

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

DISSERTATION

Auswirkungen der MELD-basierten Leberallokation auf  
präoperative Hospitalisierung, postoperative Komplikationen  
und Überleben nach Lebertransplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leke Wiering

aus Herne

Datum der Promotion:

04.06.2021

# Inhalt

<b>Abstract (Deutsch)</b> .....	3
<b>Abstract (Englisch)</b> .....	4
<b>Einführung</b> .....	5
<b>Material und Methodik</b> .....	7
Patient*innenkollektiv .....	7
Datenerhebung .....	8
Definitionen .....	9
Statistik .....	10
<b>Ergebnisse</b> .....	11
Studienkohorte .....	11
Publikation 1. Entwicklungen nach Einführung der MELD-Allokation .....	12
Publikation 2. Pleurale Komplikationen .....	13
Publikation 3. Hospitalisierung vor Lebertransplantation .....	14
<b>Diskussion</b> .....	16
Publikation 1. Entwicklungen nach Einführung der MELD-Allokation .....	16
Publikation 2. Pleurale Komplikationen .....	17
Publikation 3. Hospitalisierung vor Lebertransplantation .....	18
Zusammenfassung .....	19
Limitationen und Fazit .....	20
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	21
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	23
<b>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen</b> .....	24
<b>Ausgewählte Publikationen</b> .....	26
<b>Lebenslauf</b> .....	65
<b>Publikationsliste</b> .....	67
<b>Danksagung</b> .....	69

## Abstract (Deutsch)

**Hintergrund.** In Deutschland übersteigt die Zahl der Personen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation die Zahl der Organspenden deutlich. Um dem gerecht zu werden, wurde 2006 ein neues Allokationsmodell eingeführt, welches auf dem MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) beruht und die Organverteilung vor allem nach dem Prinzip der Dringlichkeit gewährleisten soll. Ziel dieser Arbeit ist es langfristige Auswirkungen des neuen Systems zu analysieren. Des Weiteren sollen vor dem Hintergrund der Bevorzugung kränkerer Patient\*innen eine der häufigsten postoperativen Komplikationen, der Pleuraerguss, sowie die Auswirkungen von Hospitalisierung vor Transplantation als Einflussfaktor auf den Transplantationserfolg beleuchtet werden.

**Methodik.** Es erfolgte die retrospektive Auswertung sämtlicher Lebertransplantationen, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin von 2005 bis 2016 durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden Sekundärdaten der Stiftung Eurotransplant analysiert, welche Daten von 2007 bis 2016 aus Deutschland sowie dem Eurotransplantraum umfassen.

**Ergebnisse.** Die untersuchte Kohorte umfasst 1134 Lebertransplantationen. Nach der Einführung der MELD-basierten Allokation stieg der MELD-Score von 15.8 auf 20.1 an ( $p < 0.001$ ), was einer deutlichen Zunahme der Krankheitsschwere entspricht. Gleichzeitig zeigte sich eine Verschlechterung des 5-Jahres-Patient\*innenüberlebens von 79.9% (2005) auf 60.3% (2012). Im Gegensatz zu den Erwartungen einer dringlichkeitsbasierten Allokation zeigte sich jedoch keine messbare Verbesserung der Wartelistenmortalität ( $p = 0.855$ ). Die insgesamt sehr kranke Patient\*innengruppe war geprägt von einer Vielzahl postoperativer Komplikationen. Die häufigste waren interventionsbedürftige Pleuraergüsse mit einer Inzidenz von 60.5. Besonders hoch war diese bei Patient\*innen mit einem MELD-Score  $> 25$  ( $p < 0.001$ ) und hohen intraoperativen Transfusionsvolumina ( $p < 0.001$ ). Die Drainagenanlage selbst ist relativ selten mit Komplikationen verbunden (4.6%); jedoch ist die Anlage im Operationsaal im Vergleich zur Intensivstation signifikant seltener mit Komplikationen assoziiert ( $p = 0.016$ ). Als weiteres Ergebnis konnte die Hospitalisierung vor der Transplantation - als Surrogatparameter für den Allgemeinzustand von Lebererkrankten - als prognostisch wertvoller Outcome-Prädiktor identifiziert werden: Das Überleben von Patient\*innen, die bereits vor der Transplantation hospitalisiert sind, ist im Unterschied zu solchen, die sich zum Zeitpunkt der Allokation zu Hause befinden, signifikant schlechter (3-Monate (81.5% vs. 90.9%,  $p = 0.005$ ), 1-Jahr (65.6% vs. 80.7%,  $p < 0.001$ ), 3-Jahre (60.5% vs. 77.3%,  $p < 0.001$ ). Außerdem stellt die Dauer der Hospitalisierung vor Transplantation einen Prädiktor für das Überleben nach Transplantation dar (Hazard Ratio=1.02,  $p = 0.001$ ).

**Diskussion.** Die Einführung einer dringlichkeitsbasierten Allokation hat im Kontext des Mangels an Organspenden zu zunehmend kränkeren Patient\*innen und somit zu einer Verschlechterung des Überlebens nach Transplantation geführt. Daher erscheint die zusätzliche Berücksichtigung

der Erfolgsaussicht, wie sie auch das Deutsche Transplantationsgesetz fordert, sinnvoll. Hierfür stellt die Hospitalisierung vor Transplantation einen sinnvollen Prädiktor dar.

## **Abstract (Englisch)**

**Background.** In Germany, the number of people awaiting liver transplantation exceeds the number of organ donations. In order to address this issue, a new allocation model was introduced in 2006. It is based on the MELD score (Model for End-stage Liver Disease) and is designed to ensure allocation based on urgency. The aim of this work is to analyze the long-term impact of the new policy. Furthermore, in the context of the preference of sicker patients, one of the most frequent postoperative complication, pleural effusion, as well as the effects of hospitalization prior to transplantation as a factor influencing transplantation outcome were examined.

**Methods.** A retrospective evaluation of all liver transplantations from 2005 to 2016 at the Charité – Universitätsmedizin Berlin was carried out. Additionally, secondary data from Eurotransplant Foundation were analyzed, including data from 2007 to 2016 from Germany and the Eurotransplant area.

**Results.** The study cohort comprises 1134 liver transplantations. After its introduction, the MELD score rose from 15.8 to 20.1 ( $p < 0.001$ ), which corresponds to a deterioration in disease severity. During the same time five-year patient survival decreased from 79.9% (2005) to 60.3% (2012). Contrary to the expectations of an urgency-based allocation, waitlist mortality did not improve ( $p = 0.855$ ). Due to the overall morbid patient group, it was found that pleural effusions are a very frequent complication after transplantation and affect 60.5% of patients. A particularly high incidence was shown in patients with a MELD score  $> 25$  ( $p < 0.001$ ) and after high intraoperative transfusion volumes ( $p < 0.001$ ). Complications of drainage placement are rare (4.6%), however, in comparison to the intensive care unit, placement in the operating room is associated with significantly less complications ( $p = 0.016$ ). Hospitalization before transplantation - as a surrogate parameter for the general condition of a patient - was identified as an outcome predictor: Survival of patients who are hospitalized prior to transplantation is significantly worse compared to those being at home at time of organ allocation (1-year (65.6% vs. 80.7%,  $p < 0.001$ ), 3-years (60.5% vs. 77.3%,  $p < 0.001$ ). Furthermore, the duration of hospitalization before transplantation is a predictor for survival after transplantation (Hazard Ratio=1.02,  $p = 0.001$ ).

**Discussion.** In the context of organ shortage, the implementation of an urgency-based allocation has led to increasingly ill patients being transplanted and subsequently to a deterioration in survival after transplantation. Therefore, the additional consideration of the prospects of success seems reasonable. Hospitalization before liver transplantation could be used as a valuable predictor thereof.

## Einführung

Die Lebertransplantation stellt für Patient\*innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung meist die einzige kurative Therapieoption dar. Allerdings überschreitet in vielen Ländern die Anzahl der Personen auf der Warteliste die der Spender\*innen. Besonders in Deutschland ist die Rate an Organspenden im internationalen Vergleich bereits seit langem sehr niedrig. So betrug die Zahl der realisierten Organspenden 2019 11.2 pro Millionen Einwohner\*innen und stellte damit europaweit den niedrigsten Wert dar.[1] Vor dem Hintergrund anhaltender Organknappheit stellt sich daher umso mehr die Frage angemessener Allokationsrichtlinien, um die wertvolle Ressource der Spenderorgane objektiv und fair zu verteilen. Grundsätzlich kann die Organallokation auf verschiedenen Grundprinzipien beruhen [2]: Einerseits auf dem Prinzip der medizinischen Dringlichkeit, welches besagt, dass Patient\*innen, die ohne die Transplantation die kürzeste Überlebenszeit aufweisen, das Spenderorgan erhalten. Andererseits auf dem Prinzip der Erfolgsaussicht bzw. der Zweckmäßigkeit, demzufolge das Spenderorgan den Patient\*innen zusteht, die mit der Transplantation die längsten Überlebenschancen aufweisen. Ein drittes mögliches Prinzip berücksichtigt gleichzeitig sowohl Dringlichkeit als auch Erfolgsaussicht und kann als „Transplantations-Benefit“ bezeichnet werden.[2] In Deutschland ist die Organallokation durch das Transplantationsgesetz geregelt, welches besagt, dass die Vermittlung nach der zuletzt beschriebenen zeitgleichen Berücksichtigung von „Erfolgsaussicht und Dringlichkeit“ erfolgen soll.[3]

Bis Dezember 2006 basierte die Allokation für die Lebertransplantation in Deutschland auf der Wartezeit sowie dem Child-Pugh-Score, welcher klinische und laborchemische Parameter enthält und die medizinische Dringlichkeit widerspiegeln sollte.[4] Durch die starke Berücksichtigung der Wartezeit führte dieses System bei steigender Anzahl von Personen auf der Warteliste aber relativ unveränderter Zahl von Spenderorganen zu einer stetig zunehmenden Wartezeit sowie einer hohen Wartelistenmortalität.[5] Um dem entgegenzuwirken, erfolgte in Deutschland am 16.12.2006 die Einführung einer vornehmlich auf Dringlichkeit basierten Leberallokation. Zur Beurteilung der Dringlichkeit bedient sich dieses neue System des Model for End-stage Liver Disease (MELD) Scores, welcher sich aus den Laborwerten Kreatinin, Bilirubin und INR berechnet und die Wahrscheinlichkeit abbildet, innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben (*die Dringlichkeit*).[6, 7] Für Erkrankungen, deren Dringlichkeit sich nicht adäquat über Veränderungen dieser Laborwerte abbildet, besteht die Möglichkeit zusätzliche MELD-Punkte zu erhalten (sogenannter „*exceptional MELD*“). Die Einführung einer hauptsächlich dringlichkeitsbasierten Allokation im Kontext eines anhaltenden Mangels an Organspender\*innen bewirkt, dass sich der klinische Zustand von Patient\*innen meist deutlich verschlechtern muss, bis sie ein Organangebot erhalten. Dies äußerte sich im Verlauf auch im sogenannten „Organspendeskandal“, in dem in einigen Fällen die Angaben zur Dringlichkeit der Patient\*innen falsch angegeben bzw. manipuliert

wurden, um Patient\*innen frühzeitig ein Organ zu beschaffen.[8, 9] In anderen Ländern hingegen zeigte sich durch die Einführung desselben Systems tatsächlich ein deutlicher Rückgang der Wartelistenmortalität bei gleichbleibendem Überleben nach Transplantation.[10] Die Auswirkungen der MELD-basierten Allokation auf diese Fragestellungen sind in Deutschland bislang unzureichend erfasst, da bis dato lediglich kurzfristige Analysen vorliegen, während Langzeitdaten zur endgültigen Beurteilung fehlen.[11, 12]

Das Verfahren der Organallokation stellt jedoch bei weitem nicht den einzigen Einflussfaktor auf das Überleben nach einer Transplantation dar. Im Gegenteil handelt es sich bei der Lebertransplantation um einen komplexen Prozess, in dem ebenso Charakteristika der Spender\*innen, Komorbiditäten der Empfänger\*innen, Eigenschaften des Transplantationszentrums (wie Fallzahlen und Interventionsmöglichkeiten), die postoperative Versorgung von Komplikationen sowie die langfristige Betreuung einschließlich der Immunsuppression das Outcome beeinflussen. Um die Ergebnisse nach Lebertransplantation zu verbessern und die knappe Ressource der Spenderorgane angemessen zu nutzen, müssen also alle diese Teilbereiche analysiert und sofern möglich optimiert werden. Nach erfolgreicher Operation stellt dabei besonders die direkte postoperative Phase einen vulnerablen Zeitraum dar, weswegen dem Management von postoperativen Komplikationen eine große Bedeutung zukommt. Dabei machen pulmonale Komplikationen wie Pleuraergüsse einen großen Anteil aus.[13, 14]

Aktuell ist die im Transplantationsgesetz benannte Erfolgsaussicht in der Leberallokation nicht abgebildet. Die Entscheidung, eine Person von der Warteliste abzumelden oder ein Organangebot für diese abzulehnen, liegt somit im Ermessen der behandelnden Ärzt\*innen und birgt zwei mögliche Risiken: Entweder es werden zu kranke Patient\*innen - mit geringer Erfolgsaussicht - transplantiert und somit die postoperative Mortalität gesteigert oder aber durch eine restriktive Akzeptanz von Empfänger\*innen und Spender\*innen die Mortalität auf der Warteliste erhöht. Um eine Implementierung der Erfolgsaussicht in die Allokation zu erlauben, muss eine valide Vorhersage möglich sein. Hierfür wurden diverse Modelle entwickelt, von denen einige rein auf Spender\*innenkriterien basieren (z.B. Donor-Risk-Index [15]), während andere sowohl Kriterien der Empfänger\*innen als auch der Spender\*innen einschließen (z.B. SOFT-Score (Score to predict survival outcomes following liver transplantation) [16], BAR-Score (Balance of Risk) [17], D-MELD[18]). Jedoch konnte sich auch mehr als ein Jahrzehnt nach der MELD-Einführung keiner dieser Vorhersagescores in der klinischen Praxis etablieren. Die Gründe hierfür liegen in mangelnder Stärke der Vorhersage, schwieriger Anwendbarkeit mit teilweise über 15 verwendeten Parametern, nicht hinreichender Objektivität oder im Einschluss von Parametern, die zum Zeitpunkt der Organallokation noch nicht bekannt sind (z.B. kalte Ischämiezeit).[16] Anstatt sich auf einzelne Einflussfaktoren wie beispielsweise Symptome, Laborwerte oder Nebenerkrankungen zu konzentrieren und dabei weitere möglicherweise noch unbekannt Faktoren zu vernachlässigen,

erscheint es daher als sinnvolle Alternative, Surrogatparameter zu evaluieren, die ein Gesamtbild der Erkrankungsschwere der Patient\*innen abbilden. Eine Möglichkeit stellt dabei der Hospitalisierungsstatus der Patient\*innen vor Transplantation dar. Dieser subsummiert dabei sowohl die Schwere der Lebererkrankung, weitere Komorbiditäten als auch die körperliche Gebrechlichkeit (*frailty*), ohne die regelmäßige Durchführung aufwendiger Untersuchungen, Bildgebungen oder Bluttests vorauszusetzen.

Vor dem dargelegten Hintergrund wurden folgende Fragestellungen formuliert, welche in dieser Dissertation erörtert werden sollen:

1. Welche Auswirkungen hatte die Einführung der MELD-basierten Organallokation in Deutschland langfristig auf den Status der Organempfänger\*innen vor Transplantation, die Wartelistenmortalität sowie das Überleben nach Transplantation?
2. Wie häufig treten Pleuraergüsse nach einer Lebertransplantation auf, die eine Intervention notwendig machen und wie häufig treten dabei Komplikationen auf?
3. Wie korreliert die Krankheitsschwere von Patient\*innen vor Transplantation – abgebildet durch die Hospitalisierung vor Transplantation – mit dem Überleben nach Transplantation und kann der Grad der Hospitalisierung als Prädiktor für das Überleben genutzt werden?

## **Material und Methodik**

### **Patient\*innenkollektiv**

Die Datengrundlage dieser retrospektiven Auswertungen umfasst alle an Erwachsenen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführten Lebertransplantationen der Jahre 2005 bis 2016 mit Ausnahme von Multiviszeraltransplantationen sowie simultanen Transplantationen von Leber und Lunge, da das Überleben in diesen Kohorten signifikant schlechter ist und die Allokationsalgorithmen abweichen.[19] Pädiatrische Lebertransplantationen wurden ausgeschlossen, da die zugrundeliegenden Indikationen sich fundamental unterscheiden, andere Allokationsregeln gelten und die Lebendspende in Deutschland in diesem Bereich eine deutlich größere Rolle spielt. Für die Analyse der spezifischen Fragestellungen waren zum Teil leichte Modifikationen der Ausschlusskriterien nötig:

Publikation 1. [20] Die Analyse der Auswirkungen der Einführung der MELD-Allokation auf das Transplantationsprogramm umfasst die Kohorte bis einschließlich 2012, da so langfristige Effekte anhand des 5-Jahres-Überlebens beurteilt werden konnten. Lebendspenden wurden ausgeschlossen, da diese unabhängig von den neuen Allokationsregeln durchgeführt werden.

Publikation 2. [21] Die Analyse von pleuralen Komplikationen nach Lebertransplantation umfasst den Zeitraum 2009 bis 2016, da die ausgewerteten Röntgenbilder erst ab diesem Zeitpunkt in elektronischer Form archiviert wurden. Außerdem wurden Multiviszeraltransplantationen ausgeschlossen, Leber-Lungen-Transplantationen aufgrund der Manipulation innerhalb des Thorax jedoch nicht. Retransplantationen innerhalb der ersten zehn Tage wurden nicht als neuer Fall

erfasst, da diese Patient\*innen einen kontinuierlichen Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS) aufwiesen.

Publikation 3. [22] Die Analyse von Hospitalisierungen vor Lebertransplantation als Risikofaktor umfasst die gesamte beschriebene Kohorte.

### **Datenerhebung**

Für die Datenerhebung wurden die elektronischen Patient\*innenakten (SAP), die internetbasierte Datenbank von Eurotransplant (ENIS) sowie eine klinikinterne Datenbank der Lebertransplantationen (Proton) herangezogen. Generell wurden folgende Variablen erhoben: demographische und medizinische Daten der Organempfänger\*innen (Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Indikation, transplantierte Organe, MELD-Werte, letzte an Eurotransplant übermittelte Laborwerte, Ausnahme-MELD, Meldestatus, präoperative Laborwerte), demographische und medizinische Daten der Organspender\*innen (Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Todesursache, Intensivaufenthalt vor Organentnahme, Dialysetherapie, Beatmungspflichtigkeit und Katecholamingabe), Daten zur Transplantation selbst (warme und kalte Ischämiezeit, OP-Dauer, intraoperative Bluttransfusionen) sowie zum postoperativen Verlauf (Aufenthalt im Krankenhaus sowie auf der ITS nach Transplantation). Die Überlebensdaten sämtlicher Patient\*innen wurden ebenfalls mittels der elektronischen Akte erfasst. Da alle Transplantierten engmaschig durch die abteilungseigene Lebertransplantationsambulanz betreut und nachverfolgt werden, konnte so eine hohe Vollständigkeit der Daten gewährleistet werden. Diese lag insgesamt bei 99.4% für das 1-Jahres-Patient\*innenüberleben. Der Follow-up-Zeitraum endet hierbei am 31.12.2017.

Außerdem wurden für die spezifischen Fragestellungen weitere Daten erhoben:

Publikation 1. [20] Für eine deutschlandweite Betrachtung der Auswirkungen der Einführung des MELD-Scores wurden zusätzlich Sekundärdaten analysiert. Diese umfassen Daten von 2007 bis 2016 aus Deutschland sowie dem Eurotransplantraum (Deutschland, Österreich, Niederlande, Belgien, Luxemburg, Kroatien sowie Ungarn seit 2013). Die Daten wurden aus den Jahresberichten von Eurotransplant sowie der Eurotransplant Statistics Library entnommen. Diese sind frei bzw. für Mitglieder der assoziierten Transplantationszentren verfügbar. Sie umfassen die MELD-Entwicklung im gesamten Eurotransplantraum, die Leber-Warteliste in Deutschland (Listungen pro Jahr, am Jahresende aktiv Gelistete, Abmeldungen von der Warteliste inkl. der jeweiligen Gründe) und Entwicklungen der Organspende.

Publikation 2. [21] Für die Analyse der pleuralen Komplikationen wurde die Entwicklung von Pleuraergüssen anhand von Röntgenthoraxaufnahmen, die Notwendigkeit der Anlage einer Pleuradrainage inkl. des verwendeten Typus und aufgetretene Komplikationen ermittelt.

Publikation 3. [22] Für die Untersuchung der Hospitalisierung wurde der Aufenthaltsstatus vor Transplantation sowie Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage davor erhoben. Au-

ßerdem wurden Angaben zu lebensunterstützenden Maßnahmen (Beatmung, Nierenersatzverfahren und Katecholaminbedarf) erfasst. Hierzu wurde neben der elektronischen Patient\*innenakte auf das elektronische Programm der Intensivstationen (COPRA) zurückgegriffen.

### **Definitionen**

Publikation 1. [20] Der sogenannte labMELD berechnet sich aus Laborwerten (Kreatinin, INR und Bilirubin) sowie der Berücksichtigung der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.[7] Die Dialyse wurde dabei entsprechend den Regularien von Eurotransplant definiert. Innerhalb der MELD-Allokation kann für Patient\*innen mit bestimmten Indikationen ein sogenannter Ausnahme-MELD beantragt werden, falls der labMELD die Krankheitsschwere nicht adäquat widerspiegelt. Dieser Ausnahme-MELD ist im Regelfall höher als der labMELD. Daraus ergibt sich der sogenannte matchMELD bei Allokation, der entweder dem labMELD oder dem Ausnahme-MELD entspricht, in Abhängigkeit davon, welcher angewandt wird. Für die Analyse der Entwicklung des MELDs wurde der matchMELD für Patient\*innen mit einem *High Urgency*-Status auf 40 gesetzt, um deren Priorisierung im Allokationssystem widerzuspiegeln. Der Fokus der Auswertung lag vor allem auf dem Status der Empfänger\*innen vor Transplantation sowie dem langfristigen Überleben.

Publikation 2. [21] Vor der Transplantation wird von allen Patient\*innen routinemäßig eine Röntgenthoraxaufnahme aufgenommen, welche als Ausgangsbild verwendet wurde. Ein isoliertes Verstreichen des Recessus costodiaphragmaticus wurde in der Auswertung nicht als relevanter Pleuraerguss gewertet (in Übereinstimmung mit Imai et al. [23]). Die in der Studie analysierten Drainagetypen umfassen die chirurgisch angelegte Saugdrainage (Bülau-Drainage), die Drainageanlage mittels Nadelpunktion (Thal-Quick Chest Tube Set von Cook Medical© (COOK MEDICAL LLC, Bloomington, IN, USA), Pleuracan© (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) sowie die Thorakozentese ohne dauerhafte Drainageanlage. Die primären Endpunkte der Analyse der pleuralen Komplikationen umfasst die Rate an Eingriffen aufgrund von Pleuraergüssen während oder innerhalb von zehn Tagen nach Transplantation. Sekundäre Endpunkte waren Komplikationen durch diese Eingriffe.

Publikation 3. [22] Der ausgewertete Zeitraum umfasst Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage vor Transplantation. Diese Festlegung orientiert sich an den Zeiträumen der Aktualisierung des MELD-Scores sowohl von Eurotransplant als auch des amerikanischen United Network for Organ Sharing (UNOS). Die Einteilung erfolgte in die drei Gruppen *Zuhause*, *Normalstation* und *ITS* anhand des Aufenthaltsortes vor Transplantation. Diese wurden für Subgruppenanalysen weiter aufgeteilt: für Patient\*innen, die vor der Transplantation zu Hause waren, anhand früherer, abgeschlossener Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 30 Tage, für Patient\*innen der Normalstation anhand der gesamten Krankenhaustage vor Transplantation (0, 1-6, 7-14 und >14 Tage Hospitalisierung) und für Patient\*innen der ITS anhand der Tage auf der ITS direkt vor Transplantation (0, 1-6, 7-14 und >14 Tage Hospitalisierung). Die Endpunkte der

Analyse von Hospitalisierung als Risikofaktor umfassen primär das Patient\*innenüberleben nach Transplantation (nach drei Monaten, einem Jahr und drei Jahren) sowie als sekundäre Endpunkte die Dauer des Aufenthaltes auf der ITS bzw. im Krankenhaus nach der Transplantation.

### **Statistische Auswertung**

Die deskriptive statistische Analyse erfolgte entsprechend der Variablenart. Kategoriale Variablen wurden mittels Häufigkeiten und Prozentangaben ausgewertet sowie mittels Pearson Chi-Quadrat-Test verglichen, nichtparametrische kontinuierliche Variablen mittels Median, Interquartilsabstand sowie Mann-Whitney-U-Test und parametrische Variablen mittels Mittelwert, Standardabweichung sowie Zweistichproben-t-Test. Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und die Gruppen mittels Log-Rank-Test verglichen.

Zur Analyse von Prädiktoren wurden verschiedene Arten von Regressionsanalysen genutzt: Es wurde eine Cox-Regression zur Analyse von Risikofaktoren für das 1-Jahres-Patient\*innenüberleben nach Transplantation durchgeführt, um den Einfluss des Hospitalisierungsstatus zu evaluieren sowie eine logistische Regression zur Analyse von Risikofaktoren für die Notwendigkeit der Anlage einer Pleuradrainage nach Lebertransplantation.

In beiden Fällen wurden zunächst univariate Analysen durchgeführt. Variablen, die sich dabei als signifikant erwiesen, wurden dann in einer multivariaten Analyse mittels Vorwärtsselektion sowie Rückwärtselimination getestet. Das Signifikanzniveau betrug 0.05 für die Selektion und 0.10 für die Elimination. Weiterhin wurden die in der multivariaten Regression verwendeten Variablen vorher auf fehlende Werte überprüft. Der Anteil betrug jedoch bei allen weniger als 5%, sodass keine Imputation fehlender Werte durchgeführt wurde. Bei der Auswirkung der Einführung der MELD-Allokation auf das Transplantationsprogramm der Charité sowie auf die Warteliste in Deutschland musste von einer multivariaten Analyse Abstand genommen werden, da die Anzahl möglicher Störfaktoren – bekannter sowie unbekannter – eine valide Aussage einer solchen Analyse unmöglich machten. Zu nennen wären hier u.a. der oben erwähnte sogenannte „Organspendeskandal“, fehlende Daten zur Organqualität, Veränderungen der Listungskonzepte und Unklarheit über Gründe für eine Organakzeptanz oder –ablehnung.

Bei der Auswertung der Hospitalisierung vor Transplantation als Risikofaktor für das Überleben wurde ein *Propensity Score Matching* genutzt, um die Ergebnisse unabhängig von bereits bekannten Risikofaktoren zu formulieren, welche zwischen den drei Gruppen ungleich verteilt waren. Die Berechnung des *Propensity Scores* erfolgte mittels multivariater logistischer Regression auf der Basis von Charakteristika der Empfänger\*innen (Alter, Body Mass Index (BMI), Geschlecht, labMELD, Indikation, *High Urgency*-Status, Ausnahme-MELD-Status und Durchführung einer Retransplantation), der Spender\*innen (Alter, BMI, Geschlecht) sowie der kalten Ischämiezeit und der Durchführung einer Teil-Leberspende. Das Matching selbst wurde dann mit dem sogenannten Nächste-Nachbarn-Verfahren und einer Kaliberweite von 0.2 entsprechend der

Empfehlungen von Austin et al. durchgeführt.[24] Anschließend wurde mittels „*equalized balance of covariates*“ sichergestellt, dass die gebildeten Gruppen vergleichbar waren.

Die Auswertung wurde mittels *SPSS Statistics*, Version 24 bzw. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY), durchgeführt. Für das Propensity Score Matching wurden zusätzlich *SPSS Statistics Essentials Plug-in*, Version 25 (IBM Corp., Armonk, NY), *SPSS Plug-in PS Matching in SPSS*, Version 3.04 (IBM Corp.) sowie *R*, Version 3.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) verwendet. Alle Graphen wurden mittels *GraphPad Prism 5* erstellt. P-Werte <0.05 wurden als signifikant erachtet. Die Studie durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (EA1/369/16).

## Ergebnisse

### Studienkohorte

Die gesamte Gruppe der zwischen 2005 und 2016 durchgeführten Lebertransplantationen umfasst 1244 Fälle. Nach Ausschluss von pädiatrischen Empfänger\*innen (n=92) sowie Multiviszeraltransplantationen (n=18) wurden insgesamt 1134 Transplantationen eingeschlossen. Nach Anwendung der jeweiligen Ausschlusskriterien konnten für die Analyse der Entwicklung nach Einführung der MELD-Allokation (Publikation 1 [20]) 861 Transplantationen, für die Analyse der pleuralen Komplikationen 597 Fälle (Publikation 2 [21]) sowie die gesamte Kohorte für die Auswertung der Hospitalisierung (Publikation 3 [22]) herangezogen werden (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1. Charakteristika von Organempfänger\*innen sowie Spender\*innen**

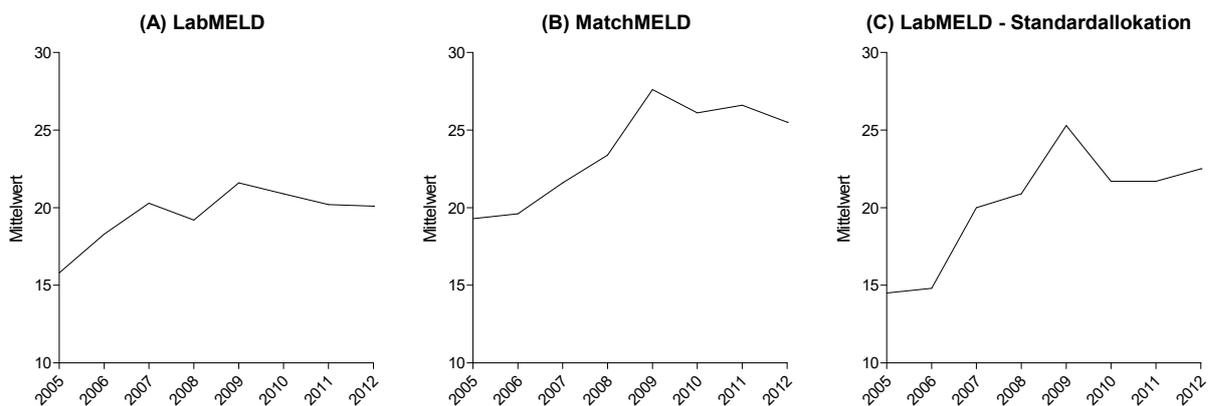
	<b>Hospitalisierung</b> (Publikation 3) n=1134	<b>Einführung MELD- Allokation</b> (Publikation 1) n=861	<b>Pleurale Komplikati- onen</b> (Publikation 2) n=597
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>			
Zeitraum	2005-2016	2005-2012	2009-2016
Lebendspenden <sup>3</sup>	38 (3.4%)	-	17 (2.8%)
Multiviszeral-Tx <sup>3</sup>	-	-	11 (1.8%)
Leber-Nieren-Tx <sup>3</sup>	25 (2.2%)	24 (2.8%)	5 (0.8%)
<b>Empfänger*innen</b>			
Alter <sup>1</sup>	53.1 (10.7)	53.1 (10.3)	53.2 (11.1)
Männliches Geschlecht <sup>3</sup>	726 (64.0%)	560 (65.0%)	384 (64.3%)
BMI <sup>1</sup>	26.4 (4.9)	26.4 (4.9)	26.8 (5.2)
Wartezeit (Tage) <sup>2</sup>	99 (14-313.75)	106 (17.5-327.5)	94 (15-293.5)
LabMELD <sup>2</sup>	17 (11-27)	17 (11-27)	18 (11-28)
matchMELD <sup>2</sup>	22 (15-29)	22 (14-29)	25 (18-33)
<i>High Urgency</i> -Status <sup>3</sup>	133 (11.7%)	133 (12.1%)	52 (8.7%)
Retransplantationen <sup>3</sup>	157 (13.8%)	120 (13.9%)	56 (9.4%)
<b>Organ und Operation</b>			
Kalte Ischämiezeit <sup>1</sup>	561.0 (185.9)	578.1 (166.3)	554.0 (183.3)
OP-Dauer <sup>1</sup>	336.1 (90.5)	316.0 (86.1)	355.6 (101.2)
Erythrozytenkonzentrate <sup>2</sup>	6 (3-10)	6 (3-10)	7 (4-12)
<b>Organspender*innen</b>			
Alter <sup>1</sup>	52.9 (17.1)	52.6 (17.1)	56 (16.8)
Männliches Geschlecht <sup>3</sup>	569 (50.2%)	427 (49.6%)	307 (51.4%)
BMI <sup>1</sup>	25.9 (4.5)	26.0 (4.5)	26.0 (4.3)
Intensivaufenthalt <sup>2</sup>	3 (2-7)	3 (2-7)	3 (2-7)

<sup>1</sup> Mittelwert (Standardabweichung); <sup>2</sup> Median (Interquartilsabstand); <sup>3</sup> Anzahl (Prozent)

BMI, Body-Mass-Index; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; Tx, Transplantation

### Publikation 1. Entwicklungen nach Einführung der MELD-Allokation [20]

Die auf Dringlichkeit basierende MELD-Allokation wurde Ende 2006 in Deutschland eingeführt. Im Anschluss daran stieg der vor Transplantation zuletzt bei Eurotransplant aktualisierte lab-MELD von 15.9 auf 20.1 (2012) an (Pearson's  $R=0.121$ ,  $p<0.001$ , Konfidenzintervall (CI)=0.053–0.187) (**Abb. 1A**). Nach Ausschluss der Patient\*innen mit einem *High Urgency*-Status oder einem Ausnahme-MELD stellte sich sogar ein Anstieg von 14.5 auf 22.5 dar (Pearson's  $R=0.261$ ,  $p<0.001$ , CI=0.186–0.333) (**Abb. 1C**). Beim matchMELD zeigte sich ein deutlicher Anstieg in den ersten Jahren der neuen Richtlinie, während seitdem Werte um etwa 25 bestehen (Pearson's  $R=0.259$ ,  $p<0.001$ , CI=0.0195–0.321) (**Abb. 1B**).

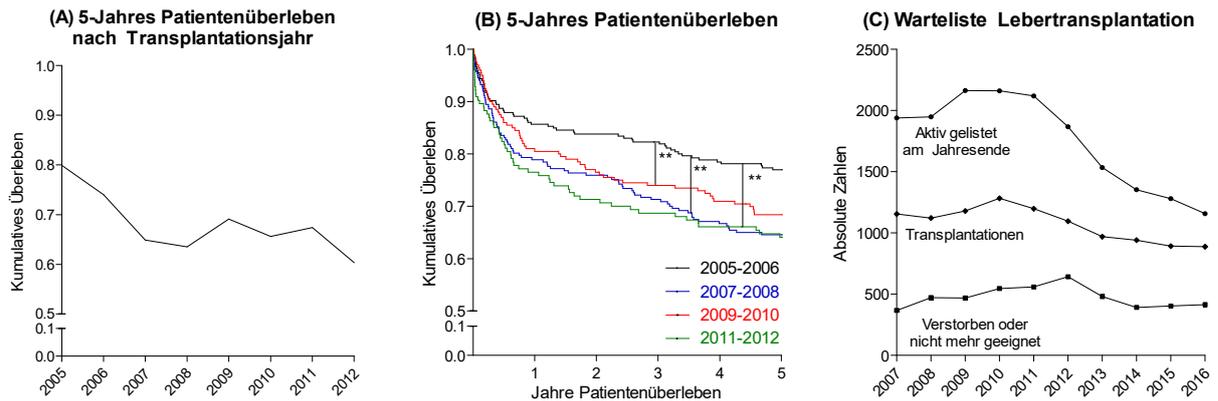


**Abbildung 1. Entwicklung des mittleren MELD-Scores** (adaptiert nach Ritschl et al. 2020 [20])

Seit der Einführung des MELD-Scores sind sowohl der labMELD als auch der matchMELD angestiegen (alle  $p<0.001$ ). MELD, Model for End-Stage Liver Disease; labMELD, auf Laborwerten beruhender MELD-Score; matchMELD, auf Laborwerten oder Ausnahmepunkten beruhender MELD-Score.

Infolge des MELD-Anstieges verschlechterte sich das 5-Jahres-Patient\*innenüberleben nach Transplantation signifikant von 79.9% in 2005 auf 60.3% in 2012 (Log-Rank  $p=0.048$ ) (**Abb. 2A**). Innerhalb des Zeitraumes der MELD-Allokation zeigten dabei alle zeitlichen Subgruppen (2007+2008: 64.3%; 2009+2010: 64.3%; 2011+2012: 64.3%) ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu 2005+2006 (77.1%) (insgesamt: 2007-2012,  $p=0.007$ ; einzelne Zeiträume: 2007+2008,  $p=0.002$ ; 2009+2010,  $p=0.023$ ; 2011+2012,  $p=0.003$ ) (**Abb. 2B**).

Bei sich verschlechterndem Outcome muss erwähnt werden, dass das Ziel der neuen Allokationsrichtlinien primär eine Reduktion der Wartelistenmortalität war. Diese zu analysieren, ist allerdings retrospektiv bei sich ändernden Leistungsgewohnheiten nur eingeschränkt möglich. Die absolute Anzahl der Patient\*innen, die in Deutschland auf der Warteliste versterben oder abgemeldet werden, weil sie medizinisch nicht mehr transplantabel sind, ist jedoch stabil geblieben (2007  $n=368$ , 2016  $n=414$ ; Spearman's  $\rho=-0.067$ ,  $p=0.855$ , CI=-0.668-0.587). In relativen Angaben zu den Gelisteten ist sogar ein Anstieg zu beobachten (Spearman's  $\rho=0.903$ ;  $p<0.001$ , CI=0.634-0.977), sodass insgesamt zumindest nicht von einer geringeren Wartelistenmortalität auszugehen ist.



**Abbildung 2. Entwicklung des Überlebens nach Lebertransplantation an der Charité und Entwicklung der Leberwarteliste in Gesamtdeutschland (adaptiert nach Ritschl et al. 2020 [20])**

(A+B) Die MELD-Einführung ging mit einer signifikanten Verschlechterung des Langzeitüberlebens einher (A – Log-Rank über alle Jahre  $p=0.048$ ; B – jeweils im Vergleich zu 2005-2006 (präMELD): 2007-2008,  $p=0.002$ ; 2009-2010,  $p=0.023$ ; 2011-2012,  $p=0.003$ ). (C) Die Anzahl von Patient\*innen, die auf der Warteliste versterben oder medizinisch nicht mehr transplantabel sind (Wartelistenmortalität), ist nicht gesunken ( $p=0.855$ ). MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

## Publikation 2. Pleurale Komplikationen [21]

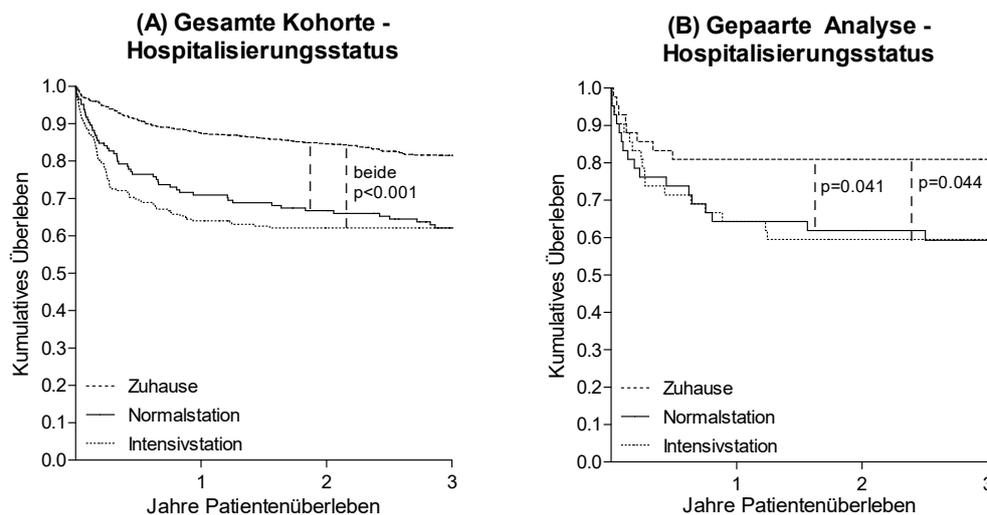
Komplikationen treten nach komplexen abdominalchirurgischen Eingriffen insgesamt häufig auf. Im Hinblick auf die Lebertransplantation zählen Pleuraergüsse zu den häufigsten Komplikationen. In dieser Analyse benötigten von den 597 analysierten Transplantierten knapp zwei Drittel ( $n=361$ , 60.5%) innerhalb der ersten zehn Tage nach Transplantation eine Pleuraindrainage aufgrund eines relevanten Pleuraergusses. Bei einem Großteil davon ( $n=254$ , 70.4%) war eine isoliert rechtsseitige Drainage ausreichend, während bei etwa einem Viertel bilaterale Drainagen notwendig waren ( $n=96$ , 26.6%). Isolierte linksseitige Pleuraindrainagen waren nur bei elf Patient\*innen (3.0%) nötig. Diese ungleiche Verteilung ist am ehesten durch die rechtsseitige Zwerchfellmanipulation im Rahmen der Transplantation zu erklären. Die Notwendigkeit einer Drainage war in der Risikogruppe mit einem labMELD-Score  $>25$  deutlich höher als in der Gruppe mit einem labMELD-Score  $\leq 25$  (75.7% vs. 56.0%,  $p<0.001$ ).

In der multivariaten Regressionsanalyse zeigten sich weiterhin folgende Variablen als signifikante Risikofaktoren für den Bedarf einer Drainagenanlage: niedriger BMI der Empfänger\*innen (Odds Ratio (OR)=0.95, CI 0.91–0.98,  $p=0.004$ ), Serum-Harnstoff (OR=1.01, CI 1.00–1.01,  $P=0.020$ ), Hospitalisierungsstatus (OR=1.49, CI 1.14–1.93,  $P=0.003$ ), Anzahl der Erythrozytenkonzentrate während der Transplantation (OR=1.05, CI 1.02–1.08,  $P=0.003$ ) sowie niedriger BMI der Spender\*innen (OR=0.95, CI 0.92–0.99,  $P=0.029$ ). Nach der Transplantation wiesen Patient\*innen mit der Notwendigkeit einer Drainagenanlage einen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation (7 Tage vs. 14 Tage;  $p<0.001$ ) sowie insgesamt im Krankenhaus auf (29 Tage vs. 38 Tage;  $p<0.001$ ). Dieser Umstand ist aber wahrscheinlich durch insgesamt schwerwiegendere Verläufe zu erklären und nicht kausal durch den Erguss bedingt.

Insgesamt erwies sich die Anlage von Pleuradrainagen als relativ sichere Prozedur. Komplikationen traten bei 21 von 459 (4.6%) Interventionen auf. Hierbei handelte es sich um Blutungen (n=15) sowie um relevante Pneumothoraces, die eine weitere Behandlung notwendig machten (n=6). Fast alle dieser Komplikationen traten bei Anlagen auf der ITS auf, während es lediglich eine Blutung bei Anlage im Rahmen einer (Re-)Operation gab. Das Setting im Operationsaal stellte sich somit im Unterschied zur Intensivstation als sicherer dar (p=0.016). Hinsichtlich der verwendeten Drainagetypen konnten keine Unterschiede festgestellt werden (p=0.927).

### Publikation 3. Hospitalisierung vor Lebertransplantation [22]

Um einen ungünstigen Verlauf nach Transplantation zu vermeiden, fehlen aktuell valide und breit anwendbare Prädiktoren. Als ein solcher Vorhersageparameter sollte die Hospitalisierung vor Lebertransplantation analysiert werden. Insgesamt befanden sich gut zwei Drittel aller Patient\*innen vor der Lebertransplantation zu Hause (n=762; 67.2%), 146 (12.9%) waren auf einer Normalstation hospitalisiert und 226 (19.9%) wurden bereits auf einer Intensivstation behandelt.

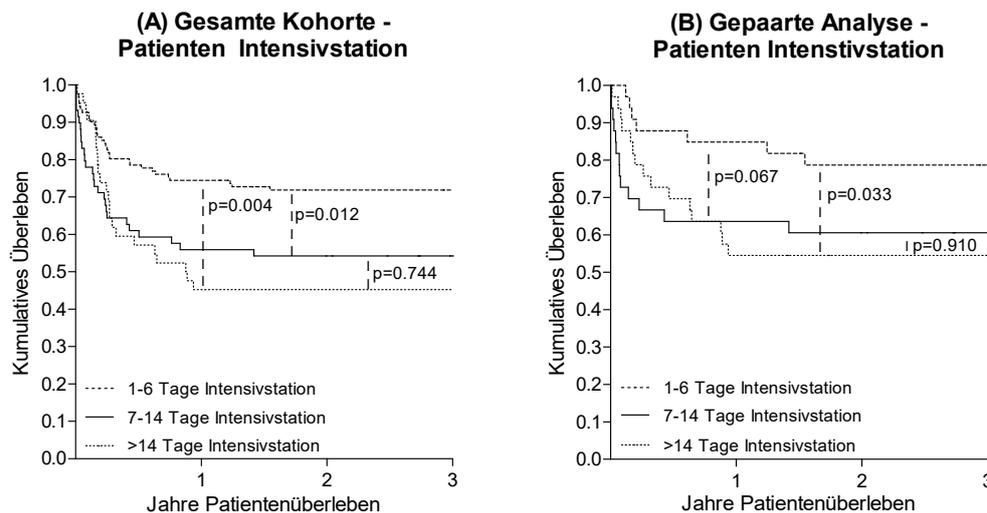


**Abbildung 3. Patient\*innenüberleben nach Hospitalisierungsstatus vor Transplantation (adaptiert nach Wiering et al. 2020 [22])**

A – ungepaarte Analyse (ganze Kohorte, Zuhause n=762, Normalstation n=146, Intensivstation n=226); B – nach *Propensity Score Matching* (alle Gruppen je n=42).

Das Überleben nach Transplantation zeigte sich für hospitalisierte Patient\*innen signifikant schlechter als für nicht-hospitalisierte Patient\*innen; dies gilt sowohl für 3-Monate (81.5% vs. 90.9%, p=0.005), 1-Jahr (65.6% vs. 80.7%, p<0.001) als auch 3-Jahre (60.5% vs. 77.3%, p<0.001) (**Abb. 3A**). Innerhalb der Gruppe der Hospitalisierten unterschieden sich die Überlebensraten zwischen solchen auf einer Normalstation und solchen auf einer Intensivstation nicht signifikant (3-Monate: 81.7% vs. 81.4%, p=0.933; 1-Jahr: 70.5% vs. 63.7%, p=0.146; 3-Jahre: 62.3% vs. 61.5%, p=0.598). Diese Ergebnisse bestätigten sich auch nach der Durchführung eines *Propensity Score Matchings* für bekannte Risikofaktoren (3-Jahres-Patient\*innenüberleben: Zuhause vs. Normalstation, 81.0% vs. 59.5%, p=0.041; Zuhause vs. Intensivstation, 81.0% vs.

59.5%,  $p=0.044$ , Normalstation vs. Intensivstation, 59.5% vs. 59.5%,  $p=0.99$ ) (**Abb. 3B**). Innerhalb der Gruppe der Patient\*innen, die sich zu Hause aufhielten, zeigte ein kürzlich zurückliegender Krankenhausaufenthalt keinen Einfluss auf das Überleben (ganze Kohorte  $p=0.66$ , *Propensity Score Matching*  $p=0.37$ ). Für Patient\*innen, welche bereits auf einer Normalstation hospitalisiert waren, konnte kein Zusammenhang zwischen der Länge des Krankenhausaufenthaltes und dem Überleben festgestellt werden (ganze Kohorte  $p=0.54$ , *Propensity Score Matching*  $p=0.41$ ). In der Gruppe der bereits vor der Transplantation auf einer Intensivstation Behandelten zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen der Länge des Intensivaufenthaltes vor Transplantation und dem Überleben: Je länger der Aufenthalt war, desto schlechter war das 3-Jahres-Patient\*innenüberleben (1-6 Tage 71.0%, 7-14 Tage 53.3%, >14 Tage 45.2%; 1-6 vs. 7-14 Tage  $p=0.012$ ; 1-6 vs. >14 Tage  $p=0.004$ ) (**Abb. 4A**). Auch hier zeigten sich in der Analyse nach Durchführung des *Propensity Score Matchings* vergleichbare Ergebnisse (1-6 vs. 7-14 Tage  $p=0.067$ ; 1-6 vs. >14 Tage  $p=0.033$ ) (**Abb. 4B**).



**Abbildung 4. Patient\*innenüberleben der vor Transplantation auf einer Intensivstation behandelten Patient\*innen nach Länge des Intensivaufenthaltes** (adaptiert nach Wiering et al. 2020 [22])

A – ungepaarte Analyse (ganze Kohorte, 1-6 Tage  $n=124$ , 7-14 Tage  $n=60$ , >14 Tage  $n=42$ ); B – nach *Propensity Score Matching* (alle Gruppen je  $n=33$ ).

Die Dauer der Hospitalisierung vor Lebertransplantation erwies sich mittels multivariater Cox-Regression auch insgesamt als signifikanter Risikofaktor für das Überleben nach Lebertransplantation (*Hazard Ratio* (HR)=1.02, CI=1.01-1.04,  $p=0.001$ ). Weitere signifikante Risikofaktoren waren die Durchführung einer Retransplantation (HR=2.18; CI=1.55-3.07,  $p<0.001$ ), präoperatives Serumkreatinin (HR=1.15; CI=1.06-1.26,  $p<0.001$ ), Katecholamintherapie vor Transplantation (HR=2.13; CI=1.46-3.13,  $p<0.001$ ), Dialyse vor Transplantation (HR=1.97; CI=1.41-2.76,  $p<0.001$ ), Operationsdauer (HR=1.003; CI=1.001-1.004,  $p<0.001$ ) und der Donor-Risk-Index (HR=1.42; CI=1.16-1.74,  $p=0.001$ ).

## Diskussion

### Publikation 1. Entwicklungen nach Einführung der MELD-Allokation [20]

In dieser Arbeit wurden erstmalig langfristige Auswirkungen der Einführung der MELD-basierten Leberallokation an einem deutschen Transplantationszentrum untersucht. Es wurde gezeigt, dass der präoperative MELD-Score seit der Allokationsänderung stetig ansteigt. Zwar existiert kein deutsches Lebertransplantationsregister, aber in der Auswertung von Sekundärdaten konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Transplantierten mit einem besonders hohen MELD-Score nicht nur an der Charité, sondern in ganz Deutschland angestiegen ist und dieser Anteil im Vergleich zu den anderen Ländern des Eurotransplantverbundes deutlich höher liegt.[20] Auch in anderen Ländern, die den MELD-Score zur Leberallokation eingeführt haben, stieg dieser im Laufe der Jahre an, z.B. in den USA.[25] Im Folgenden sollen die USA als Land mit einem großen Lebertransplantationsprogramm sowie einem prospektiven Lebertransplantationsregister daher als Vergleich dienen.

Diese Studie liefert die ersten langfristigen Ergebnisse zu den Auswirkungen der MELD-Einführung auf das Überleben nach Transplantation in Deutschland. Bisher lagen für Deutschland lediglich einige initiale Auswertungen vor, welche uneinheitliche Ergebnisse präsentieren.[11, 12] So berichten Weismüller et al. von einer signifikanten Reduktion des 3-Monats-Patient\*innenüberlebens nach Lebertransplantation, während es in einer Analyse von Benckert et al. unverändert blieb. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich nun eine eindeutige Verschlechterung des Patient\*innenüberlebens im Verlauf der Jahre. Interessanterweise trat in den USA trotz eines vergleichbaren Anstiegs des MELD-Scores kein solcher Effekt auf. Im Gegenteil, das Patient\*innenüberleben verbesserte sich dort sogar in den Jahren nach Implementation der MELD-Allokation.[10, 25] Das Ziel einer Senkung der Wartelistenmortalität ist in Deutschland bei deutlicher Veränderung der Leistungsgewohnheiten der Transplantationszentren nur eingeschränkt zu evaluieren. Die präsentierten Daten zeigen jedoch keine Hinweise auf eine Verbesserung der Wartelistenmortalität, sodass das Erreichen dieses Zieles mindestens als fraglich gelten muss. In anderen Ländern wie den USA, aber auch der Schweiz konnte hingegen eine Reduktion der Wartelistenmortalität erreicht werden.[10, 26, 27] Insgesamt zeigen sich somit deutliche Unterschiede der Auswirkungen der MELD-Einführung zwischen Deutschland und den USA.

Einen Einflussfaktor, der dies größtenteils erklären kann, stellen die starken Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an postmortalen Organspenden dar. Während diese in Deutschland 2018 bei 9.7 pro Millionen Einwohner\*innen lagen, liegen die Spenderzahlen in den USA etwa dreimal so hoch (2018 32.8 pro Millionen Einwohner\*innen).[28, 29] Die Knappheit der Organe führt zu der verhängnisvollen Situation, dass letztendlich nur schwerstkranke Patient\*innen eine reale Chance auf ein Organ haben, mit dem von uns aufgezeigten deutlich schlechteren Ergebnissen.[20] Hingegen könnten dieselben Patient\*innen bei einer Verfügbarkeit von mehr Organen

zu einem früheren Zeitpunkt ihrer Erkrankung sowie niedrigerem MELD-Score mit besserem Outcome transplantiert werden. Die Knappheit bewirkt außerdem eine gesteigerte Akzeptanz marginaler Organe [20], die mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sind [30] und unter Umständen eine frühe Re-Transplantation bedingen. Hierdurch verstärkt sich der Bedarf „guter“ Organe weiter. Folglich warten andere Patient\*innen zu lange auf ein geeignetes Organ und versterben auf der Warteliste. Als Gegenmaßnahmen zu den beschriebenen Entwicklungen werden Transplantationszentren in den letzten Jahren vermehrt durch Qualitätskontrollen (in Deutschland durch das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) dazu angehalten, ihre Überlebensraten nach Transplantation zu verbessern. Als mögliche Konsequenz dessen werden kritisch kranke Patient\*innen entweder gar nicht mehr gelistet oder von der Warteliste abgemeldet. Um diese Effekte und auch die Wartelistenmortalität miteinzubeziehen, wäre in einer weiterführenden Studie eine „intent to treat“ Analyse zielführender, in welcher der Zeitpunkt der Indikation zur Transplantation als Tag 0 der Überlebensanalysen gewählt wird und nicht der Tag der Transplantation. Eine solche würde dann auch die veränderten Leistungsgewohnheiten der deutschen Transplantationszentren berücksichtigen und somit eine valide Aussage über Wartelistenmortalität, Transplantationschance und Gesamtüberleben zulassen.

Letztendlich ist in einem Land mit niedrigen Organspenden, wie es Deutschland darstellt, eine gesonderte ethische Diskussion unumgänglich, da sehr wohl auch kritische Patient\*innen unter Umständen auf individueller Ebene von einer Transplantation profitieren, wenn auch die Erfolgsaussichten im Vergleich niedriger sind. Dabei wäre es hilfreich, verlässlichere Parameter als die vorhandenen zur Prädiktion des Outcomes zur Verfügung zu haben, wie zum Beispiel der in dieser Arbeit vorgestellte Hospitalisierungsstatus.

Zusammenfassend hatte die Einführung einer vorwiegend auf Dringlichkeit beruhenden Allokation in einem System mit geringen Organspenden negative Auswirkungen auf das Patient\*innenüberleben nach Organtransplantation. Daher scheint eine Veränderung der Vergaberegeln unter Berücksichtigung der Erfolgsaussichten sinnvoll.

## **Publikation 2. Pleurale Komplikationen [21]**

Das Auftreten von Komplikationen ist nach einem solch großen operativen Eingriff, wie ihn die Lebertransplantation darstellt, keine Seltenheit. Insgesamt sind über 70% aller Transplantierten betroffen, wobei infektiöse sowie pulmonale Komplikationen zu den häufigsten zählen.[13, 14, 31] Ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten von pulmonalen Komplikationen ist dabei ein hoher MELD-Score.[32] In der hier untersuchten Kohorte zeigte sich eine hohe Inzidenz von Pleuraergüssen, welche mittels einer Drainage versorgt werden mussten.[21] Die klinische Relevanz liegt dabei besonders in der Vermeidung von Atelektasen [33] und folgend von Pneumonien [34]. Zusätzlich führen Pleuradrainagen zu einer Verbesserung der Oxygenierung.[35] Dass sich, wie im ersten Abschnitt beschrieben, der gesundheitliche Zustand der Patient\*innen vor der

Transplantation durch die MELD-Einführung verschlechtert hat, wirkte sich dabei nicht nur auf das Überleben, sondern auch auf die Häufigkeit postoperativer Komplikationen aus: Im Vergleich zu anderen Studien zeigte sich in unserer Kohorte eine besonders hohe Inzidenz an Pleuraergüssen.[32, 36] Entsprechend dem in Publikation 1 beschriebenen Anstieg des MELD-Scores nach der Einführung in Deutschland fand sich in unserer Gruppe im Unterschied zu den anderen Arbeiten ebenso eine höhere Rate an Patient\*innen mit einem hohen MELD-Score.[37, 38] Auch andere Risikofaktoren für pulmonale Komplikationen wie eine hohe Anzahl intraoperativer Transfusionen waren häufiger.[32] Dieses Zusammenspiel führt wahrscheinlich zur hohen Inzidenz im internationalen Vergleich. Das häufige Auftreten von postoperativen Komplikationen, das sich aus der großen Anzahl an Risikofaktoren wie dem hohem MELD-Score ergibt, erklärt wiederum zum Teil die im ersten Teil beschriebenen schlechteren Überlebensraten im internationalen Vergleich. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Anlage einer Pleuradrainage in diesem Kollektiv mit einer Komplikationsrate von 4.6% relativ sicher ist. Da die Komplikationen bei Anlage im Operationssaal signifikant geringer waren, empfiehlt es sich die Prozedur in diesem sicheren Setting durchzuführen, um Komplikationen der Anlage auf der Intensivstation unter weniger optimalen Umständen zu vermeiden. Ein Konzept wäre sogar bei Risikopatient\*innen präemptiv bereits während der Lebertransplantation eine Drainage im OP zu legen. Ein solches Vorgehen könnte neben Komplikationen der Anlage pulmonalen Komplikationen vorbeugen, wie eine Arbeit von Imai et al. zeigt [23], und somit ebenfalls zur Verbesserung des Überlebens beitragen.

### **Publikation 3. Hospitalisierung vor Lebertransplantation [22]**

Ein idealer Outcome-Prädiktor für die Lebertransplantation, der einerseits allgemein verfügbar sowie valide anwendbar ist, wurde bisher nicht beschrieben. Die Idee der dritten Arbeit war daher mit der Hospitalisierung und deren Dauer direkt vor Transplantation einen Surrogatparameter zur Outcome-Vorhersage zu evaluieren. Der Zusammenhang von Hospitalisierung vor Transplantation und Überleben nach Transplantation wurde bis dato nur in wenigen Studien analysiert.[16, 39, 40] In einer großen Analyse des US-amerikanischen Registers (UNOS) beschrieben Bittermann et al. ein reduziertes Überleben sowohl von hospitalisierten Patient\*innen im Vergleich zu nicht-hospitalisierten Patient\*innen als auch von Intensivpatient\*innen im Vergleich zu solchen auf einer Normalstation. Die Unterschiede zwischen hospitalisierten und nicht-hospitalisierten Patient\*innen ließen sich in der aktuellen Kohorte bestätigen, während die Unterschiede innerhalb der hospitalisierten Patient\*innen nicht festgestellt werden konnten.[22] Allerdings waren die Anteile aller hospitalisierten Patient\*innen (USA 24.6%, Berlin 35.5%) sowie derer auf einer Intensivstation (USA 8.1%, Berlin 21.1%) in der amerikanischen Kohorte deutlich niedriger.[39]

Im Unterschied zu den bereits bekannten Studien wurde erstmalig nicht nur der Hospitalisierungsstatus zum Zeitpunkt der Allokation analysiert. Sondern es wurde zusätzlich ausgewertet, ob die Gruppenzuteilung mittels dieses Stichpunktes ausreicht. Dabei zeigten sich keine Unterschiede

im Langzeitüberleben für Patient\*innen, die sich zum Zeitpunkt der Organallokation zu Hause befanden, aber kürzlich aus dem Krankenhaus entlassen worden waren, im Vergleich zu solchen, die keinen kürzlichen Krankenhausaufenthalt aufwiesen. Auch zwischen Patient\*innen auf Normalstation mit oder ohne vorangehenden Aufenthalt auf einer Intensivstation konnten keine Unterschiede gefunden werden. Somit konnte gezeigt werden, dass die Einteilung entsprechend des Aufenthaltsortes direkt vor der Transplantation ausreicht. Außerdem hat keine der bisherigen Studien die Länge der Hospitalisierung vor der Transplantation näher erfasst, welche sich in unserer Arbeit als Risikofaktor für das Überleben nach Transplantation erwies.

Wie eingangs erläutert, konnte sich keiner der bisher entwickelten Vorhersagescores für das Überleben nach Lebertransplantation etablieren, obwohl die Berücksichtigung der Erfolgsaussicht auch im Transplantationsgesetz gefordert wird. Neuere Konzepte versuchen die Entwicklung komplexer Scores zu vermeiden und den generellen Gesundheitsstatus, abgebildet z.B. durch Frailty-Tests oder Sarkopenie, als Prädiktoren zu nutzen.[41, 42] Allerdings kann sich der gesundheitliche Status von Kandidat\*innen auf der Warteliste rasch verändern und eine kontinuierliche Aktualisierung dieser Angaben erscheint schwierig. Im Unterschied hierzu kann der Hospitalisierungsstatus vor der Transplantation als leicht verfügbarer Surrogatparameter für den gesamten gesundheitlichen Status der Patient\*innen angesehen werden. Dieser stellt dabei einen validen Prädiktor für das Überleben nach Transplantation dar, welcher zudem leicht in andere Systeme integriert werden könnte. Durch die Modifikation der Organvergabe mittels solcher zusätzlicher ergebnisbasierte Kriterien könnte das Überleben nach Transplantation verbessert sowie die Häufigkeit postoperativer Komplikationen gesenkt werden.

### **Zusammenfassung**

Im Hinblick auf die eingangs formulierten Fragestellungen lässt sich Folgendes festhalten:

1. Die Einführung der dringlichkeitsbasierten MELD-Allokation ging mit einem Anstieg des MELD-Scores einher, was bedeutet, dass die Patient\*innen zum Zeitpunkt der Organtransplantation zunehmend kränker sind. Gleichzeitig konnte eine Verschlechterung des Überlebens nach Transplantation beobachtet werden, wobei die Wartelistenmortalität nicht wie erhofft gesenkt werden konnte. Im Kontext geringer Organspenden erscheint eine vorwiegend dringlichkeitsbasierte Allokation daher eher nachteilig.
2. Als Folge der steigenden MELD-Werte stellen Pleuraergüsse mit über 60% der Transplantierten eine sehr häufige Komplikation dar, von denen Patient\*innen mit einem hohen MELD-Score besonders häufig betroffen sind. Die Behandlung mittels Drainage ist insgesamt sicher; jedoch treten bei Anlage auf der Intensivstation im Vergleich zur Anlage im Operationssaal vermehrt Komplikationen auf, sodass die Anlage im OP sinnvoll erscheint.
3. Die Transplantation von „kränkeren“ Patient\*innen – abgebildet durch die Hospitalisierung vor Lebertransplantation – beeinflusst das Überleben nach Transplantation negativ. Gleichzeitig lässt

sich die Länge der Hospitalisierung vor Transplantation als Prädiktor für das Überleben nutzen, da sie den gesamten gesundheitlichen Status der Patient\*innen widerspiegelt. Dies könnte Teil eines sowohl auf Dringlichkeit als auch auf Erfolgsaussicht basierten Allokationsalgorithmus sein.

### **Limitationen und Fazit**

Für die Ergebnisse aller drei Arbeiten ist anzumerken, dass es sich um die Analyse retrospektiv erhobener Daten handelt. Kausale Zusammenhänge können also lediglich vermutet, jedoch nicht endgültig bewiesen werden. Weiterhin basieren diese Arbeiten überwiegend auf den Auswertungen eines einzelnen Transplantationszentrums, sodass die Übertragbarkeit gerade auf andere Ländern mit höheren Zahlen an Organspenden und im Kontext anderer Gesundheitssysteme limitiert ist. Jedoch können die Ergebnisse für andere Länder mit gleichfalls niedrigen Organspenderraten wichtige Hinweise auf mögliche Entwicklungen bieten. Die Analyse der Sekundärdaten hat außerdem gezeigt, dass zumindest in Bezug auf die MELD-Entwicklung eine Vergleichbarkeit zu anderen deutschen Transplantationszentren gewährleistet ist. Ungeachtet dessen ist der Aufbau eines deutschen Transplantationsregisters, wie er 2016 beschlossen wurde [3], sehr zu begrüßen. So können in Zukunft hoffentlich aussagekräftigere Analysen durchgeführt werden.

Bezüglich der Pleuradrainagenanlage nach Transplantation muss einschränkend erwähnt werden, dass bis dato keine international anerkannten Leitlinien mit konkreten Kriterien zur Indikation einer Pleuradrainage vorliegen, sodass die Indikation nicht auf Basis eines festen Protokolls gestellt wurde, sondern die Entscheidung individuell durch die behandelnden Transplantations- und Intensivmediziner\*innen getroffen werden musste. Bei der Analyse des Hospitalisierungsstatus sollte beachtet werden, dass Krankenhausaufenthalte an externen Kliniken nicht vollkommen ausgeschlossen werden konnten. Außerdem unterliegt die Entscheidung für eine stationäre Krankenhausaufnahme oder die Aufnahme auf eine Intensivstation keinen definierten Kriterien, sondern kann im Einzelfall variieren. In Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse könnten besonders Unterschiede zwischen Gesundheitssystemen eine Rolle spielen. Jedoch weisen die gezeigten Daten in eine ähnliche Richtung wie andere bereits veröffentlichte Studien.

Zusammenfassend hat die Einführung der hauptsächlich auf Dringlichkeit basierten MELD-Allokation in einem Land mit wenigen Organspenden bewirkt, dass die Patient\*innen zum Zeitpunkt der Lebertransplantation bereits deutlich kränker sind (abgebildet durch den MELD-Score und die Hospitalisierung vor der Transplantation), vielfach Komplikationen auftreten und sich folglich das Langzeitüberleben verschlechtert hat. Die Erweiterung der bestehenden Allokationsregeln um eine zusätzliche ergebnisbasierte Komponente, wie die Berücksichtigung des Hospitalisierungsstatus vor der Transplantation, scheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, um das Überleben zu verbessern und die Häufigkeit von Komplikationen zu senken, Spenderorgane also bestmöglich zu nutzen.

## Literaturverzeichnis

1. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019. Frankfurt am Main, Deutschland: Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2020.
2. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, Merion RM. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant.* 2009;9(4 Pt 2):970-81.
3. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben, (05.11.1997, 2020).
4. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
5. Freeman RB, Jr., Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2000;6(5):543-52.
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.
7. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-71.
8. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl.* 2016;22(8):1136-42.
9. Schulte K, Borzikowsky C, Rahmel A, Kolibay F, Polze N, Frankel P, Mikle S, Alders B, Kunzendorf U, Feldkamp T. Decline in Organ Donation in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(27-28):463-8.
10. Freeman RB, Wiesner RH, 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 Transpl.* 2004;10(1):7-15.
11. Weismuller TJ, Negm A, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transpl Int.* 2009;22(10):970-8.
12. Benckert C, Quante M, Thelen A, Bartels M, Laudi S, Berg T, Kaisers U, Jonas S. Impact of the MELD allocation after its implementation in liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7-8):941-8.
13. Parikh A, Washburn KW, Matsuoka L, Pandit U, Kim JE, Almeda J, Mora-Esteves C, Half G, Genyk Y, Holland B, Wilson DJ, Sher L, Koneru B. A multicenter study of 30 days complications after deceased donor liver transplantation in the model for end-stage liver disease score era. *Liver Transpl.* 2015;21(9):1160-8.
14. Bhutiani N, Jones CM, Cannon RM, Wei D, Goldstein L, Roy S, Phillips P, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG, 2nd. Assessing relative cost of complications following orthotopic liver transplant. *Clin Transplant.* 2018;32(4):e13209.
15. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6(4):783-90.
16. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, Guarrera JV, Brown RS, Jr., Emond JC. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2537-46.
17. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mülhaupt B, Geier A, Clavien PA. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745-53; discussion 53.
18. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.* 2009;9(2):318-26.
19. Mangus RS. Liver-Intestine/Multivisceral Perspective: Indications, Patient Selection, and Allocation Policy. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;14(4):142-5.
20. Ritschl PV, Wiering L, Dziodzio T, Jara M, Kruppa J, Schoeneberg U, Raschzok N, Butz F, Globke B, Seika P, Maurer M, Biebl M, Schoning W, Schmelzle M, Sauer IM, Tacke F, Ollinger R, Pratschke J. The Effects of MELD-Based Liver Allocation on Patient Survival and Waiting List Mortality in a Country with a Low Donation Rate. *J Clin Med.* 2020;9(6).
21. Wiering L, Sponholz F, Brandl A, Dziodzio T, Jara M, Dargie R, Eurich D, Schmelzle M, Sauer IM, Aigner F, Kotsch K, Pratschke J, Ollinger R, Ritschl PV. Perioperative Pleural Drainage in Liver Transplantation: A Retrospective Analysis from a High-Volume Liver Transplant Center. *Ann Transplant.* 2020;25:e918456.
22. Wiering L, Ollinger R, Kruppa J, Schoeneberg U, Dziodzio T, Jara M, Biebl M, Dargie R, Raschzok N, Schoning W, Eurich D, Schmelzle M, Sauer IM, Pratschke J, Ritschl PV. Hospitalization Before Liver

- Transplantation Predicts Posttransplant Patient Survival: A Propensity Score-Matched Analysis. *Liver Transpl.* 2020;26(5):628-39.
23. Imai D, Ikegami T, Toshima T, Yoshizumi T, Yamashita Y, Ninomiya M, Harimoto N, Itoh S, Uchiyama H, Shirabe K, Maehara Y. Preemptive thoracic drainage to eradicate postoperative pulmonary complications after living donor liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2014;219(6):1134-42 e2.
24. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat.* 2011;10(2):150-61.
25. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, Holt C, Harlander-Locke M, Hong JC, Rana AR, Venick R, McDiarmid SV, Goldstein LI, Durazo F, Saab S, Han S, Xia V, Hiatt JR, Busuttil RW. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg.* 2013;258(3):409-21.
26. Austin MT, Poulouse BK, Ray WA, Arbogast PG, Feurer ID, Pinson CW. Model for end-stage liver disease: did the new liver allocation policy affect waiting list mortality? *Arch Surg.* 2007;142(11):1079-85.
27. Dutkowski P, Oberkofler CE, Bechir M, Mullhaupt B, Geier A, Raptis DA, Clavien PA. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl.* 2011;17(6):674-84.
28. Israni AK, Zaun D, Hadley N, Rosendale JD, Schaffhausen C, McKinney W, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Deceased Organ Donation. *Am J Transplant.* 2020;20 Suppl s1:509-41.
29. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018. Frankfurt am Main, Deutschland: Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2019.
30. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70(4):745-58.
31. McElroy LM, Daud A, Davis AE, Lapin B, Baker T, Abecassis MM, Levitsky J, Holl JL, Ladner DP. A meta-analysis of complications following deceased donor liver transplant. *Am J Surg.* 2014;208(4):605-18.
32. Lin YH, Cai ZS, Jiang Y, Lu LZ, Zhang XJ, Cai QC. Perioperative risk factors for pulmonary complications after liver transplantation. *J Int Med Res.* 2010;38(5):1845-55.
33. Golfieri R, Giampalma E, Morselli Labate AM, d'Arienzo P, Jovine E, Grazi GL, Mazziotti A, Maffei M, Muzzi C, Tancioni S, Sama C, Cavallari A, Gavelli G. Pulmonary complications of liver transplantation: radiological appearance and statistical evaluation of risk factors in 300 cases. *Eur Radiol.* 2000;10(7):1169-83.
34. van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, De Jaegere A, van Iwaarden F, Noorduyt LA, Kok JH, Haitzma JJ, Lachmann B. Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):1046-53.
35. Razazi K, Thille AW, Carteaux G, Beji O, Brun-Buisson C, Brochard L, Mekontso Dessap A. Effects of pleural effusion drainage on oxygenation, respiratory mechanics, and hemodynamics in mechanically ventilated patients. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(7):1018-24.
36. Hong SK, Hwang S, Lee SG, Lee LS, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY. Pulmonary complications following adult liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(9):2979-81.
37. Aydin C, Otan E, Akbulut S, Karakas S, Kayaalp C, Karagul S, Colak C, Gonultas F, Yilmaz S. Postoperative Pulmonary Complications After Liver Transplantation: Assessment of Risk Factors for Mortality. *Transplant Proc.* 2015;47(5):1488-94.
38. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Honore I, Guignard B, Vibert E, Ichai P, Antoun F, Saliba F, Samuel D. Pulmonary complications after elective liver transplantation-incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation.* 2012;94(5):532-8.
39. Bittermann T, Makar G, Goldberg DS. Early post-transplant survival: Interaction of MELD score and hospitalization status. *J Hepatol.* 2015;63(3):601-8.
40. Sibulesky L, Heckman MG, Taner CB, Canabal JM, Diehl NN, Perry DK, Willingham DL, Pungpapong S, Rosser BG, Kramer DJ, Nguyen JH. Outcomes following liver transplantation in intensive care unit patients. *World J Hepatol.* 2013;5(1):26-32.
41. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, Holcombe SA, Wang SC, Segev DL, Sonnenday CJ. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010;211(2):271-8.
42. Fozouni L, Mohamad Y, Lebsack A, Freise C, Stock P, Lai JC. Frailty Is Associated With Increased Rates of Acute Cellular Rejection Within 3 Months After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020;26(3):390-6.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Leke Wiering, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Auswirkungen der MELD-basierten Leberallokation auf präoperative Hospitalisierung, postoperative Komplikationen und Überleben nach Lebertransplantation** 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/innen 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/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Leke Wiering hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

Ritschl PV, **Wiering L**, Dziodzio T, Jara M, Kruppa J, Schoeneberg U, Raschzok N, Butz F, Globke B, Maurer M, Biebl M, Schöning W, Schmezle M, Sauer IM, Tacke F, Öllinger R, Pratschke J

**MELD based liver allocation deteriorates patient survival without improving waiting list mortality in a country with low donation rate.**

Journal of Clinical Medicine, 2020

Beitrag im Einzelnen: Erhebung aller Daten aus den elektronischen Datenbanken der Charité (v.a. SAP sowie ergänzend Proton) und Eurotransplant, diese umfassen insbesondere demographische Daten der Organempfänger, Überlebensdaten, Daten zur Transplantation und Daten zu Organspendern; weiterhin Erfassung von Sekundärdaten von Eurotransplant sowie der Deutschen Stiftung Organtransplantation); Durchführung der kompletten statistischen Auswertung mittels SPSS (deskriptive Statistik, Überlebenszeitanalyse); Erstellung aller Graphen und Tabellen; Erstellung des Manuskriptes sowie Überarbeitung nach internem Review gemeinsam mit P. Ritschl; Überarbeitung des Manuskriptes nach Peer-Review.

### Publikation 2:

**Wiering L**, Sponholz F, Brandl A, Dziodzio T, Jara M, Dargie R, Eurich D, Schmelzle M, Sauer IM, Aigner F, Kotsch K, Pratschke J, Öllinger R, Ritschl PV

**Perioperative Pleural Drainage in Liver Transplantation: A Retrospective Analysis from a High-Volume Liver Transplant Center.**

Annals of Transplantation, 2020

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Organempfänger-spezifischen Daten (demographische Daten, Daten zur Transplantation) aus den elektronischen Datenbanken der Charité (v.a. SAP sowie ergänzend Proton) mit Ausnahme der Daten zu Pleuraergüssen und –drainagen (durchgeführt durch F. Sponholz) sowie Erhebung der Daten zu Organspendern aus der Datenbank von Eurotransplant; Durchführung der kompletten statistischen Auswertung mittels SPSS (deskriptive Statistik, univariate sowie multivariate Regressionsanalyse); Erstellung aller Graphen und Tabellen; Erstellung des Manuskriptes sowie Überarbeitung nach internem Review; Überarbeitung des Manuskriptes nach Peer-Review.

### Publikation 3:

**Wiering L\***, Öllinger R\*, Kruppa J, Schoeneberg U, Dziodzio T, Jara M, Biebl M, Dargie R, Raschzok N, Schöning W, Eurich D, Schmezle M, Sauer IM, Pratschke J, Ritschl PV

**Hospitalization before liver transplantation predicts post-transplant patient survival – a propensity-score matched analysis.**

Liver Transplantation, 2020

*\*zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen*

Beitrag im Einzelnen: Konzeption der Studie (Auswertung der Hospitalisierung als Risikofaktor für das Überleben nach Lebertransplantation); Erhebung aller Daten aus den elektronischen Datenbanken der Charité (v.a. SAP sowie ergänzend Proton) und Eurotransplant, diese umfassen insbesondere Hospitalisierung vor und nach Lebertransplantation, demographische Daten der Organempfänger, Überlebensdaten und Daten zu Organspendern; Durchführung der kompletten statistischen Auswertung mittels SPSS sowie R (deskriptive Statistik, Überlebenszeitanalyse, univariate sowie multivariate Cox-Regression, Propensity Score Matching); Erstellung aller Graphen

und Tabellen; Erstellung des Manuskriptes sowie Überarbeitung nach internem Review; Einreichung des Manuskriptes; Überarbeitung des Manuskriptes nach Peer-Review; Korrespondenz mit den Editoren.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## Ausgewählte Publikationen

### Publikation 1

MELD based liver allocation deteriorates patient survival without improving waiting list mortality in a country with low donation rate

Ritschl PV, **Wiering L**, Dziodzio T, Jara M, Kruppa J, Schoeneberg U, Raschok N, Butz F, Globke B, Maurer M, Biebl M, Schöning W, Schmezle M, Sauer IM, Tacke F, Öllinger R, Pratschke J

Journal of Clinical Medicine 2020

DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9061929>

## **Publikation 2**

Perioperative Pleural Drainage in Liver Transplantation: A Retrospective Analysis from a High-Volume Liver Transplant Center.

**Wiering L**, Sponholz F, Brandl A, Dziodzio T, Jara M, Dargie R, Eurich D, Schmelzle M, Sauer IM, Aigner F, Kotsch K, Pratschke J, Öllinger R, Ritschl PV

Annals of Transplantation 2020

DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.918456>

### **Publikation 3**

Hospitalization before liver transplantation predicts post-transplant patient survival – a propensity-score matched analysis.

**Wiering L\***, Öllinger R\*, Kruppa J, Schoeneberg U, Dziódzio T, Jara M, Biebl M, Dargie R, Raschzok N, Schöning W, Eurich D, Schmelzle M, Sauer IM, Pratschke J, Ritschl PV

\*zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen

Liver Transplantation 2020

DOI: <https://doi.org/10.1002/lt.25748>

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

### **MELD based liver allocation deteriorates patient survival without improving waiting list mortality in a country with low donation rate**

Ritschl PV, Wiering L, Dziodzio T, Jara M, Kruppa J, Schoeneberg U, Raschzok N, Butz F, Globke B, Maurer M, Biebl M, Schöning W, Schmezzle M, Sauer IM, Tacke F, Öllinger R, Pratschke J

Journal of Clinical Medicine 2020

*Journal Impact Factor (2019) 3.303*

### **Increased Cell-Free DNA Plasma Concentration Following Liver Transplantation Is Linked to Portal Hepatitis and Inferior Survival**

Krenzien F, Katou S, Papa A, Sinn B, Benzing C, Feldbrügge L, Kamali C, Brunnbauer P, Splith K, Lorenz RR, Ritschl P, Wiering L, Öllinger R, ASchöning W, Pratschke J, Schmelzle M

Journal of Clinical Medicine 2020

*Journal Impact Factor (2019) 3.303*

### **Solid Organ Transplantation Programs Facing Lack of Empiric Evidence in the COVID-19 Pandemic: A By-proxy Society Recommendation Consensus Approach**

Ritschl PV, Nevermann N, Wiering L, Wu HH, Morodor P, Brandl A, Hillebrandt K, Tacke F, Friedersdorff F, Schlomm T, Schöning W, Öllinger R, Schmelzle M, Pratschke J

American Journal of Transplantation 2020

*Journal Impact Factor (2019) 7.338*

### **Hospitalization before liver transplantation predicts post-transplant patient survival – a propensity-score matched analysis.**

Wiering L\*, Öllinger R\*, Kruppa J, Schoeneberg U, Dziodzio T, Jara M, Biebl M, Dargie R, Raschzok N, Schöning W, Eurich D, Schmezzle M, Sauer IM, Pratschke J, Ritschl PV

Liver Transplantation 2020

\*zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen

*Journal Impact Factor (2019) 4.570*

### **Perioperative Pleural Drainage in Liver Transplantation: A Retrospective Analysis from a High-Volume Liver Transplant Center.**

Wiering L, Sponholz F, Brandl A, Dziodzio T, Jara M, Dargie R, Eurich D, Schmelzle M, Sauer IM, Aigner F, Kotsch K, Pratschke J, Öllinger R, Ritschl PV

Annals of Transplantation 2020

*Journal Impact Factor (2019) 0.990*

**High donor age for liver transplantation: Tackling organ scarcity in Germany.**

Moosburner S, Ritschl PV, Wiering L, Gassner JMGV, Öllinger R, Pratschke J, Sauer IM,  
Raschzok N

CHIRURG 2019

*Journal Impact Factor (2019) 0.752*

## Danksagung

Von ganzem Herzen danke ich meinem Betreuer, Dr. Paul Ritschl, für die vertrauensvolle und freundschaftliche Zusammenarbeit, welcher mich in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt hat, mich zu eigenen Ideen ermutigt hat sowie mir in jeder Hinsicht mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich hätte mir keinen besseren Betreuer und Mentor wünschen können und freue mich, dass unsere Zusammenarbeit auch nach Beendigung dieser Dissertation weiterbesteht.

Ich danke weiterhin meinen Doktorvater, Prof. Dr. Robert Öllinger, der sich ebenso mit Leidenschaft für unsere wissenschaftlichen Projekte und meine berufliche Zukunft eingesetzt hat und mich stets mit konstruktiver Kritik und Ideen zur Verbesserung der Forschungsarbeiten unterstützt hat.

Für Unterstützung bei emotionalen sowie statistischen Notfällen zu jeder Tages- und Nachtzeit bin ich meinen wunderbaren Mitbewohnern Simon und Matthias sehr dankbar.

Mein Dank gilt meinem Freund Kevin, der mich stets unterstützt und motiviert hat und über die Jahre sehr viele medizinische Gespräche tapfer ertragen hat.

Insbesondere möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester für das großzügige finanzielle Sponsoring, fleißiges Korrekturlesen und vor allem für den unermütlchen positiven Zuspruch und euren Glauben an mich bedanken. Ohne euch wäre ich heute nicht die, die ich bin.