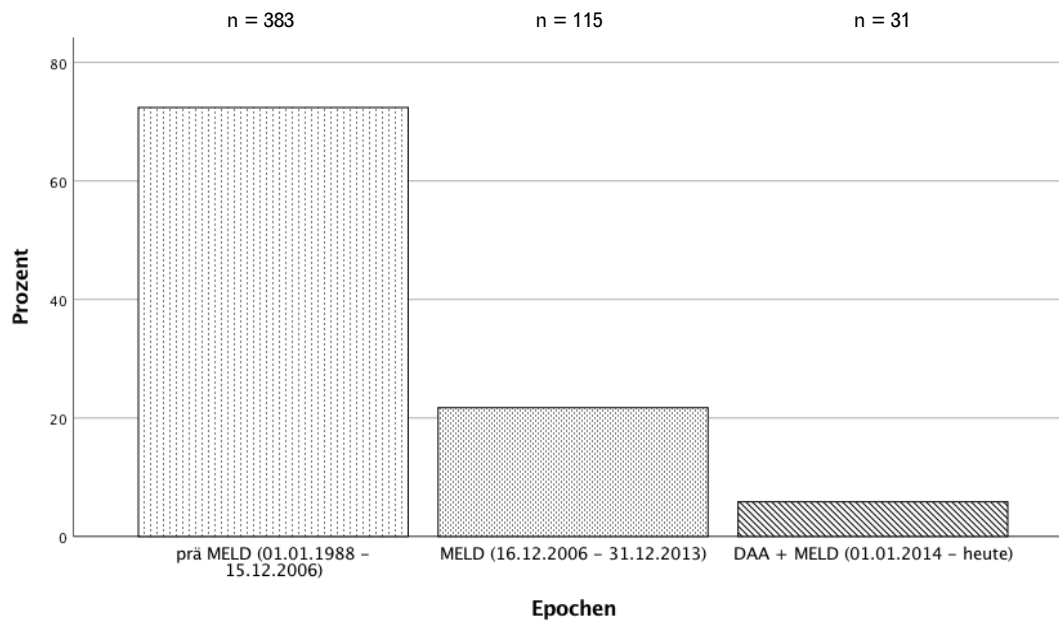
Im Jahre 1997 wurden mit  $n = 5$  Retransplantationen absolut die meisten erneuten Operationen durchgeführt. Der Anteil in diesem Jahr betrug 17.9 % bei insgesamt  $n = 28$  durchgeführten Transplantationen. Mit  $n = 4$  und 26.7 % ist der Anteil der Retransplantationen im Jahre 2000 am größten. Die LTX-Gesamtzahl betrug im Jahre 2000  $n = 15$ .

Bemerkenswert ist das fehlende Auftreten von Replantationen ab dem Jahre 2012 mit der Ausnahme von 2015 mit nur  $n = 2$  Retransplantationen. Mit Ausnahme von 1989 gab es davor kein Jahr ohne Durchführung einer Retransplantation. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0.70$ ), lässt aber dennoch einen eindeutigen Trend zur Reduktion der Retransplantationen mit der Weiterentwicklung der Transplantationsmedizin und der antiviralen Therapieformen erkennen.



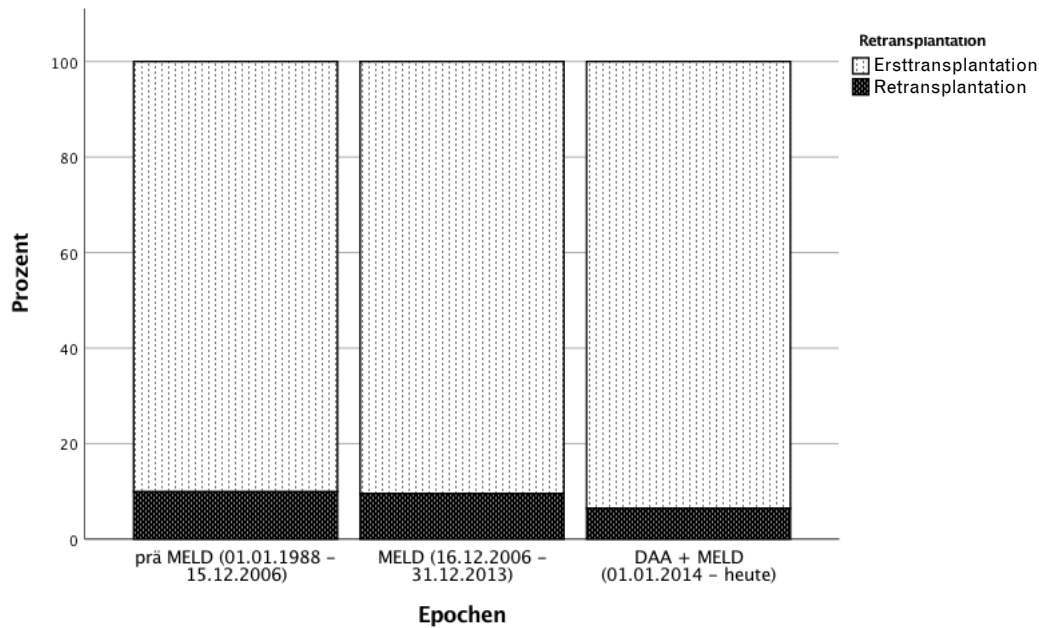
**Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Replantationen pro Jahr**

Vergleicht man nun die Replantationen in den verschiedenen Epochen, so muss man zunächst die Verteilung der Transplantationen in den einzelnen Abschnitten betrachten. Der größte Anteil mit 72.4 % und  $n = 383$  liegt im Zeitraum vor Einführung des MELD-Scores, welcher jedoch auch der längste und der mit der größten Anzahl an Lebertransplantationen insgesamt darstellt. Die darauffolgende Epoche nach Einführung des Scores ohne Anwendung von DAA ist ebenso entsprechend anteilig ( $n = 115$  | 21.7 %) häufiger vertreten als in dem anschließenden Zeitraum mit DAA und MELD-Anwendung ( $n = 31$  | 5.9 %).



**Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Retransplantationen nach Epochen**

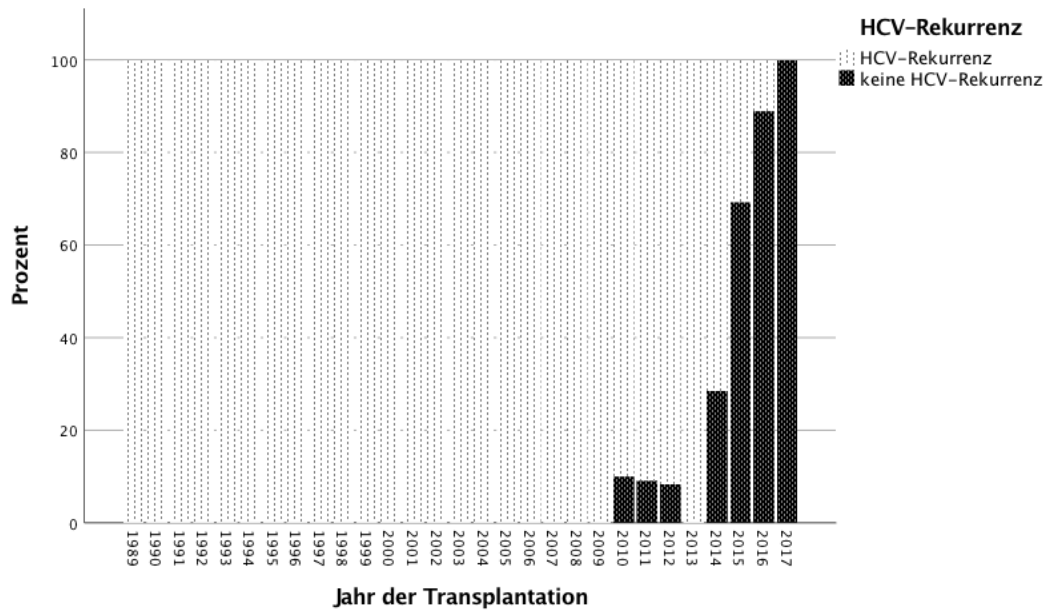
Um die Ergebnisse diesbezüglich vergleichbar darzustellen, wurde anschließend der prozentuale Anteil von Replantationen an der Gesamtzahl der Transplantationen pro Epoche errechnet. Hier wiederum lässt sich ein ähnlicher Anteil von 9.9 % in der ersten bzw. 9.6 % in der zweiten Epoche nachweisen. Im Zeitraum nach 2014 und Einführung der DAAs hingegen ist dieser Anteil deutlich geringer (6.5 %). Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0.82$ ), obwohl ein Rückgang insbesondere im jüngsten Zeitraum nachzuweisen ist. Der Anteil der Retransplantationen bei HCV assoziierter Rezirrhose sinkt und findet sein Minimum in der Ära der interferonfreien Therapiemöglichkeiten.



**Abbildung 12: Prozentualer Anteil von Replantationen pro Epoche**

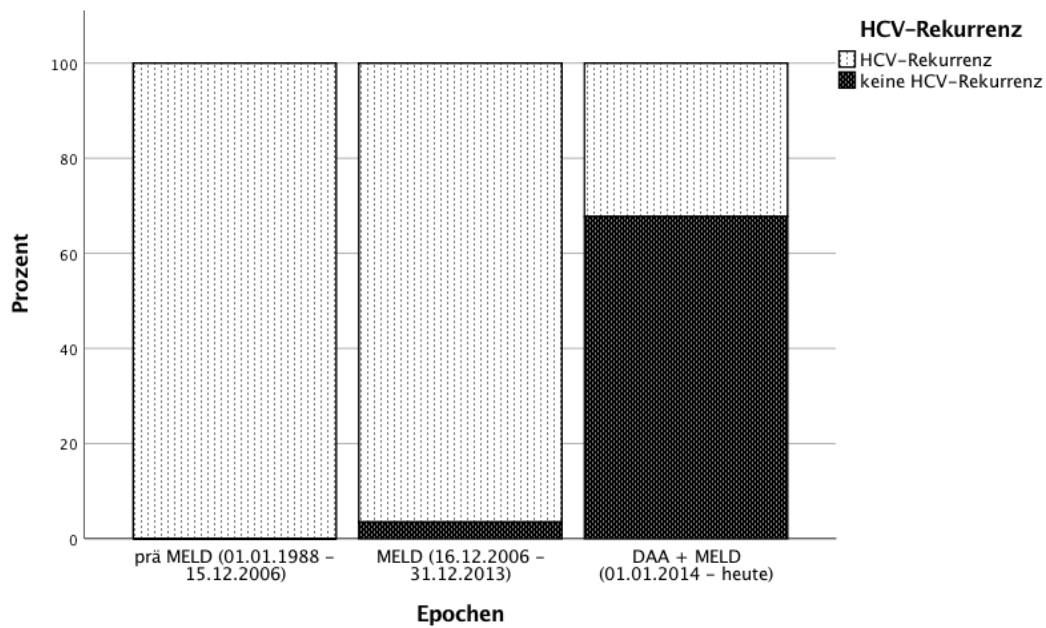
#### 4.5. HCV-Rekurrenz

Das Wiederauftreten von HCV-Infektionen nach Lebertransplantationen fand in den Jahren von Beginn bis 2009 zu 100 % statt. Erst ab dem Jahr 2010 kommt es zu einer Reduktion der bis dahin unvermeidbaren Reinfektion mit einer Ausnahme von 2013, dokumentiert durch ein Ausbleiben der HCV-Rekurrenz nach LTX. Nach 2014 kommt es dann zu einem sprunghaften Anstieg der SVR nach Transplantation mit einem Maximum von 100 % im Jahre 2017. Beträgt die anteilige HCV-Rekurrenz im Jahr 2014 noch 28.6 % mit  $n = 2$ , so steigert sich diese mit jedem Jahr auf zunächst 69.2 % ( $n = 9$ ) 2015, auf 88.9 % ( $n = 8$ ) 2016 und auf 100 % ( $n = 2$ ) im Jahre 2017. Das Ergebnis ist damit statistisch signifikant ( $p < 0.01$ ) und die rückläufige HCV-Rekurrenz mit Entwicklung der Transplantationsmedizin – insbesondere der interferonfreien Therapieansätze nach 2014 – im klinischen Alltag nachgewiesen.



**Abbildung 13: Prozentuale HCV-Rekurrenz nach Jahren**

Ein Vergleich der HCV-Rekurrenz in Epochen stellt sich ebenso signifikant ( $p < 0.01$ ) dar. Der prozentuale Anteil des Wiederauftretens von HCV ist im Zeitraum nach 2014 bedeutend geringer als in den Epochen zuvor. Im initialen Zeitraum zwischen 1989 und 2006 betrug die HCV-Rekurrenz 100 % mit  $n = 383$ . Daraufhin konnte in  $n = 4$  Fällen (3.5 %) eine ausbleibende HCV-Rekurrenz zwischen 2006 und 2014 nachgewiesen werden. Nach Einführung der interferonfreien Therapien dagegen konnte nach 2014 nur in 32.3 % ( $n = 10$ ) ein Wiederauftreten nachgewiesen werden.



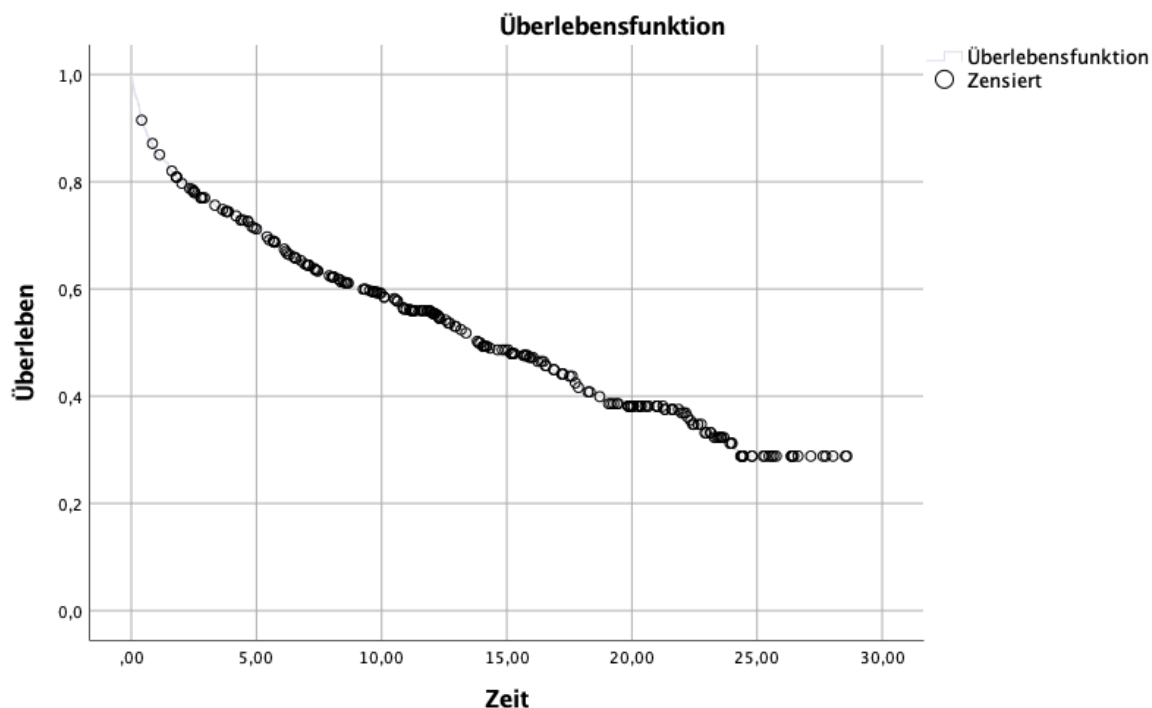
**Abbildung 14: Prozentuale HCV-Rekurrenz nach Epochen**

## 4.6. Überleben

### 4.6.1. Gesamt

In dem folgenden Kapitel werden die Überlebensfunktionen nach entsprechenden Kriterien untersucht, die möglicherweise einen Einfluss auf das Überleben haben. In der untenstehenden Abbildung 16 ist das Gesamtüberleben dargestellt und zeigt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70 %. In dieser Grafik wurden n = 529 Patienten in die Analyse eingeschlossen.

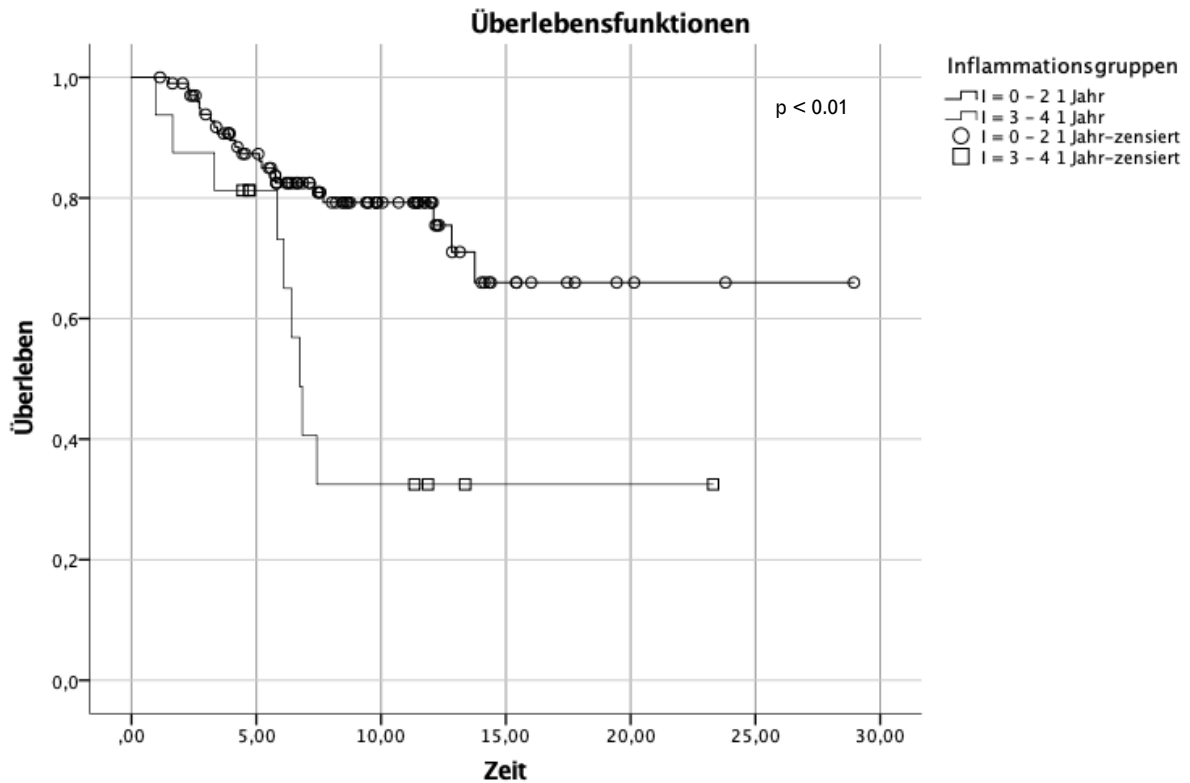




**Abbildung 15: Überleben der Gesamtkohorte**

#### 4.6.2. Inflammation

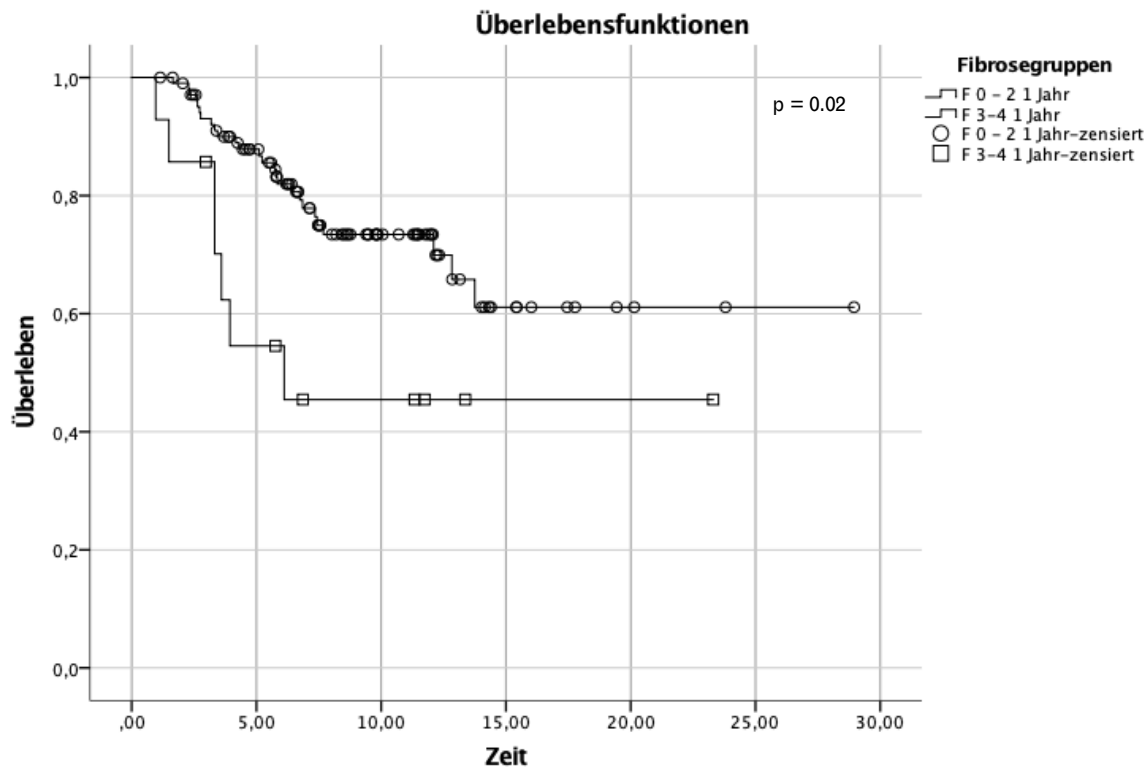
Um den Einfluss der Inflammation auf das Überleben darstellen zu können, wurden zwei Gruppen gebildet und miteinander verglichen. Zur Gruppe 1 gehören alle Patienten, die nach einem Jahr eine Inflammation von Grad 0 – 2 vorwies. In diese Gruppe wurden  $n = 102$  Patienten eingeschlossen, 86,4 % entsprechend. Im Gegensatz dazu wurde eine Gruppe  $n = 16$  (13,6 %) mit einer schweren Entzündung (Grad 3 – 4) nach einem Jahr gebildet. Nach Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich ein signifikant besseres Überleben der ersten Gruppe mit einer milden Inflammation ( $p < 0,01$ ) zu Beginn des postoperativen Verlaufes. Eine frühe hochgradige Inflammation kann Anzeichen für eine schwere, rezurrenente Hepatitis sein, welche das Überleben reduziert. Ebenso ist eine frühe Behandlung bei bestehender Rezurrenz wichtig, um eine hochgradige Inflammation kurz- und auch langfristig nach LTX zu verhindern.



**Abbildung 16: Überleben in Abhängigkeit der initialen Inflammation**

#### 4.6.3. Fibrose

Analog zur Unterteilung im Punkt 4.6.2. wurde das Überleben zweier Gruppen miteinander verglichen, getrennt nach Fibrosestadium ein Jahr postoperativ. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist nach der Kaplan-Meyer-Berechnung im Vergleich zu F 3 – 4 signifikant höher, wenn nach einem Jahr nur eine milde Fibrose (F 0 – 2) im Transplantat histologisch nachgewiesen vorliegt ( $p = 0.02$ ). In der ersten Gruppe mit einer milden Fibrose befinden sich  $n = 105$  Patienten (88.2 %) im Gegensatz zu  $n = 14$  (11.8 %) in der Gruppe mit einer fortgeschrittenen Fibrose.

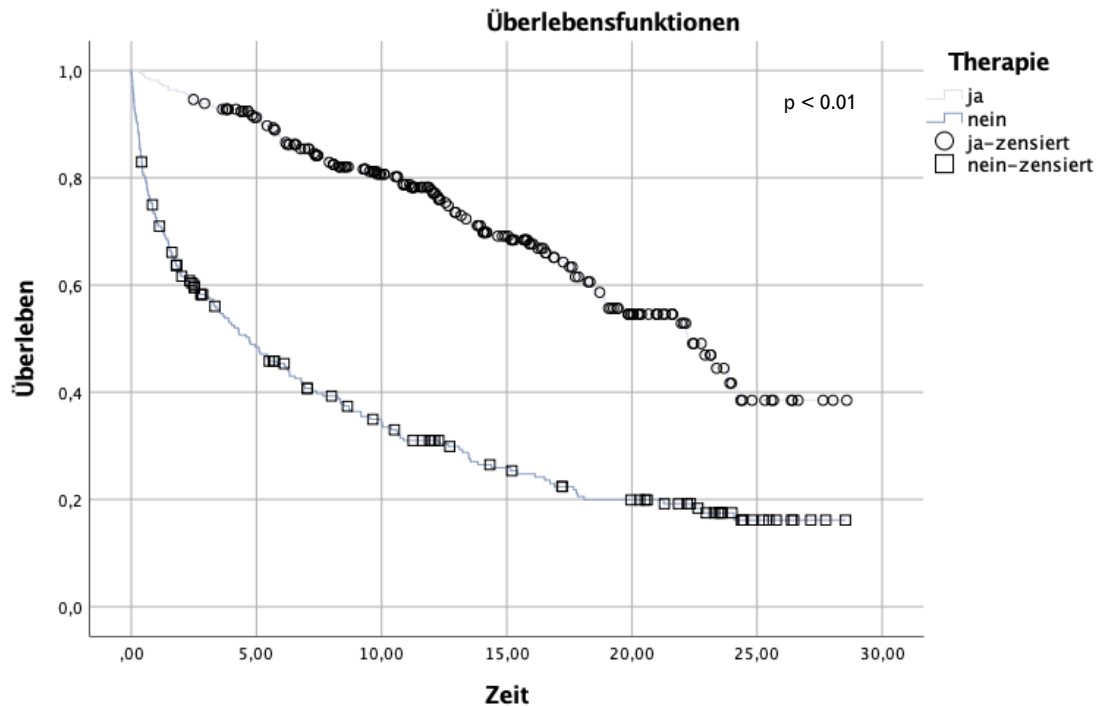


**Abbildung 17: Überleben in Abhängigkeit der initialen Fibrose**

#### 4.6.4. Spezifische Therapie im Vergleich zum Spontanverlauf

Das Überleben der Patienten, die sich einer medikamentösen HCV-spezifischen Therapie unterzogen, ist signifikant besser ( $p < 0.01$ ) als das von Patienten, die keiner oder mutmaßlich keiner Therapie zugeführt wurden. Insbesondere in den ersten Jahren nach erfolgter Operation imponiert ein deutlich geringeres Überleben im Vergleich. Auch langfristig ist das Überleben etwa doppelt so hoch in der Therapiegruppe. In der Gruppe der therapierten Patienten befinden sich  $n = 277$  (52.4 %) im Gegensatz zu  $n = 252$  (47.6 %). Das 5-Jahres-Überleben in Gruppe 1 beträgt 89.3 % im Gegensatz zu 46 % in der Vergleichsgruppe und ist damit bedeutend verbessert.

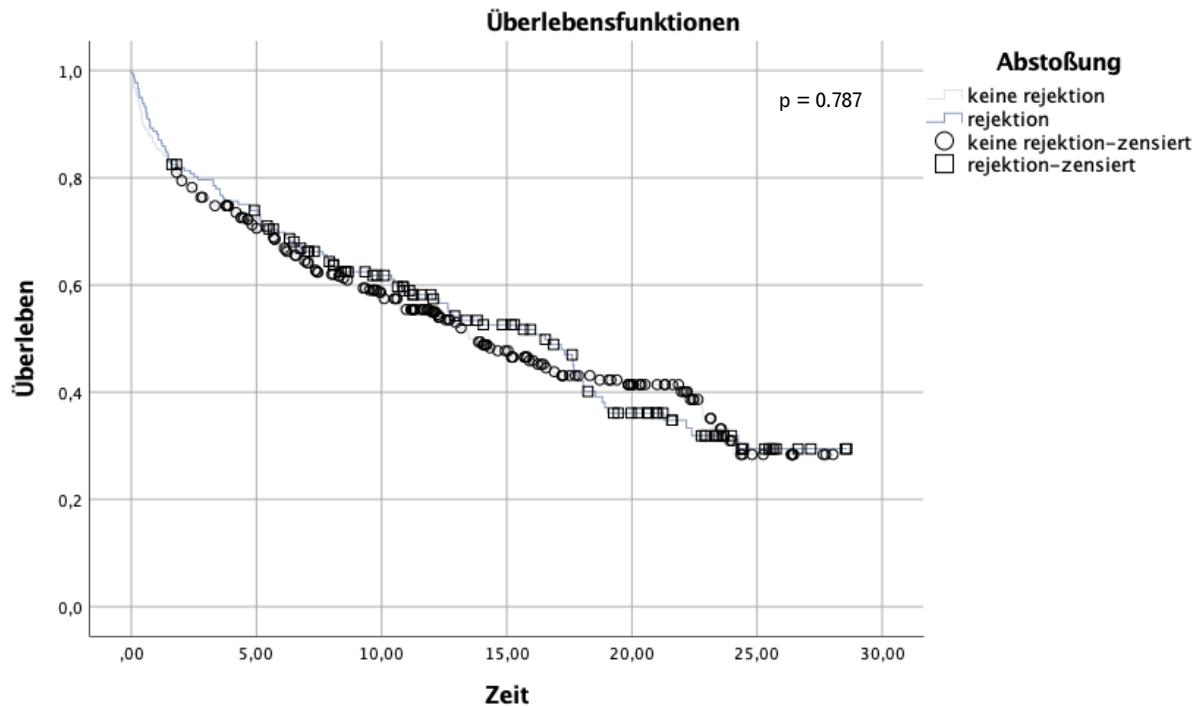
Insgesamt ist der natürliche Verlauf der Hepatitis C nach Transplantation bezüglich des Überlebens verglichen mit einer Therapie schlechter. Nach Transplantation ist die Anwendung von Immunsuppression notwendig, sodass die Grunderkrankung schneller vorschreitet. Die medikamentöse Therapie hat sich von einer nebenwirkungsreichen und wenig effektiven zu einer nebenwirkungsarmen, erfolgreichen Therapie entwickelt und beeinflusst damit das Überleben maßgeblich.



**Abbildung 18: Überleben therapierter vs. nicht therapierter Patienten**

#### 4.6.5. Abstoßung

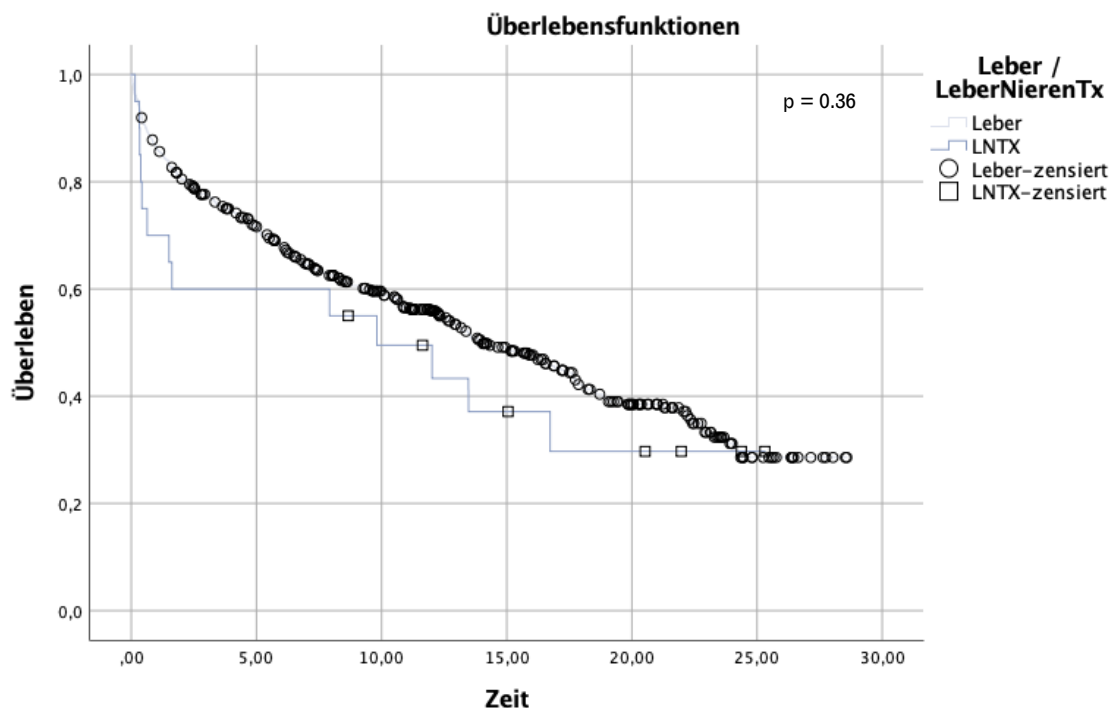
In der folgenden Berechnung wird der Frage nachgegangen, ob eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen mit entsprechender medikamentöser Behandlung einen Einfluss auf das Überleben des Patienten haben.  $N = 177$  (35.2 %) hatten histologisch gesicherte Abstoßungen, die mit  $n = 326$  (64.8 %) rejektionsfreien Verläufen verglichen wurden. Es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben für Patienten mit Abstoßungsreaktion gegenüber solchen ohne in dieser Kohorte nachweisen ( $p = 0.787$ ).



**Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit einer/mehrerer Abstoßungen**

#### 4.6.6. Leber-/Nierentransplantation

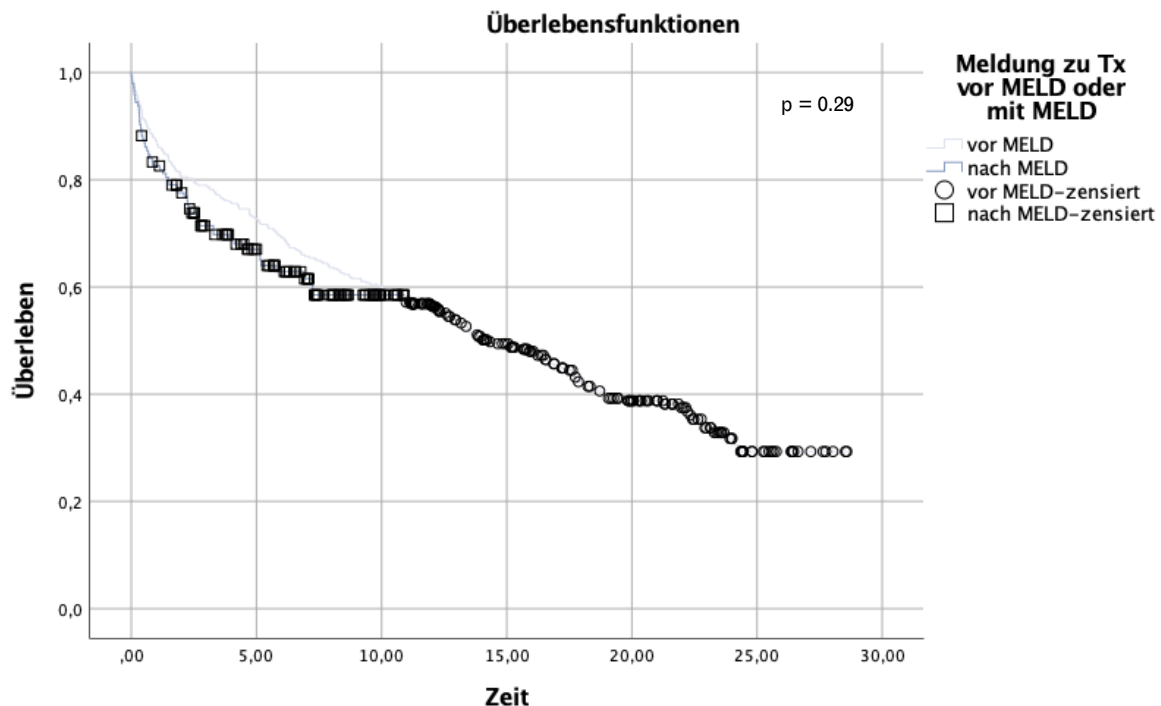
In der hier untersuchten Analyse wurden  $n = 20$  (3.8 %) kombinierte LNTX mit  $n = 509$  (96.2 %) singulären LTX bezüglich des Überlebens verglichen. Die kombinierte Leber-/Nierentransplantation ist der singulären Lebertransplantation im Überleben nicht signifikant unterlegen ( $p = 0.36$ ). Es zeichnet sich dennoch ein frühpostoperativer Trend zugunsten der Lebertransplantation im Vergleich ab. Die Aussagekraft ist aufgrund der kleinen Gruppe der kombinierten Transplantation allerdings gering.



**Abbildung 20: Überleben in Abhängigkeit einer Lebertransplantation bzw. kombinierten Leber-/Nierentransplantation**

#### 4.6.7. MELD

Das Überleben von Patienten, die vor Einführung des MELD-Scores transplantiert worden sind, unterscheidet sich nicht wesentlich von denen nach Einführung in den Eurotransplantländern. Es wird eine Gruppe von  $n = 385$  (73.8 %) Patienten, welche vor Einführung des MELD-Scores im Jahre 2006 mit einer Gruppe von  $n = 144$  (27.2 %) Patienten verglichen, welche unter Anwendung dieses Scores alloziert worden sind. Auffällig jedoch ist ein initialer Trend eines besseren Überlebens in den ersten Jahren postoperativ für die Gruppe, die vor Einführung des Scores transplantiert wurden. Zunächst kann man ein schlechteres Überleben für Patienten mit Hepatitis C mit MELD-Allokation beschreiben. Nach etwa 10 Jahren gleicht sich dieser Verlauf jedoch an. Dieser Zeitpunkt entspricht den Jahren nach der Einführung der interferonfreien Therapieregime mit hoher Wirksamkeit und niedrigem Nebenwirkungsprofil. Möglicherweise konnte diese wichtige Veränderung in der medikamentösen Therapie den zunächst bestehenden Nachteil im Überleben ausgleichen. Das Gesamtergebnis ist dementsprechend nicht signifikant mit einem p-Wert von 0.29.

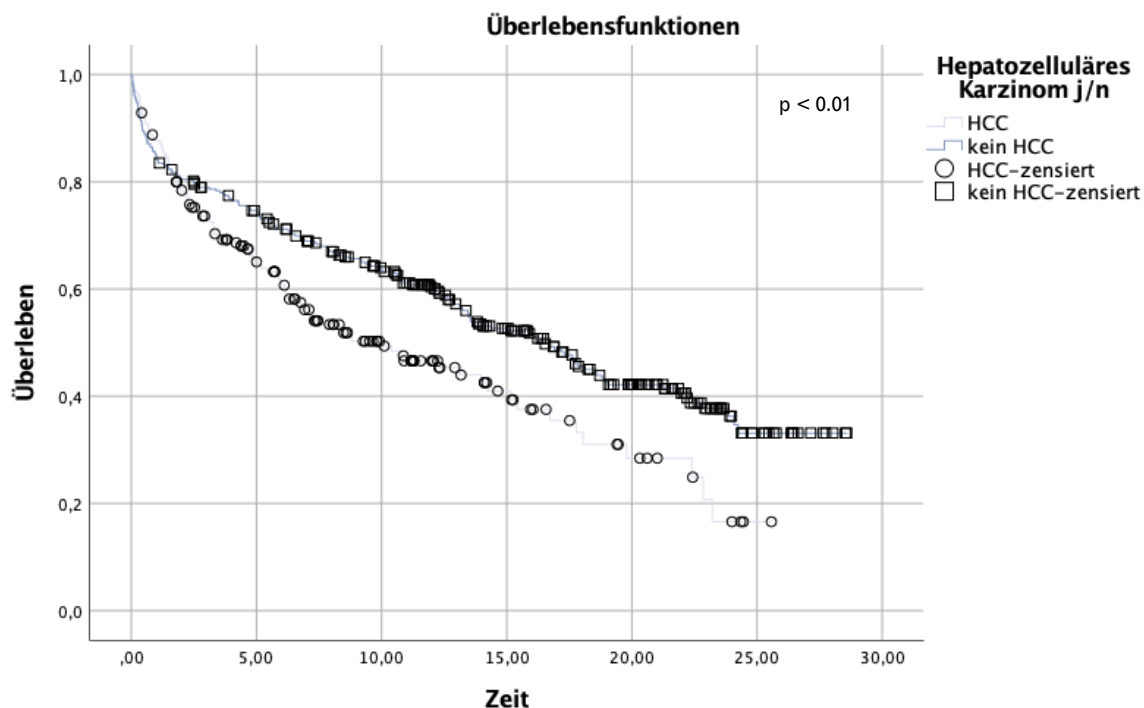


**Abbildung 21: Überleben in Abhängigkeit des Allokationssystems**

#### 4.6.8. HCC

Das Zugrundeliegen einer malignen Grunderkrankung, dem HCC, verschlechtert das Überleben signifikant ( $p < 0.01$ ) gegenüber anderen Transplantationsindikationen wie Zirrhose oder akutem Leberversagen durch eine Hepatitis C Infektion. In dieser Betrachtung wurden Gruppe A mit  $n = 196$  (37.1 %) Patienten, die aufgrund eines HCCs transplantiert wurden, mit Patienten ohne primärer hepatischer Malignität im Sinne eines HCCs verglichen ( $n = 333$  | 62.9 %).

Die Patienten mit HCC erlitten Rezidive oder Metastasen, die unter Immunsuppression und praktisch fehlenden Behandlungsoptionen außer einer chirurgischen Resektion zum verfrühten Tode führten.

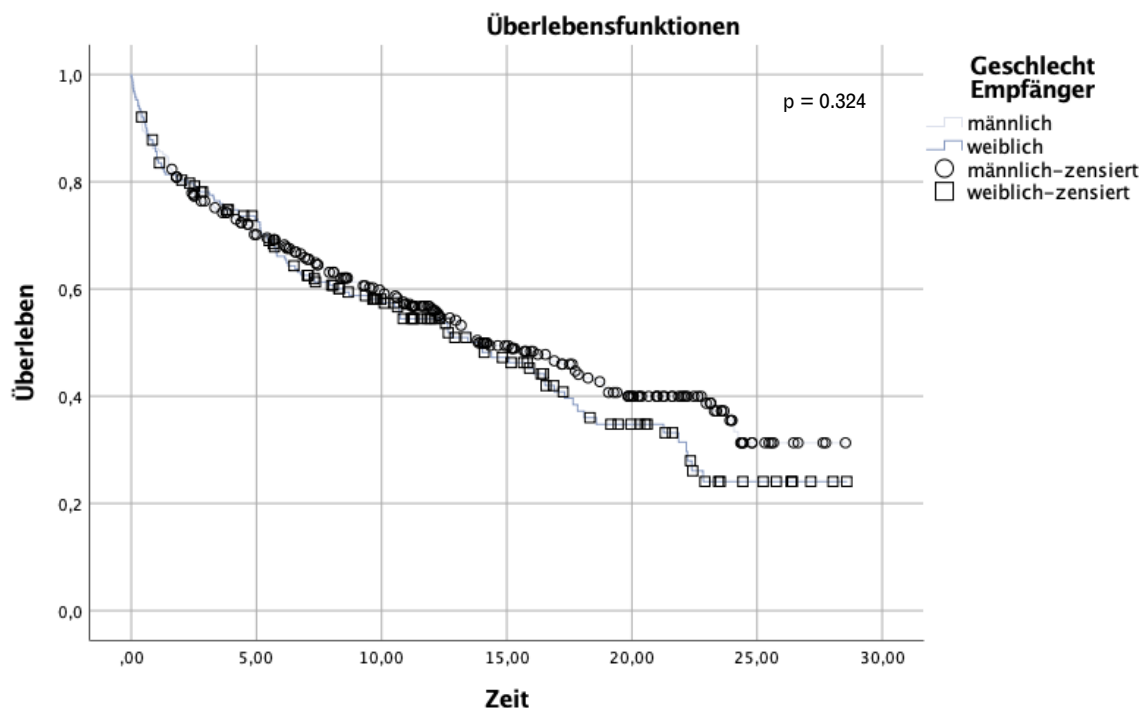


**Abbildung 22: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens eines HCC**

#### 4.6.9. Geschlecht

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ist im Überleben nicht nachweisbar ( $p = 0.324$ ). Ab dem 15. postoperativen Jahr scheint sich jedoch ein leichter Trend zugunsten des männlichen Geschlechtes darzustellen. In der Gruppe der männlichen Patienten befinden sich  $n = 340$  (64.3 %) im Gegensatz zu  $n = 189$  (35.7 %) weiblichen Empfängern.

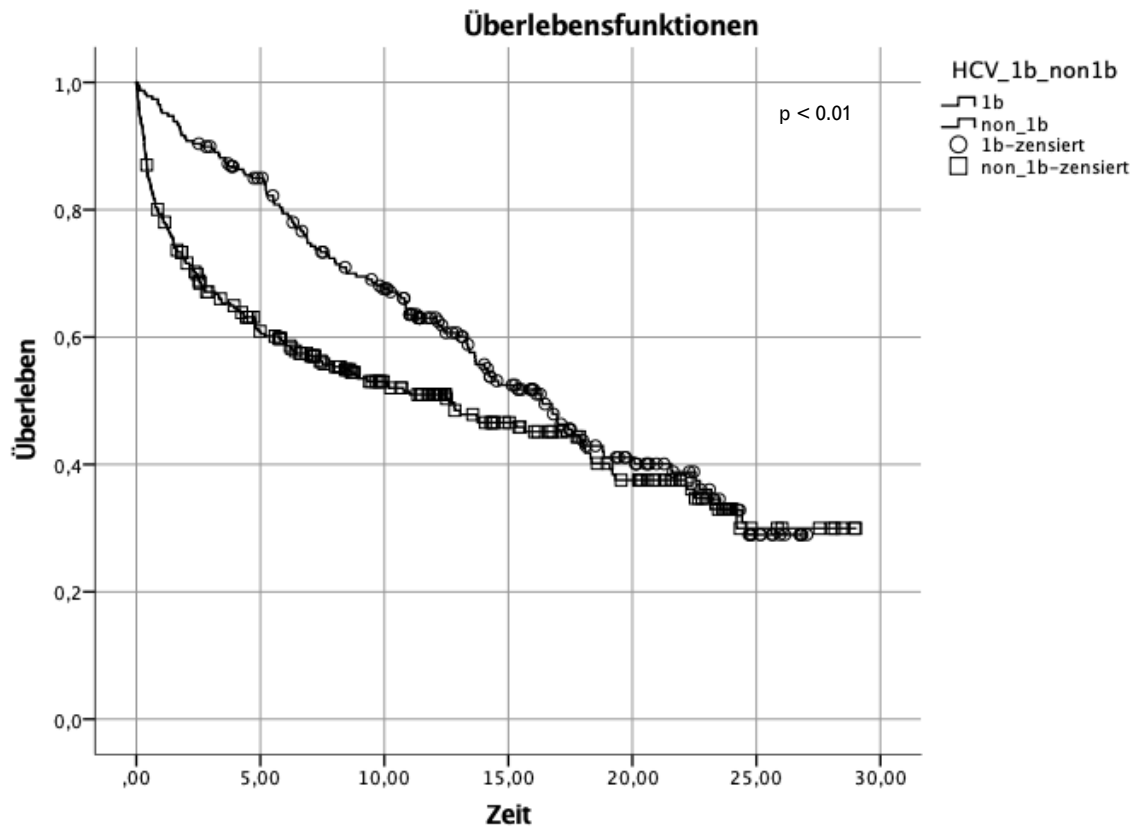




**Abbildung 23: Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts**

#### 4.6.10. HCV-Genotyp

In dieser Betrachtung des Überlebens werden die Vergleichsgruppen nach HCV-Genotyp unterschieden. Es besteht ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die aufgrund einer Non-1b-Hepatitis (HCV-Genotyp 1a, 2, 3, 4) transplantiert worden sind. Der p-Wert ist kleiner 0.01. N = 228 der Patienten, also ein Anteil von 66.1 %, wiesen einen HCV-Genotyp 1b nach. Die kleinere Gruppe mit n = 117 (33.9 %) wurde unter non-1b-Hepatitis subsumiert.



**Abbildung 24: Überleben in Abhängigkeit des Genotyps**

## **5. Diskussion**

### **5.1. Einleitung Diskussion**

Das Endstadium der chronischen Hepatitis C assoziierten Lebererkrankung war lange Zeit und ist aktuell noch immer die häufigste Indikation zur LTX <sup>108</sup>. Aufgrund der zunehmenden Bedeutung als globales Gesundheitsproblem ist es notwendig, die Erfahrungen von 30 Jahren medikamentöser Behandlung und der Lebertransplantation als Endglied der Behandlungskette zu betrachten. Eine grundlegende Änderung der Therapiemöglichkeiten und Erfolgsraten hat nicht nur für den betroffenen Hepatitis-C-Patienten eine Bedeutung. In Zeiten des Organmangels kann eine Reduktion der Notwendigkeit der Lebertransplantation durch eine Hepatitis C Infektion durch eine medikamentöse Therapie mit hohen Ansprechraten auch andere Patienten auf der Warteliste indirekt beeinflussen. In Studien zeigt sich eine anteilmäßige Zunahme der Indikation der nicht alkoholisch induzierten Steatohepatitis, was nicht zuletzt an dem Erfolg der DAAs als Behandlungsoption der Hepatitis C und damit relativen Reduktion liegt <sup>109</sup>. Auch die Kosten für das Gesundheitswesen sind massiv und könnten langfristig noch zunehmen <sup>110</sup>. Die Wartelistenmortalität beträgt zwischen 10 % (Australien, USA) und 20 % (Eurotransplant) <sup>111-113</sup>. Ebenso ist die Reduktion der Retransplantationen durch die Anwendung von DAAs denkbar. Das zunehmende Auftreten des Hepatozellulärem Karzinom ist nicht zuletzt auf die hohen Zahlen der HCV-Infektionen zurückzuführen <sup>114</sup>.

Insgesamt hat der Erfolg der medikamentösen und operativen Behandlung der Hepatitis C (Folgen) sowohl für den Betroffenen als auch für andere eine immense Bedeutung. Die Geschichte der Hepatitis C reicht von der Entdeckung 1989 ohne Möglichkeit der spezifischen medikamentösen Behandlung mit Entwicklung von Zirrhose, HCC und der damit verbundenen Indikation zur Lebertransplantation bis hin zur sicher heilbaren Erkrankung 30 Jahre später. Diese Arbeit wertet drei Jahrzehnte Erfahrung in der Transplantationsmedizin aus und diskutiert zentrale Fragen im Zusammenhang mit der Hepatitis C assoziierten Lebererkrankung.

### **5.2. Demografie**

Die hier untersuchte Kohorte weist einen Altersdurchschnitt von 53.5 Jahren der Empfänger auf und ist damit ähnlich hoch wie der Durchschnitt aller auf der Warteliste stehenden Leberempfänger im Jahre 2017 im Eurotransplantgebiet. Das Spenderalter

dahingegen betrug 42.8 Jahre und ist damit verglichen mit aktuellen Zahlen des jährlichen Berichts von Eurotransplant geringer als der Durchschnitt mit 54 Jahren <sup>113</sup>. In der Literatur und den bisher durchgeführten Studien werden verschiedene Risikofaktoren auf den kurz- und langfristigen Verlauf einer LTX kontrovers diskutiert. Als eines der wichtigsten Kriterien hat sich das Spenderalter erwiesen, weil bei der Allokation jüngere Organe stärker berücksichtigt wurden. Zusätzlich spielen das Empfängeralter, das Transplantationsjahr, immunologische Einflussfaktoren, die Entität des Virus, die Nierenfunktion sowie Koinfektionen eine wichtige Rolle <sup>93</sup>. Auch die Kollegen um Kuo et al. stellten 2006 fest, dass ein höheres Spenderalter mit einem erhöhten Schweregrad der Reinfektion einhergeht <sup>115</sup>. Die Arbeitsgruppe um Mutimer et al. untersuchte 4736 HCV-Patienten nach stattgehabter orthotoper Lebertransplantation und unterstützte die These, indem auch sie bei älteren Spendern (> 40 Jahre) den Operierten ein reduziertes Patientenüberleben nachwies <sup>116</sup>.

Fast zwei Drittel (64.3 %) der Empfänger sind männlich und nur 35.7 % weiblichen Geschlechts. Diese Geschlechterverteilung zugunsten der männlichen Patienten wird in nationalen und internationalen Studien bestätigt, welche einen erhöhten Anteil an männlichen Patienten mit einer HCV-Infektion verzeichnen. Nach Hüppe et al. sind in Deutschland durchschnittlich 57.4 – 58.8 % und international nach George et al. 51 – 72 % der Hepatitis C Infizierten männlichen Geschlechts <sup>117, 118</sup>. Ein in der Literatur häufig angeführter Grund ist der möglicherweise größere Anteil des männlichen Geschlechts am intravenösen Drogenkonsum, insbesondere in der Gruppe der 20- bis 29-Jährigen <sup>7, 117</sup>.

Der durchschnittliche MELD-Score der untersuchten Kohorte lag bei 17.1 und ist damit im Vergleich zu durchschnittlichen Werten anderen Studien geringer. Diese beziffern ihren MELD-Score durchschnittlich mit 18 – 20 Punkten <sup>119, 120</sup>. Ein erhöhter MELD-Wert geht mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher <sup>121</sup>.

### **5.3. Therapie**

Die Entwicklung der Therapie der Reinfektion der Hepatitis C lässt sich an dem hier vorliegenden Kollektiv in der Gesamtheit nachvollziehen. Der Anteil nicht-therapierter Patienten beträgt insgesamt 10.4 %. Betrachtet man die durchaus weitreichenden unerwünschten Arzneinebenwirkungen insbesondere von IFN-basierten Therapie, so ist dies ein kleiner Anteil. Aufgrund der deutlich besseren Verträglichkeit der DAAs wird der Anteil an untherapierten Patienten bzw. Therapieabbrechern voraussichtlich weiter abnehmen.

In der hier untersuchten Kohorte ist der Anteil an IFN-basierter Therapie mit 64.9 % am größten, was jedoch an dem Umstand liegt, dass diese Therapie von 1988 bis 2006 bzw. bis 2014 über den längsten Zeitraum durchgeführt wurde. In der heutigen Behandlung spielt Interferon nur noch eine untergeordnete bzw. keine Rolle mehr.

Auch die Proteaseinhibitoren Telaprevir bzw. Boceprevir werden aufgrund der besseren SVR der DAAs faktisch nicht mehr eingesetzt. In diesem Kollektiv wurden nur insgesamt zehn Personen damit behandelt, was lediglich 2.9 % ausmacht.

In dieser Untersuchung betrug die SVR der IFN-basierten Therapie 36 %. Das wiederum ähnelt anderen Studien zum Beispiel von Roche et al. aus dem Jahre 2008, wo 38 % der Patienten nach der Therapie langfristig keinen Hepatitis C Nachweis erhielten <sup>92</sup>. Die schlechten Therapieergebnisse führten zu einer intensiven Suche nach Risikofaktoren und Therapieprognoseparametern, insbesondere in den Jahren 2004 – 2013. Genetische Untersuchungen von Eurich et al. aus dem Jahre 2012 konnten beispielsweise einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Interleukin-28B-Polymorphismus und der HCV assoziierten Karzinogenese, der Fibroseprogression postoperativ sowie einem antiviralen Therapieversagen belegen <sup>122</sup>.

Die Therapie mit den Proteasehemmern Telaprevir bzw. Boceprevir in Kombination mit IFN hat zu einem SVR in 60 % der Fälle geführt. Alle diese Patienten waren im Vorfeld vorbehandelt worden. In der Literatur sind Zahlen eines Therapieerfolgs zwischen 31 % und 60 % von der Arbeitsgruppe um Sterling et al. in Abhängigkeit des Fibrosestadiums zu finden <sup>123</sup>. Die hier erhobenen Daten stimmen also mit den Erfahrungen anderer Anwender dieser Medikation überein und verbesserten die SVR im Gegensatz zur reinen IFN-Therapie. Die Nebenwirkungen waren aber weiterhin immens.

Die erhobenen Daten von 2014 bis Ende 2017 weisen einen ausgesprochenen Therapieerfolg der DAAs nach. In der hier durchgeführten Untersuchung hatten 100 % der behandelten Patienten einen SVR. Diese Therapie ist damit den zwei vorangegangenen Therapieregimen deutlich überlegen und besser verträglich. In einer Studie, die im Jahre 2014 von Afdhal et al. veröffentlicht wurde, untersuchten die Kollegen 865 Patienten mit HCV-Genotyp 1. Diese wurden randomisiert in Gruppen mit einer Behandlung durch Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavarivin für 12 bzw. 24 Wochen. Die SVR betrug in der Gruppe mit einer Behandlung von 12 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir ohne Ribavirin 99 % bzw. mit Ribavirin 97 %. Unter einer Behandlung von 24 Wochen konnten die Autoren einen Therapieerfolg von 98 bzw. 99 % nachweisen. 16 % der hier eingeschlossenen Patienten hatten zum Randomisierungszeitpunkt eine Zirrhose und 76 % eine HCV-

Genotyp-1a-Infektion<sup>124</sup>. Auch eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf acht Wochen bestätigte hohe Raten einer SVR<sup>125</sup>. Die ALLY-1-Studie konnte nachweisen, dass unabhängig vom Genotyp auch bei bestehender Zirrhose SVRs über 76 % möglich sind. Hier wurden Daclatasvir bzw. Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin untersucht<sup>126</sup>.

In der hier durchgeführten Arbeit hatten 64.8 % der mit DAAs therapierten Patienten einen vorhergehenden Therapieversuch mit IFN bzw. einer Tripletherapie mit Proteaseinhibitoren. Auch hier war ein Therapieansprechen der DAAs zu 100 % zu verzeichnen. Die Arbeitsgruppe vom Reddy et al. stellten im Jahre 2015 eine Untersuchung vor, in der 69 % der 513 inkludierten Teilnehmer vorbehandelt waren. In dieser Subgruppe konnte ebenso eine 95%ige SVR nachgewiesen werden. Es konnte kein signifikanter Mehrnutzen von Ribavirin ohne eine vorliegende Zirrhose nachgewiesen werden<sup>127</sup>.

In einer ebenso an der Charité Berlin durchgeführten Studie aus dem Jahre 2017 durch Globke et al. wurden die DAAs bezüglich ihrer Wirksamkeit und der zusätzlichen Rolle des Ribavirins untersucht. 100 lebertransplantierte Patienten mit HCV-Reinfektion wurden mit einer IFN-freien Therapie behandelt. Zum Einsatz kamen Sofosbuvir bzw. Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin bei 51 Patienten. Dabei konnte eine ETR sowie eine SVR von 100 % erreicht werden. In der Gruppe der mit Ribavirin Behandelten waren jedoch signifikant mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen präsent. Es kam im Verlauf vor allem zur Anämie, sodass die Ribavirintherapie reduziert oder gar gestoppt werden musste<sup>63</sup>. Raschzok et al. untersuchten 21 Patienten mit erhöhten Leberparametern bzw. einer Fibrose/kompensierten Zirrhose, die unter Therapie mit DAAs neben einem SVR eine Normalisierung der paraklinischen Leberwerte erfuhren<sup>64</sup>.

Es werden in der Literatur verschiedene Empfehlungen zum aktuellen Zeitpunkt zur Behandlung der Patienten auf der Warteliste verfasst. Studien empfehlen, Wartende mit MELD < 16 zu behandeln, zwischen 16 und 20 eine individuelle Entscheidung zu treffen und ab einem MELD > 20 zunächst keine Therapie einzuleiten. Die European Association for the Study of the Liver (EASL) dagegen empfiehlt eine Therapie eines Patienten mit einem MELD < 18 und ab 18 Punkten nach der Transplantation; es sei denn, die Wartezeit ist mit länger als einem halben Jahr zu kalkulieren<sup>128, 129</sup>.

Eine von Romano et al. veröffentlichte Studie konnte die Vermutung widerlegen, dass eine Therapie mit DAAs zu einer möglicherweise erhöhten Inzidenz vom HCC führt. In einer prospektiven Studie war die Inzidenz von Patienten mit einer HCV und einer DAA-Behandlung nicht höher als bei unbehandelten Patienten. Es konnte sogar gezeigt werden, dass die Inzidenz eher niedriger liegt<sup>130</sup>.

#### **5.4. Inflammation**

In der durchgeführten Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass ein hoher Inflamationsgrad von 3 oder 4 ein Jahr postoperativ im Verlauf zu einem signifikant schlechteren Überleben führt. Hier besteht grundsätzlich die Indikation zur antiviralen Behandlung. Auch nach einer Transplantation ist in Studien, u. a. von Welzel et al., eine SVR nach 12 Wochen von 94 % beschrieben worden <sup>131</sup>. Diese Patienten profitieren langfristig im Sinne eines günstigen Einflusses auf das Überleben <sup>132</sup>. Grundsätzlich gilt es jedoch, eine präemptive Therapie von einer Therapie der rekurrenten akuten Hepatitis zu unterscheiden. Bei der frühen Anwendung nach Transplantation von DAAs ist gegebenenfalls ein Anpassen der Immunsuppression notwendig. Einige Studien beschreiben jedoch auch einen ausbleibenden Einfluss der Anti-HCV-Medikation auf die Veränderung der Immunsuppression <sup>127</sup>.

#### **5.5. Fibrose**

Die durchschnittliche Fibrose betrug im kurzfristigen postoperativen Intervall durchschnittlich 1.59 nach Desmet und Scheuer, was einer milden bzw. geringgradigen Fibrose entspricht. Bis zum siebten postoperativen Jahr kommt es fast zu einem geradlinigen Anstieg auf einen Wert von 2.13 mit einem anschließenden Abflachen der Kurve. Der postoperative Verlauf der Fibrose ist insgesamt akzelleriert. Hier bleiben die Einschränkungen bezüglich der Bewertung eines semiquantitativen Systems nach Desmet & Scheuer mit eingeschränkter Beurteilbarkeit der absoluten Zahlen zu beachten.

Ein möglicher Grund für das Abflachen der Kurve ist das Versterben von Patienten mit einem hohen Fibrosegrad, weil diese ein signifikant schlechteres Überleben im Langzeitverlauf aufweisen (siehe Kapitel 4.6.3). Ein weiterer möglicher Grund ist die Anwendung einer erneuten Therapie der rekurrenten Hepatitis C, die in Abhängigkeit von der Art der Therapie zu einem Sistieren oder gar einer Rückbildung der Fibrose führen kann. Einen genauen Rückschluss auf die Gründe lässt diese Untersuchung jedoch nicht zu.

Die notwendige Immunsuppression begünstigt eine schnellere Fibroseprogression, weil die rekurrente Hepatitis schneller fortschreitet und damit eher eine Fibrose hervorruft als bei immunkompetenten Patienten <sup>133</sup>. Hinweise, dass Patienten nach Behandlung von Abstoßungsreaktionen und Inflammation mit Kortikoidsteroiden und OKT3 einer signifikant höheren Fibrose unterliegen, fasst die Arbeitsgruppe um Kuo et al. in einem Review aus dem Jahre 2006 zusammen <sup>115</sup>. In der hier durchgeführten Untersuchung war dies

jedoch nicht zu bestätigen. Es bestand kein signifikant schlechteres Überleben in dieser Kohorte aufgrund einer Abstoßung. Andere Studien zeigen einen exponentiellen Verlauf der Fibrose innerhalb der ersten drei Jahre. Weston et al. untersuchten 24 Patientenhistologien nach Lebertransplantation ex vivo bezüglich der immunologischen Reaktion, der Virusreplikation und der Fibroseentwicklung. Bei Patienten mit progressiver HCV-Rekurrenz als Non-Responder konnte eine Reduktion der spezifischen T-Zellreaktion nachgewiesen werden, und zwar mit der Folge einer signifikant zunehmenden Fibrose<sup>93</sup>. Diese Ergebnisse konnten in der Gruppe um Walter et al. mit einem ebenso nicht linearen Anstieg bestätigt werden. In dieser Untersuchung wurde nachgewiesen, dass eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus, Mycophenolat oder Prednisolon signifikant mit dem Fortschreiten einer Fibrose vergesellschaftet war<sup>134</sup>. Eine Interferon-basierte Therapie konnte jedoch nach Eradikation nicht nur ein Sistieren, sondern auch eine Reduktion der Fibrose nachweisen<sup>108</sup>. Ähnliche Ergebnisse zeigten eine Untersuchung aus dem Jahre 2007 von Bahra et al<sup>135</sup>.

Eine postoperativ durchgeführte antivirale Therapie ist damit ein wichtiger Bestandteil der Fibrosevermeidung oder sogar -reduktion. Diese Daten werden durch die hier durchgeführte Untersuchung bestätigt. Das Erreichen eines Fibrorestadiums 3 oder 4 dauert ohne eine adäquate postoperative Therapie bei den Patienten durchschnittlich 41.8 Monate. Deutlich länger kann diese Progression in der Gruppe der Patienten mit einer Therapie herausgezögert werden. Hier wird erst nach mehr als fünf Jahren (62 Monaten) durchschnittlich ein fortgeschrittenes Stadium erreicht. Dieser Nachweis ist hochsignifikant. Das Zirrhosestadium, also der Endzustand der Fibrosierung, wird nach Angaben von Wiesner et al. durchschnittlich in circa 9.5 Jahren erreicht<sup>136</sup>.

Natürlich spielen auch andere Faktoren eine Rolle. Berge et al. konnten in einer Arbeit aus dem Jahr 2016 feststellen, dass insbesondere ein erhöhtes Spender- und Empfängeralter eine Fibrose(-progression) begünstigen<sup>137</sup>. Insbesondere das Spenderalter ist in dieser Untersuchung durchschnittlich geringer als der aktuelle Stand (2017) in den Eurotransplantländern und hätte damit einen positiven Einfluss auf diese Kohorte<sup>113</sup>.

## **5.6. Retransplantation**

Die hier aufgeführten absoluten Retransplantationszahlen pro Jahr schwanken zwischen 0 und 5 im Jahre 1997. Der größte Anteil an Replantationen wurde allerdings im Jahre 2000 mit 26.7 % errechnet. Auffällig ist keine Retransplantation zwischen 2012 und 2017 mit der Ausnahme von 2015 von zwei Retransplantationen. Es kann also ein zwar nicht



signifikanter, aber dennoch deutlicher Trend zur weniger notwendigen Retransplantation dargestellt werden. Die möglichen Gründe reichen von der besseren Operationstechnik mit größerer Erfahrung zur verbesserten perioperativen Medizin und natürlich der Behandlung der Rekurrenz der Hepatitis, welche kurz- oder langfristig zur Notwendigkeit der erneuten Listung führen kann.

Werden die Zeiträume nun nach Epochen geordnet, so ist eine gleichbleibende Retransplantationsrate zwischen vor und nach Einführung des MELD-Systems zu verzeichnen. Obwohl eine zunehmende Erfahrung im Umgang mit der OP-Technik von 1988 bis 2006 wahrscheinlich ist, kommt es nach Einführung des MELD-Scores zu keiner Reduktion der Replantationen. Die Rate liegt jeweils bei 9.6 % und ist damit vergleichbar mit anderen Studien, z. B. von Weismüller et al., oder minimal geringer <sup>138</sup>. Im Gegensatz dazu wurden nur zwei Replantationen (6.5 %) nach Einführung der DAAs notwendig. Eine Signifikanz ließ sich aus den Daten zwar nicht errechnen. Ein deutlicher Trend ist dennoch zu bescheinigen und in Anbetracht der Tatsache des gebesserten SVRs auch nachvollziehbar.

Die Indikation zur Retransplantation aufgrund einer HCV-induzierten Zirrhose der ersten Transplantatleber war vor Einführung der DAA aufgrund der relativ schlechten Prognose nach Retransplantation im Rahmen der Organknappheit umstritten. Studien konnten ein signifikant schlechteres Überleben der retransplantierten Patienten gegenüber der Ersttransplantation aufgrund einer HCV-Zirrhose nachweisen. Das 5-Jahres-Überleben betrug 45 %. Diese Studie von Ghabril et al. konnte ebenso verschiedenen Faktoren ausarbeiten, welche einen negativen Einfluss auf das Überleben dieser Retransplantierten haben. Dazu gehören das Empfängeralter, ein MELD-Score > 25, Retransplantation nach einem Jahr oder früher, eine verlängerte warme Ischämiezeit und ein Spenderalter über 60 Jahren <sup>139</sup>.

Aufgrund der seit 2014 zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten mit DAAs ist eine Reduktion der notwendigen Retransplantationen zu erwarten. Die HCV-Reinfektion kann zukünftig effektiv und sicher behandelt werden <sup>140</sup>.

## **5.7. Überleben mit rekurrenter Hepatitis C**

Die HCV-Rekurrenz nach LTX bestimmte bis 2009 nach den hier vorliegenden Daten den postoperativen Verlauf. Die Folgen des Auftretens führten zur Inflammation mit Entwicklung einer Fibrose und letztlich zur Zirrhose mit Transplantatversagen. Bis 2009 konnte ein 100%iges Wiederauftreten der Hepatitis C verzeichnet werden. Erst nach

Verbesserung der Anwendung der medikamentösen Therapie mit Entwicklung der Proteaseinhibitoren konnten größere therapeutische Erfolge nachgewiesen werden. Die Anwendung einer IFN-Therapie im postoperativen Setting führte häufig zum Abbruch aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen<sup>141, 142</sup>. Mit Einführung der DAAs konnte ab dem Jahre 2014 eine Zunahme der ausbleibenden HCV-Rekurrenz nachgewiesen werden. Die Anwendung postoperativ ist sicher und effektiv, wie Studien nachweisen konnten<sup>140</sup>.

Vor Anwendung der DAAs entwickelten 10 – 40 % der Patienten aufgrund der Reinfektion eine erneute Zirrhose innerhalb von 5 bis 10 Jahren. Auch die akute Dekompensation aufgrund einer aggressiven Hepatitis führte postoperativ zum kurzfristigen Transplantatversagen<sup>143</sup>. Roayale et al. beschrieben ein signifikant verschlechtertes Resultat aufgrund einer HCV-Rekurrenz im Gegensatz zu anderen chronischen Retransplantationsindikationen. Das mediane Überleben der Patienten mit HCV-Rekurrenz betrug nur 12.9 Monate median im Gegensatz zu 75.9 Monaten gegenüber anderen Indikationen zur Retransplantation. Knapp die Hälfte der Patienten (48 %) waren nach sechs Monaten bereits verstorben, wovon der Tod bei 65 % auf eine Sepsis zurückzuführen war<sup>144</sup>. Andere retrospektive Erhebungen konnten diese Ergebnisse bestätigen<sup>145, 146</sup>. Im Gegensatz dazu konnten Bahra et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate von 59 % in der Gruppe aufgrund einer rekurrenten Hepatitis C transplantierten Patienten im Gegensatz zu 60 % in einer Gruppe von Retransplantationen aus anderen Indikationen nachweisen. In der Gruppe der erneuten Transplantation aufgrund einer initialen Dysfunktion lag das Überleben sogar bei 84 %<sup>147</sup>.

Die HCV-Rekurrenz ist zum Beispiel nach Daten einer multizentrischen Studie mit Simprevir/Sofosbuvir mit einem SVR von ca. 90 % zu behandeln. Die Zeit zwischen LTX und Beginn der antiviralen Therapie lag dabei im Median bei 32 Monaten<sup>148</sup>.

Grundsätzlich ist das Überleben mit HCV-Rekurrenz schlecht, jedoch ohne HCV-Rekurrenz oder behandelte HCV-Rekurrenz entscheidend besser.

## 5.8. Faktoren des Überlebens

Das 5-Jahres-Überleben der hier untersuchten Kohorte beträgt 70 % nach LTX aufgrund einer Hepatitis C. Damit ähnelt das Ergebnis anderen Studien, die Werte zwischen 70 und 80 % berechnen. In der Untersuchung von Forman et al. konnten 11 791 Lebertransplantationen eingeschlossen werden, welche in zwei Gruppen mit a) HCV-Infektion und b) anderer Indikation unterteilt worden. HCV-positive Empfänger wiesen ein signifikant schlechteres Überleben und ein erhöhtes Transplantatversagen auf <sup>149, 150</sup>.

Im Vergleich dazu versterben mindestens 50 % der Patienten mit einer HCV-Zirrhose nach 5 Jahren ohne eine Transplantation, sodass die LTX als Mittel der Wahl auch trotz des eingeschränkten Überlebens im Gegensatz zu anderen Transplantationsindikationen gilt. Die LTX ergibt also einen Überlebensvorteil gegenüber der konservativen Behandlung.

### Inflammation

In dieser Untersuchung wurde außerdem der Einfluss der initialen Inflammation (1 Jahr post transplantationem) untersucht. Das Ergebnis ist ein signifikant besseres Überleben in der Patientengruppe mit einer Entzündung Grad 0 – 2. Auch Testa et al. konnten in einer Studie mit insgesamt 300 Patienten nachweisen, dass das Überleben bei Patienten mit einer frühen Inflammation signifikant schlechter war als bei Patienten, die eine nachweisliche Rekurrenz mit Entzündung erst nach mehr als 5 Jahren nachzuweisen hatten. Nach 5 Jahren konnte ein Überleben von 56.4 % im Gegensatz zu 78.4 % nachgewiesen werden <sup>151</sup>. Diese Zahlen sind damit noch eindrücklicher als diese hier in der Untersuchung nachgewiesenen.

Andere Studien mit weniger Patienten (n = 34) konnten keinen signifikanten Nachweis einer frühen, höhergradigen Inflammation auf das Überleben nachweisen. Es zeigte sich jedoch in der Studie von Rosen et al. eine signifikant höhere Ballonierung von Hepatozyten <sup>152</sup>.

### Fibrose

Eine dekompensierte Leberzirrhose geht mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit einher <sup>136</sup>. Diese Untersuchungen stützen die Ergebnisse, dass eine frühe Fibrose mit einem signifikant schlechteren Überleben korreliert. Das 3-Jahres-Überleben in transplantierten Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose auf dem Boden einer HCV-

Infektion wird auf weniger als 10 % geschätzt<sup>136</sup>. Ähnliche Ergebnisse werden für eine fortgeschrittene Fibrose in Bezug auf das Überleben in dieser Arbeit deutlich. In der Kaplan-Meyer-Kurve konnte eine 55%ige Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium F 3 – 4 im Gegensatz zu 87 % in der Gruppe der milden Fibrose nach 5 Jahren errechnet werden. Nach Wiesner et al. entwickeln ca. 40 % eine dekompensierte Leberfunktion innerhalb eines Jahres nach Erreichen der Zirrhose nach LTX. Nach nur drei Jahren steigt dieser Wert auf mehr als 60 % an. Die Entwicklung der fortgeschrittenen Leberfibrose oder Rezirrhose bleibt die Hauptdeterminante der Transplantatgefährdung.

### **Antivirale Therapie**

Ein weiterer signifikanter Faktor in der hier untersuchten Kohorte war die Durchführung einer Therapie. Dabei wurde aufgrund der heterogenen und vielfältigen Optionen nicht zwischen den Ansätzen unterschieden. Dennoch ist ein signifikant besseres Überleben für Patienten nachweisbar, die in irgendeiner Art und Weise einen Therapieversuch unternommen haben. Eine Interferon-basierte Therapie kann nicht nur ein Sistieren, sondern auch eine Reduktion der Fibrose verursachen<sup>108</sup>. Die gleiche Schlussfolgerung lässt sich aus einer Untersuchung aus dem Jahre 2007 von Bahra et al. ziehen<sup>135</sup>. Eine postoperativ durchgeführte antivirale Therapie scheint damit ein wichtiger Bestandteil der Fibrosevermeidung oder sogar Reduktion zu sein und damit das bessere Überleben zu ermöglichen. Da eine Therapie mit den DAAs noch deutlich bessere Heilungschancen unter einem deutlich geringeren Nebenwirkungsprofil verspricht, ist dieser Trend unter Anwendung dieser Medikamente noch deutlicher. Post transplantationem können SVR-Raten von 95 bis 98 % nach einer Behandlung mit Ledipasvir bzw. Sofosbuvir erreicht werden<sup>140</sup> – oder sogar bis zu 100 %, wie in der untersuchten Kohorte der Charité Berlin. Folge sind nach Teegen et al. eine signifikante Verbesserung der Fibrose, der Inflammation bei stabiler Nierenfunktion<sup>65</sup>.

### **Rejektion**

Nach Ergebnissen von Kuo et al. ist eine Behandlung einer Abstoßungsreaktion mit der Entwicklung einer Fibrose vergesellschaftet<sup>115</sup>. Das wiederum könnte zu der Hypothese führen, dass ein geringeres Überleben als Folge dieser Fibrose zu erwarten ist. Nach der hier durchgeführten Berechnung lässt sich daraus aber kein signifikanter Überlebensnachteil nachweisen. Auch Berenguer et al. beschreiben einen Zusammenhang zwischen einer Abstoßung bzw. deren Behandlung und einer damit einhergehenden

höheren Inzidenz einer aggressiven Verlaufsform der rekurrenten Hepatitis C <sup>133</sup>. Grundsätzlich muss dabei die Schwierigkeit der histologischen Unterscheidung zwischen einer akuten zellulären Abstoßung im Anfangsstadium und eines HCV-Reinfektes beachtet werden. Zusammenfassend hängt die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Kohorte nicht von einer Abstoßung ab. Es wurde nicht konkret die Anwendung oder die Art der Medikation untersucht bzw. unterschieden.

### **Kombinierte Leber-/Nierentransplantation**

Das Überleben der kombinierten Leber-/Nierentransplantation ist in der hier durchgeführten Untersuchung nur gering der singulären Lebertransplantation unterlegen. Ein signifikantes Ergebnis lässt sich nicht nachweisen, wobei jedoch ein Trend zugunsten der einfachen LTX zu erkennen ist. Die Überlebensrate der kombinierten Transplantation beträgt 60 bzw. 50 % nach 5 bzw. 10 Jahren. Veras et al. untersuchten 16 kombinierte LNTX, wovon bei n = 9 Patienten eine HCV-Infektion zugrunde lag. Das 5-Jahres-Überleben wird in dieser Studie aus dem Jahre 2014 mit 57.3 % angegeben und gleicht damit mit den eigenen Ergebnissen <sup>153</sup>. In einer Studie von der Arbeitsgruppe um Haad et al. sind in einer spanischen Studie bei 34 analysierten, kombinierten Transplantationen von 51 % bzw. 40 % nach 5 bzw. 10 Jahren errechnet worden und bestätigen damit die vorangegangenen Beschreibungen bzw. weisen gering schlechtere Ergebnisse als die an der Charité Berlin nach <sup>154</sup>.

### **MELD-Score**

Die Einführung des MELD war nicht nur bei der Indikation einer Hepatitis C assoziierten Lebererkrankung zum Teil von Diskussionen begleitet. Der Anstieg von Spender- und Empfängeralter konnte nachgewiesen werden <sup>143, 155</sup> und hatte möglicherweise einen negativen Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben <sup>93</sup>. Die These wird auch von Daten der Eurotransplant-Organisation bestätigt, die einen Anstieg von Retransplantationen unmittelbar nach Einführung des MELD meldete <sup>113</sup>. Des Weiteren wird der MELD-Score mit seinen Limitationen und Nachteilen zum Teil kontrovers in der Literatur im Rahmen der Listung zur LTX diskutiert <sup>156, 157</sup>.

Die Arbeitsgruppe um Kanwal et al. beschreibt einen signifikant höheren MELD-Score zum Transplantationszeitpunkt als vor der Einführung des Scoringsystems mit demzufolge fortgeschritten erkrankten Patientengut zum Zeitpunkt der Transplantation. Im Mittel steigt dieser Wert von 17.0 um mehr als drei Punkte auf 20.5. Grund dafür ist die

Bevorzugung fortgeschritten kranker Patienten<sup>158</sup>. Die Berechnungen von Kanwal et al. beruhen auf einer Auswertung der United Network of Organ Sharing (UNOS) Database, welche auf eine ausgesprochen große Anzahl von Patientendaten (prä MELD n = 3857; MELD n = 4245) aus den USA zurückgreift. Auch die Forscher um Mattos et al. beschreiben einen signifikanten Anstieg der MELD-Punktzahl sowohl zum Zeitpunkt der Listung als auch zum Zeitpunkt der Transplantation<sup>159</sup>. Dieser in den Studien vermutete Umstand lässt sich zumindest als Trend im Überleben auch in dieser Kohorte nachweisen. Insbesondere in den ersten Jahren scheint sich nach Einführung des MELD-Scores ein schlechteres Überleben zu ergeben, welches jedoch statistisch nicht signifikant ist. Im weiteren Verlauf kreuzen sich die Überlebenskurven jedoch, was wahrscheinlich auf die Einführung der effektiven Behandlung mit DAAs zurückzuführen ist und mit einer entsprechenden Verbesserung des Überlebens einhergeht. Die Nachteile des MELD werden durch eine parallele Entwicklung der interferonfreien Therapie ausgeglichen.

## **HCC**

Das Vorliegen der malignen Grunderkrankung eines HCC aufgrund einer Hepatitis-C-Infektion ist nach der Berechnung dieser Untersuchung ein signifikanter Faktor im Langzeitüberleben. Das Überleben beträgt in der Gruppe der HCC positiven Patienten 64.2 % im Gegensatz zu 76 % ohne vorliegendes HCC. Dieser Trend manifestiert sich im weiteren Verlauf und ist signifikant. In einer Untersuchung von Blok et al., die alle Lebertransplantationen in den Niederlanden von 2002 bis 2011 auswertet, konnten ein signifikanter Überlebensnachteil für die Gruppe der Patienten mit HCC bestätigt werden<sup>160</sup>.

In einer Studie von Egeli et al. mit 157 inkludierten Patienten können diese Beobachtungen bestätigt werden. Bezüglich des Vorliegens eines HCC betrug das mittlere Überleben bei Patienten mit HCC 116.9 Monate im Gegensatz zu 220.8 Monaten ohne diese Transplantationsindikation. Dieses Ergebnis war hochsignifikant<sup>161</sup>.

Diese Ergebnisse werden auch von einer Studie aus Spanien aus dem Jahre 2016 bestätigt. Bei 88 inkludierten Patienten konnte in einer univariaten Analyse nachgewiesen werden, dass das Vorliegen eines HCCs die Überlebensprognose signifikant verschlechtert<sup>137</sup>. Insgesamt wird das Überleben durch das HCC-Rezidiv kompromittiert.

## **Geschlecht**

In der hier durchgeführten Studie konnte kein signifikanter Nachweis bezüglich eines geschlechterspezifischen Überlebensvorteils nachgewiesen werden. Es lässt sich jedoch ein leichter Trend ab dem 15. Jahr postoperativ zugunsten der männlichen Patienten erkennen. Wiesner et al. konstatierten bereits 2003 in einem Konsensusschreiben, dass das weibliche Geschlecht ein Faktor für reduziertes Überleben ist<sup>136</sup>. Egeli et al. konnten in einer Analyse von 157 Patienten zwar feststellen, dass das durchschnittliche Überleben von männlichen Patienten 207.1 Monate im Gegensatz zu 141.5 Monate betrug, dies stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus<sup>161</sup>. Diese Feststellungen konnten andere Autoren widerlegen, die keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einem Überlebensvorteil sahen. Weder Spender- noch Empfängergeschlecht hatten beispielsweise in einer Untersuchung von 2016 von Berge et al. einen Überlebenseinfluss<sup>137</sup>.

## **HCV-Genotyp**

Der HCV-Genotyp (1 – 6) hat einen Einfluss auf die Entwicklung einer Inflammation, Fibrose oder Zirrhose im Transplantat. In der Literatur wird seit Langem eine Diskussion über unterschiedliche Verläufe und möglicherweise bestehende Unterschiede bei verschiedenen Virustypen diskutiert. Der HCV-Genotyp 1b wurde dabei mehrfach als negativer Faktor beschrieben und ist relativ häufig in Europa vertreten<sup>136</sup>. Aus diesem Grund wurde sich auch in dieser Arbeit dafür entschieden, das Überleben in Bezug auf das Vorliegen des HCV-Genotyps 1b vs. HCV-Genotyp non-1b zu untersuchen. Insbesondere im frühzeitigen postoperativen Verlauf ist ein Überlebensnachteil bei Vorliegen dieses Typus zu verzeichnen. Das 5-Jahres-Überleben beträgt in dieser Gruppe nur 60 % im Gegensatz zur > 80 % bei allen anderen Genotypen. Der Genotyp 1b wird auch in anderen Studien mit einer schwerwiegenderen Rekurrenz assoziiert<sup>162, 163</sup>.

Andere Studien jedoch konnten keinen Einfluss des Genotyps auf das Wiederauftreten der HCV-Infektion nachweisen<sup>164</sup>.

Obwohl der Einfluss in der Literatur nicht klar belegt ist, ist das hier erhobene Ergebnis deutlich und weist ein signifikant schlechteres Überleben bei Vorliegen eines HCV-Genotyps 1b, zumindest in der Zeit vor Einführung der interferonfreien antiviralen Therapie, nach.

## 5.9. Ausblick

Die Behandlung der Hepatitis C hat mit Einführung der DAAs eine Revolution erfahren. Es ist eine nebenwirkungsarme und wirkungsvolle Therapie der Grunderkrankung möglich. Dies wirkt sich auch auf die Warteliste aus, sodass es zu Reduktionen von Anmeldungen und sogar Abmeldungen von bereits zur Transplantation gemeldeten Patienten kommt. Eine Untersuchung aus Frankreich konnte eine Abmeldung von der Warteliste um 16 % nachweisen. Noch höhere Werte errechnete eine Multicenterstudie mit 19.2 %. Insbesondere Patienten mit einem niedrigen MELD von kleiner 20 profitierten von der Behandlung <sup>165, 166</sup>.

Des Weiteren gilt es, die Anwendung der DAAs prä- und perioperativ zu bewerten und die Auswirkungen auf das Überleben nach der Transplantation zu evaluieren. Erste Ergebnisse einer präemptiven Therapie konnten 2016 veröffentlicht werden. Es wurden n = 16 Patienten eingeschlossen, welche am Tag der LTX eine Einzeldosis Ledipasvir/Sofosbuvir erhielten und im weiteren Verlauf für vier Wochen. Der primäre Endpunkt war ein SVR nach 12 Wochen, welcher durch 88 % der Patienten erreicht wurde. Einer der zwei Non-Responder konnte erneut mit der Medikamentenkombination behandelt werden und sprach dann auf die Therapie an. So konnten bei 15 von 16 Patienten (94 %) ein SVR nachgewiesen werden. Der Non-Responder hatte eine NS5A-Resistenz. Kein Patient brach die Therapie ab oder verstarb. Zu beachten ist eine Limitation bezüglich der Zulassung bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min. Zusammenfassend ist eine perioperative bzw. präemptive Behandlung mit DAAs ein vielversprechendes Konzept. Es müssen jedoch die spezifischen Umstände nach einer LTX, wie die Immunsuppression, die hohe Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres, die Einschränkung Leistungsfähigkeit der Nieren bis hin zum hepatorenenalen Syndrom und möglicherweise entstehende Infektionen berücksichtigt werden <sup>167</sup>.

Gegebenenfalls ist eine präemptive Therapie nach Stabilisierung der postoperativen Risiken, des Ausschleichens der Glukokortikoide und des Einstellens eines stabilen Levels der Immunsuppression nach ca. drei Monaten anzustreben.

In der bereits genannten Ally-1-Studie wurden unter anderem vier Patienten unter der Behandlung von Daclatasvir bzw. Sofobuvir plus Ribavirin transplantiert, und zwar mit hohen SVR-Raten von 100 %. Bei allen Patienten wurde postoperativ eine Behandlung für weitere 3 Wochen durchgeführt <sup>126</sup>.

In einer weiteren Studie wurden n = 63 Patienten eingeschlossen, die präoperativ mit DAAs behandelt und peri- bzw. postoperativ in drei Studienarme prospektiv



randomisiert wurden. Dabei wurde Gruppe A mit Hepatitis C Immunglobulin 200 mg/kg Körpergewicht (KG) bzw. in Gruppe B mit 300 mg/kg bzw. in Gruppe C mit einem Placebo peri- und direkt postoperativ für 10 Wochen behandelt. Es konnten signifikante histologische Verbesserungen mit Anwendung des Immunglobulins (300 mg/kg KG) nachgewiesen werden. Eine vorläufige Analyse zeigte dabei einen Anteil von rekurrenten HCV-Infektion von 5 % in Gruppe B gegenüber 30 % in Gruppe A und 32 % in Gruppe C, sodass die Randomisierung in Gruppe A vorläufig beendet wurde <sup>168</sup>.

Eine australische Studie wertete Daten von 2015 bis 2017 von I.v.-Drogenanwendern bezüglich der Prävalenz von HCV aus. Nach Einführung der DAAs konnte eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von HCV nachgewiesen werden. Eine Verfügbarkeit und das geringe Nebenwirkungsspektrum können also eine Reduktion dieser gefährdeten Population reduzieren und künftig – vielleicht weltweit – die Inzidenz von Hepatitis C reduzieren <sup>169</sup>.

Die Kollegen um Chhatwal et al. publizierten ein mathematisches Modell auf Grundlage des United-Network-for-Organ-Sharing-Datensatzes und verglichen das Überleben von Patienten in Gruppe A, welche Lebern von HCV-positiven und negativen, mit dem von denen in Gruppe B, die nur Organe von HCV-negativen Spendern akzeptierten. Alle, die theoretisch eine HCV-positive Leber erhielten, wurden präemptiv mit DAAs für 12 Wochen behandelt. Das Risiko, einen Transplantatverlust zu erfahren, war in Gruppe A größer. In der Berechnung konnte jedoch gezeigt werden, dass das Überleben für Patienten mit einem MELD > 20 und insbesondere mit einem MELD von 28 verlängert war <sup>170</sup>.

Die Transplantation von HCV-positiven Organen kombiniert mit einer präemptiven DAA-Therapie ist möglicherweise zukünftig eine Option, um das Patientenüberleben für eine selektive Gruppe von Wartenden zu verbessern und ggf. zu einer Reduktion der Wartelistenmortalität zu führen <sup>171</sup>. Grund dafür ist die nun gut beherrschbare Infektion mit HCV.

Verschiedene Studien konnten eine Reduktion der HCV-Patienten auf den Wartelisten registrieren <sup>165, 172, 173</sup>. In einer spanischen Untersuchung, in der 1483 Patienten inkludiert wurden, konnte nachgewiesen werden, dass der Anteil der Patienten mit HCV-assoziiertes Lebererkrankung von 47 % (2008 – 2013) auf 35 % (2014 – 2016) signifikant sank. Die Inzidenz der dekompensierten Zirrhose konnte in der DAA-Zeit um 32 % im Gegensatz zur IFN-Zeit reduziert werden. Unter Anwendung der P1-Inhibitoren kam es dagegen zu einer Reduktion von nur 5 % <sup>174</sup>. 2017 wurden nur n = 244 Patienten

HCV-assoziiert neu gelistet im Gegensatz zu n = 500 fünf Jahre zuvor. Außerdem zeigte sich nicht nur eine Reduktion der Neuanmeldungen, sondern auch ein signifikanter Anstieg der Abmeldungen von der Warteliste. In der IFN-Ära (vor 2010) betrug die prozentuale Abmeldung der HCV-assoziierten Erkrankten 15.4 % im Gegensatz zur 30.2 % nach 2013 und damit Einführung der DAAs <sup>175</sup>.

Die Reduktion des MELD-Scores und damit die Verbesserung der Leberfunktionen wurden in verschiedenen Studien berichtet <sup>166, 176</sup>. Dennoch kam es bei einigen Patienten auch unter der Behandlung zwar zu einer Besserung des MELD-Scores, jedoch ohne nennenswerte Verbesserung des klinischen Zustandes. In diesen Fällen könnte die Behandlung eine nicht vermeidbare LTX sogar hinauszögern und möglicherweise das Resultat beeinflussen <sup>126, 172, 173, 177-179</sup>.

Die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten und wird Gegenstand zukünftiger Analysen sein. Zumindest nach der Lebertransplantation verringert sich die Bedeutung der einst schweren Erkrankung – der Hepatitis C. Das Kapitel wird geschlossen.

## **5.10. Limitationen der Untersuchung**

Die hier vorliegende Untersuchung und deren Ergebnisse unterliegen einer Anzahl von Limitationen.

Dazu gehört die frühe Datenaufzeichnung beginnend mit dem Jahre 1989, was insbesondere anfänglich zu einer geringeren Datendichte und rückwirkend erschwertem Zugang führte. Des Weiteren werden Patienten aus verschiedenen, sehr uneinheitlichen Epochen miteinander verglichen. Inhomogene Therapieregime mit unterschiedlichen Verläufen, wechselnde Allokationssysteme sowie die Weiterentwicklung der operativen und perioperativen Medizin führen zu einem heterogenen Patientengut, was eine 100%ige Datenerfassung nicht zulässt. Dennoch liefert die Analyse von 527 Patienten sehr belastbare Ergebnisse als Resümee der letzten 30 Jahre.

## **5.11. Zusammenfassung der Diskussion**

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus entwickelt sich von einer schwierig und ineffektiv zu behandelten Erkrankung mit notwendiger Lebertransplantation im Endstadium zu einer hochwirksam und nebenwirkungsarm zu behandelten Krankheit. Probleme der konsekutiven Reinfektion und der damit einhergehenden Transplantatzirrhose sind Teil der Vergangenheit. Diese Wendung des krankheitsspezifischen

Verlaufes betrifft sowohl den peritransplantativen Rahmen als auch die frühzeitige Elimination des Virus mit massiver Reduktion der Notwendigkeit der Lebertransplantation mit nachhaltigem Einfluss auf die Wartelisten und die Wartenden. Mit der Einführung der neuen Therapieformen gilt das Kapitel der HCV-Rekurrenz an der Charité Berlin als abgeschlossen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Feinstone, S. M.; Kapikian, A. Z.; Purcell, R. H.; Alter, H. J.; Holland, P. V., Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *The New England journal of medicine* **1975**, 292 (15), 767-70.
2. Choo QL, K. G.; Weiner A.J.; Overby L.R.; Bradley D.W.; Houghton M., Iancu C. M., Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* **1989**, 244, 359–362.
3. Kuo, G.; Choo, Q. L.; Alter, H. J.; Gitnick, G. L.; Redeker, A. G.; Purcell, R. H.; Miyamura, T.; Dienstag, J. L.; Alter, M. J.; Stevens, C. E., An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* **1989**, 244 (4902), 362-4.
4. Simmonds, P.; Holmes, E. C.; Cha, T. A.; Chan, S. W.; McOmish, F.; Irvine, B.; Beall, E.; Yap, P. L.; Kolberg, J.; Urdea, M. S., Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *The Journal of general virology* **1993**, 74 ( Pt 11), 2391-9.
5. Farci, P.; Alter, H. J.; Govindarajan, S.; Wong, D. C.; Engle, R.; Lesniewski, R. R.; Mushahwar, I. K.; Desai, S. M.; Miller, R. H.; Ogata, N., Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* **1992**, 258 (5079), 135-40.
6. Chisari, F. V., Unscrambling hepatitis C virus-host interactions. *Nature* **2005**, 436 (7053), 930-2.
7. Robert-Koch Institut, B., Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2016. **2016**, 104-109.
8. Gravitz, L., Introduction: a smouldering public-health crisis. *Nature* **2011**, 474 (7350), S2-4.
9. Hoofnagle, J. H., Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* **2002**, 36 (5 Suppl 1), S21-9.
10. Alter, M. J., Epidemiology of hepatitis C. *European journal of gastroenterology & hepatology* **1996**, 8 (4), 319-23.
11. Seeff, L. B., Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* **2002**, 36 (5 Suppl 1), S35-46.
12. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report*.

- Recommendations and reports / Centers for Disease Control* **1998**, 47 (RR-19), 1-39.
13. National Institutes of Health, National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology* **2002**, 36 (5 Suppl 1), S3-20.
  14. Offergeld, R.; Faensen, D.; Ritter, S.; Hamouda, O., Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* **2005**, 10 (2), 8-11.
  15. Shepard, C. W.; Finelli, L.; Alter, M. J., Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases* **2005**, 5 (9), 558-67.
  16. Pawlotsky, J. M., Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* **2002**, 36 (5 Suppl 1), S65-73.
  17. Schirmacher, P.; Fleig, W. E.; Tannapfel, A.; Langner, C.; Dries, V.; Terracciano, L.; Denk, H.; Dienes, H. P.; German Society for, D.; Metabolic, D., [Biopic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet)]. *Der Pathologe* **2004**, 25 (5), 337-48.
  18. Schuppan, D.; Krebs, A.; Bauer, M.; Hahn, E. G., Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell death and differentiation* **2003**, 10 Suppl 1, S59-67.
  19. Poynard, T.; Ratziu, V.; Charlotte, F.; Goodman, Z.; McHutchison, J.; Albrecht, J., Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *Journal of hepatology* **2001**, 34 (5), 730-9.
  20. Gane, E. J.; Portmann, B. C.; Naoumov, N. V.; Smith, H. M.; Underhill, J. A.; Donaldson, P. T.; Maertens, G.; Williams, R., Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *The New England journal of medicine* **1996**, 334 (13), 815-20.
  21. Iadonato, S. P.; Katze, M. G., Genomics: Hepatitis C virus gets personal. *Nature* **2009**, 461 (7262), 357-8.
  22. Babak, O.; Fadeenko, G. D.; Panchuk, S. N.; Grishina, E. I.; Iabluchanskii, N. I., [The characteristics of the clinical manifestations of chronic hepatitis and liver cirrhosis depending on the structure of the inflammatory infiltrate in the liver tissue]. *Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy* **1992**, (8), 28-31.
  23. Schomerus, H.; Heinrich, R., [Systemic manifestations of liver cirrhosis. Heart, circulation, lung]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie. Verhandlungsband* **1986**, 21, 21-6.

24. Rafsky, H. A.; Boleman, A. P., Jr.; Fein, H. D.; Rafsky, J. C., Varied clinical manifestations of cirrhosis of the liver. *The American journal of gastroenterology* **1954**, 21 (4), 302-9.
25. Cacoub, P.; Gragnani, L.; Comarmond, C.; Zignego, A. L., Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* **2014**, 46S5, S165-S173.
26. de Sanjose, S.; Benavente, Y.; Vajdic, C. M.; Engels, E. A.; Morton, L. M.; Bracci, P. M.; Spinelli, J. J.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Franceschi, S.; Talamini, R.; Holly, E. A.; Grulich, A. E.; Cerhan, J. R.; Hartge, P.; Cozen, W.; Boffetta, P.; Brennan, P.; Maynadie, M.; Cocco, P.; Bosch, R.; Foretova, L.; Staines, A.; Becker, N.; Nieters, A., Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **2008**, 6 (4), 451-8.
27. Cacoub, P.; Renou, C.; Rosenthal, E.; Cohen, P.; Loury, I.; Loustaud-Ratti, V.; Yamamoto, A. M.; Camproux, A. C.; Hausfater, P.; Musset, L.; Veyssier, P.; Raguin, G.; Piette, J. C., Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine* **2000**, 79 (1), 47-56.
28. Lee, M. H.; Yang, H. I.; Lu, S. N.; Jen, C. L.; You, S. L.; Wang, L. Y.; Wang, C. H.; Chen, W. J.; Chen, C. J.; Group, R. E. V. E. A. L. H. S., Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *The Journal of infectious diseases* **2012**, 206 (4), 469-77.
29. Uto, H.; Stuver, S. O.; Hayashi, K.; Kumagai, K.; Sasaki, F.; Kanmura, S.; Numata, M.; Moriuchi, A.; Hasegawa, S.; Oketani, M.; Ido, A.; Kusumoto, K.; Hasuike, S.; Nagata, K.; Kohara, M.; Tsubouchi, H., Increased rate of death related to presence of viremia among hepatitis C virus antibody-positive subjects in a community-based cohort study. *Hepatology* **2009**, 50 (2), 393-9.
30. Maasoumy, B.; Wedemeyer, H., Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* **2012**, 26 (4), 401-12.
31. Omland, L. H.; Jepsen, P.; Krarup, H.; Schonning, K.; Lind, B.; Kromann-Andersen, H.; Homburg, K. M.; Christensen, P. B.; Sorensen, H. T.; Obel, N.; Study, D. C., Increased mortality among persons infected with hepatitis C virus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **2011**, 9 (1), 71-8.
32. Greten, T. F.; Malek, N. P.; Schmidt, S.; Arends, J.; Bartenstein, P.; Bechstein, W.; Bernatik, T.; Bitzer, M.; Chavan, A.; Dollinger, M.; Domagk, D.; Drognitz, O.; Dux, M.; Farkas, S.; Folprecht, G.; Galle, P.; Geissler, M.; Gerken, G.; Habermehl, D.; Helmberger, T.; Herfarth, K.; Hoffmann, R. T.; Holtmann, M.; Huppert, P.; Jakobs, T.; Keller, M.; Klempnauer, J.; Kolligs,

- F.; Korber, J.; Lang, H.; Lehner, F.; Lordick, F.; Lubienski, A.; Manns, M. P.; Mahnken, A.; Mohler, M.; Monch, C.; Neuhaus, P.; Niederau, C.; Ocker, M.; Otto, G.; Pereira, P.; Pott, G.; Riemer, J.; Ringe, K.; Ritterbusch, U.; Rummeny, E.; Schirmacher, P.; Schlitt, H. J.; Schlottmann, K.; Schmitz, V.; Schuler, A.; Schulze-Bergkamen, H.; von Schweinitz, D.; Seehofer, D.; Sitter, H.; Strassburg, C. P.; Stroszczyński, C.; Strobel, D.; Tannapfel, A.; Trojan, J.; van Thiel, I.; Vogel, A.; Wacker, F.; Wedemeyer, H.; Wege, H.; Weinmann, A.; Wittekind, C.; Wormann, B.; Zech, C. J., [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* **2013**, *51* (11), 1269-326.
33. Barbare, J. C.; Bouche, O.; Bonnetain, F.; Dahan, L.; Lombard-Bohas, C.; Faroux, R.; Raoul, J. L.; Cattan, S.; Lemoine, A.; Blanc, J. F.; Bronowicki, J. P.; Zarski, J. P.; Cazorla, S.; Gargot, D.; Thevenot, T.; Diaz, E.; Bastie, A.; Aparicio, T.; Bedenne, L., Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *European journal of cancer* **2009**, *45* (10), 1788-97.
34. Verset, G.; Verslype, C.; Reynaert, H.; Borbath, I.; Langlet, P.; Vandebroek, A.; Peeters, M.; Houbiers, G.; Francque, S.; Arvanitakis, M.; Van Laethem, J. L., Efficacy of the combination of long-acting release octreotide and tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomised multicentre phase III study. *British journal of cancer* **2007**, *97* (5), 582-8.
35. Gish, R. G.; Porta, C.; Lazar, L.; Ruff, P.; Feld, R.; Croitoru, A.; Feun, L.; Jeziorski, K.; Leighton, J.; Gallo, J.; Kennealey, G. T., Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2007**, *25* (21), 3069-75.
36. Yeo, W.; Mok, T. S.; Zee, B.; Leung, T. W.; Lai, P. B.; Lau, W. Y.; Koh, J.; Mo, F. K.; Yu, S. C.; Chan, A. T.; Hui, P.; Ma, B.; Lam, K. C.; Ho, W. M.; Wong, H. T.; Tang, A.; Johnson, P. J., A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* **2005**, *97* (20), 1532-8.
37. Mazzaferro, V.; Regalia, E.; Doci, R.; Andreola, S.; Pulvirenti, A.; Bozzetti, F.; Montalto, F.; Ammatuna, M.; Morabito, A.; Gennari, L., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine* **1996**, *334* (11), 693-9.
38. Yao, F. Y.; Xiao, L.; Bass, N. M.; Kerlan, R.; Ascher, N. L.; Roberts, J. P., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **2007**, *7* (11), 2587-96.
39. Sarrazin, C.; Berg, T.; Ross, R. S.; Schirmacher, P.; Wedemeyer, H.; Neumann, U.; Schmidt, H. H.; Spengler, U.; Wirth, S.; Kessler, H. H.; Peck-Radosavljevic, M.; Ferenci, P.; Vogel, W.; Moradpour, D.; Heim, M.;

- Cornberg, M.; Protzer, U.; Manns, M. P.; Fleig, W. E.; Dollinger, M. M.; Zeuzem, S., [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* **2010**, *48* (2), 289-351.
40. Dusheiko, G., Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* **1997**, *26* (3 Suppl 1), 112S-121S.
  41. Berg, T.; Kaul, T.; Naumann, U.; Wiedenmann, B.; Hopf, U., [Effect of ribavirin on dynamics of hepatitis C viremia in interferon alpha-treated patients with response or no response]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* **2000**, *38* (11), 881-6.
  42. Hoofnagle, J. H.; Wahed, A. S.; Brown, R. S., Jr.; Howell, C. D.; Belle, S. H.; Virahep, C. S. G., Early changes in hepatitis C virus (HCV) levels in response to peginterferon and ribavirin treatment in patients with chronic HCV genotype 1 infection. *The Journal of infectious diseases* **2009**, *199* (8), 1112-20.
  43. Sulkowski, M. S.; Cooper, C.; Hunyady, B.; Jia, J.; Ogurtsov, P.; Peck-Radosavljevic, M.; Shiffman, M. L.; Yurdaydin, C.; Dalgard, O., Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* **2011**, *8* (4), 212-23.
  44. Pan, Q.; Peppelenbosch, M. P.; Janssen, H. L.; de Knegt, R. J., Telaprevir/boceprevir era: from bench to bed and back. *World journal of gastroenterology : WJG* **2012**, *18* (43), 6183-8.
  45. Poordad, F.; McCone, J., Jr.; Bacon, B. R.; Bruno, S.; Manns, M. P.; Sulkowski, M. S.; Jacobson, I. M.; Reddy, K. R.; Goodman, Z. D.; Boparai, N.; DiNubile, M. J.; Sniukiene, V.; Brass, C. A.; Albrecht, J. K.; Bronowicki, J. P.; Investigators, S.-. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* **2011**, *364* (13), 1195-206.
  46. Bacon, B. R.; Gordon, S. C.; Lawitz, E.; Marcellin, P.; Vierling, J. M.; Zeuzem, S.; Poordad, F.; Goodman, Z. D.; Sings, H. L.; Boparai, N.; Burroughs, M.; Brass, C. A.; Albrecht, J. K.; Esteban, R.; Investigators, H. R.-. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* **2011**, *364* (13), 1207-17.
  47. Zeuzem, S.; Andreone, P.; Pol, S.; Lawitz, E.; Diago, M.; Roberts, S.; Focaccia, R.; Younossi, Z.; Foster, G. R.; Horban, A.; Ferenci, P.; Nevens, F.; Mullhaupt, B.; Pockros, P.; Terg, R.; Shouval, D.; van Hoek, B.; Weiland, O.; Van Heeswijk, R.; De Meyer, S.; Luo, D.; Boogaerts, G.; Polo, R.; Picchio, G.; Beumont, M.; Team, R. S., Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England journal of medicine* **2011**, *364* (25), 2417-28.
  48. Jacobson, I. M.; McHutchison, J. G.; Dusheiko, G.; Di Bisceglie, A. M.; Reddy, K. R.; Bzowej, N. H.; Marcellin, P.; Muir, A. J.; Ferenci, P.; Flisiak, R.; George, J.; Rizzetto, M.; Shouval, D.; Sola, R.; Terg, R. A.; Yoshida, E. M.; Adda, N.; Bengtsson, L.; Sankoh, A. J.; Kieffer, T. L.; George, S.; Kauffman, R. S.; Zeuzem, S.; Team, A. S., Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine* **2011**, *364* (25), 2405-16.



49. Wedemeyer, H., Towards interferon-free treatment for all HCV genotypes. *Lancet* **2015**, 385 (9986), 2443-5.
50. Ferenci, P.; Bernstein, D.; Lalezari, J.; Cohen, D.; Luo, Y.; Cooper, C.; Tam, E.; Marinho, R. T.; Tsai, N.; Nyberg, A.; Box, T. D.; Younes, Z.; Enayati, P.; Green, S.; Baruch, Y.; Bhandari, B. R.; Caruntu, F. A.; Sepe, T.; Chulanov, V.; Janczewska, E.; Rizzardini, G.; Gervain, J.; Planas, R.; Moreno, C.; Hassanein, T.; Xie, W.; King, M.; Podsadecki, T.; Reddy, K. R.; Study, P.-I.; Study, P.-I., ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine* **2014**, 370 (21), 1983-92.
51. Kowdley, K. V.; Gordon, S. C.; Reddy, K. R.; Rossaro, L.; Bernstein, D. E.; Lawitz, E.; Shiffman, M. L.; Schiff, E.; Ghalib, R.; Ryan, M.; Rustgi, V.; Chojkier, M.; Herring, R.; Di Bisceglie, A. M.; Pockros, P. J.; Subramanian, G. M.; An, D.; Svarovskaia, E.; Hyland, R. H.; Pang, P. S.; Symonds, W. T.; McHutchison, J. G.; Muir, A. J.; Pound, D.; Fried, M. W.; Investigators, I. O. N., Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *The New England journal of medicine* **2014**, 370 (20), 1879-88.
52. Zeuzem, S.; Dusheiko, G. M.; Salupere, R.; Mangia, A.; Flisiak, R.; Hyland, R. H.; Illeperuma, A.; Svarovskaia, E.; Brainard, D. M.; Symonds, W. T.; Subramanian, G. M.; McHutchison, J. G.; Weiland, O.; Reesink, H. W.; Ferenci, P.; Hezode, C.; Esteban, R.; Investigators, V., Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *The New England journal of medicine* **2014**, 370 (21), 1993-2001.
53. Nelson, D. R.; Cooper, J. N.; Lalezari, J. P.; Lawitz, E.; Pockros, P. J.; Gitlin, N.; Freilich, B. F.; Younes, Z. H.; Harlan, W.; Ghalib, R.; Oguchi, G.; Thuluvath, P. J.; Ortiz-Lasanta, G.; Rabinovitz, M.; Bernstein, D.; Bennett, M.; Hawkins, T.; Ravendhran, N.; Sheikh, A. M.; Varunok, P.; Kowdley, K. V.; Hennicken, D.; McPhee, F.; Rana, K.; Hughes, E. A.; Team, A.-S., All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* **2015**, 61 (4), 1127-35.
54. Hezode, C.; Asselah, T.; Reddy, K. R.; Hassanein, T.; Berenguer, M.; Fleischer-Stepniewska, K.; Marcellin, P.; Hall, C.; Schnell, G.; Pilot-Matias, T.; Mobashery, N.; Redman, R.; Vilchez, R. A.; Pol, S., Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* **2015**, 385 (9986), 2502-9.
55. Zeuzem, S.; Ghalib, R.; Reddy, K. R.; Pockros, P. J.; Ben Ari, Z.; Zhao, Y.; Brown, D. D.; Wan, S.; DiNubile, M. J.; Nguyen, B. Y.; Robertson, M. N.; Wahl, J.; Barr, E.; Butterson, J. R., Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* **2015**, 163 (1), 1-13.
56. Abergel, A.; Metivier, S.; Samuel, D.; Jiang, D.; Kersey, K.; Pang, P. S.; Svarovskaia, E.; Knox, S. J.; Loustaud-Ratti, V.; Asselah, T., Ledipasvir plus

- sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* **2016**, 64 (4), 1049-56.
57. Buti, M.; Calleja, J. L.; Lens, S.; Diago, M.; Ortega, E.; Crespo, J.; Planas, R.; Romero-Gomez, M.; Rodriguez, F. G.; Pascasio, J. M.; Fevery, B.; Kurland, D.; Corbett, C.; Kalmeijer, R.; Jessner, W., Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naive and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO). *Alimentary pharmacology & therapeutics* **2017**, 45 (3), 468-475.
  58. Sarrazin, C.; Berg, T.; Buggisch, P.; Dollinger, M.; Hinrichsen, H.; Huppe, D.; Manns, M.; Mauss, S.; Petersen, J.; Simon, K. G.; van Thiel, I.; Wedemeyer, H.; Zeuzem, S., [Current recommendations for the treatment of chronic hepatitis C]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* **2014**, 52 (10), 1185-97.
  59. Feld, J. J.; Jacobson, I. M.; Hezode, C.; Asselah, T.; Ruane, P. J.; Gruener, N.; Abergel, A.; Mangia, A.; Lai, C. L.; Chan, H. L.; Mazzotta, F.; Moreno, C.; Yoshida, E.; Shafran, S. D.; Towner, W. J.; Tran, T. T.; McNally, J.; Osinusi, A.; Svarovskaia, E.; Zhu, Y.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Agarwal, K.; Zeuzem, S.; Investigators, A.-. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine* **2015**, 373 (27), 2599-607.
  60. Afdhal, N.; Reddy, K. R.; Nelson, D. R.; Lawitz, E.; Gordon, S. C.; Schiff, E.; Nahass, R.; Ghalib, R.; Gitlin, N.; Herring, R.; Lalezari, J.; Younes, Z. H.; Pockros, P. J.; Di Bisceglie, A. M.; Arora, S.; Subramanian, G. M.; Zhu, Y.; Dvory-Sobol, H.; Yang, J. C.; Pang, P. S.; Symonds, W. T.; McHutchison, J. G.; Muir, A. J.; Sulkowski, M.; Kwo, P.; Investigators, I. O. N., Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* **2014**, 370 (16), 1483-93.
  61. Sulkowski, M. S.; Gardiner, D. F.; Rodriguez-Torres, M.; Reddy, K. R.; Hassanein, T.; Jacobson, I.; Lawitz, E.; Lok, A. S.; Hinestrosa, F.; Thuluvath, P. J.; Schwartz, H.; Nelson, D. R.; Everson, G. T.; Eley, T.; Wind-Rotolo, M.; Huang, S. P.; Gao, M.; Hernandez, D.; McPhee, F.; Sherman, D.; Hindes, R.; Symonds, W.; Pasquinelli, C.; Grasela, D. M.; Group, A. I. S., Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine* **2014**, 370 (3), 211-21.
  62. Kanda, T.; Nirei, K.; Matsumoto, N.; Higuchi, T.; Nakamura, H.; Yamagami, H.; Matsuoka, S.; Moriyama, M., Retreatment of patients with treatment failure of direct-acting antivirals: Focus on hepatitis C virus genotype 1b. *World journal of gastroenterology : WJG* **2017**, 23 (46), 8120-8127.
  63. Globke, B.; Raschzok, N.; Teegen, E. M.; Pratschke, J.; Schott, E.; Eurich, D., Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **2017**, 19 (1).
  64. Raschzok, N.; Schott, E.; Reutzel-Selke, A.; Damrah, I.; Gul-Klein, S.; Strucker, B.; Sauer, I. M.; Pratschke, J.; Eurich, D.; Stockmann, M., The impact of directly acting antivirals on the enzymatic liver function of liver transplant

- recipients with recurrent hepatitis C. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **2016**, 18 (6), 896-903.
65. Teegen, E. M.; Durr, M.; Maurer, M. M.; Eurich, F.; Vollbort, A.; Globke, B.; Bahra, M.; Blaeker, H.; Pratschke, J.; 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. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **2018**, e13020.
  66. Deterding, K.; Spinner, C. D.; Schott, E.; Welzel, T. M.; Gerken, G.; Klinker, H.; Spengler, U.; Wiegand, J.; Schulze Zur Wiesch, J.; Pathil, A.; Cornberg, M.; Umgelter, A.; Zollner, C.; Zeuzem, S.; Papkalla, A.; Weber, K.; Hardtke, S.; von der Leyen, H.; Koch, A.; von Witzendorff, D.; Manns, M. P.; Wedemeyer, H.; HepNet Acute, H. C. V. I. V. S. G., Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet infectious diseases* **2017**, 17 (2), 215-222.
  67. Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* **2013**, 110.
  68. Alqahtani, S. A.; Larson, A. M., Adult liver transplantation in the USA. *Current opinion in gastroenterology* **2011**, 27 (3), 240-7.
  69. Organspende, D. S., Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht 2016. **2016**, 76-79.
  70. Starzl, T. E.; Marchioro, T. L.; Vonkaulla, K. N.; Hermann, G.; Brittain, R. S.; Waddell, W. R., Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surgery, gynecology & obstetrics* **1963**, 117, 659-76.
  71. Schmidt, J.; Muller, S. A.; Mehrabi, A.; Schemmer, P.; Buchler, M. W., [Orthotopic liver transplantation. Techniques and results]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* **2008**, 79 (2), 112-20.
  72. Settmacher, U.; Stange, B.; Haase, R.; Heise, M.; Steinmüller, T.; Bechstein, W. O.; Neuhaus, P., Arterial complications after liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* **2000**, 13 (5), 372-8.
  73. Orons, P. D.; Sheng, R.; Zajko, A. B., Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications. *AJR. American journal of roentgenology* **1995**, 165 (5), 1145-9.
  74. Cavallari, A.; Vivarelli, M.; Bellusci, R.; Jovine, E.; Mazziotti, A.; Rossi, C., Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach. *Hepato-gastroenterology* **2001**, 48 (37), 179-83.
  75. Settmacher, U.; Nussler, N. C.; Glanemann, M.; Haase, R.; Heise, M.; Bechstein, W. O.; Neuhaus, P., Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clinical transplantation* **2000**, 14 (3), 235-41.

76. Thethy, S.; Thomson, B.; Pleass, H.; Wigmore, S. J.; Madhavan, K.; Akyol, M.; Forsythe, J. L.; James Garden, O., Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clinical transplantation* **2004**, *18* (6), 647-53.
77. Hampe, T.; Dogan, A.; Encke, J.; Mehrabi, A.; Schemmer, P.; Schmidt, J.; Stiehl, A.; Sauer, P., Biliary complications after liver transplantation. *Clinical transplantation* **2006**, *20 Suppl 17*, 93-6.
78. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* **1997**, *25* (3), 658-63.
79. Berenguer, M.; Aguilera, V.; Prieto, M.; San Juan, F.; Rayon, J. M.; Benlloch, S.; Berenguer, J., Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2006**, *12* (5), 762-7.
80. Martin, P.; Busuttil, R. W.; Goldstein, R. M.; Crippin, J. S.; Klintmalm, G. B.; Fitzsimmons, W. E.; Uleman, C., Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2004**, *10* (10), 1258-62.
81. Wiesner, R. H., A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* **1998**, *66* (4), 493-9.
82. Nakagawa, M.; Sakamoto, N.; Tanabe, Y.; Koyama, T.; Itsui, Y.; Takeda, Y.; Chen, C. H.; Kakinuma, S.; Oooka, S.; Maekawa, S.; Enomoto, N.; Watanabe, M., Suppression of hepatitis C virus replication by cyclosporin a is mediated by blockade of cyclophilins. *Gastroenterology* **2005**, *129* (3), 1031-41.
83. Fernandes, F.; Poole, D. S.; Hoover, S.; Middleton, R.; Andrei, A. C.; Gerstner, J.; Striker, R., Sensitivity of hepatitis C virus to cyclosporine A depends on nonstructural proteins NS5A and NS5B. *Hepatology* **2007**, *46* (4), 1026-33.
84. Wiesner, R. H.; Shorr, J. S.; Steffen, B. J.; Chu, A. H.; Gordon, R. D.; Lake, J. R., Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2005**, *11* (7), 750-9.
85. Firpi, R. J.; Nelson, D. R.; Davis, G. L., Lack of antiviral effect of a short course of mycophenolate mofetil in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2003**, *9* (1), 57-61.

86. Schmeding, M.; Kiessling, A.; Neuhaus, R.; Heidenhain, C.; Bahra, M.; Neuhaus, P.; Neumann, U. P., Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation* **2011**, *92* (8), 923-9.
87. Neuhaus, P.; Clavien, P. A.; Kittur, D.; Salizzoni, M.; Rimola, A.; Abeywickrama, K.; Ortmann, E.; Chodoff, L.; Hall, M.; Korn, A.; Nashan, B.; Group, C. I. L. S., Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2002**, *8* (2), 132-42.
88. Sheiner, P. A.; Schwartz, M. E.; Mor, E.; Schluger, L. K.; Theise, N.; Kishikawa, K.; Kolesnikov, V.; Bodenheimer, H.; Emre, S.; Miller, C. M., Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* **1995**, *21* (1), 30-4.
89. Charlton, M.; Seaberg, E., Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **1999**, *5* (4 Suppl 1), S107-14.
90. Hentges, K. E.; Sirry, B.; Gingeras, A. C.; Sarbassov, D.; Sonenberg, N.; Sabatini, D.; Peterson, A. S., FRAP/mTOR is required for proliferation and patterning during embryonic development in the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98* (24), 13796-801.
91. Buhaescu, I.; Izzedine, H.; Covic, A., Sirolimus--challenging current perspectives. *Ther Drug Monit* **2006**, *28* (5), 577-84.
92. Roche, B.; Sebagh, M.; Canfora, M. L.; Antonini, T.; Roque-Afonso, A. M.; Delvart, V.; Saliba, F.; Duclos-Vallee, J. C.; Castaing, D.; Samuel, D., Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2008**, *14* (12), 1766-77.
93. Neumann, U. P.; Berg, T.; Bahra, M.; Seehofer, D.; Langrehr, J. M.; Neuhaus, R.; Radke, C.; Neuhaus, P., Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *Journal of hepatology* **2004**, *41* (5), 830-6.
94. Weston, S. J.; Leistikow, R. L.; Reddy, K. R.; Torres, M.; Wertheimer, A. M.; Lewinsohn, D. M.; Chou, S.; Davey, M. P.; Corless, C.; O'Farrelly, C.; Nelson, D. R.; Rosen, H. R., Reconstitution of hepatitis C virus-specific T-cell-mediated immunity after liver transplantation. *Hepatology* **2005**, *41* (1), 72-81.

95. Planas, R.; Balleste, B.; Alvarez, M. A.; Rivera, M.; Montoliu, S.; Galeras, J. A.; Santos, J.; Coll, S.; Morillas, R. M.; Sola, R., Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *Journal of hepatology* **2004**, *40* (5), 823-30.
96. Freeman, R. B., Jr.; Edwards, E. B., Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2000**, *6* (5), 543-52.
97. Kamath, P. S.; Wiesner, R. H.; Malinchoc, M.; Kremers, W.; Therneau, T. M.; Kosberg, C. L.; D'Amico, G.; Dickson, E. R.; Kim, W. R., A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* **2001**, *33* (2), 464-70.
98. Malinchoc, M.; Kamath, P. S.; Gordon, F. D.; Peine, C. J.; Rank, J.; ter Borg, P. C., A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* **2000**, *31* (4), 864-71.
99. Freeman, R. B., Jr.; Gish, R. G.; Harper, A.; Davis, G. L.; Vierling, J.; Lieblein, L.; Klintmalm, G.; Blazek, J.; Hunter, R.; Punch, J., Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2006**, *12* (12 Suppl 3), S128-36.
100. Freeman, R. B.; Wiesner, R. H.; Edwards, E.; Harper, A.; Merion, R.; Wolfe, R.; United Network for Organ Sharing Organ, P.; Transplantation Network, L.; Transplantation, C., Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2004**, *10* (1), 7-15.
101. Ahmad, J.; Downey, K. K.; Akoad, M.; Cacciarelli, T. V., Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2007**, *13* (11), 1564-9.
102. Austin, M. T.; Poulouse, B. K.; Ray, W. A.; Arbogast, P. G.; Feurer, I. D.; Pinson, C. W., Model for end-stage liver disease: did the new liver allocation policy affect waiting list mortality? *Archives of surgery* **2007**, *142* (11), 1079-85.
103. Ferreira-Gonzalez, A.; Shiffman, M. L., Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Seminars in liver disease* **2004**, *24* Suppl 2, 9-18.
104. Bonanni, P.; Icardi, G. C.; Raffo, A. M.; Ferrari Bravo, M.; Roccatagliata, A.; Crovari, P., Analytical and laboratory evaluation of a new fully-automated third

- generation enzyme immunoassay for the detection of antibodies to the hepatitis C virus. *Journal of virological methods* **1996**, 62 (2), 113-22.
105. Courouce, A. M., Development of screening and confirmation tests for antibodies to hepatitis C virus. *Current studies in hematology and blood transfusion* **1998**, (62), 64-75.
  106. Desmet, V. J.; Gerber, M.; Hoofnagle, J. H.; Manns, M.; Scheuer, P. J., Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* **1994**, 19 (6), 1513-20.
  107. Goldin, R. D.; Goldin, J. G.; Burt, A. D.; Dhillon, P. A.; Hubscher, S.; Wyatt, J.; Patel, N., Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *Journal of hepatology* **1996**, 25 (5), 649-54.
  108. Manns, M. P.; McHutchison, J. G.; Gordon, S. C.; Rustgi, V. K.; Shiffman, M.; Reindollar, R.; Goodman, Z. D.; Koury, K.; Ling, M.; Albrecht, J. K., Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* **2001**, 358 (9286), 958-65.
  109. Dutkowski, P.; Linecker, M.; DeOliveira, M. L.; Mullhaupt, B.; Clavien, P. A., Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* **2015**, 148 (2), 307-23.
  110. Buti, M.; San Miguel, R.; Brosa, M.; Cabases, J. M.; Medina, M.; Angel Casado, M.; Fosbrook, L.; Esteban, R., Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *Journal of hepatology* **2005**, 42 (5), 639-45.
  111. Kim, W. R.; Therneau, T. M.; Benson, J. T.; Kremers, W. K.; Rosen, C. B.; Gores, G. J.; Dickson, E. R., Deaths on the liver transplant waiting list: an analysis of competing risks. *Hepatology* **2006**, 43 (2), 345-51.
  112. Testa, G.; Malago, M.; Broelsch, C. E., From living related to in-situ split liver transplantation: how to reduce waiting-list mortality. *Pediatr Transplant* **2001**, 5 (1), 16-20.
  113. Eurotransplant, Eurotransplant Annual Report 2017. **2017**.
  114. Sypsa, V.; Touloumi, G.; Papatheodoridis, G. V.; Tassopoulos, N. C.; Ketikoglou, I.; Vafiadis, I.; Hatzis, G.; Tsantoulas, D.; Akriviadis, E.; Koutsounas, S.; Hatzakis, A., Future trends of HCV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma under the currently available treatments. *Journal of viral hepatitis* **2005**, 12 (5), 543-50.
  115. Kuo, A.; Terrault, N. A., Management of hepatitis C in liver transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **2006**, 6 (3), 449-58.

116. Mutimer, D. J.; Gunson, B.; Chen, J.; Berenguer, J.; Neuhaus, P.; Castaing, D.; Garcia-Valdecasas, J. C.; Salizzoni, M.; Moreno, G. E.; Mirza, D., Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* **2006**, *81* (1), 7-14.
117. Huppe, D.; Zehnter, E.; Mauss, S.; Boker, K.; Lutz, T.; Racky, S.; Schmidt, W.; Ullrich, J.; Sbrijer, I.; Heyne, R.; Schober, A.; John, C.; Hey, K. H.; Bokemeyer, B.; Kallinowski, B.; Moller, B.; Pape, S.; Gutmann, M.; Alshuth, U.; Niederau, C., [Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* **2008**, *46* (1), 34-44.
118. George, S. L.; Bacon, B. R.; Brunt, E. M.; Mihindukulasuriya, K. L.; Hoffmann, J.; Di Bisceglie, A. M., Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* **2009**, *49* (3), 729-38.
119. Saab, S.; Wang, V.; Ibrahim, A. B.; Durazo, F.; Han, S.; Farmer, D. G.; Yersiz, H.; Morrissey, M.; Goldstein, L. I.; Ghobrial, R. M.; Busuttil, R. W., MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2003**, *9* (5), 473-6.
120. Desai, N. M.; Mange, K. C.; Crawford, M. D.; Abt, P. L.; Frank, A. M.; Markmann, J. W.; Velidedeoglu, E.; Chapman, W. C.; Markmann, J. F., Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* **2004**, *77* (1), 99-106.
121. Weismuller, T. J.; Fikatas, P.; Schmidt, J.; Barreiros, A. P.; Otto, G.; Beckebaum, S.; Paul, A.; Scherer, M. N.; Schmidt, H. H.; Schlitt, H. J.; Neuhaus, P.; Klempnauer, J.; Pratschke, J.; Manns, M. P.; Strassburg, C. P., Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* **2011**, *24* (1), 91-9.
122. Eurich, D.; Boas-Knoop, S.; Bahra, M.; Neuhaus, R.; Somasundaram, R.; Neuhaus, P.; Neumann, U.; Seehofer, D., Role of IL28B polymorphism in the development of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, graft fibrosis, and posttransplant antiviral therapy. *Transplantation* **2012**, *93* (6), 644-9.
123. Sterling, R. K.; Kuo, A.; Rustgi, V. K.; Sulkowski, M. S.; Stewart, T. G.; Fenkel, J. M.; El-Genaidi, H.; Mah'moud, M. A.; Abraham, G. M.; Stewart, P. W.; Akushevich, L.; Nelson, D. R.; Fried, M. W.; Di Bisceglie, A. M., Virological outcomes and treatment algorithms utilisation in observational study of patients with chronic hepatitis C treated with boceprevir or telaprevir. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **2015**, *41* (7), 671-85.



124. Afdhal, N.; Zeuzem, S.; Kwo, P.; Chojkier, M.; Gitlin, N.; Puoti, M.; Romero-Gomez, M.; Zarski, J. P.; Agarwal, K.; Buggisch, P.; Foster, G. R.; Brau, N.; Buti, M.; Jacobson, I. M.; Subramanian, G. M.; Ding, X.; Mo, H.; Yang, J. C.; Pang, P. S.; Symonds, W. T.; McHutchison, J. G.; Muir, A. J.; Mangia, A.; Marcellin, P.; Investigators, I. O. N., Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* **2014**, *370* (20), 1889-98.
125. Buggisch, P.; Boker, K. H. W.; Gunther, R.; Teuber, G.; Klinker, H.; Pathil, A.; Christensen, S.; Peiffer-Vornkahl, H.; Simon, K. G.; Niederau, C.; Wedemeyer, H.; Zeuzem, S.; C-Registry, G. H., Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for 8 Weeks in Treatment-Naive Hcv Genotype 1 Infected Patients under Real Life Conditions: Data from the German Hepatitis C-Registry (Dhc-R). *Journal of hepatology* **2016**, *64*, S810-S810.
126. Poordad, F.; Schiff, E.; Vierling, J. M.; Landis, C.; Fontana, R. J.; Yang, R.; McPhee, F.; Noviello, S.; Swenson, E. S., Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: Final Results of the ALLY-1 Study. *American Journal of Gastroenterology* **2016**, *111*, S346-S346.
127. Bourliere, M.; Sulkowski, M. S.; Omata, M.; Zeuzem, S.; Feld, J. J.; Lawitz, E.; Marcellin, P.; Hyland, R. H.; Ding, X.; Yang, J. C.; Knox, S. J.; Pang, P. S.; Subramanian, M.; Symonds, W. T.; McHutchison, J. G.; Mangia, A.; Gane, E. J.; Reddy, K. R.; Mizokami, M.; Pol, S.; Afdhal, N. H., An Integrated Safety and Efficacy Analysis of > 500 Patients with Compensated Cirrhosis Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without Ribavirin. *Hepatology* **2014**, *60*, 239a-239a.
128. Zimmermann, T.; Beckebaum, S.; Berg, C.; Berg, T.; Braun, F.; Eurich, D.; Herzer, K.; Neumann, U.; Rupp, C.; Sterneck, M.; Strassburg, C.; Welker, M. W.; Zachoval, R.; Gotthardt, D. N.; Weigand, K.; Schmidt, H.; Wedemeyer, H.; Galle, P. R.; Zeuzem, S.; Sarrazin, C., Expert recommendations: Hepatitis C and transplantation. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* **2016**, *54* (7), 665-684.
129. Pawlotsky, J. M.; Aghemo, A.; Back, D.; Dusheiko, G.; Forns, X.; Puoti, M.; Sarrazin, C.; Liver, E. A. S., EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology* **2015**, *63* (1), 199-236.
130. Romano, A.; Angeli, P.; Piovesan, S.; Noventa, F.; Anastassopoulos, G.; Chemello, L.; Cavalletto, L.; Gambato, M.; Russo, F. P.; Burra, P.; Vincenzi, V.; Scotton, P. G.; Panese, S.; Tempesta, D.; Bertin, T.; Carrara, M.; Carlotto, A.; Capra, F.; Carolo, G.; Scroccaro, G.; Alberti, A., Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *Journal of hepatology* **2018**, *69* (2), 345-352.
131. Welzel, T. M.; Petersen, J.; Herzer, K.; Ferenci, P.; Gschwantler, M.; Wedemeyer, H.; Berg, T.; Spengler, U.; Weiland, O.; van der Valk, M.; Rockstroh, J.; Peck-Radosavljevic, M.; Zhao, Y.; Jimenez-Exposito, M. J.; Zeuzem, S., Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high

- sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut* **2016**, 65 (11), 1861-1870.
132. Welzel, T. M.; Petersen, J.; Ferenci, P.; Gschwantler, M.; Herzer, K.; Cornberg, M.; Schott, E.; Berg, T.; Spengler, U.; Weiland, O.; van der Valk, M.; Geier, A.; Rockstroh, J. K.; Peck-Radosavljevic, M.; Zhao, Y.; Exposito, M. J. J.; Zeuzem, S., Safety and efficacy of daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic HCV genotype 3 infection: Interim results of a multicenter European compassionate use program. *Hepatology* **2015**, 62, 225a-226a.
  133. Berenguer, M.; Lopez-Labrador, F. X.; Wright, T. L., Hepatitis C and liver transplantation. *Journal of hepatology* **2001**, 35 (5), 666-78.
  134. Walter, T.; Dumortier, J.; Guillaud, O.; Hervieu, V.; Scoazec, J. Y.; Boillot, O., Factors influencing the progression of fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation under antiviral therapy: a retrospective analysis of 939 liver biopsies in a single center. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2007**, 13 (2), 294-301.
  135. Bahra, M.; Neumann, U. P.; Jacob, D.; Langrehr, J. M.; Berg, T.; Neuhaus, R.; Neuhaus, P., Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation* **2007**, 83 (3), 351-3.
  136. Wiesner, R. H.; Sorrell, M.; Villamil, F.; International Liver Transplantation Society Expert, P., Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2003**, 9 (11), S1-9.
  137. Berge, E.; Oton, E.; Reina, Z.; Diaz, L.; Marquez, A.; Cejas, L.; Acosta, S.; Perez, F., Predictors of Poor Prognosis in Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation. *Transplantation proceedings* **2016**, 48 (9), 2997-2999.
  138. Weismuller, T. J.; Negm, A.; Becker, T.; Barg-Hock, H.; Klempnauer, J.; Manns, M. P.; Strassburg, C. P., The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* **2009**, 22 (10), 970-8.
  139. Ghabril, M.; Dickson, R.; Wiesner, R., Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **2008**, 8 (2), 404-11.
  140. Manns, M.; Forns, X.; Samuel, D.; Denning, J.; Arterburn, S.; Brandt-Sarif, T.; Dvory-Sobol, H.; Pang, P. S.; Mchutchison, J. G.; Gane, E.; Mutimer, D., Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated

and Post Liver Transplantation Patients with Hcv Infection: Preliminary Results of the Prospective Solar 2 Trial. *Transplant Int* **2015**, 28, 21-21.

141. Silverman, B. C.; Kim, A. Y.; Freudenreich, O., Interferon-induced psychosis as a "psychiatric contraindication" to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. *Psychosomatics* **2010**, 51 (1), 1-7.
142. van Zonneveld, M.; Flink, H. J.; Verhey, E.; Senturk, H.; Zeuzem, S.; Akarca, U. S.; Cakaloglu, Y.; Simon, C.; So, T. M.; Gerken, G.; de Man, R. A.; Hansen, B. E.; Schalm, S. W.; Janssen, H. L.; Group, H. B. V. S., The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **2005**, 21 (9), 1163-71.
143. Freeman, R. B., Jr.; Steffick, D. E.; Guidinger, M. K.; Farmer, D. G.; Berg, C. L.; Merion, R. M., Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **2008**, 8 (4 Pt 2), 958-76.
144. Roayaie, S.; Schiano, T. D.; Thung, S. N.; Emre, S. H.; Fishbein, T. M.; Miller, C. M.; Schwartz, M. E., Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* **2003**, 38 (6), 1428-36.
145. Rosen, H. R.; Prieto, M.; Casanovas-Taltavull, T.; Cuervas-Mons, V.; Guckelberger, O.; Muiesan, P.; Strong, R. W.; Bechstein, W. O.; O'Grady, J.; Zaman, A.; Chan, B.; Berenguer, J.; Williams, R.; Heaton, N.; Neuhaus, P., Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* **2003**, 38 (2), 460-9.
146. Yoo, H. Y.; Maheshwari, A.; Thuluvath, P. J., Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2003**, 9 (9), 897-904.
147. Bahra, M.; Neumann, U. P.; Jacob, D.; Berg, T.; Neuhaus, R.; Langrehr, J. M.; Neuhaus, P., Outcome after liver re-transplantation in patients with recurrent chronic hepatitis C. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* **2007**, 20 (9), 771-8.
148. Pungpapong, S.; Aqel, B.; Leise, M.; Werner, K. T.; Murphy, J. L.; Henry, T. M.; Ryland, K.; Chervenak, A. E.; Watt, K. D.; Vargas, H. E.; Keaveny, A. P., Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* **2015**, 61 (6), 1880-6.
149. Forman, L. M.; Lewis, J. D.; Berlin, J. A.; Feldman, H. I.; Lucey, M. R., The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* **2002**, 122 (4), 889-96.
150. Wiesner, R.; Edwards, E.; Freeman, R.; Harper, A.; Kim, R.; Kamath, P.; Kremers, W.; Lake, J.; Howard, T.; Merion, R. M.; Wolfe, R. A.; Krom, R.,

- Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* **2003**, 124 (1), 91-6.
151. Testa, G.; Crippin, J. S.; Netto, G. J.; Goldstein, R. M.; Jennings, L. W.; Brkic, B. S.; Brooks, B. K.; Levy, M. F.; Gonwa, T. A.; Klintmalm, G. B., Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2000**, 6 (5), 553-61.
  152. Rosen, H. R.; Gretch, D. R.; Oehlke, M.; Flora, K. D.; Benner, K. G.; Rabkin, J. M.; Corless, C. L., Timing and severity of initial hepatitis C recurrence as predictors of long-term liver allograft injury. *Transplantation* **1998**, 65 (9), 1178-82.
  153. Veras, F. J.; Coelho, G. R.; Feitosa-Neto, B. A.; Cerqueira, J. B.; Garcia, R. C.; Garcia, J. H., Combined liver-kidney transplantation: experience at a Brazilian university hospital. *Arq Bras Cir Dig* **2014**, 27 (1), 53-5.
  154. Haad, C. R.; Rodriguez-Benot, A.; Martinez-Vaquera, S.; Navarro-Cabello, M. D.; Aguera-Morales, M. L.; Ruiz de Mier, M. V.; Montero-Alvarez, J. L.; Mata-Garcia Mde, L.; Briceno-Delgado, J.; Aljama-Garcia, P., Combined liver-kidney transplantation: survey of a single center in Spain. *Transplantation proceedings* **2013**, 45 (10), 3640-3.
  155. Batista, T. P.; Sabat, B. D.; Melo, P. S.; Miranda, L. E.; Fonseca-Neto, O. C.; Amorim, A. G.; Lacerda, C. M., Impact of MELD allocation policy on survival outcomes after liver transplantation: a single-center study in northeast Brazil. *Clinics* **2011**, 66 (1), 57-64.
  156. Cholongitas, E.; Marelli, L.; Shusang, V.; Senzolo, M.; Rolles, K.; Patch, D.; Burroughs, A. K., A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2006**, 12 (7), 1049-61.
  157. Bernardi, M.; Gitto, S.; Biselli, M., The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* **2011**, 54 (6), 1297-306.
  158. Kanwal, F.; Dulai, G. S.; Spiegel, B. M.; Yee, H. F.; Gralnek, I. M., A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **2005**, 21 (2), 169-77.
  159. Mattos, A. Z.; Mattos, A. A.; Sacco, F. K.; Hoppe, L.; Oliveira, D. M., Analysis of the survival of cirrhotic patients enlisted for liver transplantation in the pre- and post-MELD era in southern Brazil. *Arquivos de gastroenterologia* **2014**, 51 (1), 46-52.
  160. Blok, J. J.; Putter, H.; Metselaar, H. J.; Porte, R. J.; Gonella, F.; de Jonge, J.; van den Berg, A. P.; van der Zande, J.; de Boer, J. D.; van Hoek, B.; Braat, A. E., Identification and Validation of the Predictive Capacity of Risk Factors and Models in Liver Transplantation Over Time. *Transplant Direct* **2018**, 4 (9), e382.

161. Egeli, T.; Unek, T.; Agalar, C.; Derici, S.; Ozbilgin, M.; Akarasu, M.; Bacakoglu, A.; Ellidokuz, H.; Astarcioglu, I., Analysis of Causes and Risk Factors for Late Mortality After Liver Transplant: How Can We Obtain Better Long-Term Survival? *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* **2018**.
162. Feray, C.; Caccamo, L.; Alexander, G. J.; Ducot, B.; Gugenheim, J.; Casanovas, T.; Loinaz, C.; Gigou, M.; Burra, P.; Barkholt, L.; Esteban, R.; Bizollon, T.; Lerut, J.; Minello-Franza, A.; Bernard, P. H.; Nachbaur, K.; Botta-Fridlund, D.; Bismuth, H.; Schalm, S. W.; Samuel, D., European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group. *Gastroenterology* **1999**, *117* (3), 619-25.
163. Feray, C.; Gigou, M.; Samuel, D.; Paradis, V.; Mishiro, S.; Maertens, G.; Reynes, M.; Okamoto, H.; Bismuth, H.; Brechot, C., Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* **1995**, *108* (4), 1088-96.
164. Gayowski, T.; Singh, N.; Marino, I. R.; Vargas, H.; Wagener, M.; Wannstedt, C.; Morelli, F.; Laskus, T.; Fung, J. J.; Rakela, J.; Starzl, T. E., Hepatitis C virus genotypes in liver transplant recipients: impact on posttransplant recurrence, infections, response to interferon-alpha therapy and outcome. *Transplantation* **1997**, *64* (3), 422-6.
165. Belli, L. S.; Berenguer, M.; Cortesi, P. A.; Strazzabosco, M.; Rockenschaub, S. R.; Martini, S.; Morelli, C.; Donato, F.; Volpes, R.; Pageaux, G. P.; Coilly, A.; Faggioli, S.; Amaddeo, G.; Perricone, G.; Vinaixa, C.; Berlakovich, G.; Facchetti, R.; Polak, W.; Muiasan, P.; Duvoux, C.; European, L.; Intestine, A., Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *Journal of hepatology* **2016**, *65* (3), 524-31.
166. Coilly, A.; Pageaux, G. P.; Houssel-Debry, P.; Duvoux, C.; Radenne, S.; de Ledingham, V.; Botta-Fridlund, D.; Vallet-Pichard, A.; Anty, R.; Di Martino, V.; Conti, F.; Debette-Gratien, M. L.; Alric, L.; Abergel, A.; Besch, C.; Montialoux, H.; Lebray, P.; Dharancy, S.; Durand, F.; d'Alteroche, L.; Charier, F.; Chazouilleres, O.; Dumortier, J.; Leroy, V.; Duclos-Vallee, J. C., Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAA? *Hepatology* **2015**, *62*, 257a-257a.
167. Levitsky, J.; Verna, E. C.; O'Leary, J. G.; Bzowej, N. H.; Moonka, D. K.; Hyland, R. H.; Arterburn, S.; Dvory-Sobol, H.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Terrault, N. A., Perioperative Ledipasvir-Sofosbuvir for HCV in Liver-Transplant Recipients. *The New England journal of medicine* **2016**, *375* (21), 2106-2108.
168. N. Terrault, R. S., S.K. Satapathy, J.G. O'Leary, J. Campsen, J. Rosenau, J. Spivey, L.W. Teperman, G. Therapondos, E.C. Verna, J.M. Vierling, T.D. Schiano, L. Sher, H. Khallafi, D. Victor, K.R. Bhamidimarri, F.D. Gordon, S. Hanish, L.M. Kulik, G. Lake-Bakaar, D. Maluf, M. Porayko, S.L. Bramer, G. Osgood, S. Chavan, N. Daelken, NOVEL APPROACH FOR THE PREVENTION OF RECURRENT HEPATITIS C IN LIVER TRANSPLANT

RECIPIENTS: PRELIMINARY RESULTS FROM ONGOING PHASE III TRIAL WITH CIVACIR®. *Abstracts of The International Liver Congress 2015 - 50th Annual meeting of the European Association for The Study of the Liver 2015.*

169. Jenny, I.; Gregory, J. D.; Beth, C.; Philip, C.; Jason, G.; Lisa, M., Association between rapid utilisation of direct hepatitis C antivirals and decline in the prevalence of viremia among people who inject drugs in Australia. *Journal of hepatology* **2018**.
170. Chhatwal, J.; Samur, S.; Bethea, E. D.; Ayer, T.; Kanwal, F.; Hur, C.; Roberts, M. S.; Terrault, N.; Chung, R. T., Transplanting hepatitis C virus-positive livers into hepatitis C virus-negative patients with preemptive antiviral treatment: A modeling study. *Hepatology* **2018**, 67 (6), 2085-2095.
171. Patwardhan, V. R.; Curry, M. P., Reappraisal of the hepatitis C virus-positive donor in solid organ transplantation. *Current opinion in organ transplantation* **2015**, 20 (3), 267-75.
172. Charlton, M.; Everson, G. T.; Flamm, S. L.; Kumar, P.; Landis, C.; Brown, R. S., Jr.; Fried, M. W.; Terrault, N. A.; O'Leary, J. G.; Vargas, H. E.; Kuo, A.; Schiff, E.; Sulkowski, M. S.; Gilroy, R.; Watt, K. D.; Brown, K.; Kwo, P.; Pungpapong, S.; Korenblat, K. M.; Muir, A. J.; Teperman, L.; Fontana, R. J.; Denning, J.; Arterburn, S.; Dvory-Sobol, H.; Brandt-Sarif, T.; Pang, P. S.; McHutchison, J. G.; Reddy, K. R.; Afdhal, N.; Investigators, S.-. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* **2015**, 149 (3), 649-59.
173. Curry, M. P.; O'Leary, J. G.; Bzowej, N.; Muir, A. J.; Korenblat, K. M.; Fenkel, J. M.; Reddy, K. R.; Lawitz, E.; Flamm, S. L.; Schiano, T.; Teperman, L.; Fontana, R.; Schiff, E.; Fried, M.; Doehle, B.; An, D.; McNally, J.; Osinusi, A.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Brown, R. S., Jr.; Charlton, M.; Investigators, A.-. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England journal of medicine* **2015**, 373 (27), 2618-28.
174. Crespo, G.; Trota, N.; Londono, M. C.; Mauro, E.; Baliellas, C.; Castells, L.; Castellote, J.; Tort, J.; Forns, X.; Navasa, M., The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *Journal of hepatology* **2018**, 69 (1), 11-17.
175. Berenguer, M.; de la Rosa Rodriguez, G.; Dominguez-Gil, B., Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. *Journal of hepatology* **2018**, 69 (4), 966-968.
176. Ruiz, I.; Feray, C.; Pawlotsky, J. M.; Hezode, C., Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **2015**, 21 (3), 408-9.
177. Manns, M.; Samuel, D.; Gane, E. J.; Mutimer, D.; McCaughan, G.; Buti, M.; Prieto, M.; Calleja, J. L.; Peck-Radosavljevic, M.; Mullhaupt, B.; Agarwal, K.;

Angus, P.; Yoshida, E. M.; Colombo, M.; Rizzetto, M.; Dvory-Sobol, H.; Denning, J.; Arterburn, S.; Pang, P. S.; Brainard, D.; McHutchison, J. G.; Dufour, J. F.; Van Vlierberghe, H.; van Hoek, B.; Forns, X., Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Infectious diseases* **2016**.

178. Afdhal N.; Everson, G.; Calleja J.L.; McCaughan G.; Symonds W.T.; Brainard D.; Denning J; Brandt-Seris T.; McNair L.; McHutchison J.G.; Arterburn S.; Bosch J.; Charlton M.; Reddy R.; Asselah T.; Gane E.; Forns X., Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *J Hepatol* **2014**, (60), S28.
179. Poordad, F.; Schiff, E. R.; Vierling, J. M.; Landis, C.; Fontana, R. J.; Yang, R.; McPhee, F.; Hughes, E. A.; Noviello, S.; Swenson, E. S., Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence. *Hepatology* **2016**.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Georg Reumuth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Lebertransplantation bei Hepatitis-C-assoziiertem Endstadium der Lebererkrankung – Drei Jahrzehnte monozentrischer Erfahrung*“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Neuhaus und Herrn Prof. Dr. med. Pratschke für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit in dieser renommierten Klinik promoviert zu werden.

Herrn Privatdozent Dr. med. Eurich, Betreuer und Doktorvater, danke ich besonders für seinen unermüdlichen und ausdauernden Einsatz sowie die hervorragende Betreuung, die diese Arbeit erst möglich gemacht haben. Seine hartnäckige, langfristige und freundschaftliche Unterstützung war die Grundlage für dieses Projekt.

Weiterhin bedanke ich mich in besonderem Maße bei Dr. med. Stefanie und Kaspar Gitscham für die liebevolle Begleitung, die notwendige Ablenkung und die zusätzliche Motivation.

Zuletzt sei meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und die unermüdliche Nachfrage nach dem Stand der Dissertation gedankt.